



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KÜÇÜK HÜCRELİ  
DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ CEVABINI  
PREDİKTE ETMEDEKİ ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

---

Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Haziran, 2020

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KÜÇÜK  
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ  
CEVABINI PREDİKTE ETMEDEKİ ROLÜ VE  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İSTANBUL  
Haziran, 2020

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ CEVABINI PREDİKTE ETMEDEKİ ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### **JÜRİ ÜYELERİ**

### **İMZA**

#### **Tez Danışmanı:**

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları ABD,  
Tıbbi Onkoloji

#### **Üyeler:**

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları ABD

Prof. Dr. Bala Başak ÖVEN

.....

Bahçeşehir Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji

Tez Savunma Tarihi: 10/06/2020

## Yazar Bildirimi

“İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ CEVABINI PREDİKTE ETMEDEKİ ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2020

*Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM*

İmza:

---

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

*Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM*



İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu engin bilgi ve hekimlik tecrübesiyle hem akademik hem de sosyal anlamda bana katkı sağlayan, her daim yol gösterici olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecinin her anında bana yapmış olduğu yardım ve katkısından dolayı tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ'e;

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, gelişimime her biri farklı yönleriyle katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. İlyas TUNCER, Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mustafa KANAT, Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN ve Prof. Dr. Banu MESÇİ'ye;

Asistanlık dönemim boyunca bana hem insani hem de mesleki anlamda katkı sağlayan tüm uzmanlarıma;

Tez yazım sürecinde öneri ve katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Sinan Koca, Uzm. Dr. İlker Nihat ÖKTEN, Uzm. Dr. Seval AY, Uzm. Dr. Uluğ Mutlu Günaydın'a;

4 yıllık eğitimimde yoğun mesai saatlerinde mesleğimizi beraber icra ettiğimiz canım eş kıdemlerim Dr. Mehmet Hakan DEMİR, Dr. Aslı KARSLI DEMİRSOY, Dr. Mehmet Murat ZEREY, Dr. Gözde BALKAYA AYKUT başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hastanede geçirdiğimiz bu süreçte birlikte çalıştığımız hemşire ve personel mesai arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında sevgisini, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, babama, ablama, kardeşime, abime, Semra Annem'e;

Her anımda sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili eşim Emrah BAYAM'a

Sevgisi kalbimden taşan gül yüzlü kızım Eylül'e;

Sonsuz teşekkür ederim.

*Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM*  
*berrindidemt@gmail.com*

## Özet

### **İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ CEVABINI PREDİKTE ETMEDEKİ ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**AMAÇ:** Akciğer kanseri tüm dünyada kanserlerden ölümlerin en sık sebebidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. Kanser oluşumu, prognozu ve tedavi yanıtı ile inflamasyon arasında ilişkiyi gösteren son yıllarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu klinik çalışmada evre IIIB ve IV KHDAK tanısı konan, tedavi ve takip edilen hastaların tedavi yanıtı ve sağ kalımları ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca; bu çalışmamızda tedavi yanıtını ve sağkalımı predikte eden yeni parametreler ve belirteçler bulunması amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Prospektif yapılan araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğine 15/04/2019 – 01/05/2020 tarihleri arasında başvuran, evre IIIb ve IV inoperabl KHDAK tanılı gönüllü hastalar dahil edildi. Tedavi uygulaması öncesinde ve sonrasında hastalardan rutin olarak bakılmakta olan hemogram, C reaktif protein (CRP), albumin, sedimentasyon(ESH), ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve tümör markerleri incelendi ve karşılaştırıldı. Ayrıca; bu verilerden elde edilen bilgiler ile CRP/albumin nötrofil/lenfosit, lenfosit/monosit, albumin/globülin değerlerine bakıldı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Gruplar, tedavi sonrası yanıt alanlar (tam ya da kısmi) ve yanıt alınamayanlar (stabil ya da progrese olanlar) olarak tanımlandı. İstatistik analizi yapılarak bu parametrelerin tedaviyi predikte etmedeki ve prognoz üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflendi.

**BULGULAR:** Gruplar arasında cinsiyet (p:0,693), yaş (p:0,744), patolojik tanı (p:0,519) nötrofil/lenfosit değişimi (p:0,093), lenfosit/monosit değişimi (p:1), albumin/globulin değişimi (p:0,309), sedimantasyon (ESH) değişimi (p:0,206), albumin değişimi (p:0,494) CEA-1 (p:0,716) tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. CRP/albumin

azalması (p:0,04) tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca tedavi sonrası bazale göre azalmış CRP değeri de (p:0,049) da tedaviye yanıt alınan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ferritin azalması (p:0,046) progresyonsuz sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**SONUÇ:** KHDAK evre IIIB ve IV hastalarında tedavi öncesi ve takibinde özellikle başta CRP, CRP albümin oranı ve ferritin olmak üzere takip ve tedavi de inflamasyon belirteçleri yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, inflamasyon belirteçleri, sağ kalım ve tedavi yanıtı



# *Abstract*

## **THE ROLE OF INFLAMMATION MARKERS FOR PREDICTING THE TREATMENT ANSWER AND PROGNOSTIC IMPORTANCE IN THE NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

**OBJECTIVE:** Lung cancer is the most common cause of cancer deaths worldwide. Approximately 85% of lung cancers are non-small cell lung cancers (NSCLC). There are many studies in recent years that show the relationship between cancer formation, prognosis, treatment response and inflammation. In this clinical study, the relationship between treatment response and survival and inflammatory markers of patients diagnosed with stage IIIB and IV NSCLC was investigated. In addition, it was aimed to find new parameters and markers predicting treatment response and survival.

**MATERIAL and METHODS:** Voluntary patients diagnosed with stage IIIB and IV inoperable NSCLC who applied to the oncology outpatient clinic of T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi between 15/04/2019- 01/05/2020 were included in this prospective study. Before and after treatment, hemogram, C reactive protein (CRP), albumin, sedimentation (ESH), ferritin, total iron binding capacity, tumor markers were examined and compared. Also; With the information obtained from these data, CRP / albumin neutrophil / lymphocyte, lymphocyte / monocyte, albumin / globulin values were evaluated. The patients were divided into 2 groups. The groups were defined as those who received a post-treatment response (full or partial) and those who did not receive a response (stable or progressive). The statistical analysis was carried out to predict the effect of these parameters on the prognosis and treatment.

**RESULTS:** Among the groups; gender (p: 0.693), age (p: 0.744), pathological diagnosis (p: 0.519), neutrophil / lymphocyte exchange (p: 0.093), lymphocyte / monocyte exchange (p: 1), albumin / globulin exchange (p:0,309), sedimentation (ESH) exchange (p: 0,206), albumin exchange (p: 0,494), CEA-1 (p: 0,716), there was no statistically significant difference in

treatment response. CRP / albumin decrease (p: 0.04) was found statistically significant in the group that responded to the treatment. In addition, decreased CRP value after treatment compared to baseline (p: 0.049) was found statistically significant in the group responding to the treatment. Ferritin reduction (p: 0.046) was statistically significant on progression-free survival.

**CONCLUSION:** Inflammation markers can be a guide in pre-treatment and follow-up, especially CRP, CRP albumin ratio and ferritin in NSCLC stage IIIB and IV patients.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, markers of inflammation, survival and treatment response

# İçindekiler

<b>Şekil Listesi</b>	<b>xi</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ .....	3
2.1.1 Etyoloji ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.2 Patoloji .....	5
2.1.2.1 Klasifikasyon .....	5
2.1.2.2 Skuamöz Hücreli Karsinom .....	6
2.1.2.3 Adenokarsinom.....	7
2.1.2.4 Büyük Hücreli Karsinom .....	8
2.1.3 Evreleme.....	8
2.1.4 Klinik.....	13
2.1.4.1 Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular .....	14
2.1.4.2 Akciğer Kanserin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular .....	14
2.1.4.3 Akciğer Kanserin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular .....	15
2.1.4.4 Hastanın Performans Durumu.....	16
2.1.5 Tanı .....	16
2.1.5.1 Balgam Sitolojisi .....	17
2.1.5.2 Radyolojik Değerlendirme .....	17
2.1.5.3 Direk Grafi.....	17
2.1.5.4 Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	18
2.1.5.4.1 Mediastinal İnvazyon .....	19
2.1.5.4.2 Göğüs Duvarı İnvazyonu.....	20
2.1.5.4.3 Plevral Tutulum .....	20
2.1.5.4.4 Uzak Metastazlar .....	21
2.1.5.5 Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG).....	21
2.1.5.6 Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme .....	21
2.1.5.6.1 Standart Tutulum Değeri (SUV) .....	24
2.1.5.6.2 Entegre PET/BT.....	25
2.1.5.7 Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	26
2.1.5.7.1 Bronkoskopi .....	26
2.1.5.7.2 EUS-İA.....	27
2.1.5.7.3 Mediastinoskopi.....	28
2.1.5.7.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu.....	28
2.1.6 Tedavi.....	29
2.1.6.1 Occult (TxNOMO) KHDAK'de Tedavi .....	30
2.1.6.2 EO (TisNOMO) Tümörlerde Tedavi .....	30

