



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ATATÜRK
SANATORYUM EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA
VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GöğüS HASTALIKLARI

**AKCİğER KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ
YANITININ PET-BT'DE HOPKİNS KRİTERLERİ İLE
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Canan Celep

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ATATÜRK
SANATORYUM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI

**AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ
YANITININ PET-BT'DE HOPKİNS KRİTERLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Canan Celep

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayperi Öztürk

Yardımcı Tez Danışmanı

Doç. Dr. Melahat Uzel Şener

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2023



TEŞEKKÜR

Başta eğitime ve bilme verdiği büyük önem ışığında özellikle kadınlara da bu hakları armağan ettiği için ulu önderimiz MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyip, bilgi birikimleri ve hastalara yaklaşımları ile bizlere yol gösteren değerli eğitim sorumlularımız Prof. Dr. Yurdanur ERDOĞAN ve Prof. Dr. Pınar ERGÜN'e,

Kanatları altında çalışmak ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Sanatoryum'daki tüm kıymetli hocalarıma,

Asistanlık dönemime yanlarında başlayıp, bölümümü sevmemi sağlayan, kendilerini örnek aldığım, çok değerli Prof. Dr. Aydın YILMAZ'a, tez danışmanım Doç. Dr. Ayperi ÖZTÜRK'e ve yardımcısı Doç. Dr. Melahat Uzel ŞENER'e,

Tezime sunduğu çok değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Ebru TATCI ve Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, Uz. Dr. Mehmet Ali CAN'a, Doç. Dr. Alp ŞENER'e,

Sanatoryum'u benim için unutulmaz ve özlenecek kılan tüm asistan arkadaşlarıma, bu tezi yazmamda yarattığı motivasyon için Gökçe YANIK DURMAZ'a,

Bugünlere gelmemde her zaman ve en büyük desteğim canım annem, babam, ablama ve kızım Börü'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız...

ANKARA, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ	4
2.2. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİ	4
2.3. AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOMLAR ve BULGULAR.....	7
2.3.1. Primer Tümörle İlişkili Semptomlar ve Bulgular	7
2.3.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar ve Bulgular	8
2.3.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar ve Bulgular	9
2.3.4. Paraneoplastik Semptomlar ve Bulgular	9
2.4. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA	12
2.5. AKCİĞER KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	15
2.5.1. Akciğer Grafisi.....	16
2.5.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi	16
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.5.4. PET-BT.....	18
2.6. AKCİĞER KANSERİNDE TANI ve EVRELEME YÖNTEMLERİ	21
2.6.1. Balgam İnceleme.....	21
2.6.2. Torasentez.....	22
2.6.3. Bronkoskopi.....	22
2.6.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu/ Biyopsisi.....	23
2.6.5. EBUS.....	23
2.6.6. Diğer Torasik Cerrahi Yöntemler	23

2.7. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME	24
2.7.1. T Faktörü	24
2.7.2. N Faktörü.....	24
2.7.3. M Faktörü	24
2.8. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ	28
2.9. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ YANITI.....	31
2.10. AKCİĞER KANSERİNDE İZLEM.....	38
2.11. AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIM	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. HASTA SEÇİMİ	41
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	41
3.3. 18F-FDG PET-BT ÇEKİM PROTOKOLÜ ve GÖRÜNTÜ ANALİZİ.....	43
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
EKLER.....	74
EK 1. TUEK Kararı.....	74
EK 2. Etik Kurul Onayı	75
ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Acquired Immunity Deficiency Syndrome, Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AJCC	: The American Joint Committee on Cancer, Amerikan Ortak Kanser Komitesi
Ark	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ctDNA	: Dolaşan Tümör Deoksiribo Nükleik Asit
DDBT	: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ECS	: Ektopik Cushing Sendromu
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği
EUS	: Endoskopik Ultrason
FDA	: Food and Drug Administration, Gıda ve İlaç İdaresi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HIV	: Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
IARC	: International Agency for Research on Cancer, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu
IASLC	: The International Association for the Study of Lung Cancer, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
İPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
iRECIST	: İmmün RECIST
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NLST	: National Cancer Screening Trial, Ulusal Akciğer Kanseri Taraması
PERCIST	: Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PH	: Progresif Hastalık
PTH-rP	: Parathormon İlişkili Protein
PY	: Parsiyel Yanıt
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar
SH	: Stabil Hastalık
SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
SUV	: “Standardize Uptake Value”
SUVmaks	: “Maksimum Standardize Uptake Value “
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TLG	: Total Lezyon Glikolizi
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TY	: Tam Yanıt
UICC	: The <i>Union for International Cancer Control</i> , Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği
USG	: Ultrasound Görüntüleme
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 DSÖ Torasik Epitelyal Tümörler ve Nöroendokrin Tümörler	13
Tablo 2. TNM Evrelemesine Göre T Faktörü	25
Tablo 3. TNM Evrelemesine Göre N Faktörü	26
Tablo 4. TNM Evrelemesine Göre M Faktörü	26
Tablo 5. 8. TNM Evreleri	27
Tablo 6. Tedavi Yanıt Kriterleri	34
Tablo 7. Baş ve Boyun Tümörlerinde Hopkins Kriterleri	35
Tablo 8. Akciğer Kanserinde Hopkins Kriterleri.....	37
Tablo 9. Histolojik Tipler, Lezyon Yerleşimi, Evreler, Tedavi Türleri	45
Tablo 10. Hopkins Skorları ve Grup Dağılımı	46
Tablo 11. Hopkins Grupları ile Evre İlişkisi	47
Tablo 12. Hopkins Gruplarının Lezyonun SUVmaks'ı ve Boyutu ile İlişkisi	47
Tablo 13. Hopkins Sonrası Tedavisiz İzlem Nedenleri, Hopkins Dağılımları	48
Tablo 14. Tedavi Durumları ile Hopkins Grupları İlişkisi	48
Tablo 15. Tedavi- Progresyon İlişkisi	49
Tablo 16. Takipteki Görüntüleri ve Sonuçları	50
Tablo 17. Hopkins Skorları ve Progresyon Durumları	50
Tablo 18. Hopkins Skorlamasının Mortalite ile İlişkisi	52
Tablo 19. Evrelere ve Hopkins Gruplarına Göre Sağkalım İlişkisi	53
Tablo 20. Evrelere ve Hopkins Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hopkins Skoru Sonrası Tedavi ve 2. Görüntüleme Sonrası Şematik Özet ...	51
Şekil 2. Kaplan Meier ile Hopkins Grup ve Skorlarının Sağkalım İlişkisi.....	52
Şekil 3. Kaplan Meier ile Erken Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi	54
Şekil 4. Kaplan Meier ile Lokal İleri Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi ...	54
Şekil 5. Kaplan Meier ile Metastatik Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi ...	55
Şekil 6. Evrelere Göre Hopkins Grubunun Sağkalım Grafiği.....	55

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri tarama, tanı ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen dünyada kanser ölümlerinde birinci sırada gelmektedir. Çalışmamızla akciğer kanseri hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde rutinde önerilmeyen PET-BT'nin, basit ve kolay uygulanabilen görsel değerlendirme kriterlerinden Hopkins Kriterleri ile değerlendirilmesinin hastaların sağkalımı üzerine etkisini incelemeyi, böylece tedavi yanıt değerlendirmede ve takip protokollerini şekillendirmede kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif planlanmıştır. 2018-2020 yıllarında hastanemizde akciğer kanserli tanısı alıp, birinci aşama tedavisi biten hastalardan 6 ay içinde hastanemizde PET-BT görüntüsü çekilen ve takipte ortalama 3 ay içinde 2. kontrol görüntüsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tedavi öncesi evrelenip, aldıkları tedavinin türü, tedavi bitim tarihleri kaydedildi. Tedavi sonrası PET-BT görüntüleri Hopkins skoru ile skorlanıp 1, 2, 3 ise negatif gruba, 4, 5 ise pozitif gruba dahil edildi. Skorlama sonrası hastaların tedavi alıp almadığı, tedavi almama nedenleri ve 2. görüntülemenin çeşidi ve progresyon durumu değerlendirildi. Hastalar Hopkins skorlarına ve evrelerine göre 2 yıllık sağkalım açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma toplam 216 hastayla gerçekleştirildi. Hastaların %85.6'sı (n=185) erkekti. Genel yaş ortalaması 60±9'du. Hastaların %34.3'ü (n=74) skuamöz hücreli karsinom, %32.9'u (n=71) adenokarsinom, %22.7'si (n=49) KHAK, %10.2'si (n=22) KHDAK, NOS tipindeydi. Hastaların %8.3'ü (n=18) Evre I, %15.3'ü (n=33) Evre II, %34.7'si (n=75) Evre III, %41.7'si (n=90) Evre IV idi. Tedavi bitimi ile kontrol PET-BT arası interval 95±62 gündü. Kontrolde istenen PET-BT'lerin %42'si progresyon şüphesiyle istenmişti. Hastaların %36.1'i (n=78) Hopkins negatif, %63.9'u (n=138) Hopkins pozitif. Hastaların %22.7'sinde (n=49) yeni metastaz saptandı. Hastaların lezyon boyutu, evreleriyle Hopkins skorları arasında istatistiksel bir anlam saptandı (p<0.05). Histolojik tip, progresyon şüphesiyle istenip istenmemesi, primer lezyonun SUVmaks'ı ile istatistiksel bir ilişki

kurulamadı. Hopkins + grupta tedavi almayan %42 (n=58)'lik grubun %34.5'i progrese olurken %65'inde progresyon izlenmedi. Hastalardan %41.7'si (n=90) 2 yılı sağ tamamlayabildi. Hastaların Hopkins skorları ve sağkalımları arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ortalama sağkalım süresi 482 ± 16 gündü. Erken evre, lokal ileri evre, metastatik hastalık gruplarında sağkalımla istatistiksel ilişki saptandı ($p=0.030$, $p=0.001$, $p=0.008$). Sağkalımlar 600 ± 29 , 507 ± 25 , 394 ± 27 gün bulundu.

Sonuç: Akciğer kanserinin tedavi yanıtının PET-BT'de Hopkins kriterleri ile değerlendirilmesi, kolay, hızlı, güvenilir bir yöntemdir. Sağkalımı öngördüğü için Hopkins pozitif hastaların daha yakından takip edilmesi potansiyel kurtarılabılır hastaların tedavisini yeniden şekillendirebilir.

Anahtar Kelimeler: Hopkins Kriterleri, Sağkalım, Akciğer Kanseri



ABSTRACT

Aim: Lung cancer ranks first in cancer deaths in the world despite advances in screening, diagnosis and treatment. In our study, we aimed to investigate the effect of evaluating PET-CT, which is not routinely recommended in the evaluation of treatment response in lung cancer patients, with Hopkins Criteria, one of the simple and easily applicable visual evaluation criteria, on the survival of patients, thus investigating its usability in evaluating treatment response and shaping follow-up protocols.

Materials and Methods: Our study was planned retrospectively. Patients who were diagnosed with lung cancer in our hospital in 2018-2020 and whose first-stage treatment was completed, whose PET-CT image was taken in our hospital within 6 months and who had a second control image within an average of 3 months in the follow-up, were included in the study. The patients were staged before the treatment, the type of treatment they received and the end date of the treatment were recorded. Post-treatment PET-CT images were scored with the Hopkins score, and 1, 2, 3 were included in the negative group and 4, 5 in the positive group. After scoring, whether the patients received treatment, the reasons for not receiving treatment, the type of second imaging and the progression status were evaluated. Patients were evaluated for 2-year survival according to Hopkins scores and stages.

Results: The study was conducted with a total of 216 patients. 85.6% (n=185) of the patients were male. The overall mean age was 60 ± 9 . Of the patients, 34.3% (n=74) were squamous cell carcinoma, 32.9% (n=71) adenocarcinoma, 22.7% (n=49) SCLC, 10.2% (n=22) NSCLC, NOS type. 8.3% (n=18) of the patients were Stage I, 15.3% (n=33) were Stage II, 34.7% (n=75) were Stage III, 41.7% (n=90) were Stage IV. The interval between the end of the treatment and the control PET-CT was 95 ± 62 days. 42% of the PET-CTs requested in the control were requested with the suspicion of progression. 36.1% (n=78) of the patients were Hopkins negative and 63.9% (n=138) Hopkins positive. New metastases were detected in 22.7% (n=49) of the patients. A statistical significance was found between the lesion

size and stage of the patients and their Hopkins scores ($p<0.05$). Histological type, whether it was requested with suspicion of progression, SUVmax of the primary lesion could not establish a statistical relationship with Hopkins scores. In the Hopkins + group, while 34.5% of the 42% ($n=58$) group that did not receive treatment progressed, 65% did not progress. 41.7% ($n=90$) of the patients survived 2 years. The relationship between Hopkins scores and survival of the patients was statistically significant ($p<0.001$). The mean survival time was 482 ± 16 days. A statistical correlation was found with survival in early stage, locally advanced stage, and metastatic disease groups ($p=0.030$, $p=0.001$, $p=0.008$). Survival was found to be 600 ± 29 , 507 ± 25 , 394 ± 27 days.

Conclusion: Evaluation of the treatment response of lung cancer with Hopkins criteria in PET-CT is an easy, fast and reliable method. Closer follow-up of Hopkins-positive patients could reshape the treatment of potentially salvageable patients as it predicts survival

Keywords: Hopkins Criteria, Survival, Lung Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada ölümcül kanser nedenleri içinde en yaygın neden olup, her yıl 1.6 milyon insanı öldüren, kansere bağlı ölümlerin %19.4'den sorumlu olan kanser türüdür. Akciğer kanseri diğer organlara yayılırsa beş yıllık sağkalım %13 civarındır (1). Akciğer kanserinin %80-85'i küçük hücreli dışı (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom) akciğer kanseri, %10-15'i küçük hücreli akciğer kanseri ve kalan kısmı karsinoid tümörler ve diğer akciğer kanserleridir (2). Dünya genelinde yıllık yeni kanser vakalarının %12'si akciğer kanseri olup, Türkiye'de de kanser türleri içinde %17.3 prevalans ve kanserden ölüm nedenlerinde %23.9 ile ilk sırada yer almaktadır (3). Birleşik Devletler'de diğer kanser türlerinde sağkalımdaki gelişmeler azımsanmayacak boyutlarda olsa da akciğer kanseri tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımlarında küçük gelişmeler kaydedilmiştir. Bunun temel sebebi hastalara sağkalımın yüz güldürücü oranlarda olmadığı geç evrede tanı konmasıdır (4). Akciğer kanseri şüphesinde hastalara toraks ve üst abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Hastaların yaklaşık %50'si toraks dışı metastazlarla kendini gösterir, bu hastalarda biyopsi örneğinin en güvenli, ulaşılabilir yerden olması önerilmektedir. Bununla birlikte BT görüntülemesi ile hastalığın intratorasik olduğu gösterilirse tanı algoritması kompleksleşmektedir. Genelde mediastinal lenf nodu evrelemesinden önce primer lezyondan bronkoskopi veya BT rehberliğinde biyopsi alınır (5). BT, hastalığın derecesi üzerine mükemmel morfolojik bilgi sağlamakla birlikte organlardaki veya lenf nodlarındaki lezyonların benign ve malign ayrımını yapmadaki yeterliliği sınırlıdır. Tüm vücut F 18 florodeoksiglukoz ([¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose) pozitron emisyon tomografi (PET) mediastinal lenf nodu metastazları ve ekstratorasik metastazları daha yüksek oranda saptar. Bununla birlikte F 18 kaslar ve inflamatuvar süreçlerde de tutulur. PET'e BT entegre edilmesi yani PET-BT; hastalığın derecesinin belirlenmesi, göğüs duvarı infiltrasyonu ve mediastinal invazyonun tanısında tek başına PET'den ve tek başına BT'den üstündür (6).

Tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sisteminin 8. edisyonu güncel akciğer kanseri evrelemesinde standart metoddur. TNM evrelemesi tüm histolojik alt tiplerde

kullanılır (7). Hastaların tedavi prensipleri sağkalımını arttıracak, tümör progresyonunu kontrol edecek, yaşam kalitesini artıracak şekilde cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), hedefe yönelik moleküler terapi veya kombinasyonları ile multidisipliner değerlendirme sonucu belirlenir (8). Sitotoksik KT veya RT gibi klasik kansere karşı tedavi yaklaşımlarının yanıtları BT görüntülemesinde ‘Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri’ (RECIST) 1.1 ile tümör boyutlarındaki azalmayı değerlendirerek yapılabilir. RECIST’de tanımlanan tek boyutlu değerlendirme yerine 2009’da ‘Solid Tümörlerde 18F-FDG PET/BT dayalı Pozitron Emisyon Tomografi Yanıt Kriterleri (PERCIST) 1.0 tedavi yanıtını değerlendirmek için yayınlanmıştır. PERCIST 1.0, yağsız vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş SUV ölçümleriyle birleştirilmiş fonksiyonel parametrelerle kantitatif değerlendirme yapar. Sitotoksik KT veya tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda PET’e dayalı kriterlerin BT’ye dayalı kriterlere kıyasla daha yüksek sensitivite, spesifite ve doğruluğu olduğu gösterilmiştir (9).

Çok yakın zamanda yeni PET bazlı tedavi yanıtı için görsel Hopkins kriterleri önerilmiştir. Kriterler lenfomada kullanılan Deauville skorlamasında bazı değişiklikler yapılarak üretilmiştir. Mediastinal kan havuzu ve karaciğerin 18F-FDG tutulumu referans alınmıştır. Skor 1; 18F-FDG tutulumu mediastinal kan havuzundan az veya eşitse, skor 2; mediasten kan havuzundan yüksek ama karaciğerden düşükse, skor 3; karaciğerden yüksek fokal olmayan 18F-FDG tutulumu inflamasyon benzeri değişiklikler, skor 4 ve 5 (fokal ve karaciğerden kuvvetli yoğun aktivite); rezidüel tümörü işaret eder (10). Başlangıçta baş boyun tümörlerinin tedavi yanıt değerlendirmesinde kullanılmış, bir çalışmada hastaların takriben %64’ünün tedavisini değiştirecek klinik önemde olduğu gösterilmiştir (11). Tedavi yanıtının doğru ve erken değerlendirilmesinin hastaların %70.8-%86.7’sinde PET-BT’de rezidüel hastalık saptanmasıyla yeni tedavi planı (küratif veya palyatif) başlandığı gösterilmiştir (12).

Biz de çalışmamızda hastanemizde tedavi ve takipleri yapılan akciğer kanseri hastalarının tedavi yanıtlarının PET-BT’de Hopkins kriterleri ile

değerlendirilmesinin sağkalımla ilişkisi olup olmadığını araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, yüz yıl önce nadir bir hastalıkken 21. yüzyılda dünya genelinde yeni kanser vakalarında ikinci, kanserden ölümlerde birinci sırada gelmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer) (IARC) GLOBOCAN 2020 raporundan alınan verilere göre 2020’de dünya çapında insidans 2.21 milyon (2.18-2.24 milyon), mortalite 1.8 milyondur (1.77-1.83 milyon). Erkekler yıllık 1.44 milyon yeni vaka, 1.19 milyon ölümle kadınlara oranla yaklaşık 3’de 2 çoğunluktadır (2). İnsidans erkeklerde %14.3 ile birinci sırada, kadınlarda %8.4 ile üçüncü sıradadır. Mortalite ise erkeklerde %21.5 ile birinci, kadınlarda %13.7 ile 2. sıradadır (13). Ülkemizde akciğer kanseri %17.3 prevelansla en çok tanı konan kanser türü, %23.9 mortaliteyle kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır (3). GLOBOCAN 2020 raporuna göre ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanser, kadınlarda ise beşinci sıklıkta görülen kanserdir (14). Türkiye tüm dünyada erkek populasyon için en yüksek insidansa sahip ülkedir (13).

Akciğer kanserinin, küresel yaşa göre standardize insidansı 22.4/100,000 iken mortalite oranı 18.0/100,000 saptanmıştır. Küresel yaşa göre standardize insidans erkeklerde 31.5/100,000, kadınlarda yaklaşık yarısı 14.6/100,000 iken mortalite erkeklerde 25.9/100,000, kadınlarda 11.2/100,000’dir. 2022’de Birleşik Devletler’de tahmini 236,740 yeni akciğer ve bronşiyal kanser vakası (117,910 erkek, 118,830 kadın), 130,180 (68,820 erkek, 61,360 kadın) ölüm gerçekleşecektir (15).

Akciğer kanserinde ortalama tanı yaşı erkeklerde 70, kadınlarda 71’dir (16).