2.1.6.3	EIA (T1N0), EIB (T2aN0) Tümörlerde Tedavi.....	30
2.1.6.4	EII (TINI, T2NI, T3N0) Tümörlerde Tedavi.....	31
2.1.6.5	EIIIA Tümörlerde Tedavi .....	31
2.1.6.6	Opere Edilemeyen EIIIA N2 KHDAK Tedavi .....	33
2.1.6.7	Süperior Sulkus Tümörleri İçin Tedavi (T3NOM0 veya T3N1M0) .....	33
2.1.6.8	Göğüs Duvarı tümörleri (T3, N0 veya N1, M0) .....	34
2.1.6.9	EIIIB KHDAK Tedavi .....	34
2.1.6.10	Evre IV KHDAK Tedavi .....	35
2.1.7	Kemoterapi .....	35
2.1.8	Üç Boyutlu Radyoterapi .....	35
2.1.9	Tanı, Takip VE Tedavide İnflamatuvar Belirteçlerin Yeri ve Rolü .....	37
<b>3.</b>	<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>39</b>
3.1	ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ .....	39
3.2	ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	39
3.3	ÇALIŞMA TASARIMI.....	40
3.4	İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	41
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>51</b>
5.1	TARTIŞMA.....	51
5.2	TEZİN KISITLILIKLARI .....	54
5.3	SONUÇ .....	54
	<b>Kaynaklar</b>	<b>55</b>
	<b>Ek A. Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>67</b>

---

## Şekil Listesi

---

4.1: Progresyonsuz Sağ Kalım ve Ferritin Değişimi Arasındaki İlişki ..... 48



---

## Tablo Listesi

---

2.1: Akciğer Tümörlerinin 2004 WHO/IASCL Patolojik Sınıflaması .....	6
2.2: AJCC 7. ve 8. Edition (TNM evreleme) .....	10
2.3: Primer Tümör .....	11
2.4: Bölgesel Lenf Nodu .....	11
2.5: Uzak Metastaz .....	12
2.6: Evre Grupları.....	12
2.7: Evre Grupları 2.....	13
2.8: Akciğer Kanseri'nin Neden Olduğu Uzak Metastazlar İçin Metastazlar ve Sıklığı .....	15
2.9: ECOG-KARNOFSKY Performans Statüsü .....	16
4.1: Demografik Özellikler.....	43
4.2: Tedavi Yanıtı ve Parametreler Arasındaki İlişki .....	45
4.3: Progresyonsuz Sağkalım ve Parametreler Arasındaki İlişki.....	47
4.4: Genel Sağkalım ve Parametreler Arasındaki İlişki .....	49
4.5: Parametreler Tedavi Öncesi Ve Sonrası Değerler .....	50

ADK.....	Adenokarsinom
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
ASCO.....	American Society of Clinical Oncology
ATP.....	Adenozin Trifosfat
BHK.....	Büyük Hücreli Karsinom
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
CI.....	Confidence Interval
CTV.....	Klinik tümör volüm
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
EBUS-İA.....	Endobronşiyal iğne aspirasyonu
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC.....	Eastern Cooperative Oncology Comittee
F-18.....	Flor 18
FDG.....	Florodeoksiglukoz
FDG.....	Fluorine 18 florodeoxyglucose
FOB.....	Fiberoptik Bronkoskop
GA.....	Güven aralığı
GSM.....	Genişletilmiş servikal mediastinoskopi
GTV.....	Gros tümör volüm
HR.....	Hazard Ratio
IMRT.....	Yoğunluk ayarlı radyoterapi
İndKT.....	İndüksiyon Kemoterapi
İV.....	İntravenöz
KHDAK.....	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRT.....	Kemoradyoterapi
KT.....	Kemoterapi
LNBx.....	Lenf nodu biyopsisi
mCi.....	MiliCuri
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN.....	National Comprehensive Cancer Network
NCI.....	National Canada Cancer Group
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografi
PORT.....	Postoperatif radyoterapi
PTV.....	Planlanan tümör volüm
RNA.....	Ribonükleik asit

## *Kısaltmalar*

---

RO .....	Risk oranı
RR .....	Relatif risk
RT.....	Radyoterapi
SHK.....	Squmöz Hücreli Karsinom
SST.....	Süperyor Sulkus tümörleri
SUV .....	Standart uptake değeri
TBAB .....	Transbronşiyal akciğer biyopsisi
TBİA .....	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TTİA.....	Transtorasik iğne aspirasyonu
USG.....	Ultrasonografi
VCSS .....	Vena Kava Süperyor Sendromu
WHO.....	World Healty Organization



### GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanserlerden ölümlerin en sık sebebidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK'lerinde tüm hastalar içinde sağ kalım %15 iken, opere edilebilir hastalarda bu oran %50-60'tır.

KHDAK için son dönemlerde yeni tedavi modaliteleri denenmiş ve yaşam beklentisi yeni tedavilerle uzamış olmakla birlikte hala sağ kalım konusunda yeterince tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir (97). KHDAK'de yaşam beklentisi ve prognozun geleneksel parametreler (TNM sınıflaması, yaş, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, sınır durumu, visseral plevral invazyon vb.) yanında bazı moleküler belirteçlerle de öngörülebileceği bildirilmiştir (98). Yeni prognostik faktörlerin bulunması ile daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilecek, yüksek riskli hastalar belirlenip bu hastalarda daha agresif tedavi stratejileri uygulanabilecektir. Bugüne kadar KHDAK'de prognoz için birçok belirteç araştırılmış, ancak hiçbirini klinik kullanım için tam olarak isteneni verememiştir (99). Bu nedenle KHDAK hastalarında kötü prognoza işaret eden ya da bunu düzelten perioperatif faktörleri tespit etmeyi hedefleyen çalışmalar hala büyük ilgi görmektedir.

Enflamasyon ve tümör mikro çevresi kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (100). Enflamasyonda anahtar rol oynayan hücreler enflamasyonun tetiklediği kanser oluşumunda etkili olabilir ve tümör progresyonunu ve hastanın yaşam beklentisini etkileyebilir (100,101). Sistemik enflamatuvar yanıtın, kanser hücrelerinin oluşum ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı daha önceki çalışmalarda tespit

edilmiş olsa da kanser hastalarının prognozunu belirlemede hangi enflamatuvar parametrenin diğerlerine göre daha iyi olduğu belli değildir (100,102). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar C-Reaktif protein (CRP), Eritrosit Sedimentason hızı (ESH), lökosit albumin, ferritinin sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli belirteçler olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı, kendi merkezimizde takip ettiğimiz ve opere edilemeyen evre 3b ve 4 KHDAK hastalarında kemoterapi kürleri öncesi ve sonrasında CRP, ESH, lökosit, albümin, ferritin vb. inflamatuvar belirteçler ile prognoz arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.



### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

##### 2.1.1 Etyoloji ve Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerdeki kanser ilişkili ölümlerin hem kadınlarda hem de erkeklerde son yıllardaki en önemli ölüm nedenidir. KHK, akciğer kanseri vakalarının %85 ini oluşturur. 2002-2006 arasında A.B.D'de akciğer kanseri insidans oranları erkeklerde 86,4, kadınlarda 55,5 iken akciğer kanserinden ölüm erkeklerde 70,5 kadınlarda 40,9 olmuştur. Ayrıca A.B.D'de 2010 yılında akciğer kanseri yeni vaka sayısı 222,520, bu sayı kanser tanısı alanların % 15'i ve akciğer kanserinden ölüm 157,300 bu sayı ise bütün kanserlerin % 28'ini oluşturmaktadır (1). Yaşla birlikte akciğer kanseri artmaktadır. 2003-2007 arası akciğer kanseri için ortalama tanı yaşı 71'dir. Yaklaşık tanı yaşları 20 yaş altında %0; 20-34 yaş arasında %0,2; 35-44 yaş arasında %1,7 ve 45-54 yaş arası %8,8; 55-64 arası %20,9; 65-74 arası %31,3; 75-84 arası %29,1 ve 85 üstü için %8,0 olarak bulunmuştur. Kadınlarda sigara kullanımını alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Her on yıllık sürede erkeklerde %2,29'luk bir artış görülür. Son yıllarda yeni tanı alan akciğer kanserli sayısı ve akciğer kanserinden ölüm oranları azalmıştır. Bunun nedeni sigara içiciliğindeki azalmadır. Erkeklerde görülme insidansı, 1984'te yıllık 100.000 de 102,1 iken 2006 da 71,3 tür. Bu yıllarda, kadınlardaki akciğer kanserinin %0,4'lük artışı söz konusudur. Bunun nedeni kadınlarda sigara içiciliğindeki azalmanın daha yakın yıllarda başlamasıdır. Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (2).

A.B.D ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde bütün yaş gruplarında insidans ve mortalite arasında yalın bir ilişki vardır. Akciğer kanserindeki azalmada sigara içiciliğindeki azalma major faktördür. Bunu da mortalitedeki azalma izler. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre (1997) akciğer kanseri insidansı 11,5/100.000' dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17,7/100.000, 11,7/100.000) değerlerdedir (3). Sigara içimi akciğer kanseri olgularının %85'inden sorumludur. Polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehidler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren sigara dumanında tanımlanmış olan 40 kadar karsinojenden birkaçıdır. Akciğer kanseri olgularının kadınlarda %78, erkeklerde ise yaklaşık %90 oranında direkt sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (4). Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranla 10-25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini artırır. Akciğer kanseri gelişme riski, sigaranın bırakılması ile birlikte progresif olarak azalır ve 15-30 yıllık sigarasız bir dönemden sonra hiç sigara içmemiş popülasyonla yaklaşık eşit düzeye gelir. İçilen sigara miktarı ve süresi, erken yaşlarda sigaraya başlamış olmak, sigaranın derin inhale edilmesi, sigaradaki katran ve nikotin içeriği akciğer kanseri gelişimine ilişkin yüksek risk faktörleridir (5). Sigara kullanımı dışında birçok ajan akciğer kanserinde potansiyel karsinojen olarak tanımlanmıştır. Hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler bu karsinojenlerden bazılarıdır. Hava kirliliğinin yol açtığı riskin derecesini belirlemek güç olsa da tüm akciğer kanser olgularının %1-2' sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5,6). Ozon, nitrojen ve nitrojen benzeri karsinojenlerin bu partiküllere absorbe olması sonucu karsinojenik etkinin daha da arttığı bulunmuştur (7). Mesleki faktörlerden biri olan asbest ile karşılaşmanın akciğer kanseri ve mezoteliyoma arasında net bir ilişki olduğu bilinmektedir. Karşılaşmanın başlangıcı ile malignite gelişimi arasındaki latent periodun 20 yıl ve daha fazla olduğu kanıtlanmıştır.

Asbestle karşılaşmaya bağlı olarak gelişen solunum yolu malignitelerinde sigara kullanımı kritik bir kofaktördür çünkü bu kişilerde sigara kullanımı yoksa akciğer kanseri gelişme riski nadirdir (8,9,10).

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir (11). Yoğun sigara içicilerinin yalnızca küçük bir kısmının (yaklaşık her 8 kişiden 1'i) akciğer kanseri geliştirmesi genetik faktörlerin, riskin belirlenmesinde önemli bir unsur olduğunu göstermesi açısından önemlidir (12). Akciğer kanseri gelişiminde, genetik olarak belirlenen karsinogen metabolizmasının direkt rolü olduğu gösterilmiştir (13). Sitokrom P-450, glutatyon transferaz, aril-hidrokarbon hidroksilaz sistemlerinin hepsi sigara dumanında bulunan karsinogen maddelerin inaktivasyonu ve metabolik detoksifikasyonundan sorumludur (14). Onkogenler, tümör supressör genler, DNA tamirinden sorumlu olan genlerde meydana gelen bazı değişikliklerin akciğer kanseri ile olan ilişkisi yapılan moleküler çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bunlardan 3.(3p) ve 11.(11p) kromozomların kısa kolundaki DNA sekans kayıpları: myc ailesi (C-myc, N-myc, L-myc), ras ailesi (K-ras, H-ras, N-ras) ve p53 tümör supressör genlerin amplifikasyonu akciğer kanseri gelişiminde genetik faktörler olarak önemli rol oynarlar (15,16,17,18).

## **2.1.2 Patoloji**

### **2.1.2.1 Klasifikasyon**

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Aşağıda malign tümörlerin sınıflaması verilmiştir (19) (Tablo 2.1). Küçük hücreli dışı karsinom olarak ışık mikroskobu ile belirlenen tümör hücrelerinin baskın morfolojisine göre üç ana kategoriye ayrılır. Tümör hücrelerinin morfolojisi ya da gen profili kullanarak bu şekilde farklı histolojik alt grupları ayırt etmek mümkün olsa da, tedavi henüz tümör evrelemesi, yaş ve performans durumu esas alınarak belirlenir ve tümör histolojisinden bağımsızdır.

**Tablo 2.1:** Akciğer Tümörlerinin 2004 WHO/IASCL Patolojik Sınıflaması

<b>Skumöz hücreli karsinoma (SHK)</b>	<b>Büyük hücreli karsinom</b>
Varyant	Varyantlar
Papiller	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Şeffaf hücreli	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli	Basaloid karsinom
Bazaloid	Lenbepielyoma benzeri karsinom
<b>Küçük hücreli karsinoma</b>	Şeffaf hücreli karsinoma
Varyant	Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
<b>Adenokarsinoma</b>	<b>Pleomorlik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom</b>
Asiner	İğ veya dev hücreler içeren karsinomlar
Papiller	Pleomorfik karsinoma
Bronkoalveolar karsinoma (BAC)	İğ hücreli karsinom
Non-müsinöz ( <i>Clara</i> hücresi tip II pnömosit tipi)	Dev hücreli karsinom
Müsinöz (goblet hücre tipi)	Karsinosarkom
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ( <i>Clara</i> hücresi, tip II pnömosit ve goblet hücre tipi) veya belirsiz	Blasiom (pulmoner blasiom)
Müsin yapan solid adenokarsinom	Diğer
Mikst	<b>Karsinoid tümör</b>
Varyantlar:	Tipik karsinoid
İyi diferansiye lötal adenokarsinom	Atipik karsinoid
Müsinöz ("kolloid")	<b>Tükürük bezi karsinomlar</b>
Müsinöz kist adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
<i>Signet ring</i>	Adenokistik karsinom
Şeffaf hücreli	Diğerleri
	<b>Sınıflandırılmayan karsinomlar</b>

### 2.1.2.2 Skumöz Hücreli Karsinom

Skumöz hücreli karsinom, bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür (20). Akciğer tümörlerinin yaklaşık %30 skumöz hücreli karsinom (SHK) dur. SHK' da hücreler büyük, basık ve tabakalı, çekirdek oranı yüksek, tek sitoplazmalı hücrelerdir (21). Çoğu SHK ana, lobar, segmental veya subsegmental bronşlar merkezi içinde ortaya

çıkan, ancak biraz daha periferik oluşan tümörlerdir. Tümör kitlesi genellikle hava yolu lümenine yatan duvar içine doğru uzanır. Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, intersellüler köprüler ve çok katlı hücresel yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücresel farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla hasarlı bir epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde, tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye SHK'ların yaklaşık %50'inde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Skuamöz hücreli karsinomların en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

### **2.1.2.3 Adenokarsinom**

KHDAK'nin %30-50'sini oluşturur. Bu tümör tipi en çok sigara içmeyen kadınlarda yaygındır. Daha sık plevral efüzyon ve uzak metastaz ile ilişkilidir. ADK subgruplara ayrılır; papiller, bronkoalveoler (BAK), müsin içeren solid, karışık, asiner. ADK olarak en çok heterojen olan histolojide mixt tip olarak görülür. Tümörler genellikle (as kıkırdak taşıyan bronş ayrı) daha küçük periferik hava yollarında meydana gelir. Fakat merkezi olarak da bulunabilirler. Tümör hücreleri merkezi bir lümen etrafında düzenlenir. ADK'nin en önemli tanısal özellikleri ve/veya müsin üretimi yapan bez yapısını içermesidir. Müsin içermesi kötü prognoz göstergesidir. ADK en yaygın fibrotik skarlar ile ilişkili bir tümör tipidir. Total akciğer kanserinin %2-6 temsil eden BAK, klasik bronkioloalveolar karsinomlar, tüm ADK'ların %15'ini oluşturur. Adenokarsinomların en sık metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, adrenaller, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Histolojik olarak tümör; iyi, orta, az diferansiye ve bronkioloalveoler tiplerden oluşur.