2.2. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİ

Akciğer kanseri riskini arttırdığı kanıtlanan, henüz kanıtlanmamış olsa da şüphe çeken nedenler bulunmaktadır. Tütün kullanımı; şüphesiz en sık ve en önemli nedendir. Tütün dumanı 4000’den fazla kimyasal, en az 69 resmileşmiş karsinogen ve majör hastalıklarla ilişkili diğer toksik maddeler içerir. Tütün içenlerin takriben

%15'inde akciğer kanseri gelişse de Birleşik Devletler'de akciğer kanseri tanısının %80-90'ı tütün kullanımına atfedilmiştir. Tütün kullanımının akciğer kanseri rölatif riskini hiç tütün kullanmayanlara göre 20 kat artırdığı tahmin edilmektedir. Pasif duman maruziyeti; tütün ürünlerinin yanması sonucu çıkan dumana maruziyettir. Bu dumanda ölçülen polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve aromatik aminler gibi karsinojenlere indirekt maruziyet mevcuttur. 2018'de yapılan bir meta-analizde pasif içicilerin hiç içmeyenlere oranla %25 artmış akciğer kanseri riski taşıdığı ortaya konmuştur. Elektronik sigaralar; bir diğer adıyla e-sigaralar nikotini akciğer epiteline taşıyan elektronik cihazlardır. 2005'de Birleşik Devletler'de yaygın kullanıma geçmiştir. Bugün prevalansının %2.6-4.5 arası olduğu tahmin edilmektedir. E-sigarada nikotin, tatlandırıcı, propilen glikol, bitkisel gliserin gibi gibi kimyasal karsinojenik çözücüler bulunmaktadır. Sigara dışı tütün ürünleri; pipo, nargile, sarma gibi yaygın kullanılan, akciğer kanseri risk ve mortalitesini arttıran ürünlerdir. Çalışmalarda riski 2-4 kat arttırdığı gösterilse de sigaraya bir alternatif olarak algılanmamalıdır. Bu ürünlerin içilme yoğunluğunun daha düşük olması nedeniyle olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Esrar; kannabinoidler, kendir otu, marijuana gibi *Cannabis sativa* bitkisinden köken alan maddelerin genel adıdır. 2019'da Amerika'da 30 eyalette ve bazı bölgelerde marihuananın tıbbi kullanımı yasallaştırılmıştır, daha az sayıda bölgede ise kişisel kullanımı suç olmaktan çıkarılmıştır. Tütüne benzer şekilde asetaldehit, akrolein, amonyak, karbonmonoksit, formaldehit, fenoller, nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasal toksinler ve karsinojenler içermektedir. Ancak esrar içmenin solunum sistemini etkilediği bilinmesine rağmen akciğer kanseri riskini kesin arttırdığına dair kanıtlar henüz yoktur.

Radon; görünmez, koku ve tadı olmayan, toprakta bulunan bir radyoaktif gazdır. Toryum ve uranyumun doğal bozunması sonucu ortaya çıkar. Tüm insanlar radona maruz kalsa da önemli coğrafi farklılıklar bulunur. Tüm dünyada akciğer kanserinin %3-14'ü radon maruziyetine atfedilmektedir. Yayınlanan bir meta-analizde ise iç ortam radon maruziyeti %14-29 artmış akciğer kanser riskini göstermiştir.

Mesleksel maruziyetler; En sık asbest maruziyetinin görüldüğü mesleksel karsinojen maruziyetinin akciğer kanserinin %5-10'una neden olduğu düşünülmektedir. Asbestoz doğal yollarla oluşan silikat mineral liflerinin genel adıdır. Amfibol (krokidolit, amozit, tremolit, antofilit, aktinolit) ve krizolit (sadece serpentin lifleri) olarak iki grup içerir. Özellikle yalıtım, tekstil, çimento, çatı kaplamada kullanılır. Asbest ilişkili hastalıkların mekanizması karmaşık ve tam aydınlatılamamış olsa da direkt ve indirekt, hücre ve molekül etkileriyle akciğer kanseri etiyolojisinde yer alır. Avrupa ve Kanada'da yapılan bir meta-analizde asbest maruziyetinin akciğer kanseri riskini erkeklerde %24, kadınlarda %12 artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca IARC, insanlara karsinojenik olan arsenik, berilyum, kadmiyum, kromiyum, motorin tüketimi, alüminyum üretimi, kömür gazlaştırma, kok kömürü üretimi, yeraltı hematit madenciliği, demir ve çelik dökümü, boyama, kauçuk üretimi gibi çok sayıda meslek ilişkili maruziyetin olduğunu raporlamıştır (17).

Hava kirliliği; soluduğumuz havanın kirliliği en yaygın çevresel karsinojendir. Isınma, pişirme, güç üretimi, motorlu vasıtalar ve endüstriyel süreçler için kullanılan yakıtların yanmasına maruziyet çok sıktır. Kore'de yapılan bir çalışmada ozon ve karbonmonoksitin akciğer kanseri riskini 2.04 ve 1.46 artırdığı gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde evlerde kullanılan biomass ve kömür de endişe vermektedir. Çin'de yapılan bir meta-analizde özellikle sigara içmeyen kadınlarda ve mutfak iyi havalanmayan evlerde kadınlarda akciğer kanser riskinin arttığı saptanmıştır (18).

Enfeksiyöz olmayan solunum sistemi hastalıkları öyküsü; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) majör risk faktörünün sigara olması nedeniyle akciğer kanseri riskini 2-3 kat artırmaktadır. Astımla ilgili 2012'de yapılan bir havuzlanmış analizde ilişki saptanmazken, 2017'de yayınlanan meta-analizde hiç sigara içmeyenlerde %28, tüm grupta %44 artmış risk saptanmıştır (17). Son kanıtlar gösteriyor ki yaklaşık her on idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastasından birinde akciğer kanseri gelişmektedir. %4-13 prevalansla İPF akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür ve en sık skuamöz hücreli kanser izlenir (18).

Enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları öyküsü; pnömokok pnömonisinin riski arttırdığına dair veriler olsa da kansere bağlı zayıflayan immün sistem nedeniyle pnömoniye yakalanma, kanserle rastlantısal olarak aynı anda tanı alma, kanser tanısını karıştırma veya post obstrüktif olabileceği için dikkatle yorumlanmalıdır. *Chlamydia pneumonia* pnömonisi ile yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalarda 2.2 ve 1.2 kat artmış risk saptanmıştır. Tüberküloz kronik inflamasyon ve pulmoner fibrozise neden olarak kanser riskini arttırmaktadır. Yapılan meta-analizde %48-76 oranında riski artırdığı saptanmıştır. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV); enfekte ettiği bireylerde yarattığı immünsüpresyon nedeniyle birçok kanser riskini artırır. Akciğer kanseri ise Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) tanılı kişilerde kanserden ölümlerin en sık nedeni olan türdür. Amerika’da yapılan HIV/AIDS Kanser Eşleşmesi çalışmasında akciğer kanser riskinin enfekte bireylerde 2 kat olduğu, ikinci en sık görülen kanser olduğu belirtilmiştir (17).

Genetik kalıtım; ailesel yatkınlık uzun zamandır bilinse de spesifik sorumlu genler yeni aydınlatılmaya başlanmıştır. TP53, RB1 ve EGFR genlerindeki nadir germline mutasyonların kalıtsal yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies) ile yapılan haritalamada en güçlü ilişki 15q25 lokusu ile bulunmuştur. Bunun yanında 6p21 ve 5p15 lokusları da şüpheli sayılmakta ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (19).

2.3. AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOMLAR ve BULGULAR

Hastaların başlangıçtaki semptomları solunumla ilişkili olabilse de sıklıkla yapısal veya metastatik hastalığa bağlıdır. Sık görülen semptom ve bulgular; öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, halsizlik, superior vena kava sendromu, disfaji, hışıltı ve stridordur.

2.3.1. Primer Tümörle İlişkili Semptomlar ve Bulgular

Genelde öksürük, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizidir. Öksürük en sık saptanan semptomdur. Tümörün santral hava yolunda yer alması, postobstrüktif pnömoniye neden olması veya lenf nodu büyümesi öksürüğe neden olabilir. Dispne sıklıkla artan öksürük ve balgama bağlı gelişir. Tümör hava yolunu oklüde etmişse dispne

gelişebilir. Göğüste ağrı genel olarak hastalığın kötü karakterde olduğunu işaret eder. Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu ile oluşabilir. Ağrı, lokalize edilmesi zor, nefes alma ya da öksürükle ilişkisizdir. Plevral aralığa direk yayılım plöretik ağrıya neden olur. Plöretik ağrı plevral efüzyon gelişmesi durumunda kaybolur. Hiler veya mediastinal tutulum varlığı retrosternal ağrıya neden olabilir. Kot metastazı, şiddetli ve lokalize ağrıya neden olur ve nadiren yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir. Hemoptizi öksürükle kan gelmesidir. Sık görülmekle birlikte genelde balgamda çizgi şeklinde, nadiren şiddetlidir (20).

2.3.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar ve Bulgular

Direk uzanım veya lenfatik yayılıma bağlı olabilir. Sinirlerin (örneğin rekürren laringeal sinir, frenik sinir, brakial pleksus, sempatik sinir kökleri), göğüs duvarı ve plevranın, vasküler yapıların (örneğin superior vena kava, perikard ve kalp) ve visseral yapıların (örneğin özefagus) tutulumuna bağlı çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir.

Rekürren laringeal sinir paralizi genelde aortik ark çevresi dolaşımı yüzünden sol tarafta daha sık izlenir. Ses kısıklığı yapar. Öksürükle ekspektorasyonu azaltıp aspirasyon pnömonisi riskini arttırır. Göğüs radyografisinde tek taraflı diyafram yüksekliği yapabilir. Superior sulkus veya Pancoast tümörü brakial pleksus yanında, üst lob apekte posterior yerleşimli olup sıklıkla sekizinci servikal sinir kökünü, birinci ve ikinci torasik sinir kökünü infiltre eder. Sempatik zincir ve stellat ganglion tutulumu ile ipsilateral ptozis, miyozis, yüzde terleme azalması üçlemesi ile bilinen Horner Sendromu'na neden olur. Vena cava superior sendromu en sık küçük hücreli alt tipinde görülür. Tümörün direk mediastene invazyonu veya sağ paratrakeal lenf noduna yayılımı ile büyütmesi sonucu oluşur. Yüzde, boyunda, göğsün üstünde, kollarda terleme şikayeti olabilir. Göğsün üstünde, omuzda, kollarda genişlemiş venler görülebilir. Ayrıca baş dönmesi, sersemlik, görme bulanıklığı, öksürük ve yutma güçlüğü yapabilir. Kalp, perikard gibi diğer vasküler yapılara metastaz genelde lenfatik yayılım ile olur. Primer akciğer kanserli hastalarda perikard tutulumu en sık izlenen kardiyak tutulum şeklidir. Supraventriküler aritmiye, efüzyona, tamponada yol açabilir. Disfaji, subkarinal lenf nodunda

büyümeye bağlı özefagusun orta üçlük bölümüne baskı yaparak veya trakeal tümörlerin direk özefagus içine büyümesiyle meydana gelebilir (20).

2.3.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar ve Bulgular

Hastaların üçte birinde görülür. En sık kemik, karaciğer, sürrenal bezler ve batin içi lenf nodları, beyin ve spinal kord, diğer lenf nodları ve deriye metastaz izlenir (20).

Kemik metastazı yapan üçüncü en sık kanser akciğer kanseridir, hastaların %30-40'ı hastalığın seyrinde kemik metastazı geliştirir. Kemik metastazı varlığında sağkalım 7 ay civarındır. %50 omurgada, %27 civarı kostalarda daha sonra azalan oranda ileum, sakrum, femur, humerus, skapula ve sternumda tutulum izlenir. Genellikle ilk semptom ağrıdır (21). Kostalarda tutulum varsa plöretik ağrı da izlenir (20). Kemik metastazlarına bağlı patolojik kırıklar, spinal kord basısı, malign hiperkalsemi görülebilir (21). Karaciğer metastazı sık izlenmekle birlikte nadiren çok sayıda ve geniş olursa veya hepatik kanalı tıkayıp sarılığa neden olursa karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik yapar. Halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybına yol açar. Kötü prognozu gösterir. Adrenal lezyonlar ve paraaortik lenf nodu metastazı en sık küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) izlenir (20). Beyin metastazı baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptom ve bulgular, nöbetler, konfüzyon, kişilik değişikliği yapabilir. Semptomatik beyin metastazı yapan kanserlerin %40-50'si akciğer kanseridir (21). Spinal kord metastazı genelde beyin metastazı olanlarda izlenir, daha az sıklıktadır. Palpe edilebilen lenfadenopatiler en sık supraklaviküler fossada izlenir (20).

2.3.4. Paraneoplastik Semptomlar ve Bulgular

Paraneoplastik sendromlar primer tümör veya metastatik tümörle direk ilişkisi olmayan, malign hastalıklarda gözlenen bir grup klinik bozukluktur. Tümör boyutu ile sendromların ilişkisi bulunmamaktadır. Yaklaşık hastaların %10'unda görülür. Tümörden bazı fonksiyonel peptit ve hormonların salgılanması veya normal konakçı hücreleri ile hedefteki tümör hücreleri arasındaki uygunsuz immün çapraz reaksiyonlar nedeniyle olabilmektedir. (22).

Endokrin sendromlardan; uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması, non-metastatik hiperkalsemi, Cushing sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, hipoglisemi, hipertiroidizm, karsinoid sendrom, nörolojik sendromlardan; subakut sensoriyal nöropati, intestinal psödoobstrüksiyon, Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), ensefalomyelit, limbik ensefalit, subakut serebellar dejenerasyon, opsoklonus-miyoklonus, iskelet sisteminde; hipertrofik osteoartropati, çomaklaşma, üriner sistemde; glomerülonefrit, nefrotik sendrom, metabolik olarak; laktik asidoz ve hipouremi, sistemik olarak anoreksi ve kaşeksi, ateş, kollajen vasküler hastalıklardan; dermatomyozit, polimiyozit, vaskülit, sistemik lupus eritematozus, kutanöz olarak; edinilmiş hipertrikozis lanuginoza, eritema giratum repens, eritema multiforme, tilozis, eritroderma, ekfoliyatif dermatit, akantozis nigrikans, Sweet sendromu, kaşıntı ve ürtiker, hematolojik sistemle ilişkili; anemi, lökositoz ve eozinofili, lökomoid reaksiyonlar, trombositoz, trombositopenik purpura, tromboflebit ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi koagülopatiler görülebilir (20).

En sık görülen paraneoplastik sendromlar hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, çomaklaşma, pulmoner hipertrofik osteoartropati ve nörolojik sendromlardır. Hiperkalsemi tanı anında da hastalık seyrinde de izlenebilen; bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susuzluk, dehidratasyon, konfüzyon ve irritabilite semptomlarına yol açabilen sık görülen bir paraneoplastik semptomdur. Genelde skuamöz hücreli karsinomda izlenir. Dört mekanizma tanımlansa da sıklıkla parathormon ilişkili protein (PTH-rP) aktivite artışına bağlı olduğu gözlenmiştir. Hiperkalsemi kötü prognozu gösterir.

Uygunsuz ADH salınımı diüretik tedavi almayan, hipotiroidisi olmayan, adrenal yetmezlik bulunmayan bireyde düşük serum osmolalitesine karşın yüksek idrar osmolalitesi ve idrar sodyumu gözlenen övolemik hiponatremi nedenidir. Hastaların %30-70'inde artmış ADH seviyeleri ve bozulmuş su tutulumu olsa da uygunsuz ADH salınımı sendromuna bağlanabilen oran sadece %1-5 arasındadır. Semptomlar hiponatremi gelişiminin hızına ve derecesine göre değişir. Baş ağrısı, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hafıza kaybı sık görülen semptomlardır. 48 saat içinde

hızlı bir düşüş izlenirse konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, bilinç seviyesinde azalma ve koma ile karşımıza çıkabilir. Genelde küçük hücreli akciğer kanserinde izlenir, hastalığın evresinden bağımsızdır.

Ektopik Cushing sendromu (ECS) hipofiz dokusu dışında, ektopik adrenokortikotropik hormon üretiminin neden olduğu hiperkortizolemi tablosudur. Proksimal kaslarda güçsüzlük, sersemlik, konfüzyon, olası psikoz, periferik ödem, akne, mor stria, hipertansiyon, hipokalemi, hiperglisemi, metabolik alkaloz izlenebilir. ECS hastalarının takriben %50'si, çoğunluğu karsinoid tümör ve KHAK olan nöroendokrin akciğer tümörlü hastalardır. KHAK'de sıklığı %1-5 arası gözlenmiştir, kötü prognozla ilişkilidir.

Parmaklarda çomaklaşma, parmağın sonundaki bağ dokunun tırnak matriksi altında proliferasyonu ile parmak ucunun büyümesidir. Hipertrofik osteoartropati (HOA) çomaklaşma, iki taraflı ağırlı simetrik genelde el ve ayak bileklerinde, dizlerde artropati ve ekstremitelerin uzun kemiklerinde yeni oluşan periosteal kemik formasyonudur. Vasküler hiperplazi, ödem, aşırı fibroblast ve osteoblast proliferasyonu görülür. Çomaklaşma ve HOA patogenezinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışı sorumlu tutulmaktadır. En sık skuamöz hücreli akciğer kanserinde en az KHAK'de izlenir.

Paraneoplastik nörolojik sendrom demek için öncelikle elektrolit imbalansı, metastatik hastalık, serebral ve spinal vasküler hastalık, enfeksiyonlar, tedavi toksisitesi dışlanmalıdır. Nörolojik paraneoplastik sendrom sıklığı %1'den azdır. Nörolojik semptomlar tümör büyüklüğü ile ilişkisizdir. Otoimmün mekanizmalarla, çoğunlukla tip 1 antinöronal nükleer antikor varlığı ile oluştuğu düşünülmektedir. LEMS'de P/Q voltaj kapılı presinaptik kalsiyum kanallarına karşı IgG antikorları bulunur. Genelde alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü ile fark edilir, sabahları ve gün boyu kötüleşir, ekstraoküler kas tutulumu nadir olsa da ptosis sıklıkla eşlik eder. LEMS daha çok KHAK'de görülür (20,22).

2.4. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA

Kişiselleştirilmiş tıbbın esası kesin histolojik sınıflama ve biyomarkere dayanarak kişiye özel kanser tedavi planı yapmaktır. Akciğer kanserinin tipinin belirlenmesi multidisipliner tanı ve tedavi yaklaşımı açısından; biyolojik çeşitliliğini tanınması ve kapsamlı, kesin tümör klasifikasyonu ise tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir. Patolojik tanı doku tanısı yanında bazı alt tipler için ileri moleküler testlere genişletilmiştir. 2015'deki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında genetiğin anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerle ilgili önemli değişiklikler yapılmıştır (23). Son DSÖ sınıflaması 2021 yılında yayınlanmıştır. Son sınıflamada daha kapsamlı genetik testler, küçük tanısı örneklerin sınıflanmasına dair bir bölüm, 8. TNM sınıflamasında kısmen lepidik nonmüsinöz akciğer adenokarsinomunun teşhisinde invaziv T faktör boyutu kullanılmasıyla resmi bir derecelendirme önerildiği gibi invaziv nonmüsinöz adenokarsinomda da histoloji paternin yüzdelenmesi önerisi devam etmiştir, hava boşluklarının histolojik özelliklerinin tanınmasının prognostik önemi olduğu, lenfoepitelyal karsinomların skuamöz hücreli karsinoma dönebileceği, akciğer nöroendokrin neoplazmların sınıflamasındaki değişen kavramların güncellenmesi, adenom subgruplarında yeni bir başlık olarak bronşiyolar adenom/ silli mukonodüler papiller tümörün tanınması, SMARCA4-eksikliğine bağlı indifferansiye torasik tümörlerin tanınması, her bir tümör için esas istenen tanımlayıcıgibi kriterleri içermektedir (24).

Akciğer kanseri geleneksel olarak KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflanır. KHAK, akciğer kanserinin yaklaşık %15'ini KHDAK ise %85'ini oluşturur, KHAK dışı tüm tipleri kapsar. 2021 yılı DSÖ torasik epitelyal tümörler ve nöroendokrin tümörler sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 2021 DSÖ Torasik Epitelyal Tümörler ve Nöroendokrin Tümörler (24)

Epitelyal Tümörler	
Prekürsör glandüler lezyonlar · Atipik adenomatöz hiperplazi · Adenokarsinoma in situ -Nonmüsinöz -Müsinöz	Adenomlar · Sklerozan pnömositom · Alveolar adenom · Papiller adenom · Bronşolar adenom/ silli mukonodüler papiller tümör · Müsinöz kistadenom · Müköz gland adenomu
Adenokarsinomlar · Minimal invaziv adenokarsinom -Nonmüsinöz -Müsinöz · İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom -Lepidik -Asiner -Papiller -Mikropapiller -Solid · İnvaziv müsinöz adenokarsinom -Miks invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom · Kolloid adenokarsinom · Fetal adenokarsinom · Adenokarsinom, enterik tip · Adenokarsinom, NOS	Tükrük bezi tümörleri · Pleomorfik adenom · Adenoid kistik karsinom · Epitelyal-myoepitelyal karsinom · Mukoepidermoid karsinom · Hiyalizan şeffaf hücreli karsinom · Myoepitelyom · Myoepitelyal karsinom

Skumöz prekürsör lezyonlar · Skumöz hücreli karsinoma in situ · Hafif skumöz displazi · Orta skumöz displazi · Şiddetli skumöz displazi	Skumöz hücreli karsinomlar · Skumöz hücreli karsinom, NOS -Keratinize -Nonkeratinize -Bazaloid · Lenfoepitelyal karsinom
Büyük hücreli karsinomlar · Büyük hücreli karsinom	Adenoskumöz karsinomlar · Adenoskumöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar · Pleomorfik karsinom -Dev hücreli -İğsi hücreli · Pulmoner blastom · Karsinosarkom	Papillomlar · Skumöz hücreli papillom -NOS -inverted · Glandüler papillom · Miks skumöz hücreli ve glandüler papillom
Diğer epitelyal tümörler · NUT karsinom · Torasik SMARCA4-eksikliği gösteren indiferansiye tümör	
Nöroendokrin Neoplaziler	
Prekürsör lezyon · Diffüz idiyatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	Nöroendokrin karsinomlar · Küçük hücreli karsinom · Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Nöroendokrin tümörler · Karsinoid tümör, NOS -Tipik -Atipik	
NUT: nuclear protein in testis, NOS: not otherwise specified	

KHAK hızlı büyüme gösterir. Cushing hastalığı, karsinoid sendrom, uygunsuz hormon üretimi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi paraneoplastik sendromlar geliştirebilir. Neredeyse tamamı tütün kullananlarda izlenir. Yoğun tütün dumanı maruziyeti mutasyonlara yol açar. %75-90'ında TP53 mutasyonu izlenir. Çoğu KHAK tanı anında metastatiktir ve öncelikli olarak KT ve RT ile yönetilir.