#### **2.1.2.4 Büyük Hücreli Karsinom**

KHDAK'nin yaklaşık %10'nu büyük hücreli karsinom (BHK) oluşturur. Geniş stoplazmalı ve belirgin hücre nükleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşur. BHK'lar, hücre sel herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için "indiferansiye karsinom" olarak da adlandırılırlar. Bir kötü diferansiye tümör, KHAK, SHK veya ADK belirleyici özelliklerin hiçbirine uymuyorsa BHK olarak sınıflandırılabilir. Lezyonun hücre sel özellikleri, sütunlu (kolumnar) değil, mukus içermeyen skuamöz diferansiyasyon görünmüyor olmasıdır ve nöroendokrin özellikleri veya küçük hücre li özellikleri yoktur. Büyük hücre li karsinomların yaklaşık %60'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. BHK türevleri büyük hücre li nöroendokrin karsinomlardır. (LCNEC berrak hücre li karsinom, dev hücre li karsinom). Dev hücre li tipi tümörler genellikle saldırgan yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler. Çoğunlukla geç evrelerde saptanırlar ancak evre I ya da II gibi erken evrelerde saptanırsa cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır. Tümörün yaygın metastaz yapma yeteneği vardır ve ince barsaklar metastazın en sık görüldüğü organdır.

#### **2.1.3 Evreleme**

Akciğer Kanseri 7. TNM Evreleme Sistemi Ocak 2010'dan bu yana kullanılmaktaydı. Güncel revizyonu olan 8. Evreleme sistemi ise Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanıp Ocak 2017'de kullanıma sunuldu. 1990-2010 yılları arasında toplam 16 ülkeden yaklaşık 77.000 hastanın (70.967 küçük hücre li dışı; 6189 küçük hücre li) verileri analiz edilerek oluşturulan 8. Evreleme sisteminde bir önceki ile karşılaştırıldığında değişikliklerin "T ve M" faktörleri üzerinde yoğunlaştığı, N faktöründe değişiklik yapılmadığı dikkat çekmektedir. Sekizinci evreleme sisteminde en belirgin değişikliklerin T faktöründe yapıldığı görülmektedir. Özellikle tümör çapındaki her santimetrelilik artışın bu çalışmada elde edilen verilere göre daha kötü prognozun göstergesi olduğunun saptanması üzerine, boyuta göre belirlenen T sınıfları yeniden düzenlendi. Yedinci evreleme sisteminde 3 cm'den küçük tümörler T1; 3 ile 7 cm arasındaki tümörler ise T2 olarak sınıflandırılmıştı. Sekizinci evreleme sisteminde ise 5 cm'ye kadar olan



tümör boyutları her bir santimetrede bir kademe yükselecek şekilde ve T1a, T1b, T1c, T2a, T2b olmak üzere beş gruba karşılık getirildi. Böylece daha önce iki alt grupta incelenen T1, 3 alt gruba ayrılmış oldu (Tablo 2.2). Yedinci evreleme sisteminde 3-5 cm arası tümörler T2a, 5-7 cm arası tümörler T2b ve 7 cm'den büyük tümörler ise T3 olarak adlandırılmaktaydı. Yeni evreleme sisteminde ise 4-5 cm arası tümörler T2b, 5-7 cm arası tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 sınıflarına yükseltildi (Tablo 2.1). Viseral plevra invazyonunun yine T2 olarak sınıflandırıldığı yeni sistemde, karınaya 2 cm'den daha yakın endobronşiyal tutulum (karına tutulumu olmadan) T3'ten T2'ye indirilirken, diğer T3 lezyonlardan daha kötü prognozu olduğu tespit edilen diyafragma invazyonu T4 sınıfına yükseltildi. Total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan obstrüktif pnömoni de 7. evrelemeden farklı olarak T2 olarak sınıflandırıldı (daha önce T3). Mediastinal plevra invazyonunun değerlendirilmeden çıkarıldığı 8. Evreleme sisteminde, adenokarsinom için T1a(mi) (minimal invaziv adenokarsinom) tanımlaması yapıldı ve invazyonun  $\leq 5$  mm olduğu ve tümör boyutunun  $\leq 5$  cm olduğu adenokarsinom olarak tanımlandı (Tablo 2.2) (103-108).

**Tablo 2.2:** AJCC 7. ve 8. Edition (TNM evreleme)

Açıklama	7. Sınıflama	8. Sınıflama
<b>T</b>		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom	-	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Karınaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karina invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil) invazyonu	T3	T3
Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)	T3	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4	T4
<b>N</b>		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
<b>M</b>		
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1b	M1c

**Tablo 2.3:** 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 (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) <sup>1</sup>
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom <sup>2</sup>
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm <sup>2</sup>
	T1b	Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm
T2		Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör <sup>3</sup> * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
T3		Tümörün en geniş çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövdesi, karına * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

<sup>1</sup> Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

<sup>2</sup> Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

<sup>3</sup> Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer  $\leq 4$  cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer  $> 4$  cm fakat  $\leq 5$  cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

**Tablo 2.4:** Bölgesel Lenf Nodu

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 supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

**Tablo 2.5:** Uzak Metastaz

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 <sup>5</sup>
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz <sup>6</sup>
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz	

<sup>5</sup> 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 tümöre ilgili olmadığı yönündeyseniz, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

<sup>6</sup> Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

**Tablo 2.6:** Evre Grupları

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

**Tablo 2.7:** Evre Grupları 2

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

#### 2.1.4 Klinik

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya belirti ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün yerel, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (24). Akciğer kanserli olgularda herhangi

bir fizik muayene bulgusu olmayabilir. Fizik muayenede supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşsal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

#### **2.1.4.1 Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular**

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir belirtidir. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici belirtilerden biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Endobronşial tümörün major atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral-perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir (24.25).

#### **2.1.4.2 Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular**

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli belirti ve bulgulara neden olmaktadır.

Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakiyal pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülmektedir. Tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir (25).

Süperior vena kava obstrüksiyonu (VCSS), primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. VCSS' nun %65- 90'ı akciğer kanseri nedeniyle oluşur ve % 85'i

sağ akciğer üst lob veya sağ ana bronştaki primer tümör nedeniyle olur. KHKDAK'inde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremitelerde ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder (26,27).

Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlemlenir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir (27,28).

#### **2.1.4.3 Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular**

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır (24). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 2.8'de gösterilmiştir (26). Hastalığın boyutuna ve lokalizasyonuna göre çok çeşitlilik gösterir.

**Tablo 2.8:** Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Uzak Metastazlar İçin Metastazlar ve Sıklığı

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

#### 2.1.4.4 Hastanın Performans Durumu

Akciğer kanserli hastaların performans durumlarını ölçmek için *Karnofsky* veya *Eastern Cooperative Group* (ECOG) skalaları kullanılır (26,27). Hastaların performans durumları tedaviyi tolere edebilirlikleri ve prognozla yakından ilişkilidir.

**Tablo 2.9:** ECOG-KARNOFSKY Performans Statüsü

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

#### 2.1.5 Tanı

Evreleme prosedürleri, fizik muayene, rutin laboratuvar değerlendirmeleri, direk grafi ve kontrastlı torax BT, ayrıca evreleme amacıyla BT, üst abdomen ve adrenal glandı içermelidir. Genel semptomlar, fiziksel işaretler, laboratuvar bulguları veya uzak metastaz düşündürülen durumlarda metastaz için değerlendirme yapılmalıdır. Evre II-III olan lokal agresiv ve kombine tedaviler başlanacak hastalarda metastazı ekarte etmek için beyin BT/MRG, kemik sintigrafi gibi ek testler de yapılmalıdır. Tedavinin belirlenmesinde nodal durumun doğru değerlendirilmesi için mediasteninin cerrahi evrelemesi standarttır. PET/BT'nin varlığı daha geniş bir değerlendirme ile yalnız BT'den daha sensitif ve spesifik ve PET standart evreleme prosedürleri gibi göz önünde bulundurulmalıdır. KHDAK'de PET ve BT görüntüleme yalnız BT'ye karşı evreyi %25 ten %50' ye kadar değiştirdi (29).



### **2.1.5.1 Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan tanı yöntemidir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak üç ayrı zamanda alınmış örnekte doğru tanı saptanabilir. Deneyimli sitolog tarafından yapılan inceleme ile yanlış pozitiflik oranı çok düşük, %1-3 arasındadır. Tanı değeri balgam örneğinin uygun koşullarda saklanması ve tümör lokalizasyonu ile yakından ilgilidir. Ayrıca balgamın kan içermesi, düşük FEV1, tümörün santral yerleşimli olması, epidermoid karsinom hücre tipinde sitolojinin tanı olasılığının artacağı belirtilmektedir. Yöntemin sensitivitesi %42-97, spesifitesi %66-100 olarak bildirilmektedir. Tanının mümkün olmadığı durumda diğer tetkiklere geçilmelidir (30).

### **2.1.5.2 Radyolojik Değerlendirme**

Akciğer kanserli hastalarda kullanılan radyolojik görüntüleme incelemelerinin iki amacı, tümör tanısının konulması ve tümörün evrelemesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde kör noktalar diye tanımlanan bazı noktalar vardır. Bilgisayarlı tomografi, akciğer kanseri tanısında yardımcı olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. MRG ve PET, PET/BT incelemeleri özellikle akciğer kanserinin evrelemedesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir (31). Direk grafi dışında diğerleri tedavi cevabının değerlendirilmesinde de kullanılırlar.

### **2.1.5.3 Direk Grafi**

Akciğer kanserli hastalarda tanıda ilk planlanan görüntüleme yöntemidir. Bazı durumlarda, mediastendeki tümörün yayılımını göstermede yeterlidir. Örneğin, üst ve karşı mediastende *bulky* lenf nodu tutulumu olması durumunda yeterli olabilir. Her ne kadar invaziv yöntemle doku tanısı ile konfirme edilse de mediasteninin genel ölçümünde ucuz olması ve düşük radyasyon dozu nedeniyle kabul görür(32). Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular kitle, nodül ve infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise akciğer lezyonları (genellikle >5mm) ile ilişkili atelektazi, obstrüksiyon sonrası pnömoni, abse, bronşiolit, plevral reaksiyon, kot erezyonu, plevral effüzyon gibi bulgulardır (33).

#### 2.1.5.4 Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer kanserinde göğüs ve mediasten değerlendirilmesinde en fazla kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir (34). Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır (35,36). Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150–200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benigne lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1,2,3. ve 4. dakikalarda tekrar taranarak nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise kuvvetle benign, 15 HU üzerinde artış kuvvetle malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite %100, spesifisite %50-77 arasında bulunmuştur (37). Mediastinel lenf nodlarının evrelemesinde BT doğruluğunu değerlendiren raporların çoğunluğunda IV kontrastlı çekim kullanılmıştır. Ancak bu mutlak gerekli değildir. Vasküler yapılarla lenf nodu ayırımını sağlamada yardımcı olabilir. Özellikle de santral lokalizasyondaki tümörlerin invazyonunu belirlemede faydalıdır. Torax BT bütün hastalara yapılmalıdır. BT görüntülerini değerlendirme de mediastinel lenf nodlarının malign içeriğini tanımlamada kullanılan kriterler vardır. En yaygın kriter; transvers BT kesitinde en kısa çapının >1cm

olması, olmakla birlikte takipte ayrıca uzun çapın >1cm olması, kısa çapın >1,5cm olması, kısa çapın >1cm olması ve santral nekroz veya kapsül düzensizliği kanıtının göz önünde bulundurulması, nodal morfolojiye bakılmaksızın kısa çapın>2 cm olması gibi farklı kriterler kullanılabilir. BT kriterlerine göre bütün lenf nodlarının %20'si benign görünmesine rağmen gerçekte maligndir. Bu nedenle şüphelenilerek yapılan biyopsi sonucunda benign değerlendirilen lenf nodları malign çıkmaktadır. Sensitivite ve spesifitesinin sınırları kusurlu olabilir. KHKDAK'li hastaların mediastinel lenf nodu tanımlanması için yalnız BT'ye güvenmek uygunsuz olabilir. Buna rağmen BT hala en önemli ve başarılı bir yöntem olarak kullanılmaya devam etmektedir. Sonuçta, en son *American Thoracic Society (ATS)*, *European Thoracic Society (ETS)*'de tedavi öncesi değerlendirme ve şüpheli KHKDAK'li bütün hastalarda mediastinel lenf nodu değerlendirmesinde BT önerilir. BT'de lenf nodu tutlumu kanıtı yoksa definitif torakotomi öncesi invaziv evreleme gerekliliği tartışmalıdır.

#### **2.1.5.4.1 Mediastinal İnvazyon**

Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özofagusta obstrüksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile daha kolay saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığının görülmesidir. Atelektazi ve sekonder pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırdedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu %60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (38). BT'de mediastinal invazyon varlığı için kullanılacak kriterler şöyle özetlenebilir:

- Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması,
- Kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi,
- Kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması,
- Kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti,

- Kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi.

Tanımlanan kriterlerin birden fazlasının mevcudiyetinde doğru tanı koyma oranı artmaktadır. BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır.

#### **2.1.5.4.2 Göğüs Duvarı İnvazyonu**

Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarı invazyonunu düşündüren bulgular aşağıda belirtilmiştir:

- Kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması,
- Tümör ile göğüs duvarı arasında geniş aç olması,
- Eşlik eden plevral kalınlaşma ve plevral çekinti olması.

Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal plevsus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir. Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda plevral devamlılığın kaybı, yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir (38,39).

#### **2.1.5.4.3 Plevral Tutulum**

Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevral kalınlaşma ve sıvı birikimi plevral tutulum açısından en önemli bulgulardır. Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Pariyetal plevra invazyonu; ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Son yöntem daha çok göğüs duvarı invazyonu için yapılmaktadır. Plevral sıvı birikimi en fazla

adenokarsinomlarda görülmektedir. BT ve MRG ile plevral sıvının karakterizasyonunun yapılması mümkün değildir (40).

#### **2.1.5.4.4 Uzak Metastazlar**

Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir, ancak vücudun her yerine metastaz olabilir.

#### **2.1.5.5 Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG)**

Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den üstündür (39). Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal plexus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilir.

#### **2.1.5.6 Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme**

$F^{18}$  FDG ile yapılan çalışmalarda, PET'in KHK'de kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

Biyokimyacı Otto Warburg 1924'te kanser hücrelerinin metabolizması üzerindeki gözlemlerini yayınladığında, temel soru tümör metabolizmasının

nasıl izlenebileceği idi. Eğer kanser problemi metabolizmanın fizyolojisi ile ilişkili saldırı ise, ilk soru; istirahat halindeki metabolizmadan, büyüyen doku metabolizmasının farkı nedir? Warburg önceden hazırlanmış rat modellerinde 13 şeker molekülü metabolizmasını gözledi. Yalnızca biri oxide olurken diğerleri mayalandı. Warburg bu bulguları çeşitli insan hücrelerinde de konfirme etti. Tümör hücreleri hızlı doku yenilenmesine gerekli enerjiyi karşılamak için glikolizis yoluyla ATP üretimine güvenir. Tümör hücrelerinin, neoplastik dejenerasyonu, kreps siklusu tarafından ATP'nin verimli kullanımının kaybıyla ilişkilidir. Bunun sonucu ATP üretiminin mol başına glukoz tüketimi 19 kat artar. Gelişen tümörlerdeki DNA ve RNA sentezi için karbon omurgayı sağlayan hexosmonofosfat yolunun aktivasyonu nedeniyle glikolizis oluşmasında artma görülür. Daha fazla glikolitik ihtiyacın karşılanması için, tümör hücre membranındaki glukoz taşıyıcı proteinler ve hexokinazın ekspresyonu da artar. Neoplastik hücre metabolizmanın bu değişiklikleri, neoplastik hücrelerde yaygındır. PET kullanılabildiği kadar BT, MRG ve USG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile kanserin tanısı, evrelemesi ve yeniden evrelemesi gerçekleştirilirdi. Bununla birlikte bu görüntüleme teknikleri, lezyonları tespit edebilir. Ancak benign ve malign tümörler arasındaki ayırmada veya tedavi öncesi ve tedavi sonrası anatomikal değişiklikler; skar gibi, enflamasyon veya nekrozis ve neoplastik süreçleri değerlendirmede güvenilir değildir. Gelecekte bu teknikler, kanseri tüm vücuttaki sistemik hastalık olarak gösteremeyecekler. Klinik araç olarak PET ve F<sup>18</sup>- FDG ile biyolojik tüm vücut görüntülemesinin ortaya çıkması 70 yıldan daha fazla zamandır tümör hücrelerinin doğasının bilinmesini sağlamıştır (40,41). FDG tümöre spesifik bir ajan olmadığından glukoz metabolizmasının arttığı diğer dokular ve olaylarda da tutulur. Normalde gri korteks çok glukoz kullandığı için beyin yoğun FDG tutar. Myokard dokusundaki tutulum tokluk durumunda belirginleşir. İskelet kasları aktivite durumunda yoğun FDG tutar. Baş-boyun bölgesinde dil kökü, tonsiller, sublingual bezler ve lenfoid doku kısmen FDG tutar. Larenks kasları özellikle çekim sırasında konuşan hastalarda belirgin olarak FDG tutar. Ayrıca iyileşen kırıklar da FDG tutar (41,42,43). FDG, tümör hücreleri tarafından alınıp glikolitik oranlarada, dozajlarla hexokinaz aracılığıyla FDG-6-PO<sub>4</sub>'e fosforlatılır. Glikoz-6-PO<sub>4</sub>'ün tersine, FDG-6-PO<sub>4</sub> glikolitik yolla metabolize edilmez ve hücreler arasında