KHDAK adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve mikst histolojik tipler içerir. Adenokarsinom %40, skuamöz hücreli karsinom %25-30 sıklıkla en sık görülen subgruplardır. Adenokarsinom surfaktan komponentleri salgılayan hücrelerden köken alır. Tiroid transkripsiyon faktör 1 ve/veya napsin-A ile boyanma %80 sensitiviteyle tanımlama sağlar. Sigara içmeyenlerde en sık gözlenen tiptir. Genç kadınlarda daha sık izlenir. Skuamöz hücreli karsinom hava yollarındaki hücrelerden köken alır. Skuamöz hücre paterni, keratinizasyon ve hücreler arası köprülerle tanınır. Bu paternler bulunmadığında p40, p63, sitokeratin 5/6 ile boyanmayla non-keratinize tip olarak sınıflanır. Sigara içenlerde, genelde ana bronşta izlenir.

Sistematik analizler mutasyone tümör supresör genlerin adenokarsinomda (EGFR, MET, BRAF, TERT) skuamöz hücreli kanserle (NOTCH mutasyonları ve FGFR1, SOX2, PIK3CA amplifikasyonları) karşılaştırıldığında farklı olduğunu göstermiştir. Farklı kanser türleri farklı hücre kontrol yolları ile ilişkilendirilmiştir. KRT5 ve KRT6A skuamöz hücreli kanserde daha iyi prognoza işaret ederken çoğu keratin adenokanserde progresyonla ilişkilidir. p53/ p63/ p73 sürücü mutasyonları skuamöz hücreli kanserde izlenirken, adenokarsinomda izlenmez (25). Çok sayıda tespit edilmiş gen ve moleküler yol olmakla birlikte bu alandaki gelişmeler hızla devam etmektedir.

2.5. AKCİĞER KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri hastalarının çoğu ileri evrede tanı alsa bile erken evredeki hastaların küratif tedavi şansı olması nedeniyle erken tanı ve doğru evreleme önemlidir (26).

2.5.1. Akciğer Grafisi

Nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir ve düşük radyasyon dozu ile teşhis için birinci basamakta en çok kullanılan radyolojik yöntemdir. Ancak yapılan bir sistematik analizde akciğer grafisi ile kanser tanısının hastaların %20'den fazlasında atlandığını göstermiştir (27). Akciğer grafisinde santral veya periferik kitle, nodül, infiltrasyon, plevral efüzyon, santral lezyonlarda mediastinal genişleme, hiler büyüme, bronşiyal obstrüksiyona sekonder atelektazi, pnömoni, kavitasyon gibi görüntüler izlenebilir. KHAK'nin %90'ı santralde oluşur ve genelde lobar bronşta hiler/ perihiler kitle benzeri görünür. Skuamöz hücreli karsinomda sıklıkla santral yerleşim, 4 cm'den büyük boyutlar, %82 civarında kavitasyon görülebilir. Santral yerleşim ve komşulukla sıklıkla segmental veya lobar kollapsa neden olurlar. Adenokarsinom çoğunlukla 3 cm'den küçük periferik parankimal nodül olarak görülür, lenf nodu büyümesi, konsolidasyona bağlı bir lob veya tüm akciğeri kaplayan opasite görülebilir. Karsinoid tümörler genelde santral, endobronşiyal büyümeye bağlı postobstrüktif pnömonik infiltrasyona neden olur (26).

2.5.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Akciğer kanseri açısından hasta kontrastlı toraks ve karaciğer, böbrekler, adreanalleri içine alan bir üst abdomen BT ile görüntülenmelidir (28). Spiral veya helikal BT kesitler arası kayıp olmaması ve solunum hareket artefaktından kısa süreleri nedeniyle daha az etkilenmesi nedeniyle avantajlıdır. 5 mm'den küçük nodüllerin tespit oranını artırır. Plevral invazyonu veya peridiyafragmatik orijinli tümörleri tespit edebilmektedir. Bronkoskopi gibi tanımlayıcı işlemlere yol haritası olmaktadır (29). Soliter pulmoner nodül (SPN) 3 cm altında çapı olan, oval veya sferik şekilli, parankimle çevrili lezyondur (30). BT akciğer nodüllerinde tanımlayıcı olan arteriovenöz fistül, yuvarlak atelektazi, mantar topu, mukoid tıkaç ve infarkt gibi spesifik lezyonları tanımlar. Adenokarsinom tipik olarak periferik yerleşimli, <4 cm boyutunda, nadiren kavitasyon izlenen, hiler veya mediastinal tutulum yapabilen, lokalize buzlu cam opasitesi (tümör ikilenme zamanı >1 yıl), hızlı büyüyen solid kitle (tümör ikilenme zamanı <1 yıl) olarak izlenebilir. Adenokarsinoma in situ (eski adıyla bronkoalveolar karsinom) tek bir pulmoner nodül, lokalize konsolidasyon, kitleyle birlikte düşük atenüasyonlu baloncuk benzeri

alanlar izlenebilirken hiler veya mediastinal lenfadenopati yaygın değildir. Özellikle sebat eden periferik konsolidasyonlarda aynı ya da diğer loblarda nodül varlığı mevcutsa araştırılmalıdır. Adenoskuamöz karsinom genelde tek, periferik nodül şeklinde, yarısı 1-3 cm büyüklüğünde ve bir kısmı kavitasyon gösterebilmektedir. Skuamöz hücreli kanser sıklıkla santral yerleşimli, 4 cm'den büyük, kavitasyon sık izlenen, yerleşim yeri veya komşuluk dolayısıyla da sıklıkla segmental veya lobar atelektazi izlenebilen kanserdir. KHAK'da genelde büyümüş hilus ve mediastinal lenf nodu kitleleri izlenmektedir. Hilus veya komşuluğunda görülen kitle KHAK için karakteristiktir. Atipik karsinoid tümör genelde 2,5 cm üzerinde, tipik karsinoid tümör ise genelde endobronşial lezyon ve obstrüktif pnömoni ile görülmektedir. Genelde santralde, %26-33 oranında da kalsifikasyon görülebilmektedir (29). Nodal tutulum varlığı BT'de lenf nodu boyunun kısa aksının 10 mm üzerinde olmasıyla belirlenir. 10 mm altındaki adenopatilerin BT ile belirlenme sensitivitesi %57'ler civarındadır. Bir meta-analizde BT ile mediastinal lenf nodu evrelemesinin sensitive, spesifite, gerçeklik, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %33-75, %66-90, %65-79, %46-55, %68-85 saptanmıştır (26).

İdeal olarak etkili görüntülemeyle, hastaların semptomu olmadan akciğer kanserinin erken tespiti, tedavinin daha etkili olmasıyla mortaliteyi azaltacaktır. Literatür akciğer kanseri için yüksek riskli hastalarda toraksın düşük doz BT ile taranmasını önermektedir. Akciğer kanseri görüntülemesi için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) rehberi 2011'de geliştirilmiştir ve her yıl güncellenmektedir. Rehberde risk faktörleri tanımlanmış, düşük doz toraks BT'nin faydaları ve riskleri tartışılmış, görüntülenecek bireyler için kriterler önerilmiş, görüntüleme sırasında ya da takiplerde nodül saptanması durumunda nodülün değerlendirilmesi ve takibine yönelik öneriler yapılmış, düşük doz toraks BT görüntüleme protokolleri ve çekim modalitelerinin doğruluğu tartışılmıştır (15). Ulusal Akciğer Kanser Taraması (National Cancer Screening Trial, NLST) çalışmasında halen sigara içen ya da sigara içmeyi bırakmış (>30 paket/yıl veya bırakalı 15 yıldan az olan), yaşları 55-74 arası olan 53000 kişiyi düşük doz BT ve akciğer grafisi karşılaştırarak taramaları sonucunda kanser ilişkili ölümlerde %20, tüm nedenli ölümlerde %6.7 azalma saptamışlardır (31). NELSON çalışması düşük

doz BT ile taramanın hiç görüntülenmemesine oranla seçiciliğini %85, spesifitesini %99 olarak göstermiştir (32).

2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) BT'ye göre avantajları daha iyi yumuşak doku kontrastı, multiplanar görüntü verebilmesi dolayısıyla superior sulkus tümörlerini ve aortikopulmoner pencereyi, kardiyak pulsasyon artefaktından bağımsız kalbi ve büyük damarları değerlendirmesidir. Ayrıca mediastinal ve göğüs duvarı invazyonunun yağlı çizgilenmeyi saptamasıyla belirlemekte, diyafram ve spinal kanal tutulumunu göstermekte faydalıdır. Lenf nodlarını hilus damarlarından akım boşluk fenomeni ile ayırabilir. Dezavantajları ise daha yavaş, boyutsal rezolüsyonu daha az olması ve kısıtlı parankim değerlendirmesine rağmen daha pahalı, solunum artefaktı ile lenf nodunu daha büyük gösterebilir olmasıdır (29).

Beyin metastazı açısından santral sinir sistemi tercihen gadolinyumlu MRG ile incelenmelidir. Metastaz saptaması açısından kranial MRG kranial BT'den daha sensitiftir (28).

2.5.4. PET-BT

Kombine PET-BT görüntülemenin ortaya çıkışı, artan radyoaktif izotop alımı olan alanların daha da iyi tanımlanmasına izin vererek akciğer kanserinin araştırılmasına büyük ölçüde yardımcı olmuştur. SPN değerlendirmesi ve metastatik hastalığı belirlemesiyle akciğer kanserinde evrelemeyi geliştirmesi PET-BT'nin doğru bir teşhis aracı olduğunu göstermektedir (33). PET pozitron yayan işaretli radyoizleyicilerin üç boyutlu dağılımını ölçen tomografik bir tekniktir (34). PET görüntülemede biyolojik aktif bir molekül radyonüklidle işaretlenip vücuda verilir. Sıklıkla yaklaşık 110 dakikalık yarı ömrü ve 0.64 Mev gibi düşük ışıma enerjisiyle daha iyi rezolüsyon sağlayan ¹⁸F kullanılır. Biyolojik ajan olarak da sıklıkla glukoz analoğu olan FDG kullanılır (35). Dokuda FDG birikimi kullanılan glukoz miktarıyla orantılıdır. Çoğu kanserde artmış glukoz tüketimi karakteristiktir ve kısmen GLUT isimli glukoz taşıyıcılarının aşırı eksprese edilmesi ve artmış heksokinaz aktivitesine bağlıdır. BT'den elde edilen anatomik ve morfolojik bilgiler, FDG PET tarafından

tespit edilen lezyonların lokalizasyonunu, kapsamını ve karakterizasyonunu iyileştirmek için kullanılabilir (34). FDG tutulumu görsel olarak değerlendirilebilir veya standart tutulum değeri (standardized uptake value, SUV) ile sayısallaştırılabilir. Görsel değerlendirmede ise belirli bölgedeki tutulum çevredeki arka plan etkinliği ile subjektif olarak karşılaştırılır ve genelde bölgeye özgüdür. Akciğerdeki tutulum mediastene göre çok daha azdır. SUV değerinin 2.5 altında olması düşük negatif prediktif değeri olsa da benign hastalıklar açısından sensitiftir (35). Nodülde görsel olarak FDG tutulumunun kan havuzundan yüksek olması PET pozitifliği olarak tanımlanmaktadır. Genel anlamda FDG tutulumu olmayan nodüller benign kabul edilir. 1 cm altında çapı olan, solid olmayan nodüllerde, adenokarsinoma in situ ve karsinoid tümörlerde PET-BT görüntülemenin duyarlılığı sınırlıdır. Buzlu cam nodülleri ve in situ adenokarsinomda duyarlılığı %33-38 civarındadır. Küçük boyutlu ve solid olmayan nodüller hariç tutulduğunda akciğer kanserinin tanısında PET-BT'nin duyarlılığı %88-100'lere ulaşmaktadır. Tüberküloz gibi endemik enfeksiyonların olduğu ülkelerde tanısal doğruluğa etkisi değerlendirilmiş, duyarlılıkta anlamlı fark saptanmazken, özgüllük daha düşük bulunmuştur (36).

Yapılan bazı meta-analizler mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde FDG PET-BT görüntüleme duyarlılığının yeterli olmadığını göstermiştir. 1 cm üzerindeki lenf nodlarında duyarlılık %85 iken, 1 cm altında %32'lere düşmektedir. Ayrıca enfeksiyon, sarkoidoz, tüberküloz gibi benign hastalıklarda da artmış FDG tutulumu görülebilir. Bu yüzden FDG tutulumu gösteren her lenf nodu metastatik kabul edilemeyeceği gibi, tutulum olmayan lenf nodlarında da metastaz kesin olarak dışlanamaz. İdeal olarak PET incelemesi yanlış pozitif FDG PET-BT görüntüleme bulgularına neden olabileceğinden cerrahi tedavi ve girişimsel işlemlerden önce yapılmalıdır. Nodal evrelemede PET-BT'nin tek başına BT görüntülemeye üstünlüğü; BT için tanı kriteri olan lenf nodu boyut artışının metastaz için özgül bir bulgu olmaması ve küçük boyutlu (<1 cm) lenf nodlarının da metastaz içerebilmesi ile ilişkilidir (30). BT ile FDG PET görüntülemenin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki doğruluklarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, BT görüntüleme için ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %59 ve %79; FDG PET için

aynı değerler %81 ve %90 olarak bulunmuştur (37). PET-BT görüntülemelerinde lenf nodu metastazı için farklı kriterler kullanıldığında tanısal doğruluk değerleri de değişiklik göstermektedir. Zemin aktivitesinden daha fazla FDG tutulumu gösteren lenf nodları metastatik olarak kabul edildiğinde FDG PET-BT görüntülemenin ortalama özgüllüğü %90 iken, SUVmaks >2,5 kriteri kullanıldığında özgüllük %79'a düşmektedir (38).

Tüm akciğer kanseri hastaları ele alındığında uzak metastazların belirlenmesinde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %92, özgüllüğü %97 civarındadır (39). Yani beyin metastazları dışında FDG PET-BT görüntüleme akciğer kanserinin uzak metastazlarını belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir.

Tümör ve çevresine bağlı farklı derecelerde kontrastlanma nedeniyle anormal FDG tutulumunun tek bir alt sınırı yoktur. Bu kontrastlanma tümör histolojisi, canlı tümör hücre hacmi, statik değerlendirmeler sırasında hareket edilmesi, komşu arka planda fizyolojik yüksek tutulum gibi nedenlerle ilişkili olabilir. Dahası diyabetik hastalarda artmış glukoz seviyeleri nedeniyle FDG PET-BT'nin hassasiyeti azalmıştır. PET-BT raporunda görüntülemenin kalitesinden, patolojik FDG tutulumunun lokalizasyonu ve hassasiyetinden, PET negatif olsa da BT ile görülen anatomik değişikliklerden, varsa görüntülemeyi kısıtlayıcı faktörlerden, varsa önceki görüntülemelerle karşılaştırılmasından bahsedilmelidir (34).

SUV ve metabolik tümör volüm (MTV), total lezyon glikolizi (TLG) gibi kantitatif ölçümlerle ilişkili değişkenler tedavi yanıtını izlemede ve prognostik değerlendirmede artan önem kazanmaktadır (34). SUVmaks, yüksek tekrarlanabilirlik ve kullanılabilirlik nedeniyle PET-BT tanı ve yanıt izlemede en sık kullanılan parametredir. Bununla birlikte, SUVmaks yalnızca tümördeki tek bir hacimsel piksel hakkında bilgi sağlar ve metabolik olarak aktif hastalığın hacmini veya heterojenliğini ölçmez. Hacim tabanlı parametreler (MTV, TLG), metabolik tümör yükünün ölçümünde avantajlar sergiler, ancak MTV ve TLG'yi ölçmek için en uygun segmentasyon yöntemiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Volumetrik

parametrelerin SUVmaks'a göre potansiyel prognostik faktör olarak tercih edilebileceğini gösteren çalışmalar vardır (40). 13 çalışmanın incelendiği bir meta analizde farklı evreleri ve tedavi şekilleri olan hastalarda primer tümörün SUVmaks değerinin potansiyel olarak prognozu gösterdiği, KHDAK'lı hastaların sağkalımı ile ilişkili olduğu, RT öncesi ve sonrası yüksek SUVmaks'ı olanlarda kötü sonuçlandığı gösterilmiştir (36). KHDAK'de preoperatif SUVmaks yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisi gösterilse de bazı çalışmalarda direk kötü prognozu göstermediği ancak klinik TNM evrelemesi sonrası prognoza katkısı olabileceği bildirilmiştir (41).

2.6. AKCİĞER KANSERİNDE TANI ve EVRELEME YÖNTEMLERİ

Doğru tanı akciğer kanserli hastanın bireysel olarak tedavisini planlamada hayati önem taşır. Bu nedenle erken tanı için özgül ve duyarlı biyomarkere ihtiyacı vardır. Kanser tanısında altın standart doku biyopsisidir. Biyopsi materyali histolojik tiplemenin yanında subgrup tanımlaması için de yeterli olmalıdır. İlk biyopsi ile tanı koyabilmek sonraki işlemlerin komplikasyonlarından ve tanıda gecikmeden kaçınmak için çok önemlidir. Göğüs hastalıkları veya girişimsel radyologların tanı için yeterli doku alabildiğinin multidisipliner bir çalışmayla gösterilmesi gereksiz maliyet ve riskleri azaltabilecektir (32). Akciğer kanseri evrelemesi görüntüleme yöntemleri gibi invaziv olmayan, plevral sıvı sitolojisi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi (EUS), transtorasik biyopsi gibi minimal invaziv, mediastinoskopi ve cerrahi evreleme gibi invaziv yöntemlerle yapılır (38).

İnvaziv yaklaşımlar pahalı, komplikasyonlara eğimli, daha fazla örnek gerektiğinde sorun olma ihtimali olan işlemlerdir (32). KHDAK'de bronkoskopi veya transtorasik iğne biyopsi geniş ($>0,7 \text{ mm}^2$) ve birden çok (2 ve üzeri) olursa rezeksiyon sonrası patoloji sonuçları ile değerlendirildiğinde asiner tipte daha düşük olmakla birlikte %70'lerde uyumlu bulunmaktadır (31).

2.6.1. Balgam İnceleme

Balgam sitolojisi, özellikle birden çok örnekle büyük bronşlardaki santral tümörleri (örneğin skuamöz ve küçük hücreli kanser) saptamaya yardım eder. Duyarlılığı çalışmalarda erken evre kanserlerde %20-30 arasında değişmektedir. Bu

nedenle şüpheli hastada rutinde güvenilebilecek bir yöntem değildir. Sitolojik incelemeden ziyade immünolojik değerlendirmelerin ileride gündeme gelebileceği düşünülmektedir (32).

2.6.2. Torasentez

Plevral efüzyonun karakterini belirlemede tanısall, gerektiğinde terapötik kullanılan önemli bir girişimdir. Ultrasound görüntüleme (USG) rehberliğinde yapıldığında yapılacak alanın lokalize edilebilmesi ile komplikasyonlardan büyük ölçüde korur (42). Malignitesi olan hastaların yaklaşık %15'inde malign plevral efüzyon vardır. Malign plevral efüzyonların çoğu akciğer veya meme kanserinin plevra metastazına sekonder gelişir. Malign plevral efüzyonlar için yapılan bir meta-analizde 1133 malign mezotelyoma hastası için sensitivitesi %45, 1184 akciğer kanseri hastası için sensitivite %73'tür. En sık görülen komplikasyon pnömotorakstır (43). KHAK veya metastatik KHDAK'da torasentez plevral efüzyon varlığında tanısall amaçla değerlendirilmelidir (44).

2.6.3. Bronkoskopi

FOB kesin histolojik tanı koymak için en sık kullanılan yöntemdir ve sıklıkla bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi için EBUS veya EUS ile genişletilebilir (31). FOB bronş lavajı, fırçalama, biyopsi ve transbronşiyal iğne aspirasyonu yapmaya da izin verir (32,44). Rivera tarafından FOB'un akciğer kanseri şüpheli hastaların hepsine uygulanması önerilmiş, santral hava yolları lezyonlarını %88 duyarlılıkta, periferik hastalık tanısında ise tüm yöntemler içinde %78 (%36-%88 oranında değişmekte) sensitivitede olduğu gösterilmiştir. Dahası yüzeyi, tümörün çevresi ve yayılımı, vokal kord motilitesi, havayolu lümeninin değerlendirilmesiyle uygun cerrahi planlama yapılmasına izin verir (45). Vakaların büyük çoğunda tanı için yeterli olsa da alt grup analizi için yeterli materyal içermeyebilmektedir (31). Bronkoskopinin premalign lezyonların tanımlanmasında, hücre tabakalarının 0.2-1 mm kalınlıkta oluşu, çaplarının küçük olması nedeniyle ciddi kısıtlılıkları vardır. Deneyimli bronkoscopistlerle bile sadece %29'u saptanabilmektedir. Bu nedenle floresanlı bronkoskopi geliştirilmiştir. Bu yöntemle erken invaziv ve in situ kanserler tespit edilebilse de displazi halen sorun olarak kalmaktadır (32).