tuzığa dūřūrūlmūř olarak kalır. Çūnkū tūmōr hūcreleri gōrūntūleme prosedūrū boyunca bu reaksiyonu tersine çevirmek için gerekli miktardaki G-6-Paz'ı içermez. Bōylece, tuzığa dūřūrūlmūř FDG-6-PO4 FDG'nin enjeksiyonundan 45-60 dk sonra gōrūntūlenmiř, vūcut boyunca hūcrelerde glikolizis kaydı saęlar. PET kamera kullanılarak izotop konsantrasyonu tespit edilir (44). Tipik bir tūm vūcut PET taraması, kg olarak vūcut aęırlıęı bařına +/- 4.5MBq <sup>18</sup>F-FDG'un intravenōz olarak verilmesinden 45-60 dk sonra bařlamaktadır (43). PET sisteminin axial gōrūntū alanı (10-15cm), tūm vūcudu kapsayacak řekilde çoklu yatak pozisyonlarında gōrūntū olarak artırılmaktadır. Her yatak pozisyonu için 4-6 dak'lık yakalama sūresi nispeten iyi bir ōzūnūrlūk ve kontrast saęlamakta, toplam gōrūntūleme sūresi 30-40 dk. olmaktadır. Őrneęin, anti-neoplastik tedaviye yanıtın deęerlendirilmesinde olduęu gibi FDG metabolizmasının kantitatif olarak deęerlendirilmesi gerektięinde, yumuřak dokudaki atenūasyonların dūzeltilmesi çok önemlidir (42,43). PET cihazında atenuasyon için kullanılan germanyum kaynaęının yerine PET/BT'de X ışını kullanılması da çekim sūresini azaltmaktadır (44). F18-FDG tūmōr hūcre canlılıęının temsilcisidir, tūmōr tedavisinin efektiflięi ile FDG alımı azalır (45). Mediastende anormal PET gōrūntūleme bulguları için standardize edilmiř kriterler maalesef eksiktir. Nitelięe ait deęerlendirme, genellikle akcięer veya karacięerdeki saęlam doku aktivitesi ve lezyon aktivitesi arasındaki karřılařtırmaya dayanır. Eřik normal deęer SUV<sub>max</sub>:2,5 un altında olması standart alım deęeridir. Fakat pozitif bulguların tanımlanma kriterlerinde, standardizasyonunda yetersizlik olmasına raęmen, PET gōrūntūleme normal dokulardan neoplastik hūcre ayırımında fayda saęlar. Her nekadardaki, teknik hata yapılmamıř olsa da granūlomatōz ve dięer inflamatuvar hastalıklara ek olarak enfeksiyonlar PET (+) bulgu verebilir. PET gōrūntūleme ile 7-10mm arası alt sınırdır. Her nekadardaki, küçük lezyonlar tespit edilebilirse de, abnormal hūcrelerdeki isotoplarnın yoğun alımına baęlı olarak gerçekleřir. Ek olarak belli iyi differansiye dūřūk gradli malignensiler, özellikle BAK ve tipik karsinoid tūmōrlerde yūksək yanlış negatiflik oranları bilinmektedir (46,47). PET'in fonksiyonel, BT'nin anatomik gōrūntūleme ayrıntılarından yararlanılarak birlikte kullanımı avantaj saęlar. Őzet olarak; torax dıřı metastatik hastalıęın varlıęında ve mediastinel lenf nodlarının deęerlendirilmesi için PET, BT'den daha yūksək

sentiviteye sahiptir. Akciğer kanserleri de en sık PET veya PET/BT uygulamalarının başında gelmektedir. Soliter pulmoner nodüllerde malignite değerlendirilmesi, tanı aldıktan sonra küçük hücreli ya da KHDAK'nin evrelemesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, takipte nüks araştırılması ve yeniden evreleme akciğer kanserindeki başlıca PET uygulamalarıdır. PET akciğer kanseri hastalarının değerlendirilmesinde gittikçe artan önemde bir role sahiptir. Mediastende, biopsi tarafından örneklenebilir anormal tespit edilebilen lenf nodlarının ayırımında PET görüntüleme BT'den daha fazla doğruluğa sahiptir. Yanlış pozitif PET görüntüleme bulguları cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanabilecek hastaların kaçırılmasına neden olabilir. %17 " hot spot " mediastende ve distal alanlarda yanlış pozitif sonuçlar, temelde inflamasyona bağlıdır. Mediastinel tanıda PET spesifitesi %94-63 sensitivitesi %73- 63 olarak gösterilmiştir. 10 mm'nin altındaki lenf nodları için %97 spesifik, %82 sensitiv bir yöntemdir. Valk ve ark. göre %11 hastada diğer konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen uzak metastazları da gösterir (48). Tam tersi olarak, yanlış negatif PET ise unrezektabl hastalarda gereksiz torakotomiye neden olabilir. Bazı çalışmalar, PET görüntülemenin doğruluğunun BT'de görülen lenf nodu boyutuyla doğru orantılı olduğunu göstermiştir (49). PET görüntüleme BT ile tanımlanan geniş nodlar için daha sensitiv ancak daha az spesifik olarak tanımlar. Gould ve ark, geniş lenf nodlarında PET için %100 sensitiv ve %78 spesifik olduğunu rapor etmişlerdir. PET bulgularının pozitifliği biyopsi ile konfirme edilmelidir. 7-10mm arası mediastinel lenf nodları için PET açıkça daha az sensitivdir (50).

#### **2.1.5.6.1 Standart Tutulum Değeri (SUV)**

PET görüntülerinde, ilgi alanındaki FDG tutulum yoğunluğu semikantitatif bir metod ile hesaplanır. Bu değer standart tutulum değeri (SUV) olarak adlandırılmakta ve enjekte edilen aktivite, hasta kilosu, enjeksiyon zamanı gibi değerleri göz önüne almaktadır. Basitçe söylemek gerekirse, FDG'nin bütün vücuda eşit olarak dağıldığını varsayarsak SUV=1 olarak ölçülür. Pratikte bu mümkün olmadığı için, değişik vücut bölgelerinde görece tutulumları hesaplayıp, bunları birbiriyle ilişkilendirebiliriz. SUV=5 olarak hesaplanan bir bölgede FDG ortalamasının 5 katı birikim göstermektedir. SUV hesaplarına bazı modifikasyonlar yapılabilir; örneğin vücuttaki yağ



dokusu FDG tutulumu göstermediği için vücuttaki yağ oranı göz önünde bulundurulabilir. SUV vücudun değişik bölgeleri arasında ve değişik zamanlarda yapılmış görüntülemeler arasında karşılaştırma yapılabilmesine olanak sağlar. Ancak SUV plazma kan şekeri ile değişiklik gösterebilecek semikantitatif bir parametredir. Ayrıca lezyon boyutu, vücut yapısı, görüntülemenin zamanlaması, hareketle ilişkili distorsiyon, ilgi alanındaki lezyondaki sayımı belirlemede kullanılan metodta SUV değerini etkiler.  $SUV = \frac{\text{Ölçülen doku konsantrasyonu (mCi/ml/enjekte edilen doz (mCi))}}{\text{vücut ağırlığı (Kg)}}$  SUV ölçülerek semikantitatif görüntü yorumu, basit görsel yorumlamayla karşılaştırıldığında doğruluğu artırmaz (48). Zor durumlarda, pulmoner nodüllerin metabolik aktivitesinin uzun süre izlenmesinin SUV ölçümlerinin, ayırıcı tanıda yardımcı olduğu kanıtlanmıştır (51). FDG-PET'in erken ve geç okunması, enjeksiyon sonrası 3.saatteline göre 1. saatteline göre malign lezyonlarda SUV değerinde artış olurken benign lezyonlarda tam tersi olarak azalma görülür. Bu teknik 1cm'den daha küçük malign lezyonlardan benign lezyonları ayırır. Beklenen değerler sensitivite %96 (%83-100), spesifite %79 (%52-100), doğruluk %91(% 86-100) tur (51).

#### **2.1.5.6.2 Entegre PET/BT**

İlk entegre PET/BT cihazı klinik uygulamaya 1998'de girmiştir ve gelecekteki tüm PET cihazı kurumlarının PET/BT şeklinde olması kaçınılmazdır (44). Entegre PET/BT ile kazanılan ek bilgi aşağıdakiler olabilir: Daha önce BT veya PET ile görülmeyen lezyonların saptanması, lezyonların yerleşiminin daha doğru şekilde belirlenmesi ve çevre yapıların daha iyi gösterilmesi, lezyonun benign veya malign olarak daha iyi şekilde tanımlanması. Son zamanlarda, akciğer kanserli hastaların tümör evrelemesinde entegre PET/BT görüntü analizinin yalnız BT görüntülemeye, yalnız PET görüntülemeye ve PET ile BT görüntülerinin yan yana incelemesine göre üstün olduğu gösterilmiştir (44). PET/BT'nin temel faydası, yapılardaki metabolik değişiklikler hakkındaki bilgi ile bu yapıların oldukça ayrıntılı anatomik BT bilgileri arasındaki direk bağlantıdan ileri gelmektedir. PET/BT'nin en önemli özelliklerinden biri, tümör ve distal atelektaziye ayırt etme yeteneğidir. Pauls ve ark. entegre PET/BT'nin avantajlarının ayrıca primer tümörün histolojik T-evresine de bağlı

olduğunu bulmuşlardır. PET/BT görüntüleri nedeniyle terapötik stratejide değişiklik, özellikle T3 ve T4 tümörlerde görülmektedir. Yeni yayınlanmış çalışmalarda T evresinin doğru tahmini için girişimsel olmayan en iyi görüntüleme tekniğinin PET/BT olduğu görülmüştür: PET, BT ve PET ile BT'nin görsel korelasyonu kullanılarak olguların sırasıyla %55, 68 ve 76'sında T-evresi doğru şekilde tahmin edilirken PET/BT olguların %82'sini doğru tahmin etmiştir. Ancak tüm görüntüleme yöntemleri tümörü olduğundan az veya fazla olarak evrelendirilebilir (44).

### **2.1.5.7 Girişimsel Tanı Yöntemleri**

#### **2.1.5.7.1 Bronkoskopi**

Akciğer kanserlerinde en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Bronkoskopi aracılığı ile tümör lokalizasyonu, yaygınlığının belirlenmesi, evreleme ve in situ kanserlerin tespitinin yanı sıra endobronşiyal tedaviler de yapılabilir. Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılır. Rijid bronkoskobun görüş alanı trakea, ana bronşlar ve lob bronşları ile sınırlı iken fiberoptik bronkoskopa segment ve subsegment bronşlarda bulunan lezyonlar da değerlendirilebilir. Rijid bronkoskobun birçok alandakullanım endikasyonu devam etmekle birlikte uygulama zorluğu ve yalnız santral lezyonların değerlendirilmesine olanak sağladığı için bu alandaki yerini büyük ölçüde fleksibl fiberoptik bronkoskoba (FOB) bırakmıştır.

Bronkoskopik işlemden 30 dak. önce 0.5mg atropin ile premedikasyon yapılabilir. Daha sonra 2ml %10' luk lokal anestezi ile üst solunum yollarının lokal anestezisi sağlanır. Ayrıca gerekli durumlarda %1'lik lidokain bronkoskop içinden verilebilir. Oral yolu kullanmak zorunlu değilse, olguların çok büyük bir kısmında transnazal yol tercih edilir.

Bronkoskopik işlem esnasında endobronşiyal bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi akciğer kanseri tanısında önemli çeşitli teknikler kullanılmaktadır.

Bronkoskopik işlem nedeniyle gelişen komplikasyonlardan ölüm oranı %0,01-0,02 olup major komplikasyon sıklığı %0,08-0,3 arasındadır.

FOB ile tanısal etkinlik tümörün boyutu, lokalizasyonu ve endobronşiyal görüntülenebilir olması ile değişiklik gösterir. Santral ve endobronşiyal lezyonlarda tanı şansı yüksektir (%85-90). Periferik lezyonlarda ise doğrudan biyopsi alma kabiliyetleri düşüktür. Tanı için tümörün büyüklüğü ve hilusa yakınlığı önem taşır. Çapı 2cm'den küçük lezyonlarda tanı oranı %28-30, 2-4cm arası tümörlerde %64, çapı 4cm veya daha büyük tümörlerde ise %80'e ulaşmaktadır. Lezyonun hilusa uzaklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, çapı 2cm'den küçük ve 3'te biri periferde bulunan lezyonlarda tanı oranı yalnızca %14 iken aynı büyüklükteki lezyon 3'te ikisi proksimalde lokalize lezyonlarda %31'e yükselmektedir. Bronkoskopi ile görüntülenen lezyonlarda bronkoskopik tanı oranı %95'lerde iken görüntülenemeyenlerde büyük bir düşüş göstererek %20'lere inmektedir (51).

KHDAK'lı olguların invaziv evrelemesinde kullanılan başlıca yöntemler TBİA, endobronşiyal veya endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu (EBUS-İA, EUS-İA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA), mediastinoskopi, mediastinostomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi olarak sayılabilir (31). TBİA bronkoskopinin yardımıyla yapılır. Bir iğne kateter bronkoskopun içinden geçirilir ve trakeobronşiyal alanın rehberliğinde mediastinel lenf nodları ile ilgilenir. Değişen göstergelerle gelen iğne kateter trakeal veya karinal duvar boyunca mediastinel lenf nodu içine ilerleyerek aspirasyon biyopsisi alınmasını sağlar. Geniş boyutlu iğneler histolojik değerlendirme için dokunun "kör" biyopsisini sağlar. Yeterli örnek elde edilinceye kadar birkaç kez tekrarlanabilir. İlişkili örneklerin hızlı değerlendirilmesi gelecekteki aspirasyonlar için geriye dönük bilgi sağlar. Bu teknik birkaç lenf istasyonundan örneklemenin zorluğu ve kör biyopsi olması nedeniyle sınırlıdır. Gelişmekte olan görüntüleme teknikleri tarafından *real-time* BT-floroskopi, EBUS ve gerçek bronkoskopi gibi TBİA'nın verimi artırılır. TBİA'nın komplikasyonları ise bronkoskopi nedeniyle laringospazm ve biyopsiye spesifik endobronşiyal kanama olabilir.

#### **2.1.5.7.2 EUS-İA**

Özefagoskopi yardımıyla yapılır. Biyopsi iğne kateteri endoskopun çalışma kanallarından geçer. Özefageal duvar sayesinde ve ultrasonografi eşliğinde

ilişkili mediastinel lenf nodlarına kadar gider. Hem TBİA ve hem de TTİA benzer şekilde yeterli örnekleri elde etmek için gerekli olabilir. Bu teknik USG eşliğinde yapılır. Fakat çok sınırlı bir tetkiktir. Birkaç nodal istasyondan daha fazla nodal örnekleme yapılabilir. Subkarinal, aortapulmoner, praeozefageal, ve pulmoner ligament boyunca olan lenf nodlarının örneklenmesi yapılabilir (52). EUS-İA'nın avantajı, anında kalitatif değerlendirme sağlaması ve paraaortik, paraözefageal bölgeleri içeren medistinoskopi ile ulaşılması mümkün olmayan veya ulaşılması zor olan lenf nodu seviyelerine biyopsi yapmakta kullanılabilmesidir. Dezavantajları ise USG sinyallerini bloke eden hava dolu trakeden dolayı sağ paratrakeal ve pretrakeal nodların biyopsisinde yetersiz kalmasıdır. Ayrıca EUS çok az tıp merkezinde bulunmaktadır (52).