2.6.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu/ Biyopsisi

BT eşliğinde veya USG eşliğinde uygulanabilir (46). Birçok seride intratorasik malignitelerde %70'den %100'e değişen tanısal sensitivite göstermektedir (47). Buzlu cam opasiteli lezyonlarda yapılan havuzlanmış analizde teşhis doğruluğu %92,5 ile hala çok yüksek ve maligniteyi saptamak için belirlenen %91,4 sensitivite ile benzer bulunmuştur. En sık komplikasyonu %20 insidansla pnömotorakstır ve göğüs tüpü gereksinimi %7.3'tür. Diğer klinik önemli komplikasyon ise %2.8 insidans ile hemorajidir (46). Transtorasik iğne aspirasyonu periferik tümörlerde bronkoskopiden daha duyarlıdır (44). USG eşliğinde kanser şüphesi ile uygulandığında teşhisteki duyarlılığı %91,5, özgüllüğü %100'dür. En sık komplikasyonu %4,4 insidansla pnömotorakstır. BT eşliğinde uygulanana göre daha düşük olması daha çok periferik lezyonlara uygulanması ve akciğer kaymasını engelleyen plevral adezyonlara atfedilmiştir. Perkütanöz biyopsinin dezavantajı eş zamanlı mediastinal evreleme yapılamaması olsa da periferik nodüllerde bronkoskopiye üstünlüğü tartışılmazdır (46).

2.6.5. EBUS

Uzak metastazı olmayan akciğer kanserinde mediastinal ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesi tedavi yönetimi açısından oldukça önemlidir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarını transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ile değerlendirmek için uygulanan minimal invaziv, güvenilir, sıkça tercih edilen bir işlemdir. KHDAK ile ilgili yapılan çalışmalarda sensitivitesi %95, spesifitesi %100'dür. Günümüzde mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında sensitivitesi ve tanı doğruluğu benzerdir (48). Moleküler analiz için çoğunlukla EBUS rehberliğinde lenf nodu aspirasyon materyali yeterli olmaktadır (31). Mediasteninin normal olduğu PET-BT görüntülemelerinde EBUS-TBİA ile hastaların %17,6'sında gizli N2 metastazı saptanmıştır. 10 mm'den küçük lenf nodlarında da %35 sensitivite, %88 negatif prediktiflik, %88 doğrulukla metastazı gösterdiği çalışmalar vardır (49).

2.6.6. Diğer Torasik Cerrahi Yöntemler

Açık/ kapalı plevra biyopsisi, mediastinoskopi, torakotomi, skalen lenf nodu biyopsisidir. Mediastinoskopi periferik tümörlerde ve lenf nodu evrelemesinde

kullanılır. Torakoskopi transbronşiyal, transtorasik, wedge rezeksiyonlarla lezyona ulaşamayan durumlarda kesin tanı ve evrelemeye, plevral ve perikardiyal biyopsilere izin verir (8). Cerrahi adayı erken evre KHDAK'da doku tanısı ve evreleme için toraktomi tercih edilir. Video aracılı torakoskopi 2 cm altında periferik tümörlerde, plevral tümörlerde, plevral efüzyonların tanımlanmasında kullanılır (44).

2.7. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Çeşitli tanımlayıcılarla akciğer kanseri evrenmesinin prognoza büyük etkisi vardır. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC), torasik kanser sınıflandırmasında veriye dayalı kanıtların ana kaynağı olarak kabul edilmektedir ve genişleyen sağkalım veri tabanına dayalı çok sayıda revizyon yapmıştır. IASLC tarafından oluşturulan TNM sistemi Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından akciğer kanserinin evrenmesinde kullanılmaktadır. AJCC tarafından en son 8. TNM evreleme sistemi 2017 Ocak ayında yayınlanmıştır.

2.7.1. T Faktörü

Tümör boyutu, tümör invazyonu ve primer tümöre göre ayrı bir tümörün konumundan oluşur. 8. TNM'de yeni T kategorisi olarak Tis ve T1mi eklenmiştir (50). (Tablo 2) (51)

2.7.2. N Faktörü

Tutulmuş olan lenf nodunun sayısından ziyade yerleşimine göre belirlenir. Görüntülemelerde kısa aksı 1 cm'den büyük lenf nodu anormal kabul edilir. Metastaz açısından diğer şüpheli bulgular anormal şekil, atenüasyon, içerisindeki nekroz odaklarıdır. 7. ve 8. TNM edisyonlarında N tanımlayıcısında bir değişiklik olmamıştır (50). (Tablo 3) (51)

2.7.3. M Faktörü

İntratorasik ve ekstratorasik metastazları tanımlar. 7. TNM'den farklı olarak ekstratorasik metastazlar prognoz farkından ötürü M1b ve M1c olarak iki gruba ayrılmıştır (50). (Tablo 4) (51)

Tablo 2. TNM Evrelemesine Göre T Faktörü (51)

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
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ^a
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ^b
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^b
	T1b	1 cm < Tümörün en geniş çapı ≤ 2 cm
	T1c	2 cm < Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör ^c : - 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	3 cm < Tümörün en geniş çapı ≤ 4 cm
	T2b	4 cm < Tümörün en geniş çapı ≤ 5 cm
T3		5 cm < Tümörün en geniş çapı ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birine direkt invazyon: Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard. Primer tümör ile aynı lobta tümör nodül(ler).
T4		Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: Mediasten, trakea, ana karina, diyafram, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).
a: Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır. b: Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan c: Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır		

Tablo 3. TNM Evrelemesine Göre N Faktörü (51)

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

Tablo 4. TNM Evrelemesine Göre M Faktörü (51)

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ^a
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ^b
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
^a Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır. ^b Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

Tablo 5. 8. TNM Evreleri (51)

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

2.8. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

Akciğer kanseri hastaları genel olarak hastalık akciğere ve mediastinal lenf nodlarına lokalize ise cerrahi ve/ veya kemoradyoterapi (KRT) ile tedavi edilir. Uzak metastazları olan hastalar içinse palyatif tedavi amacıyla daha az agresif stratejiler kullanılır (39). Tedavi planı yaparken hastanın performans durumu başlangıçta belirlenmelidir. Bunun için Karnofsky Performans Skalası ya da daha pratik olan Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası kullanılır (52). KHDAK'da tedavi evreye özeldir. Evre 1 ve 2 hastaların tedavisi kontrendike değilse cerrahi rezeksiyondur. Erken evre KHDAK'da lobektomi genellikle en uygun yöntemdir ama her hasta özelinde değerlendirilmelidir (53).

Evre IA (periferik T1abc, N0); a) Cerrahi rezeksiyon, mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya sistemik lenf nodu örneklenmesi ardından patoloji sonucuna göre adjuvan terapi. b) Medikal inoperabl ise definitif RT, tercihen stereotaktik RT uygulanır. Evre IB (periferik T2a, N0), Evre I (santral T1abc-T2a, N0), Evre II (T1abc-2ab, N1; T2b, N0), Evre IIB (T3, N0), Evre IIIA (T3, N1); a) Planlandıysa neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon, mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya sistemik lenf nodu örneklenmesi ardından patoloji sonucuna göre adjuvan terapi. b) Medikal inoperabl hastada N0 ise definitif RT tercihen SBRT sonrası yüksek riskli evre IB- IIB hastaların adjuvan tedavi açısından değerlendirilmesi, N1 ise definitif KRT sonrası durvalumab uygulanır.

Evre IIB (T3, N0), Evre IIIA (T4, N0-1; T3, N1; T4, N0-1); a) Superior sulkus tümörü T3, N0-1 ise neoadjuvan eşzamanlı KRT, cerrahi, adjuvan KT sonrası atezolizumab veya pembrolizumab veya osimertinib. T4, N0-1 ise operasyon olasılığı varsa neoadjuvan KRT sonrası değerlendirme, opere edilirse adjuvan KT sonrası atezolizumab veya pembrolizumab veya osimertinib, opere edilemeyenlerde definitif KRT sonrası durvalumab. b) Göğüs duvarı, proksimal hava yolları, mediasten invazyonunda (T3, N0-1, rezektabl T4, N0-1), tercihen neoadjuvan terapi sonrası operasyon, cerrahi sınır negatif gelirse KT sonrası atezolizumab veya pembrolizumab veya osimertinib, cerrahi sınır pozitifse tekrar rezeksiyon ve KT ya da KRT; ya da KRT ve KT sonrası tekrar görüntülemeyle cerrahi açısından

değerlendirilir. T4, N0-1 en baştan inoperabl ise definitif KRT sonrası durvalumab uygulanır.

Evre IIIA (T1-2, N2); definitif KRT sonrası durvalumab veya indüksiyon KT +/- RT sonrası progresyon olmazsa cerrahi ya da RT açısından değerlendirme, lokal progresyon varsa RT +/- KT, sistemik progresyonda metastatik alana yönelik tedavi uygulanır. Evre IIIB (T3, N2) ise definitif KRT sonrası durvalumab uygulanır. Aynı lobda farklı nodüllerin olduğu (T3, N0-1) veya aynı akciğerde farklı loblarda (T4, N0-1) neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahi; N0-1 ise KT sonrası atezolizumab veya pembrolizumab veya osimertinib. N2'de R0 rezeksiyonda KT veya ardışık KRT, R1 rezeksiyonda ardışık veya eş zamanlı KRT, R2 rezeksiyonda eş zamanlı KRT uygulanır.

Evre IVA (N0, M1a) kürabl ise iki primer akciğer tümörü gibi tedavi edilir. Multiple akciğer kanseri varlığında da dominant olana göre tedavi planlanır. N3 pozitif veya T4 olan Evre IIIB ve IIIC'de definitif eş zamanlı KRT sonrası durvalumab uygulanır. M1a'da gerekliyse plöredez, kateter drenajı, perikardiyal pencere gibi lokal tedaviler yanında tümöre yönelik tedavi edilir. Kemoterapide genel olarak platin bazlı kombinasyonlar kullanılır (54).

Oligometastatik KHDAK bir veya iki organı etkileyen cerrahi veya radyasyonla lokal tedavi edilebilen metastatik hastalıktır. Tedavi seçeneği etkilenen organ sistemine göre belirlenir. Sadece beyin metastazı genellikle cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilir. Adrenal lezyonlarda tümöre yönelik tedaviye yanıtı lezyonlar da rezeke edilebilir. Metastatik hastalıkta sistemik tedavi gereklidir. İmmünoterapi başlanmadan önce standart terapi platin dublet denilen sisplatin veya karboplatinle gemesitabin, vinorelbin veya taksan kombinasyonudur. Pemetreksetle sisplatin kombinasyonu nonskuamöz tiplerde sağkalımda anlamlı katkı sağlamakta ve daha iyi tolere edilmektedir. Tüm KHDAK tiplerinde 4-6 siklus platin dublet tedavisinin progresyon olana kadar uygulanması tüm sağkalıma faydalıdır.

Neoadjuvan kemoterapinin mikro metastazların erken tedavisinde, komplet rezeksiyon öncesi tümörün evresinin küçültülmesinde avantajları vardır. Çalışmalar evre 2B ve 3A'da indüksiyon kemoterapisinin sağkalımı arttırdığını göstermiştir. Adjuvan KT genellikle opere olan evre 2 ve 3A hastalara sisplatin bazlı kombinasyonlarla uygulanır. Özellikle 4 cm üzerinde evre 2 tümörlerde, komplet rezeksiyon yapılan evre 3A hastalarda sağkalım açısından faydaları gösterilmiştir (53). KT rejimleri genel olarak 4 kür nonskuamözde sisplatin+ pemetrekset, skuamözde sisplatin+ gemesitabin/ dosetakseldir (54).

Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerde; EGFR mutasyonu KHDAK'da %15 görülmektedir. Tedavide ilk aşamada erlotinib ve gefitinib, ikinci aşamada afatinib ve dakomitinib, üçüncü aşamada osimertinib ya da progresyonda T790M mutasyonu saptanırsa direk osimertinib kullanılmaktadır. ALK translokasyonu %5 görülür ve tedavide önce onay alan krizotinib veya ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ilk aşamada onaylanan alektinib kullanılmaktadır, progresyon olması durumunda lorlatinibe geçilir. ROS1 translokasyonu %1-2 görülmekte ve tedavisinde krizotinib kullanılmaktadır. BRAF V600 mutasyonunda vemurafenib çalışmaları sürmektedir, KT ile progrese olan hastalarda dabrafenib ve trametinib kombinasyonu FDA onayı almıştır. KEYNOTE-024 çalışması PD-L1 ekspresyonu %50 üzerinde olan hastalarda pembrolizumabın 14,2- 30 ay arası tüm sağkalıma katkısını göstermiştir. EGFR, ALK negatif metastatik KHDAK'da FDA atezolizumabın ilk aşama karboplatin, paklitaksel, bevasizumabla kombinasyonuna onay vermiştir (53).

KHAK'da hastalığın yaygınlığı ve lenf nodu yayılımına göre tedavi şekli belirlenir. Sınırlı evrede sistemik tedavi genel olarak 4 kür 21-28 günde bir sisplatin+ etoposid kombinasyonu şeklinde RT ile eş zamanlı uygulanır. a) Patolojik mediastinal evreleme negatif ise lobektomi, cerrahi sonrası R0 rezeksiyonda N1 + ise sistemik tedavi +/- mediastinal RT, N2+ ise sistemik tedavi+ mediastinal RT; R1/ R2 rezeksiyonlarda sistemik tedavi+ eş zamanlı RT uygulanır. b) İnoperabl ise RT sonrası KT veya eş zamanlı KRT uygulanır. c) Patolojik mediastinal evreleme

pozitifse ECOG 0-2 ise eş zamanlı KRT, ECOG 3-4 ise KT +/- eş zamanlı veya ardışık RT uygulanır.

Yaygın evrede sistemik tedavi genel olarak 4 kür karboplatin/ sisplatin+ etoposid+ durvalumab/ atezolizumab şeklindedir. a) Lokalize semptom ve beyin metastazı yoksa KT b) Lokalize semptom varsa KT ve semptomatik bölgeye RT, c) Beyin metastazı varsa ve semptomatikse beyine RT sonra KT uygulanır (55).

Palyatif bakım metastatik hastalarda prognozun çoğunlukla kötü oluşu nedeniyle erken başlanması hastaların durumunu anlama ve geleceğini planlaması açısından önemlidir. Fiziksel ve fizyolojik stresin yönetimi, ağrı kontrolü, duygusal destek ve bakım verenin yorgunluğunu azaltmak için erken refere edilmesi önerilir (53).

Farmakolojik olmayan yaklaşımların başında sigara bırakılması ve pulmoner rehabilitasyon gelmektedir. İleri evre hastalarda bile mobilizasyonda, FEV1’de artış, genel yaşam kalitesi anketinde gelişme, daha az dispne gösterilmiştir (56). Opere olan hastalarda ise pulmoner rehabilitasyon uygulanmayan hastalara göre daha yüksek fiziksel aktivite seviyesinde oldukları gösterilmiştir (57).

2.9. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ YANITI

Akciğer kanserinde tedavi yanıtını erken ve doğru belirleyebilmek hastanın tedavi şeklini değiştirebileceği için çok önemlidir. Tedavi yanıtı belirlemede biyolojik işaretleyiciler, seri biyopsiler, ultrason, BT, MR gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, PET-BT gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (58).

Tedavi yanıtını değerlendirmede 1970’lerde DSÖ tarafından iki boyutlu ölçüm yöntemi önerilmekte iken tekrarlanabilirliği sınırlı olduğu için birkaç yıl sonra iki boyutlu ölçümler kadar bilgilendirici, tekrarlanması daha kolay tek boyutlu ölçüm yöntemi olarak RECIST kriterleri tanımlandı. 2009’da hedef lezyon sayısı, lenf nodu boyu değişimi gibi değişikliklere gidilerek RECIST 1.1 kriterleri yayınlandı. Bu

kriterlere göre tedavi yanıtı dört kategoriye ayrılır. Tam yanıt (TY), tüm hedef lezyonların kaybolması; parsiyel yanıt (PY), başlangıç boyutuna oranla tümörün boyunda %30 ve fazlası küçülme; progresif hastalık (PH), tümör boyutunda %20 ve fazlası büyüme; stabil Hastalık (SH), diğer kriterleri karşılamayan küçük değişikliklerdir (59).

RECIST kriterlerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Morfolojik değişkenliği olan tümörlerde özellikle de lezyon boyunun, genişliğinin iki katını aştığı durumlarda tek boyutlu ölçümler hatalı sonuç verebilir bu da hastanın yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. Düzensiz kenarlı, birleşen, infiltrasyon gösteren lezyonlar verilerin çıkarılmasında zorluklar yaratmakta ve okuyucuya göre ciddi değişkenlik göstermektedir. Buzlu cam, subsolid lezyonlar, lepidik adenokarsinomda da ölçüm sonuçları güvenilir olmayabilir (59).

Opere olan hastalarda anatomik yapının değişmesi, radyoterapiye sekonder atelektazi, radyasyon pnömonisi gibi tümörden ayırt edilmesi zor durumlar BT ile nüks ve rezidü tanımlarını zorlaştırmaktadır (60).

İmmün kontrol noktası inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda immünite ilişkili belirgin yanıtlar tanımlanmıştır. Başlangıçta tümör volümünde artış, yeni lezyonların görülmesi ile tümör volümünde azalma genelde psödoprogresyon fenomenidir ve RECIST'le değerlendirildiğinde progresif hastalık sanılabilir. Bunun önüne geçebilmek için immün RECIST (iRECIST) kriterleri tanımlanmıştır (9).

Üç boyutlu volumetrik ölçümlerin sonuçlarının doğruluğunun daha fazla oluşu ve tekrarlanabilirliğinin uygun olduğu gösterilmiştir. Ancak yöntem çok kompleks ve tümör şekli karmaşık, göğüs duvarı veya vasküler yapılara yakınsa zaman bağımlı olabilmektedir (59).

Tümör boyutundaki değişimler heterojen ve yavaş olabilmektedir. Biyolojik parametrelerdeki değişimler daha erken olmakta bu nedenle gerçek tümör yanıtını daha iyi yansıtmaktadır (59). PET-BT evreleme için standart hale gelmişken, meme

kanseri, lenfoma, baş boyun kanserleri ve KHDAK'da tedavi sonrası yanıt değerlendirme için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (34).

PET-BT yapısal görüntülemenin kısıtlılıklarının çoğunun üstesinden gelebilir ancak halen sağkalım için en iyi yanıt metodu belirlenememiştir. Standardizasyon amacıyla farklı gruplar tarafından farklı kriterler önerilmiştir. İki semikantitatif yöntem 1999'da Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği Kriterleri (EORTC) ve 2009'da Wahl ve ark. sunduğu PERCIST 1.0'dir. İmmünoterapi alanlarda iRECIST kriterleri oluşturulmuş olsa da boyut ölçümüne oranla metabolik yanıtın daha erken bilgi vermesi nedeniyle PERCIST kriterleri de göz önünde bulundurularak iPERCIST kriterleri geliştirilmiştir (61). Semikantitatif tedavi yanıt değerlendirme yöntemleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Semikantitatif yöntemler daha gerçek ve tekrarlanabilir görünse de günlük pratikte yoğun işgücü gerektirebilir ve görsel kriterlerle titiz bir sistematik karşılaştırması yoktur (62).

Tablo 6. Tedavi Yanıt Kriterleri (60)

Kriter/ Görüntüleme	Tam Yanıt (TY)	Parsiyel Yanıt (PY)	Stabil Hastalık (SH)	Progresif Hastalık (PH)
RECIST 1.1 (5 hedef lezyon, tek boyutlu ölçüm)	Hedef lezyonların kaybolması, patolojik lenf nodlarının <1 cm olması	Tümör yükünde $\geq\%30$ azalma, yeni lezyon olmaması	TY, PY, PH olarak sınıflanmayan	Tümör yükünde $\geq\%20$ ya da >5 mm'den fazla artış; yeni lezyonlar
EORTC	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kayboluşu	SUVmaks toplamında $\geq\%25$ azalma	TY, PY, PH olarak sınıflanmayan	SUVmaks toplamında $\geq\%25$ artış; FDG tutan yeni lezyonlar
PERCIST 1.0	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kayboluşu	SULpik'de $\geq\%30$ azalma ve SULpik'de >0.8 birim azalma	TY, PY, PH olarak sınıflanmayan	SULpik'de ≥ 30 artış ve SULpik'de >0.8 birim artış; FDG tutan yeni lezyonlar
iRECIST	RECIST 1.1 gibi	RECIST 1.1 gibi	RECIST 1.1 gibi	idPH: RECIST 1.1'e benzer. Yeni lezyonların ölçümleri tümör yükünün toplam ölçümlerine dahil edilir. PH:En erken 4 hafta arayla yapılan sonraki görüntülemelerde doğrulanır.
iPERCIST	PERCIST 1.0 gibi	PERCIST 1.0 gibi	PERCIST 1.0 gib	idPH: PERCIST 1.0'e benzer. PH:En erken 4-8 hafta arayla yapılan sonraki PET görüntülemelerde doğrulanır. Psödoprogresyon: Sonraki PET ile PERCIST'de TY/PY/SH saptanması DPH: SULpik'de artış veya yeni FDG tutan lezyonlar
idPH: Doğrulanmamış progresif hastalık, DPH: Doğrulanmış progresif hastalık				

Görsel kriterlerle değerlendirilme yapıldığında okuyucular arasında uyumun daha çok olduğu gösterilmiştir. İlk görsel yanıt kriteri Peter Mac 2003'de uygulandı.

Daha sonra özellikle lenfomalarda kullanım için Deauville kriterleri geliştirilmiştir (62).

Lenfoma, baş boyun tümörleri, özefagus kanseri, akciğer kanseri, pankreatik kanser, rektal kanser, prostat kanseri, servikal kanserde kalitatif PET-BT yanıt değerlendirme teknikleri incelenmiştir. Hopkins ve Deauville kriterleri hasta, çekim protokolü, tarayıcı özellikleri ve okuyucu farkını minimize eden, metabolizma için nispeten kararlı kan havuzu ve karaciğer yoğunluklarını dahili referans standartları olarak kullanır (11).

Hopkins kriterleri öncelikle baş ve boyun tümörlerinin tedavi yanıtının kalitatif değerlendirilmesinde kullanılmak için geliştirilmiştir (Tablo 7). Kriter, FDG PET-BT tutulumunun anatomik boyut değişikliklerine üstünlüğünün gösterilmesini kullanmıştır. Bu bölgeler tümör lokalizasyonu, sağ ve sol yanak için tek tek bakılıp en yüksek skor bulunarak skorlanır. Skorlama sonunda skor 1, 2, 3 rezidüel hastalık için negatif, skor 4, 5 pozitif kabul edilir (11).

Tablo 7. Baş ve Boyun Tümörlerinde Hopkins Kriterleri (11)

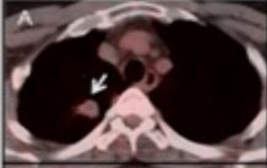
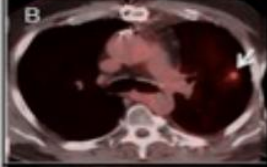
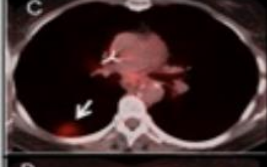
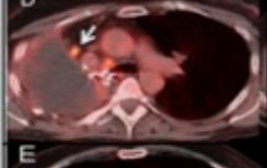
Hopkins Kriteri Skoru	Lezyonun FDG Tutulumu	Tedavi Yanıtı
1	IJV'den düşük fokal tutulum	Tam metabolik yanıt
2	IJV'den yüksek, karaciğerden düşük fokal tutulum	Olası tam metabolik yanıt
3	IJV ve karaciğerden yüksek diffüz tutulum	Olası tedavi sonrası inflamasyon
4	Karaciğerden büyük fokal tutulum	Olası rezidüel tümör
5	Karaciğerden belirgin şekilde büyük fokal tutulum	Rezidüel tümör
IJV: internal juguler ven		

Çok yakın zamanda PET'e dayalı yanıt kriteri olarak akciğer kanserinde de Hopkins kriterleri önerildi. Deauville skorundan üretilen bu kriterler mediastinal kan havuzu ve karaciğerin 18F-FDG tutulumunu standart almaktadır. Skor 1 18F-FDG tutulumunun mediastenden az veya eşit tutmasını, skor 2 mediastenden yüksek ama karaciğerden düşük tutmasını, skor 3 fokal olmayan karaciğerden yüksek tutulumu muhtemel inflamatuvar değişiklikleri, skor 4 ve 5 karaciğerden yüksek fokal veya yoğun FDG tutulumu ile rezidüel tümörü gösterir (10). (Tablo 8)

NCCN PET-BT kullanımını evrelemede, gereksiz torakotomilerden kaçınmak için RT planı öncesinde önermekle birlikte son çalışmalar FDG PET-BT'nin tedavi yanıtı değerlendirmede, takip protokolünü etkileyecek nüks ve sekonder malignitelerin erken tespitindeki önemini göstermektedir. Ancak henüz tedavi yanıtı izlemek için sistematik bir klinik kullanım şekli yoktur bu yüzden rutin kullanımı önerilmemektedir (12).

KT sonrası çekilecek PET-BT'nin zamanlaması açısından kesin bir görüş olmamakla birlikte yanıt değerlendirme için en az 10 gün beklenmelidir. İntervalın 10 gün olması mümkün değilse ertelenebileceği kadar ertelenmelidir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörlerinin FDG dağılımı üzerine etkisi genelde alındıktan iki hafta sonra sonlanır.

Tablo 8. Akciğer Kanserinde Hopkins Kriterleri (63)

	Skor	Açıklama	
	1	Mediyasten kan havuzundan düşük 18F-FDG tutulumu, tam metabolik yanıt	N E G A T İ F
	2	Fokal 18F-FDG tutulumu mediastinal kan havuzundan yüksek fakat karaciğerden düşük, olası tam metabolik yanıt	
	3	Diffüz 18F-FDG tutulumu mediastinal kan havuzu veya karaciğerden yüksek, olası inflamasyon	
	4	Fokal 18F-FDG tutulumu karaciğerden yüksek, olası rezidüel hastalık	P O Z İ T İ F
	5	Fokal ve yoğun 18F-FDG tutulumu karaciğerden (2-3 kat) yüksek, rezidüel hastalık	

RT sonrası ise (yan) etki süresi daha uzundur. RT ile tedavi edilen baş-boyun kanserli olgularda radyasyonun indüklediği inflamasyonun tedavi sonrası 2- 3 ay sürdüğü gösterilmiştir.

Opere olan olgularda ise tutulum cerrahinin şekline, yara yerindeki enfeksiyon/ inflamasyon varlığına ve görüntülerin operasyondan ne kadar sonra olduğuna göre değişir. Örneğin mediastinoskopi sonrası 10 günde görünür iz az iken, sternotomi izleri aylarca izlenebilir. Operasyon bölgesi görüntülenmek isteniyorsa operasyon sonrası inflamasyon nedeniyle görüntüleme en az 6 hafta sonrasında önerilmektedir (34).

2.10. AKCİĞER KANSERİNDE İZLEM

Akciğer kanserinde evrelere ve tedavi şekillerine göre takip protokolleri değişmektedir. Genelde fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme kombinasyonu uygulanır (12).

Opere olan Evre I-II hastalarda 2-3 yıl boyunca, 6 ayda bir anamnez, fizik muayene ve kontrastlı ya da kontrastsız toraks BT daha sonra yıllık anamnez, fizik muayene ve kontrastsız düşük doz toraks BT ile takip edilir.

RT ile tedavi edilen Evre I-II hastalar, Evre III veya oligometastatik olup metastatik bölgenin definitif tedavisi yapılmış evre IV hastalar 3 yıl boyunca, 3-6 ayda bir anamnez, fizik muayene ve kontrastlı ya da kontrastsız toraks BT daha sonra 2 yıl boyunca her 6 ayda bir anamnez, fizik muayene ve kontrastlı ya da kontrastsız toraks BT, daha sonra yıllık anamnez, fizik muayene ve kontrastsız düşük doz toraks BT ile takip edilir. Rezidü ya da yeni bir radyolojik anormallik saptanması halinde daha sık görüntüleme yapılabilir (54).

KHAK'da tedavi yanıtı adjuvan tedavi sonrası değerlendirilmelidir. Opere olamayan hastalarda ise en az 2-3 siklus KT sonrası ve tedavi tamamlanınca kontrastlı toraks ve abdomen BT, beyin MR, tam kan sayımı, biyokimya testleri ile değerlendirilir. Bu değerlendirmeler sonucu hastalar üç gruba ayrılır.

Tam ya da parsiyel yanıt izlenen hastalarda sınırlı hastalıkta profilaktik kranial ışınlama, performans durumu kötü veya nörokognitif fonksiyonları bozulmuş hastalarda beyin MR'la değerlendirilir. 1-2 yıl her 3 ayda bir kontrol, sonraki 3 yıl 6 ayda bir kontrol, daha sonra yıllık kontrol edilir. Yaygın hastalıkta beyin MR ile değerlendirme +/- profilaktik kranial ışınlama ve torasik RT açısından değerlendirilir. İlk yıl 2 ayda bir, sonraki 2-3. yılda 3-4 ayda bir, sonraki 4-5. yılda ise 6 ayda bir kontrol sonrası yıllık kontrole geçilir.

Stabil hastalıkta sınırlı hastalıkta 1-2 yıl 3 ayda bir, 3. yılda 6 ayda bir sonra yıllık kontrole geçilir. Yaygın hastalıkta ilk yıl 2 ayda bir, sonraki 2-3 yılda 3-4 ayda bir, sonraki 4-5 yılda ise 6 ayda bir kontrol sonrası yıllık kontrole geçilir.

Kontrollerde anamnez, fizik muayene, ihtiyaç duyulursa kan testi, genelde ilk 1-2 yıl 2-6 ayda bir toraks +/- abdomen BT, ilk yıl 3-4 ayda bir beyin MR veya kontrastlı beyin BT, ikinci yıl 6 ayda bir, daha sonra klinik olarak gerek görülürse, yeni bir nodül görülürse potansiyel yeni bir primer açısından değerlendirilmelidir.

Primer progresif hastalıkta performans durumu 0-2 arasındaysa bir sonraki aşama KT denenebilir. Yanıt izlenirse progresyona ya da toksisite izlenene kadar devam edilir. KT alamayacak ya da performans durumu 3-4 olan hastalara semptomatik bölgeye RT gibi palyatif semptom yönetimi uygulanır.

Sigara bırakma tavsiyesi gerekirse farmakoterapik destek verilir. Yıllık influenza, herpes zoster, pnömokok, hepatit ve önerildiği şekilde COVID aşılması yapılmalıdır. Sağlıklı kilo kontrolü, fiziksel aktif bir yaşam biçimi örneğin düzenli orta yoğunlukta günlük 30 dakika yürüme, bitkisel ağırlıklı diyet, alkol kısıtlaması önerilmelidir.

Hastanın kan basıncı, kolesterol ve kan şekeri ölçümleri, dental muayenesi, güneşten korunması rutin yapılmalı, kemik dansitometresi gerektiğinde ölçülmelidir. Tedavi sonrası değerlendirmede rutin PET-BT görüntüleme önerilmemektedir (54).

2.11. AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIM

Akciğer kanserinde sağkalımı hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan metastatik hastalık yansıtır. Beş yıllık sağkalım metastatiklerde %6 iken lokalize evrede %59 olmaktadır ve taramalar sayesinde bu oranın artırılma potansiyeli mevcuttur (64).

KHDAK hastalarıyla yapılan geniş çaplı bir çalışmada hastalık evresi ilerledikçe sağkalımın ciddi ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Hastaların 2 yıllık ve 5

yıllık sağkalımları sırasıyla evre IA1'de %97- %92, evre IA2'de %94- %83, evre IA3'de %90- %77, evre IB'de %87- %68, evre IIA'da %79- %60, evre IIB'de %72- %53, evre IIIA'da %55- %36, evre IIIB'de %44- %26, evre IIIC'de %24- %13, evre IVA'da %23- %10, evre IVB'de %10- %0'dır (51).

KHAK'da sağkalım halen %14- 15 gibi düşük seviyelerdedir. Sınırlı evre KHAK'da, evrelenmeyen kanserlerin aşırı düşüşü ile sağkalım artışının örtüşmesini evrelemedeki muhtemel gelişmeler yansıtmaktadır (64).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 08.02.2023 tarihli ve 2012-KAEK-15/2642 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı (Ek 1, 2).

Tez çalışmamız retrospektif planlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2018-2020 yıllarında patolojik akciğer kanseri tanısı alan 1903 hasta taranmıştır, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrası 216 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; 2018-2020 yılları içinde hastanemizde patolojik akciğer kanseri tanısı almış, tedavi olmayı kabul etmiş, evrelerine uygun KT, RT, cerrahi, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi ve/ veya kombinasyonları ile tedavi edilen hastaların tedavi bitiminden sonra ortalama 6 ay içinde hastanemizde PET-BT çekilmiş olması, devam eden takip sürecinde ortalama 3 ay içinde hastanemizde PET-BT veya toraks BT ile 2. görüntülemesinin olmasıdır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; hastane veri tabanı veya dosyasından bilgilerine ulaşılamayan hastalar, hastanemiz dışında tanı alan hastalar, görüntülemeleri dış merkezde olan hastalar, belirtilen yıllardan önce akciğer kanseri tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik verileri, patoloji tarihi, patolojik kanser tanısı, tanı anındaki evresi, ilk aşamada aldığı tedavi türü, tedavi bitim tarihi, tedavi bitiminden kontrol PET-BT çekimine kadar geçen süre, bu PET-BT'nin Hopkins Skoru ve PET-BT endikasyonunda progresyon şüphesi varlığı, tedavi bitimi ile Hopkins'le skorlanan PET-BT arasındaki gün sayısı, takibinde tedavi alıp almadığı, tedavi almayan hastaların neden tedavi almadığı, takibindeki görüntülemeye kadar geçen süre ve görüntünün çeşidi, görüntülemenin sonucu,

hastanın tedavi bitiminde çekilip Hopkins ile skorlanan PET-BT tarihi ile kontrolde çekilen görüntülemesinin arasında geçen süre gün olarak kaydedildi. Hopkins ile skorlanan PET-BT tarihine göre 2 yıllık sağkalım analizi yapıldı ve gün olarak kaydedildi.

Patolojik tanılar adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve küçük hücreli dışı, NOS olarak kaydedildi, kombine tümörü olan 8 hasta baskın tümör tipine dahil edildi, büyük hücreli karsinom tanısı olan 1 hasta küçük hücreli grubunda değerlendirildi. Hastalar TNM 8'e göre evrelendi, evre 1, 2, 3, 4 olarak kaydedildi. Alınan tedavi KT, küratif KRT, cerrahi, hedefe yönelik tedavi olarak 4 gruba indirildi. Evre 4 hastalardan palyatif RT alanlar KT grubuna, neoadjuvan veya adjuvan terapi alanlar opere gruba, sadece küratif RT alanlar KRT grubuna, hedefe yönelik tedavi yanında palyatif RT alan hastalar hedefe yönelik tedavi grubuna dahil edildi. Hastaların PET-BT'leri akciğer kanseri konusunda deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından skorlandı. Hopkins skoruna göre hastalar rezidüel hastalık açısından iki gruba ayrıldı. Skoru 1, 2, 3 olanlar negatif, skoru 4, 5 olanlar pozitif olarak gruplandı. Skorlama primer tümör, lenf nodu, uzak metastaz açısından ayrı ayrı değerlendirilip en yüksek aldığı skora göre yapıldı. Takipte tedavi almayanların almama nedenleri; radyasyon pnömonisi, düşük performans durumu (ECOG 3; zamanın <%50 ayakta ve aktif, hemşire bakımına ihtiyaç duyan; ECOG 4; yatağa bağımlı) (65), tedaviye sekonder skar, enfeksiyon, granülasyon, lezyonlar yanıtı oluşu, şüpheyeye yönelik yapılan görüntülemelerde (MR vb.) temiz olması olarak 5 gruba bölündü. Hastaların kontroldeki ikinci görüntüsü PET-BT ise nükleer tıp uzmanı tarafından Hopkins ile skorlanıp negatif veya pozitif gruba alındı. BT ise radyoloji uzmanı tarafından RECIST 1.1 ile TY, PY, SH, PH olarak gruplandı. Bu görüntülemeler sonrası TY, PY, SH olanlar ve 2. Hopkinsleri negatif olanlar progresyon olmayan grup olarak kabul edildi. Tüm hastalarda Hopkins negatif ve pozitif olan gruplarda 2 yıllık sağkalım analizi yapıldı. Alt gruplara bakıldığında evrelere göre Hopkins grupları arasında sağkalım analizleri ayrı olarak incelendi. Alt grupların analizi yapılırken, Evre 1 ve 2 'erken evre', Evre 3 'lokal ileri evre' ve Evre 4 hastalar 'metastatik evre' olarak gruplandırıldı.

3.3. 18F-FDG PET-BT ÇEKİM PROTOKOLÜ ve GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Hastaların Siemens, Biograph-6, HI-REZ, ABD marka PET/BT cihazı ile görüntüleri alındı. Tüm hastalar, görüntülemeden en az 5-6 saat önce aç bırakıldı. Kan glukoz seviyesi <200 mg / dL) olan hastalara, 10-15 mCi (370-555 MBq) intravenöz FDG enjeksiyonu yapıldıktan 60 dakika sonra, verteksten proksimal femura kadar kollar yukarı pozisyonda BT taraması yapıldı. BT taramasından hemen sonra yatak başına 3 dakika olacak şekilde toplam 6-8 yatak pozisyonunda PET görüntüleri elde edildi. BT görüntüleri atenüasyon düzeltmesi için kullanıldı. PET görüntülerinin rekonstrüksiyonu yapıldı. Üç boyutlu tüm vücut projeksiyonu (MIP- Maximum İntensity Projection) ve üç farklı kesitte (koronal, sagittal, transvers) BT, PET ve füzyon görüntüleri oluşturuldu.

Görüntüler nükleer tıp uzman hekimi tarafından değerlendirildi. Görüntüler tümör lezyonu, lenf nodu, metastatik lezyon için ayrı ayrı değerlendirildi. Mediasten kan havuzundan düşük 18F-FDG tutulumu olan lezyonlar 1 ile, fokal 18F-FDG tutulumu mediastinal kan havuzundan yüksek fakat karaciğerden düşük lezyonlar 2 ile, diffüz 18F-FDG tutulumu mediastinal kan havuzu veya karaciğerden yüksek lezyonlar 3 ile, fokal 18F-FDG tutulumu karaciğerden yüksek lezyonlar 4 ile, fokal ve yoğun 18F-FDG tutulumu olan lezyonlar 5 ile skorlandı. Hastanın üç parametreden en yüksek olan skoru kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) ile yapılmıştır. Ordinal verilerin frekans dağılımları Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırılmış ve veriler örnek sayısı-yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri kullanılarak yapılmış olup normal dağılıma uymayan verilerin iki grup arasında ortancalarının karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arasında normal dağılmayan verilerin ortancalarının karşılaştırılması için ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu testler sonucunda normal dağılmayan veriler ortanca, IQR, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edilmiştir. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve log rank kullanılmış ve tahmini sağkalım süreleri

(ortalama-ortanca) ile sağkalım grafikleri verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri kullanılmış ve $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 216 hasta dahil edildi. Hastaların %40.7'si (n=88) 2018 yılında, %42.6'sı (n=92) 2019 yılında, %16.7'si (n=36) 2020 yılında tanı almıştı. Hastaların %14.4'ü (n=31) kadın, %85.6'sı (n=185) erkekti.

Hastaların genel yaş ortalaması 60 ± 9 (en düşük 26, en yüksek 83) idi. Kadınların yaş ortalaması 60 ± 11 (en düşük 32, en yüksek 83), erkeklerin yaş ortalaması 60 ± 8 (en düşük 26, en yüksek 79) idi.

Hastaların patolojik tanı, evre ve aldığı tedavi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Histolojik Tipler, Lezyon Yerleşimi, Evreler, Tedavi Türleri

		N	%
Patolojik tanı	Adenokarsinom	71	32.9
	Skvamöz hücreli karsinom	74	34.3
	KHDAK, NOS	22	10.2
	KHAK	49	22.7
Evre	I	18	8.3
	II	33	15.3
	III	75	34.7
	IV	90	41.7
Tedavi türü	KT	82	38.0
	KRT	71	32.9
	Cerrahi	39	18.1
	Hedefe yönelik tedavi	24	11.1

Tedavi bitimi ile kontrol PET-BT görüntüleme arası ortalama 95 ± 62 gündü. En düşük 10 gün, en yüksek 228 gündü. Çekilen PET-BT'lerin %42'si (n=90) progresyon şüphesi ile %58'i (n=126) progresyon şüphesi olmadan istenmişti. PET-BT isteme endikasyonu ile Hopkins grupları arasında istatistiksel anlam saptanmadı (Pearson Ki-Kare test $p=0.196$). Hastaların tümör tipleriyle Hopkins grubu arasında istatistiksel anlam saptanmadı (Pearson Ki-Kare test $p=0.245$)

Hastaların Hopkins skoru 1, 2, 3 olanlar negatif gruba, skoru 4, 5 olanlar pozitif gruba girdi. Hastaların Hopkins skor dağılımları ve grupları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hopkins Skorları ve Grup Dağılımı

		N	%
Hopkins Skoru	1	36	16.7
	2	17	7.9
	3	25	11.6
	4	8	3.7
	5	130	60.2
Hopkins Grubu	Negatif	78	36.1
	Pozitif	138	63.9

Tedavi sonrası Hopkins grupları ile hastaların evreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). (Tablo 11)

Hopkins bakılan görüntülemelerin %22.7'sinde (n=49) yeni metastaz lehine bulgular saptanırken %77.3'ünde (n=167) metastaz bulgusu yoktu.

Tablo 11. Hopkins Grupları ile Evre İlişkisi

		Hopkins Negatif		Hopkins Pozitif	
		N	%	N	%
Evre	I	11	14.1	7	5.1
	II	16	20.5	17	12.3
	III	29	37.2	46	33.3
	IV	22	28.2	68	49.3
Pearson Ki-Kare test; p=0.006					

Hopkins gruplarının primer lezyonun SUVmaks'ı ve boyutu ile ilişkisi Tablo 12'de gösterilmiştir. Primer lezyonun SUVmaksının Hopkins skoruyla istatistiksel ilişkisi saptanmadı (p=0.144). Primer lezyon boyu Hopkins negatif grupta 44±20 mm iken, Hopkins pozitif grupta 54±27 mm idi. Lezyon boyutu arttıkça hastanın Hopkins skorunun artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.008). Yeni metastazı olan hastalar çıkarıldığında dahi lezyon boyutu ile skor artışı arasında istatistiksel anlam devam etti (p=0.046).

Tablo 12. Hopkins Gruplarının Lezyonun SUVmaks'ı ve Boyutu ile İlişkisi

		H-	H+	Mann Whitney-U testi p değeri
Ortalama SUVmaks	Tüm Hastalar %100 n=216	13.41±6.64	14.42±7.13	p=0.144
	Yeni metastazı olmayan hastalar %77.3 n=167	14.06±6.64	15.15±7.34	p=0.224
Lezyon boyutu (mm)	Tüm Hastalar %100 n=216	44±20	54±27	p=0.008
	Yeni metastazı olmayan hastalar %77.3 n=167	44±20	52±26	p=0.046

Hopkins sonrası hastaların %46.8'i (n=101) tedavi almışken, %53.2'si (n=115) tedavi almamıştı. Tedavi almayan hastaların nedenleri Tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13. Hopkins Sonrası Tedavisiz İzlem Nedenleri, Hopkins Dağılımları

		Toplam		Hopkins +		Hopkins -	
		N	%	N	%	N	%
Tedavi almama nedeni	Lezyonlar yanıtı	42	36.5	18	31	24	42.1
	ECOG 3, 4	9	7.8	8	13.8	1	1.8
	Tedaviye sekonder skar, enfeksiyon, granülasyon	55	47.8	24	41.4	31	54.4
	Radyasyon pnömonisi	4	3.5	3	5.2	1	1.8
	Şüpheli alana yönelik yapılan ek görüntüleme benign	5	4.3	5	8.6	0	0

Hopkins grupları ile tedavi durumu arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. (Pearson Ki-Kare $p<0.001$).

Tablo 14. Tedavi Durumları ile Hopkins Grupları İlişkisi

		Hopkins Sonrası Tedavi			
		Almadı		Aldı	
		N	%	N	%
Hopkins	Negatif	57	73,1	21	26,9
	Pozitif	58	42,0	80	58,0
Pearson Ki-Kare test; $p<0,001$					

Hopkins pozitif/ negatif gruplarda tedavi alan ve almayan grupların progresyon durumları istatistiksel anlamlıydı (Pearson Ki-Kare $p=0.005$) istatistiksel fark, subgruplarda Hopkins negatif olup tedavi almayan grup ve Hopkins pozitif olup tedavi alan grup arasındaki farktan kaynaklanıyordu. (Tablo 15)

Tablo 15. Tedavi- Progresyon İlişkisi

		Progresyon			
		Yok		Var	
		N	%	N	%
Hopkins ve Tedavi	H- ve tedavi almadı	48	84,2	9	15,8
	H- ve tedavi aldı	13	61,9	8	38,1
	H+ ve tedavi almadı	38	65,5	20	34,5
	H+ ve tedavi aldı	44	55,0	36	45,0
Pearson Ki-Kare test; $p=0,005$					

Devam eden takip sürecinde hastaların kontrol görüntülerinin %85.6'sı ($n=185$) BT ile %14.4'ü ($n=31$) PET-BT ile yapılmıştı.

Görüntüler sonrası hastaların değerlendirilmeleri Tablo 16'da özetlenmiştir. Hopkins ile skorlanan PET-BT'yle, takipte yapılan görüntüleme arası ortalama süre 105 ± 32 gün, en düşük 38 gün, en yüksek 202 gündü.

Tablo 16. Takipteki Görüntüleri ve Sonuçları

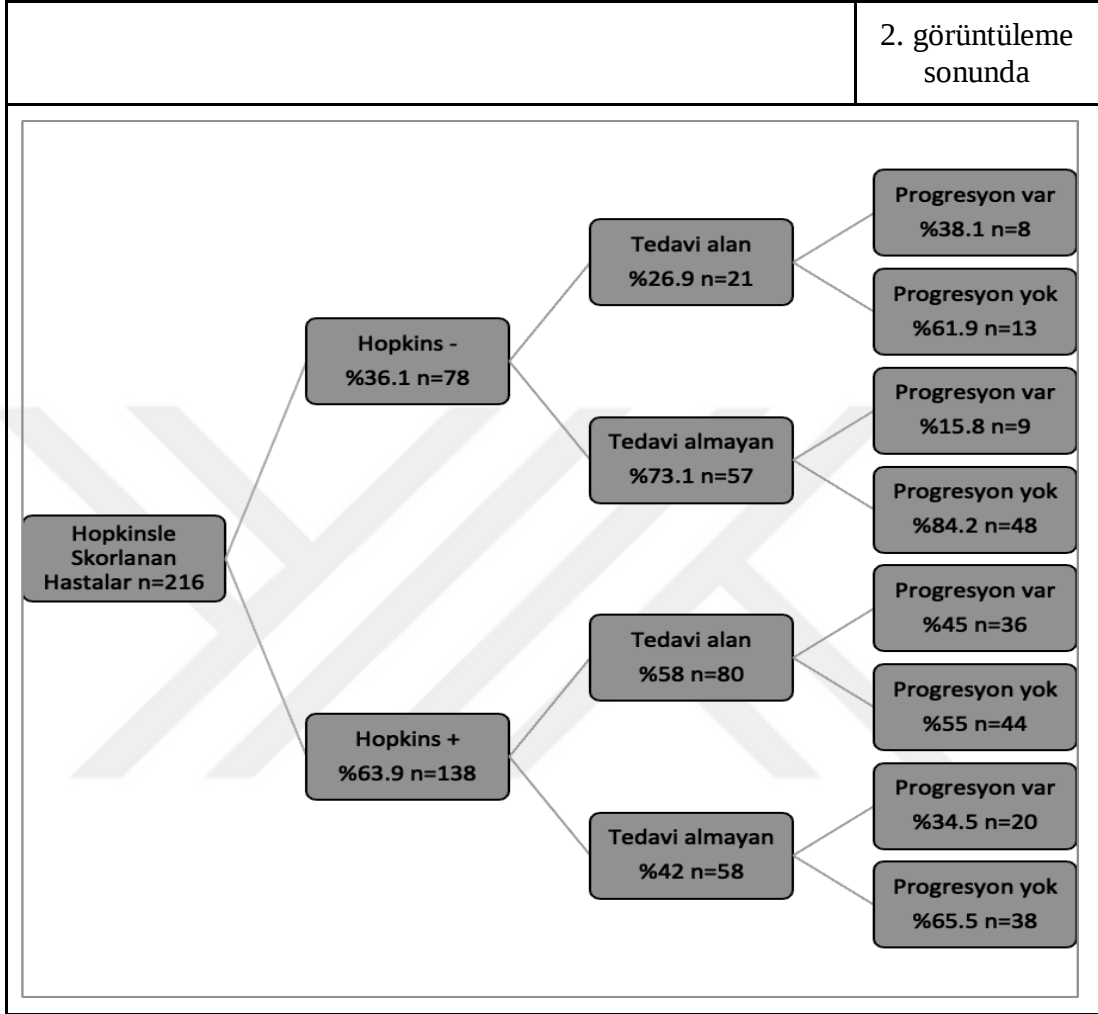
		N	%
Takipteki görüntü	BT	185	85.6
	PET-BT	31	14.4
BT olanların RECIST 1.1 sonucu	Tam yanıt	34	18.4
	Parsiyel yanıt	19	10.3
	Stabil hastalık	85	45.9
	Progresif hastalık	47	25.4
PET-BT olanların Hopkins grubu	Negatif	5	16.1
	Pozitif	26	83.9

Hastaların Hopkins skorlarına göre progresyon durumları Tablo 17’de özetlenmiştir. Hastaların ortalama 3 ay içindeki progresyon durumlarıyla skorları arasında istatistiksel anlam çıkmamıştır. Hopkins 2, 3, 4 gruplarında progresyon yüzdeleri birbirine benzer, Hopkins 5 grubunda istatistiksel anlamlı olmasa da belirgin yüksektir.

Tablo 17. Hopkins Skorları ve Progresyon Durumları

		Progresyon			
		Yok		Var	
		N	%	N	%
Hopkins Skoru	1	29	80.6	7	19.4
	2	13	76.5	4	23.5
	3	19	76.0	6	24.0
	4	6	75	2	25
	5	76	58.5	54	41.5
Perarson Ki-Kare testi p=0.062					

Hastaların Hopkins skoru sonrasında tedavi alma durumları ve 2. görüntüleme sonrası progresyona dair bilgiler Şekil 1’de özetlenmiştir.



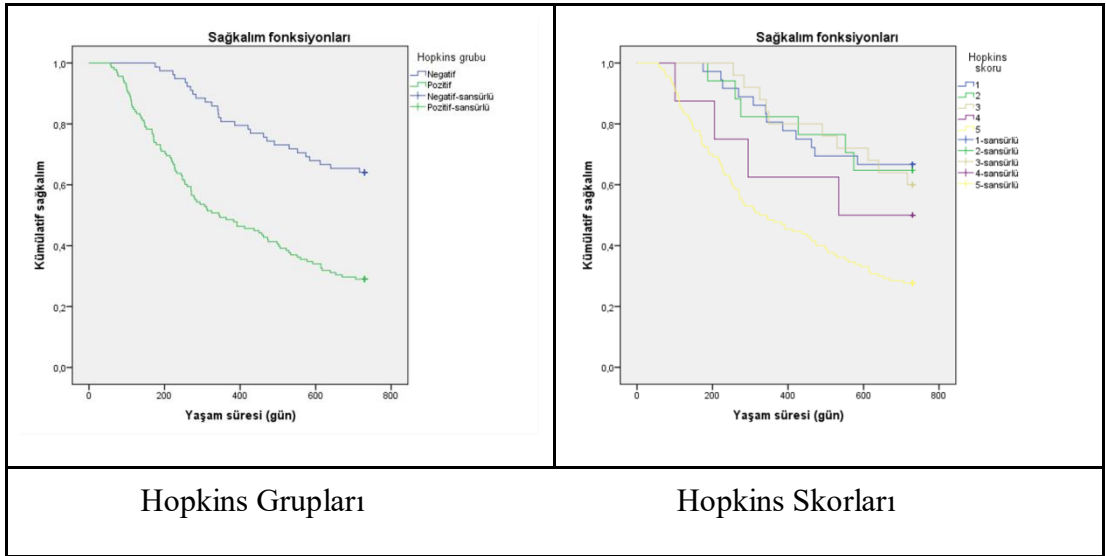
Şekil 1. Hopkins Skoru Sonrası Tedavi ve 2. Görüntüleme Sonrası Şematik Özet

2 yıllık sağkalım analizi yapıldı. Hastalardan %41.7’si (n=90) sağ iken %58.3’ü (n=126) ölmüştü. Dolayısıyla en uzun yaşam süresi 730 günken en kısa yaşam süresi 57 gün idi. Ortalama sağkalım süresi 482 ± 16 gündü.

Hastaların Hopkins skorunun artması, Hopkins pozitif grupta olmak 2 yıllık mortalite açısından artmış mortalite ile istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Hopkins Skorlamasının Mortalite ile İlişkisi

		2 yıllık mortalite					
		Sağ %41.7 (N=90)		Ölü %58.3 (N=126)		Ortalama sağkalım/gün	Pearson Ki- Kare p değeri
		N	%	N	%		
Hopkins Skoru	1	24	66.7	12	33.3	603±31	p<0.001
	2	11	64.7	6	35.3	606±45	
	3	15	60	10	40	619±33	
	4	4	50	4	50	506±88	
	5	36	27.7	94	72.3	404±21	
Hopkins Grubu	Negatif	50	64.1	28	35.9	609±20	p<0.001
	Pozitif	40	29.0	98	71.0	410±21	

**Şekil 2.** Kaplan Meier ile Hopkins Grup ve Skorlarının Sağkalım İlişkisi

Erken evre, lokal ileri evre, metastatik hastalık olarak evreler ayrı incelendiğinde tüm evrelerde Hopkins skoru ile sağkalım arasında anlamlı fark

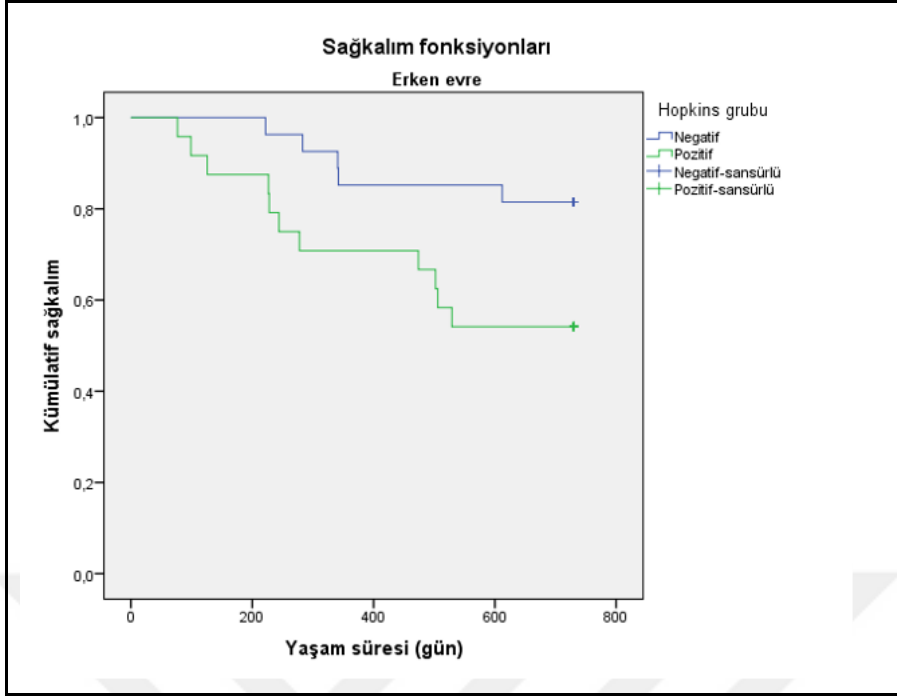
saptandı. Hopkins pozitif grupta sağkalım düşüktü. Ayrıntılı değerlendirme Tablo 19 ve 20’de, Kaplan Meier ile grafikleri Şekil 3, 4, 5’de gösterilmiştir. Evrelere göre Hopkins Grubunun sağkalım grafiği ise Şekil 6’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Evrelere ve Hopkins Gruplarına Göre Sağkalım İlişkisi

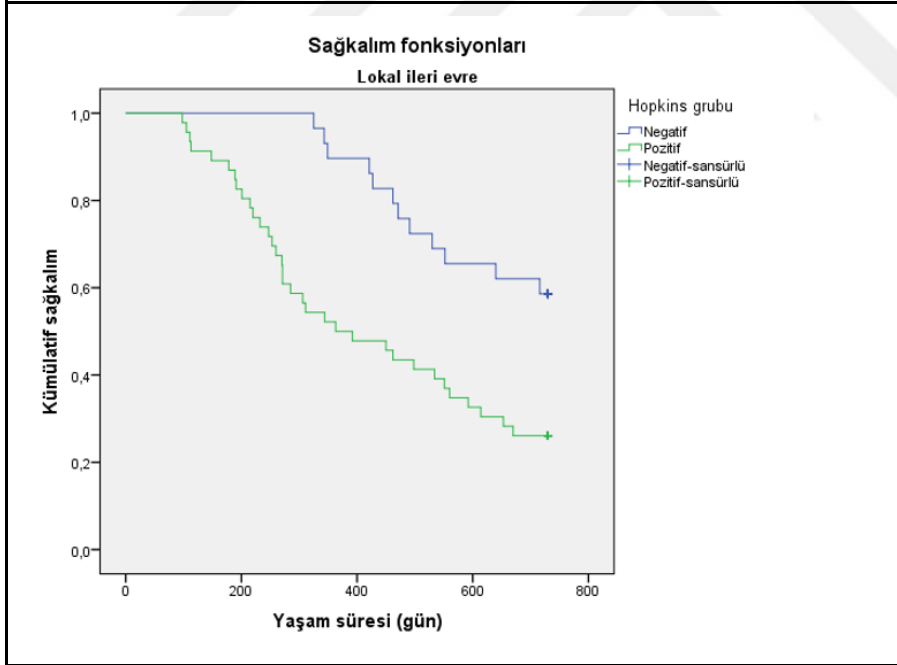
		2 yıllık mortalite				
Evre Grupları	Hopkins Grupları	Sağ		Ölü		Pearson Ki-Kare test p değeri
		N	%	N	%	
Erken Evre	-	22	81.5	5	18.5	0.036
	+	13	54.2	11	45.8	
Lokal İleri Evre	-	17	58.6	12	41.4	0.005
	+	12	26.1	34	73.9	
Metastatik Hastalık	-	11	50	11	50	0.012
	+	15	22.1	53	77.9	

Tablo 20. Evrelere ve Hopkins Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri

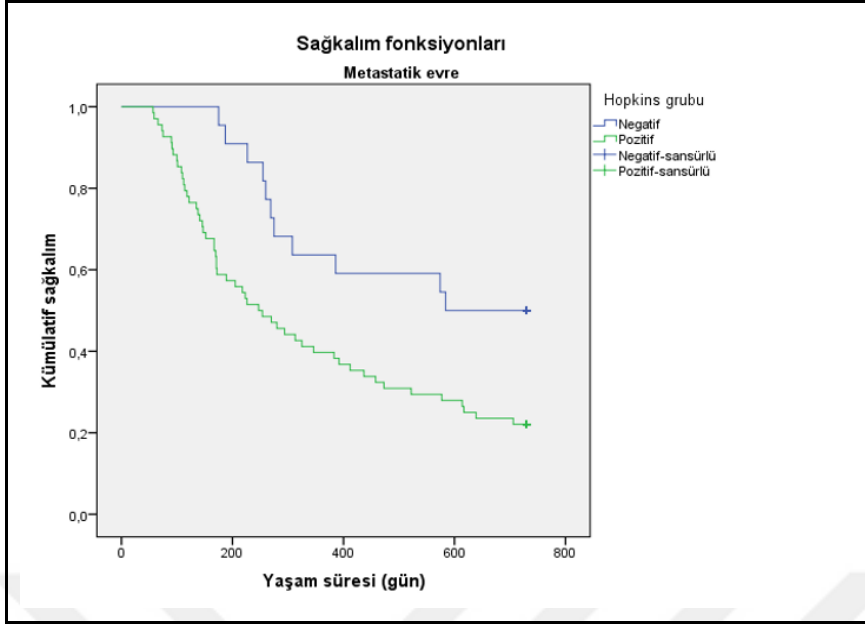
Evre Grupları	Hopkins Grupları	Ortalama Sağkalım /gün	Log-rank p değeri
Erken Evre	-	661 ± 29	p=0.030
	+	532 ± 49	
	Tüm	600 ± 29	
Lokal İleri Evre	-	625 ± 26	p=0.001
	+	433 ± 33	
	Tüm	507 ± 25	
Metastatik Hastalık	-	524 ± 48	p=0.008
	+	352 ± 30	
	Tüm	394 ± 27	



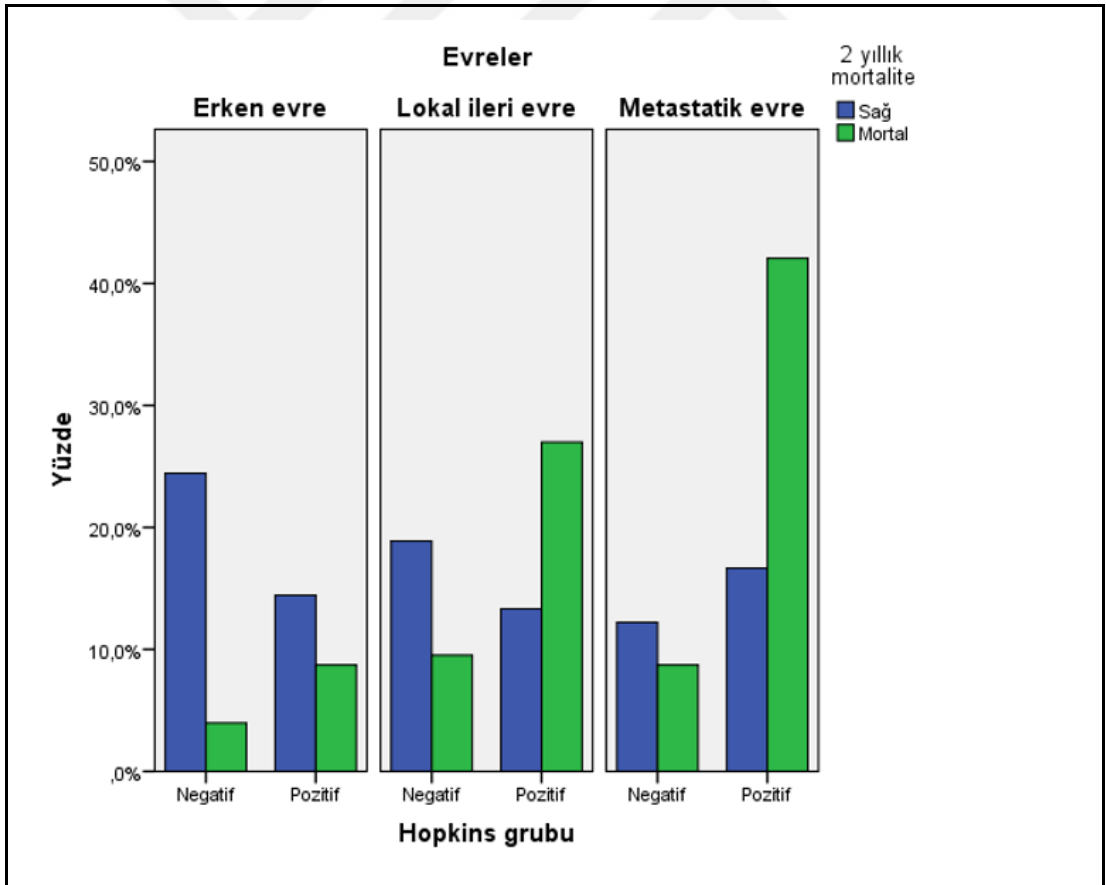
Şekil 3. Kaplan Meier ile Erken Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi



Şekil 4. Kaplan Meier ile Lokal İleri Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi



Şekil 5. Kaplan Meier ile Metastatik Evrede Hopkins Grubu ve Sağkalım İlişkisi



Şekil 6. Evrelere Göre Hopkins Grubunun Sağkalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Artan sigara bırakma çalışmaları, tarama programları, tanı imkanları ve tedavi yöntemlerine rağmen halen ölümcül bir kanser olması nedeniyle akciğer kanseri her yönüyle araştırılmaya devam etmektedir. Bu alanlardan biri de tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinin doğruluğunun artırılması ve takip protokollerinin şekillendirilmesidir.

Çalışmamızın amacı akciğer kanseri hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde rutinde önerilmeyen PET-BT'nin basit ve kolay uygulanabilen görsel değerlendirme kriterlerinden Hopkins Kriterleri ile değerlendirilmesinin hastaların sağkalımı üzerine etkisini incelemek, böylece tedavi yanıt değerlendirmede ve takip protokollerini şekillendirmede kullanılabilirliğini araştırmaktır.

PET-BT akciğer kanserinin evrelemesinde primer, nodal ve metastatik bölgelerin saptanmasında en doğru yöntemdir. Doğru evreleme kişiselleştirilmiş tedavi planının geliştirilmesine rehberlik eder. Tedavi sonrası görüntülemelerse tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, potansiyel kurtarılabılır nükslerin erken tanınması ve prognoz tahmini açısından önemlidir (66,67).

Tedavi yanıtın PET-BT ile değerlendirilmesinde Sheikhbahaei ve ark. PET-BT ile toraks BT'yi karşılaştırdığı bir çalışmada lokal hastalığı saptama açısından birbirlerine üstünlüğü olmamakla birlikte, bölgesel lenf nodu yayılımı ve uzak metastazların tespitinde PET-BT sensitivitesinin daha yüksek, spesifitelerinin benzer olduğu gösterilmiştir (68). De Leyn ve ark. yaptığı N2 pozitif, indüksiyon KT alan hastaların yeniden evrlenmesine yönelik prospektif çalışmada BT'nin doğruluğunu %60, PET-BT'nin %83, remediastinoskopinin ise %60 bulunmuştur (69).

PET-BT'de kalitatif tümör yanıt değerlendirilmesi lenfoma, baş boyun tümörleri, özefagus kanseri, pankreas kanseri, rektum kanseri, akciğer kanseri,

prostat kanseri, serviks kanserinde kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır (63,70–76).

Hopkins kriterlerinin skuamöz hücreli baş boyun kanserlerinde sağkalımla ilişkisini (75,77), nazofaringeal, orofaringeal skuamöz hücreli kanserde definitif RT sonrası lokorejyonel rekürrensi öngörmesini (78,79), skuamöz hücreli baş boyun kanserlerinde kantitatif yöntemlerle karşılaştırmalı çalışmada progresyonsuz sağkalımda anlamlı olduğunu (80), HPV pozitif skuamöz hücreli baş boyun kanserlerinde sağkalımı öngörmesini (81), pankreatik adenokarsinomda sağkalımı öngördüğünü (76) gösteren çok sayıda çalışma olmakla birlikte akciğer kanserinde literatürde az sayıda çalışma olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda 2018 ve 2019’da benzer oranlarda hasta sayısı olması karşın 2020’deki sayının düşüklüğünün COVID-19 Pandemisi nedeniyle acil olmayan başvuruların azaltılması, sokağa çıkma yasağı nedeniyle hastane başvurularının azalmasına bağlıyoruz. Çalışmamız Hopkins Kriterlerinin değerlendirildiği çalışmalar içerisinde en az sürede, en çok hasta olan çalışmadır. SEER 2019 raporuna göre akciğer kanserinin ortalama tanı yaşı 2012-2016 yılları arasında erkekler için 70, kadınlar için 71 olarak belirtilmiştir (82). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması erkekler için 60 ± 8 , kadınlar için 60 ± 11 bulunmuştur. Bölgesel farklılıklar olsa da akciğer kanseri insidansı erkeklerde 2-4 kat daha fazladır. GLOBOCAN 2020 raporunda ülkemizin içinde bulunduğu Batı Asya’da erkekler için insidans 41.7/100,000 iken kadınlar için 8.7/100,000’dir (13). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %85.6’sı erkekti.

Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 raporunda toraks kanser tiplerinin histolojik dağılımında skuamöz hücreli kanser %37.4, adenokarsinom %47.9, KHDANOS %11, küçük hücreli kanser %15.8 olarak belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda adenokarsinomun daha düşük oluşu dışında benzerdir. Çalışmamızda histolojik tiplerle hastaların Hopkins pozitifliği veya negatifliği arasında bir ilişki tespit etmedik. KHAK’da sağkalımın daha düşük olmasına rağmen istatistiksel

anlamalı çıkmaması çalışmadaki hasta sayısının diğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlu hasta sayısına göre az oluşundan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Ülkemizde 2018 yılında 30.078 kişiye akciğer kanseri tanısı konulmuştur. Bu kanserin evreleri incelendiğinde, tanı sırasında %52.7'sinin uzak metastaz yapmış olduğu görülmektedir (14). Zeng ve ark. yaptığı geniş hasta popülasyonlu epidemiyoloji çalışmasında hastaların evreleri Çin ve ABD'de sırasıyla evre I %17.3- %25.3, evre II %15.2- %7.6, evre III %23.8- %18.9, evre IV %43.7- %48.2 saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda evre I %8.3 haricinde oranlar benzer bulunmuş olup erken evrelerde tedavi yanıtı değerlendirmede PET-BT tercihinin daha az yapılmış olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların evreleri arttıkça arttıkça Hopkins skorlarının arttığını saptadık, bu durum ileri evrelerde progresyonun daha kısa sürede gelişmesi ile açıklanabilir (84,85). Mazzeletti ve ark. çalışmasında sadece ileri evre hastalar alınmış sağkalım açısından Hopkins pozitifliği anlamlı bulmuştur (86). Kremer ve ark. ise N2 pozitif hastalarda, neoadjuvan tedavi sonrası operabilite açısından, PET-BT'de farklı bir görsel skorlama ile değerlendirmeleri sonunda sadece yüksek nodal tutulum varsa anormal olacağını, minimal rezidüel tutulumun klinik önemi olmadığını vurgulamışlardır (87). Kanzaki ve ark. erken evre, opere olan 241 hastanın görsel değerlendirilmesiyle yaptığı çalışmada PET-BT'nin rekürrensleri saptamadaki yüksek performansını göstermiştir (88). De Leyn ve ark. prospektif olarak N2 pozitif hastalarda indüksiyon KT sonrası yeniden evrelemede görsel PET-BT değerlendirmesi uygulamışlar, aynı hastalar remidyastinoskopi ile evrelenmiş sonuçta PET-BT'nin sensitivitesi ve doğruluğunun yüksek oluşu istatistiksel anlamlı bulunmuş (69). MacManus ve ark. EORTC kriterlerine benzer gruplamayı PET-BT'de görsel değerlendirme ile yaptıkları prospektif çalışmada değerlendirmenin sağkalımla ilişkisini göstermişlerdir (89).

Çalışmamızda Hopkins skoru ile lezyonun başlangıçtaki boyutunun skorlamaya etkisini inceledik. Tümör boyutu arttıkça Hopkins skorunun arttığını gözlemledik. Çalışmamız Hopkins ve ark. immün kontrol nokta inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda, Gajra ve ark. Evre 1A hastalarla yaptığı çalışmalarda başlangıç tümör boyutunun sağkalımla ilişkisinin gösterilmesi yönünden benzerdir (90,91).

Yanıt değerlendirmede semikantitatif yöntemler daha gerçek ve tekrarlanabilir görünse de günlük pratikte yoğun işgücü gerektirebilir ve sağkalım için karşılaştırma yapıldığında görsel kriterlerle daha gcl ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62,84,92). BT ile yapılan çalışmalarda da tek boyutlu ölçümlere göre volümetrik ölçümlerin sağkalım üzerine anlamlı olduğunu göstermiştir (93,94). alışmalar PET-BT'nin tümörün metabolik ölçümleri ile tekrarlanabilirliğini göstermiştir (95,96). Ancak farklı merkezlerde farklı PET metodolojisi (hasta hazırlığı, tarayıcı tipi, çekim yaklaşımı, görüntüleme, analiz vb.) uygulanması çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (97). Tedavi yanıtında PET görüntülemede MTV gibi tüm vücut tümör yükünü yansıtan potansiyel prognostik faktöre dair çalışmalar mevcuttur. Artmış bazal MTV'nin evreden bağımsız daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (92,98). Ancak standardize ölçümün ve tekniğin olmayışı, tüm vücut tümör yükünün hastadaki primer lezyon ve metastatik lezyonun farklı yanıtı olabileceğinden hastadaki tümör heterojenitesini maskeleyebilmesi değerlendirmede zorluklar yaratmaktadır (99).

Çalışmamızda primer lezyonun SUVmaks değerinin skorlamaya etkisini incelediğimizde SUV'un prognostik olduğu kalitatif ve kantitatif değerlendirmeli çalışmaların aksine tedavi yanıtında Hopkins skoruyla bir ilişkisini saptamadık. Bu konuda Mirili ve ark. KHAK hastalarında yaptığı çalışmada SUVmaks 14.7 üzerinde olan hastaların sağkalımlarının düştüğünü göstermişler. Davies ve ark.'nın 498 hastayı SUV değerleriyle 5 kategoriye ayırdıkları çalışmada bizim çalışmamızda 4. kategoriye denk gelen SUV değerli grupta 2 yıllık sağkalımı %52 bulmuşlar ve lezyonun SUV tutulumunun sağkalımla ilişkili olduğunu belirtmişler (100). Riyami ve ark. yaptığı çalışmada Hopkins skorlamasını SUVmaks lm ile de yapmış ve iki grup arasında sağkalım farkı bulamamışlar (101). Kremer ve ark. tedavi sonrası SUV değerinde azalma olsa da istatistiksel anlamı olmadığını vurgulamışlardır (87). Liao ve ark. evre 4 KHDAK hastalarında yaptıkları kantitatif değerlendirme çalışmasında SUV ve sağkalım ilişkisi bulamamışlardır (92). Çalışmaların iki yönde de çok sayıda olması iyi planlanmış, geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tedavi yanıtının Hopkins kriterleri ile değerlendirilmesi ve sağkalımla ilişkisine yönelik Sheikbahaie ve ark. yaptığı çalışmada tedavi bitimi sonrası çekilen PET-BT görüntülerinin ortalaması 7.5 hafta (63), Riyami ve ark. ortalama 7.9 hafta (101), Mazzeletti ve ark. KT'den 4 hafta, RT'den 12 hafta sonra (86) yapmıştır. Kanzaki opere olan erken evre hastalarda görsel değerlendirmeyi ortalama 25 ayda, Turgeon ve ark. tedavi yanıt değerlendirilmesi için PET-BT'de EORTC, PERCIST, Peter Mac, Deauville Kriterlerini kullandığı çalışmada çekilen PET-BT görüntülerinin tedavi bitiminden ortalama 89 gün sonra çekilmiş olduğu görülüp (62) bizim çalışmamızda bu süre 95 gün (13.5 hafta) bulunmuştur. RT alan hastalarda yanlış pozitiflikleri önlemek ve tanısal doğruluğun artırılması için PET-BT görüntülemenin en az 3 ay sonra yapılması gerekmektedir (102). RT almayan hastalarda tedavi bitiminden 4 hafta sonra PET-BT görüntülenmesi önerilmektedir (12). Operasyon bölgesi görüntülenmek isteniyorsa operasyon sonrası inflamasyon nedeniyle görüntüleme en az 6 hafta sonrasında önerilmektedir (34). Çalışmamızdaki interval bu bilgilerle uyumludur.

Progresyon şüphesi olmadan istenen PET-BT'lerde Sheikbahaie ve ark. %64.7'sinde Hopkins'i pozitif bulmuş, progresyon şüphesi olan hastalarda ise %14.7 oranında Hopkins'i negatif bulmuşlardır. Hopkins pozitif grubun %11'inde uzak metastaz tespit edilmiştir (63). Bizim çalışmamızda ise progresyon şüphesi yokken %60.3'ünde Hopkins pozitif, progresyon şüpheli grupta ise Hopkins negatifliği %31.1'dir. Hopkins pozitiflerin %35'inde, tüm hastaların ise %22.7'sinde uzak metastaz tespit edildi. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da ($p=0.196$) asemptomatik hastalarda Hopkins pozitifliğinin nükslerin erken saptanmasında, Hopkins negatifliğininse semptomatik veya akciğer grafisi/ BT görüntülenmesi şüpheli olan hastalarda ise gereksiz işlem ve tedavilerden kaçınılması için önemli oranlarda olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın takip aşamasını diğer çalışmalardan farklı olarak standardize etmek için 3-6 ay içindeki 2. görüntülemeyle gerçekleştirdik. 2. kontrol görüntülemenin %85'inde klinisyenin tercihinin BT olduğu gördük ve Hopkinsle arasındaki süreyi ortalama 105 gün bulduk. Hastaların Hopkins sonrası tedavi

almayanlarında her iki grupta da en etkili nedenin operasyon ya da RT bağlı skar/granülasyon veya inflamasyon, enfeksiyon olduğu görüldü. Kanzaki ve ark. yaptığı çalışmada da PET-BT'nin yanlış pozitif saptadığı hastalarda en sık neden inflamatuvar süreçlerdi (88). Hopkins pozitif grupta %42 oranında klinisyen kararı ile yeni bir tedavi planı yapılmadı. Bu grubun %34.5'inde progresyon izlendi. Bu durumda Hopkins skorlamasına göre tedavi planı tekrar gözden geçirilebilir, skorlamaya göre tedavi verilmesi için yeterli kanıt olmasa da yakın takip veya tedavi başlanması açısından fikir verici olabilir.

Çalışmamızda hastaların Hopkins skorları arttıkça mortaliteleri artmakta, sağkalımları düşmektedir. Sonuçlarımız Riyami ve ark. çalışmasında sağkalım açısından anlamlı fark olmaması nedeniyle farklı, Sheikbahaie ve ark., Mazzoletti ve ark. ile benzer sonuçlanmıştır. Ortalama sağkalım süresi Hopkins pozitif ve negatif grupta Sheikbahaie ve ark.'da 9 ay-37.3 ay, Riyami ve ark.'da 17.2 ay-32.4 ay, bizim çalışmamızda 14 ay-21 ay bulunmuştur. Ancak bu noktada hastanın evresi arttıkça skorunun arttığını saptadığımız için hastaların sağkalım analizlerini kendi evreleri içinde değerlendirdik. Sheikbahaie ve ark., Riyami ve ark. çalışmasında evreler içindeki sağkalım belirtilmemekle, Mazzoletti ve ark. önerdikleri 3 puanlı skorlama sistemini Hopkins kriterleri ile karşılaştırdıkları çalışmada KHDAK evre 3 ve 4 hastaları birlikte sağkalım açısından değerlendirmişlerdir. Ancak evre 3 ve 4 arasındaki sağkalım farkı düşünüldüğünde bu bile skorlamanın güvenilirliğini sorgulatabilir (63,86,101). Çalışmamız Hopkins kriterlerinin erken, lokal ileri ve ileri evrede değerlendirildiği tek çalışmadır. Sağkalımları birbirinden oldukça farklı bu üç grubun hepsinde Hopkins pozitifliği düşük sağkalımı göstermesi açısından önemlidir ve Hopkins pozitif hastaların takip sıklığını arttırmayı düşündürebilir.

Tanısal performansının yüksek oluşu, semikantitatif yöntemle de değerlendirilmesi ve okuyucular arasındaki uyumun yüksek olduğunun gösterilmesi basit ve kolay uygulanabilen görsel değerlendirmenin (Hopkins kriterlerinin) güvenilir bir teknik olduğunu gösteriyor (62,63,86,101). Çalışmamızda hastaların kendi evre gruplarında sağkalımla ilişkisinin de gösterilmesi nedeniyle günlük pratiğimizde hızlı ve kolay bir değerlendirme yapılmasında faydası olabileceğini

düşünüyoruz. Erken evre Hopkins pozitif hastalarda daha yakın izlem, belki adjuvan tedavi açısından değerlendirme yapılması, ileri evreli hastalarda ise tedavi rejiminin değişimi açısından yol gösterici olabilir. Ülkemizde yapılan önemli bir çalışmada Türkiye total akciğer kanseri yükünün 1,582,697,573.0 €, hasta başı maliyetin en çok sırasıyla KHAK ve KHDAK hastalarının hospitalizasyon ve yapılan müdahaleleri daha sonra KHDAK için tedaviler olup, KHAK'ın da metastaz ve ilaç tedavi maliyetlerinin benzer yükseklikte olduğu gösterilmiştir (3). Birçok yönden dünya literatürüyle de benzediği düşünülürse akciğer kanserin dünya genelinde oluşturduğu yükü hafifletmek için tedavi yanıtın doğru değerlendirilmesi de kilit noktalardandır.

Ancak primer tümörü gerileyip yeni uzak metastazı olan ve o alana yönelik ablasyonla sağkalımı uzatılabilecek hastalar ile tedavi yanıtı düşük olduğu için yüksek skorlanan hastaların sağkalımlarının benzememesi, RECIST ve PERCIST gibi parsiyel yanıt diyebildiğimiz hastanın da rezidüsü olduğundan, Hopkins 4 veya 5'le skorlanabileceği için sağkalım açısından fikir verse de tedavi planını düzenlemek için yeterli olmayabileceğini düşünüyoruz. Hastanın yeni gelişen metastazı olursa belirtebilmek için skorlamaya yeni bir parametrenin eklenebileceği düşüncesindeyiz. Toba ve ark. çalışmasında istatistiksel anlamlı olmasa da PET-BT'nin yanıt değerlendirmede tedavi sonrası birinci ve ikinci vizitte daha çok pozitif bulgu vereceğini, Japonya'daki PET-BT ve BT maliyetleri düşünüldüğünde üçüncü sonrası kontrollerde tercih edilmeyebileceğini belirtmişler (103). PET-BT'nin maliyet analizi etkinlik karşılaştırmalı değerlendirmeleri tam olarak ortaya konulmadığı için rutin kullanımı tartışmalıdır (12).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif oluşu nedeniyle hasta grupları heterojendir, Hopkins sonrası görüntüleme yöntemleri farklıdır. Prospektif planlanan çalışmalarda Hopkins kriterleri daha homojenize edilmiş gruplarda çalışılabilirse daha yol gösterici olabilir. Hastalığın sürecini etkileyebilecek hastaların komorbiditeleri, sigara içme durumu ve ECOG'ların kaydedilmemesi bir diğer kısıtlılıktır. Tedavi kararını etkileyen faktörlerin daha net belirlenebilmesi de prospektif çalışmalarla mümkündür.

6. SONUÇ

Sağkalımın halen düşük olduğu akciğer kanserinde doğru zamanda doğru tedavi kararı için tedavi yanıtı değerlendirmek çok önemlidir. PET-BT’de Hopkins Kriterleri ile yanıt değerlendirme hastaların sağkalımını öngörmesi, kolay, hızlı, güvenilir bir yöntem olması nedeniyle umut vaadedicidir. Hopkins pozitif hastaların daha yakından takip edilmesi hastaların tedavisini yeniden şekillendirebilir. ve sağkalım avantajı sağlayabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Khaltayev N, Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 05 Temmuz 2020 [a.yer 04 Şubat 2023];133(13):1526-32. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000000918>
2. Sharma R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 01 Nisan 2022 [a.yer 05 Şubat 2023];27(4):665-75. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02108-2>
3. Cicin I, Oksuz E, Karadurmus N, Malhan S, Gumus M, Yilmaz U, vd. Economic burden of lung cancer in Turkey: a cost of illness study from payer perspective. *Health Econ Rev* [Internet]. 26 Haziran 2021 [a.yer 05 Şubat 2023];11(1):22. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s13561-021-00322-2>
4. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 01 Ekim 2019 [a.yer 05 Şubat 2023];28(10):1563-79. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
5. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, vd. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 01 Nisan 2015 [a.yer 10 Şubat 2023];3(4):282-9. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(15\)00029-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(15)00029-6/fulltext)
6. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, vd. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med* [Internet]. 19 Haziran 2003 [a.yer 10 Şubat 2023];348(25):2500-7. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022136>
7. Archer JM, Truong MT, Shroff GS, Godoy MCB, Marom EM. Imaging of Lung Cancer Staging. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 10 Temmuz 2022 [a.yer 10 Şubat 2023];862-73. Erişim adresi: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1753476>
8. Zhi XY, Yu JM, Shi YK. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version). *Cancer* [Internet]. 2015 [a.yer 11 Şubat 2023];121(S17):3165-81. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.29550>
9. Beer L, Hochmair M, Haug AR, Schwabel B, Kifjak D, Wadsak W, vd. Comparison of RECIST, iRECIST, and PERCIST for the Evaluation of Response to PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* [Internet]. Temmuz 2019 [a.yer 11 Şubat 2023];44(7):535. Erişim adresi: https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2019/07000/Comparison_of_RECIST,_iRECIST,_and_PERCIST_for_the.5.aspx

10. Castello A, Rossi S, Lopci E. 18F-FDG PET/CT in Restaging and Evaluation of Response to Therapy in Lung Cancer: State of the Art. *Curr Radiopharm*. 01 Aralık 2020;13(3):228-37.
11. Peacock JG, Christensen CT, Banks KP. RESISTing the Need to Quantify: Putting Qualitative FDG-PET/CT Tumor Response Assessment Criteria into Daily Practice. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 01 Aralık 2019 [a.yer 12 Şubat 2023];40(12):1978-86. Erişim adresi: <http://www.ajnr.org/content/40/12/1978>
12. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, vd. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *Am J Roentgenol* [Internet]. Şubat 2017 [a.yer 12 Şubat 2023];208(2):420-33. Erişim adresi: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.16.16532>
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [a.yer 05 Temmuz 2023];71(3):209-49. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>
14. Türkyılmaz M, Kaygusuz S, Keskinçilic B, Özsanı S, Gökler ME, Tolunay T, vd. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018 [Internet]. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı; 2022. Erişim adresi: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Kanser_Rapor_2018.pdf
15. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, vd. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 01 Temmuz 2022 [a.yer 05 Şubat 2023];20(7):754-64. Erişim adresi: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/7/article-p754.xml>
16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D,. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD,. Nisan 2019; Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
17. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 01 Ekim 2019 [a.yer 16 Şubat 2023];28(10):1563-79. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
18. Park JY, Jang SH. Epidemiology of Lung Cancer in Korea: Recent Trends. *Tuberc Respir Dis* [Internet]. 2016 [a.yer 18 Şubat 2023];79(2):58. Erişim adresi: <http://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2016.79.2.58>
19. Bossé Y, Amos CI. A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 02 Nisan 2018 [a.yer 23 Şubat 2023];27(4):363-79. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0794>
20. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* [Internet]. 01 Eylül 2007 [a.yer 03 Mart 2023];132(3, Supplement):149S-160S. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215355173>

21. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, vd. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. Mayıs 2014 [a.yer 09 Mayıs 2023];6(3):101-14. Erişim adresi: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834014521110>
22. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, vd. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 10 Ağustos 2014 [a.yer 11 Mart 2023];5(3):197-223. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127595/>
23. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin* [Internet]. 01 Temmuz 2016 [a.yer 23 Mart 2023];25(3):447-68. Erişim adresi: [https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(16\)00005-3/fulltext](https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(16)00005-3/fulltext)
24. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, vd. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* [Internet]. 01 Mart 2022 [a.yer 17 Mart 2023];17(3):362-87. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086421033165>
25. Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol Med* [Internet]. 01 Temmuz 2019 [a.yer 24 Mart 2023];25(7):585-94. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491419301017>
26. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm*. 01 Aralık 2020;13(3):238-42.
27. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT, Lopez RR, vd. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract* [Internet]. 01 Aralık 2019 [a.yer 24 Mart 2023];69(689):e827-35. Erişim adresi: <https://bjgp.org/content/69/689/e827>
28. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, vd. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Ann Oncol* [Internet]. 01 Eylül 2016 [a.yer 09 Mayıs 2023];27:v1-27. Erişim adresi: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31644-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31644-8/fulltext)
29. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* [Internet]. 01 Nisan 2002 [a.yer 03 Mayıs 2023];19(4):722-42. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/19/4/722>
30. Uğuray Aydos ÜÖA. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evrelemede Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Yeri. *Akdemir ÜÖ Aydos U Akciğer Kanserinde Tanı Ve Evrelemede Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Yeri Nucl Med Semin* 2018;46-17. 2018;
31. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, vd. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 01 Temmuz 2017 [a.yer 28 Mayıs 2023];28:iv1-21. Erişim adresi: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42150-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42150-9/fulltext)
32. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol*

- Sci [Internet]. Ocak 2021 [a.yer 26 Mayıs 2023];22(16):8661. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8661>
33. Hochegger B, Alves GRT, Irion KL, Fritscher CC, Fritscher LG, Concatto NH, vd. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. J Bras Pneumol [Internet]. Haziran 2015 [a.yer 11 Mayıs 2023];41:264-74. Erişim adresi: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/5f5r3PFKDvD4wwLcZMw48fB/?format=html&lang=en>
 34. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, vd. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 01 Şubat 2015 [a.yer 23 Mayıs 2023];42(2):328-54. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>
 35. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Using Integrated PET/CT. Am J Roentgenol [Internet]. Kasım 2009 [a.yer 15 Mayıs 2023];193(5):1203-11. Erişim adresi: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.09.3193>
 36. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on F18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prediction Value for Survival and Local Control in Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Radiotherapy: Meta-Analysis. J Thorac Oncol [Internet]. 01 Haziran 2014 [a.yer 24 Mayıs 2023];9(6):834-42. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415303075>
 37. K. Gould M, G. Kuschner W, E. Rydzak C, C. Maclean C, N. Demas A, Shigemitsu H, vd. Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. Ann Intern Med [Internet]. 02 Aralık 2003 [a.yer 15 Mayıs 2023]; Erişim adresi: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013>
 38. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Figuls MR i. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [a.yer 15 Mayıs 2023];(11). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009519.pub2/full>
 39. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: Accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. Surg Oncol [Internet]. 01 Eylül 2013 [a.yer 17 Mayıs 2023];22(3):151-5. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960740413000339>
 40. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE [Internet]. 04 Ocak 2016 [a.yer 25 Mayıs 2023];11(1):e0146195. Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146195>
 41. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Park B, Rusch V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. J Thorac

- Cardiovasc Surg [Internet]. 01 Haziran 2007 [a.yer 25 Mayıs 2023];133(6):1419-1427.e4. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522307002358>
42. Shao RJ, Du MJ, Xie JT. Use of lung ultrasound for the diagnosis and treatment of pleural effusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Aralık 2022;26(23):8771-6.
43. Martinez-Zayas G, Molina S, Ost DE. Sensitivity and complications of thoracentesis and thoracoscopy: a meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 Aralık 2022;31(166):220053.
44. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 01 Ocak 2007;75(1):56-63.
45. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis [Internet]*. Kasım 2016 [a.yer 29 Mayıs 2023];8(11):3329-37. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179455/>
46. DiBardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis [Internet]*. Aralık 2015 [a.yer 29 Mayıs 2023];7(Suppl 4):S304-16. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700361/>
47. Klein JS, Zarka MA. TRANSTHORACIC NEEDLE BIOPSY. *Radiol Clin North Am [Internet]*. 01 Mart 2000 [a.yer 29 Mayıs 2023];38(2):235-66. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033838905701615>
48. Ozturk A, Gullu YT. Excellence in non-small cell lung cancer staging by endobronchial-TBNA: Comparison with PET-CT and surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther*. Ağustos 2019;28(4):213-9.
49. Marchand C, Medford ARL. Relationship between endobronchial ultrasound-guided (EBUS)-transbronchial needle aspiration utility and computed tomography staging, node size at EBUS, and positron emission tomography scan node standard uptake values: A retrospective analysis. *Thorac Cancer [Internet]*. 2017 [a.yer 01 Haziran 2023];8(4):285-90. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1759-7714.12438>
50. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol [Internet]*. Temmuz 2019 [a.yer 01 Haziran 2023];25(4):270-9. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6622436/>
51. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, vd. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Ocak 2016;11(1):39-51.
52. Mischel AM, Rosielle DA. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status #434. *J Palliat Med [Internet]*. Mart 2022 [a.yer 13 Haziran 2023];25(3):508-10. Erişim adresi: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2021.0599>
53. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology,

- Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc [Internet]. 01 Ağustos 2019 [a.yer 07 Haziran 2023];94(8):1623-40. Erişim adresi: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(19\)30070-9/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)30070-9/fulltext)
54. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
55. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf.
56. Jastrzębski D, Maksymiak M, Kostorz S, Bezubka B, Osmanska I, Młynczak T, vd. Pulmonary Rehabilitation in Advanced Lung Cancer Patients During Chemotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2015;861:57-64.
57. Maeda K, Higashimoto Y, Honda N, Shiraishi M, Hirohata T, Minami K, vd. Effect of a postoperative outpatient pulmonary rehabilitation program on physical activity in patients who underwent pulmonary resection for lung cancer. *Geriatr Gerontol Int*. Mayıs 2016;16(5):550-5.
58. Sharma A, Mohan A, Bhalla AS, Vishnubhatla S, Pandey AK, Bal CS, Kumar R. Role of various semiquantitative parameters of 18F-FDG PET/CT studies for interim treatment response evaluation in non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2017 Oct;38(10):858-867. doi: 10.1097/MNM.0000000000000723. PMID: 28817456.
59. Coche E. Evaluation of lung tumor response to therapy: Current and emerging techniques. *Diagn Interv Imaging*. Ekim 2016;97(10):1053-65.
60. Özmen Ö. PET/CT in the Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer. *Nucl Med Semin* [Internet]. 01 Temmuz 2021 [a.yer 05 Şubat 2023];7(2):146-56. Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_48861/NTS-7-146-En.pdf
61. Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, Zelek L, Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Res* [Internet]. 29 Ocak 2019 [a.yer 28 Haziran 2023];9:8. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890907/>
62. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, Beaulieu A, Callahan JW, Bressel M, vd. What 18F-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 Off Publ Soc Nucl Med*. Mart 2019;60(3):328-34.
63. Sheikhabaei S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Haziran 2016;57(6):855-60.
64. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [a.yer 04 Temmuz 2023];71(1):7-33. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21654>
65. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Haziran 1996;32A(7):1135-41.
66. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, vd. NCCN Guidelines

- Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 02 Mart 2021;19(3):254-66.
67. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Boumber Y, vd. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. Ekim 2018;16(10):1171-82.
 68. Sheikhabahaei S, Ahn SJ, Young B, Taghipour M, Marcus C, Subramaniam RM. Comparative effectiveness: 18F-FDG-PET/CT versus CT for post-treatment follow-up of patients with lung cancer. Nucl Med Commun. 01 Ağustos 2017;38(8):720-5.
 69. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, vd. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 Temmuz 2006;24(21):3333-9.
 70. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Spaander MCW, Biermann K, Lagarde SM, vd. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Predicting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Kasım 2019;60(11):1553-9.
 71. Sole CV, Calvo FA, Alvarez E, Carreras JL. Metabolic and molecular relative percentage coreduction in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Temmuz 2016;43(8):1444-52.
 72. Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, García-Vicente AM, García-Garzón JR, Alonso-Farto JC, de la Jara AC, vd. Clinical utility of (18)F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. BJU Int. Haziran 2015;115(6):874-83.
 73. Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, vd. Update of the role of PET/CT and PET/MRI in the management of patients with cervical cancer. Hell J Nucl Med. 2016;19(3):254-68.
 74. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. Radiology. Ağustos 2015;276(2):323-38.
 75. Kendi AT, Brandon D, Switchenko J, Wadsworth JT, El-Deiry MW, Saba NF, vd. Head and neck PET/CT therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria) - external validation study. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2017;7(4):174-80.
 76. Sheikhabahaei S, Wray R, Young B, Mena E, Taghipour M, Rahmim A, vd. 18F-FDG-PET/CT therapy assessment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: impact on management and utilization of quantitative parameters for patient survival prediction. Nucl Med Commun. Mart 2016;37(3):231-8.
 77. Wray R, Sheikhabahaei S, Marcus C, Zan E, Ferraro R, Rahmim A, vd. 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. *AJR Am J Roentgenol*. Eylül 2016;207(3):641-7.
78. Miller JA, Moradi F, Sundaram V, Liang R, Zhang C, Nguyen NK, vd. Posttreatment FDG-PET/CT Hopkins criteria predict locoregional recurrence after definitive radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. Kasım 2022;44(11):2491-504.
79. Liu Y, Long W, Wang G, Yang Y, Liu B, Fan W. Hopkins criteria for residual disease assessment after definitive radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. Şubat 2020;9(4):1328-34.
80. Baena García Á, Infante de la Torre JR, Barco Carbonero R, Cabrera Rodríguez JJ, Martínez Esteve A, Serrano Vicente J, vd. PERCIST and Hopkins criteria and PET/CT metabolic parameters as prognostic factors in squamous head and neck cancer. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2023;42(3):163-70.
81. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, vd. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins Criteria)-interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Eylül 2014;55(9):1411-6.
82. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [İnternet]. SEER: NCI; Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
83. Zeng H, Ran X, An L, Zheng R, Zhang S, Ji JS, vd. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. *Lancet Public Health* [İnternet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 07 Temmuz 2023];6(12):e877-87. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(21\)00157-2/fulltext#gr3](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(21)00157-2/fulltext#gr3)
84. Mirili C, Guney IB, Paydas S, Seydaoglu G, Kapukaya TK, Ogul A, vd. Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET-CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC). *Int J Clin Oncol*. Şubat 2019;24(2):168-78.
85. Noone AM, Howlader N. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015 Section 15. Lung and Bronchus [İnternet]. National Cancer Institute; 2018. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf
86. Mazzeletti A, Gazzilli M, Albano D, Giubbini R, Bertagna F. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Interpretation Criteria for the Assessment of Therapeutic Response in Patients with Advanced Stage of Lung Cancer: Inter-Reader Reliability, Accuracy, and Survival Outcomes. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India* [İnternet]. 2022 [a.yer 11 Temmuz 2023];37(4):304-9. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9930451/>
87. Kremer R, Peysakhovich Y, Dan LF, Guralnik L, Kagna O, Nir RR, vd. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med*. Şubat 2016;30(2):114-21.
88. Kanzaki R, Higashiyama M, Maeda J, Okami J, Hosoki T, Hasegawa Y, vd. Clinical value of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with non-small cell lung cancer after potentially curative surgery: experience with 241 patients.

- Interact Cardiovasc Thorac Surg. Haziran 2010;10(6):1009-14.
89. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, vd. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Nisan 2003;21(7):1285-92.
 90. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Rowland A, Sorich MJ. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Semin Oncol*. 2019;46(4-5):380-4.
 91. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer Amst Neth*. Ekim 2003;42(1):51-7.
 92. 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. *Acad Radiol*. Ocak 2012;19(1):69-77.
 93. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, van der Weide H, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, vd. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 Mart 2008;70(4):1039-44.
 94. Kozak MM, Murphy JD, Schipper ML, Donington JS, Zhou L, Whyte RI, vd. Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Mayıs 2011;6(5):920-6.
 95. Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Kasım 1999;40(11):1771-7.
 96. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Kasım 2008;49(11):1804-8.
 97. Graham MM, Badawi RD, Wahl RL. Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Şubat 2011;52(2):311-7.
 98. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, vd. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Ocak 2012;39(1):27-38.
 99. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the Art: Response Assessment in Lung Cancer in the Era of Genomic Medicine. *Radiology* [Internet]. Nisan 2014 [a.yer 13 Temmuz 2023];271(1):6-27. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263630/>
 100. Davies A, Tan C, Paschalides C, Barrington SF, O'Doherty M, Utleay M, vd. FDG-PET

- maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients. *Lung Cancer Amst Neth*. Ocak 2007;55(1):75-8.
101. Riyami KA, Nuaimi NA, Kliokyte R, Voo S, Thornton A, Bomanji J, vd. Revalidation of PET/computed tomography criteria (Hopkins criteria) for the assessment of therapeutic response in lung cancer patients: inter-reader reliability, accuracy and survival outcomes. *Nucl Med Commun*. Ocak 2020;41(1):18-25.
 102. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, vd. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2004;24(4):985-97; discussion 998.
 103. Toba H, Sakiyama S, Otsuka H, Kawakami Y, Takizawa H, Kenzaki K, vd. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is useful in postoperative follow-up of asymptomatic non-small-cell lung cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. Kasım 2012 [a.yer 13 Temmuz 2023];15(5):859-64. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480619/>

EKLER

EK 1. TUEK Kararı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Atatürk Sanatoryum
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-53610172-799-206765375
Konu : Tez Konusu Oanyı Hk. (Dr Canan
CELEP)

12.01.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Göğüs Hastalıkları Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr Canan CELEP' in "**Akciğer kanseri hastalarında tedavi yanıtının PET-BT'de Hopkins kriterleri ile değerlendirilmesi**" başlıklı tez konusunun tez danışmanının Doç Dr Ayperi ÖZTÜRK ve Uzm Dr Melahat UZEL ŞENER olacak şekilde hastanemiz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 19.12.2022 tarih ve 776-a no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir. Tezinin 05.01.2023 tarihinde akademik kurul kararı gelmiş olup, Klinik Araştırmalar yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılması ve aynı yönetmeliğin 1. bendi uyarınca bütçesinin sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması hususunda,

Gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Osman ÖRSEL
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

Ek:

- 1 - GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları 11.01.2023.pdf
- 2 - Dr Canan CELEP.pdf

Dağıtım:

Dr Canan Celep Göğüs Hastalıkları Kliniği
Uzm Dr Melahat Uzel Şener Göğüs Hastalıkları
Kliniği
Doç Dr Ayperi Öztürk Göğüs Hastalıkları Kliniği

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: 921CC1C5-AA2F-4260-8391-10D64B0A28E7

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-eb-ys>

Kuşcağız Mah. Sanatoryum Caddesi No: 271 06280 Keçiören/ANKARA 06280
Telefon No:
e-Posta: Internet.Adresi:https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Semra TEMUR
Birim Sorumlusu
Telefon No: 03125677000



EK 2. Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/ 2642
Konu: Etik Kurul Kararı

08.02.2023

**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

“Akciğer Kanseri Hastalarında Tedavi Yanıtının PET-BT’de Hopkins Kriterleri ile Değerlendirilmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurumumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.



Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.ank.sag.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğer Kanseri Hastalarında Tedavi Yanıtının PET-BT'de Hopkins Kriterleri ile Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL NO/Sİ	

DEĞERLENDİRİLEN DEĞER BELGİLER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK İRZİDİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUYYHİLİK İRZİDİMLERİ	☐
	DİĞER:	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2642	Tarih:08.02.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın yapılmasını gerektirir, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın yapılmasını başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/jalymalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr. Osman KÖRÜCÜ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Ka	
Doç.Dr. Osman KÖRÜCÜ (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Üyesi)	Göğüs Cerrahisi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulusu Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç.Dr. İğit ÖZAKÇA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv. Fec. Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof.Dr.Gülşin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Gölbaşı Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Dr Öğr. Üyesi Ayye Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gölbaşı Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Öğr. Gör. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Üzm. Dr. Bülent ÖZTÜRK (Bildirimden Sorumlu Üye)	Genel Cerrahi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Emine İMEXTAR	Acil Tıp	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof.Dr.Dilek SARICI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/ Neonatoloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç.Dr.Emir YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum / Halk Sağlığı	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	
Muhammed ÖZTÖRK	Diğer Görevlisi	Öğretim İlgili Başkaldırı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akciğer Kanseri Hastalarında Tedavi Yanıtının PET-BT'de Hopkins Kriterleri ile Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL NO'SU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	ataturksanatoryumetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Canan CELEP
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınıyor ise)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	☒ Uzmanlık tezi
	Diger ise belirtiniz retrospektif	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BİLGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖRÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Canan CELEP

Doğum yeri ve tarihi:

Yabancı dili: İngilizce

İletişim adresi:

E-posta:

Telefon:

II- Eğitim Bilgileri

1. S. B. Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2019-halen)
2. Erciyes Tıp Fakültesi (2008-2014)
3. Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi (2003-2007)
4. Demirlibahçe İlköğretim Okulu (1995-2003)

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

III- Mesleki Deneyimi

1. Kars Toplum Sağlığı Merkezi (2014-2019)
2. S. B. Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2019-halen)

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)
2. Türk Toraks Derneği (TTD)
3. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)
4. Akademik Solunum Derneği