#### **2.1.5.7.3 Mediastinoskopi**

Standart servikal mediastinoskopi bir cerrahi açık biyopsi tekniğidir. Suprasternal noç üzerinden küçük bir insizyonla yapılır. Diseksiyon pretrakeal fasya altından taşınır mediastinoskop mediastenden karinaya kadar geçilir. Paratrakeal, bilateral ve subkarinal mediastinel lenf nodları (2R, 2L, 4R ve 4L) ve anterior subkarinal lenf nodu istasyonu (7 nolu) kolayca örneklenebilir. Bu prosedür genel anestezi gerektirir. Sol larengeal sinir hasarı ve kanama riski taşır. Genişletilmiş servikal mediastinoskopi ise standart olandan daha kapsamlıdır Her ne kadar aynı standart olan gibi insizyon yapılsa da aortapulmoner pencerenin (5 nolu) ve preaortik (6 nolu) lenf nodu istasyonlarının biyopsisini sağlar. Mediastinoskop brakiosefalik arter ve sol karotis arter arasından aortapulmoner pencerede arkus üzerinden geçer. Ters olarak, parasternal ayrı bir insizyon 2. ve 3. interkostal aralıkta genellikle parasternal ayrı bir ön mediastinotomi gerekir. Her iki prosedür de kanama riski taşır (53).

#### **2.1.5.7.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu**

Fluoroskopi, USG ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ile %95'dir (54). BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü %96-100, duyarlılığı %89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı %10 -30 arasında değişebilir.

Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı %35-65'dir (55,56,57). Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve iğnenin çapıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve USG ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, torasik inlet lezyonlar, VCSS'lu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın büllöz hastalıklardır (55,57). Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı,
- Plevral lezyonlar,
- Mediastinal kitlelerin tanısı,
- Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi,

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmi kontrendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanama diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, vasküler lezyonlar, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu, pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlarıdır (57). TTİA'nun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (%25-42) olup %5-12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparakimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur.

### **2.1.6 Tedavi**

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO)* tedavi rehberlerinin kanıt temelli konsensüslerine göre, tedavinin genel prensipleri, göğüs hatalıkları uzmanı, radyolog, göğüs cerrahisi uzmanı, patolog, radyasyon onkoloğu ve medical onkoloğun katılımının sağlandığı multidisipliner bir yaklaşımla hastalar ele alınmalıdır.

Hastaların doku tanısı, klinik evresi, genel medikal durum değerlendirmesi, performans statusu, kilo kaybı, ko-morbiditesi göz önünde bulundurularak tedavi seçenekleri değerlendirilir. Hastalığın tedavisini belirleyen dominant

durum evresidir. Ancak performans status, kilo kaybı ve ko-morbiditesini de göz önünde bulundurmalıdır. Performansı iyi, kilo kaybı ve komorbiditesi minimal EI, EII ve seçilmiş E IIIA hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Lokal ileri inoperabl EIIIA ve EIIIB hastalarda ise tedavi seçeneği radikal RT ya da kombine KRT'dir. EIV hastalarda ise palyatif KT ya da RT tedavi seçeneğidir. Bu agresiv tedaviler hastanın performans durumu kötü ise, solunum fonksiyonu yetersiz ise veya ciddi ko-morbid durumu varsa ve kilo kaybı ciddi ise başlanamayabilir. Her hasta için kendine özgü tedavi planı yapılmalıdır. Küçük bir EI hasta grubu hastalık için medikal inoperabl (pulmoner fonksiyonu yetersiz ve/veya ko-morbiditesi olan) ise radikal RT ile kür sağlanabilir.

#### **2.1.6.1 Occult (TxNOMO) KHDAK'de Tedavi**

Gizli akciğer kanseri genellikle yakın takip edilir. Eğer gerekirse direk grafi, BT, ya da bronkoskopi ile kontrol edilir. Zaman içinde akciğer kanseri ortaya konursa evresine göre tedaviye başlanır.

#### **2.1.6.2 E0 (TisNOMO) Tümörlerde Tedavi**

Evre 0 KHDAK in situ karsinomdur. In situ karsinom sıklıkla invaziv kansere ilerler (58). Hastalara potansiyel ve gözetim altında tutmak için bronkoskopi yapılabilir. Uygun in situ lezyonlar rezeksiyon ile tedavi edilmelidir. Ancak çoğu zaman lezyon merkezidir ve lobektomi gerektirir. Santral lezyonu olan hastalar küratif endobronşiyal tedavi için adaydırlar. Fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve Nd- YAG lazer fonksiyon koruyucu tedavi olarak önerilebilir (59,60). Erken KHDAK'de bu tedavilerin etkinliği kesin kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

#### **2.1.6.3 EIA (T1N0), EIB (T2aN0) Tümörlerde Tedavi**

Tercih edilen başlıca tedavi seçeneği cerrahidir. Hastaların dikkatli preoperatif değerlendirilmesi yapılmalıdır. Lobektomi veya pnömonektomi tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerdir.

Postoperatif ölüm oranları yaşla ilişkilidir. Fakat lobektomiyle beklenen ölüm oranları %3-5'tir. Pulmoner fonksiyonu yetersiz hastalar segmental

veya wedge rezeksiyon için adaydırlar. Tam rezeksiyon yapılmış hastalara operasyon sonrası başka bir tedavi önerilmez. Cerrahi sınır pozitifliği durumunda reoperasyon mümkün değilse radyoterapi önerilir. *Cochrane Collaboration Group* tarafından yapılan 11 randomize çalışmada 1910 cerrahi geçirmiş erken evre (I-IIIa) hasta gözden geçirilmiş, 3 çalışmanın analizleri sonucu 4 yıllık sağkalım, tüm ipsilateral mediastinel lenf nodu disseksiyonu olan hastalarda, lenf nodu örneklemesi yapılmış ve rezeksiyon yapılmış hastalara karşı daha yüksek bulunmuştur (61). RO beklenen 0,78, %95 güven aralığı (GA), 0,65–0,93,  $p=0,005$  olarak tahmin edilmektedir (62). Medikal inoperabl hastalarda radikal RT tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel fraksiyone megavoltaj orta hatta yaklaşık 6000cGy olarak planlanır. Ayrıca primer tümör alanına boost ile lokal kontrolde artış sağlanır. Kritik organlar korunarak optimal sonuçlar elde edilir (59).

#### **2.1.6.4 EII (T1N1, T2N1, T3N0) Tümörlerde Tedavi**

EII hastaların tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Lenf nodu disseksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmektedir. N1 hastalarda tam rezeksiyon yapıldığında ek bir tedavi parietal plevradan daha derine invazyonu olan T3 olgularda en blok rezeksiyon uygulanmalıdır. Medikal inoperabl olgularda definitif RT önerilmektedir. Eğer küratif amaçlı radyoterapi tamamlanabilirse, mükemmel performans statusu olan hastalar arasında 3 yıllık sağkalım oranı %20 beklenebilir. T2N1, T1N1, T3N0 olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %57, %42, %34 olarak rapor edilmiştir. Bu verilere dayanarak, EII rezeke akciğer kanserli hastalarda adjuvan sisplatin bazlı KT rejimlerinden faydalanılabilir (63).

#### **2.1.6.5 EIIIA Tümörlerde Tedavi**

Evre III N2 hastalarda ameliyat öncesi KT'nin rolü yaygın klinik çalışmalarda test edilmiştir. Ameliyat öncesi KT'nin yararları:

- Cerrahiye kolaylaştırabilecek tümör boyutu sağlar.
- Mikrometastazların erken eradikasyonunu sağlar.
- Daha iyi tolere edilebilir.

Randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen kanıtlar, evre IIIA KHDAK hastalarda tam rezeksiyon sonrası KT'nin yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda ve meta-analizlerde EI, II, IIIA KHDAK hastalarda adjuvan kemoterapi değerlendirilmiştir. Büyük bir çalışmada, 519 hasta randomize olarak yalnız cerrahi yapılmış veya adjuvan platin bazlı 3 kür cerrahiye takiben KT almış iki grup karşılaştırılmıştır (64). Hastaların büyük kısmı (%61) evre I, %31 evre II, ve % 7 evre III hasta idi. Gruplar arasındaki postoperatif komplikasyon benzerdi. Yaşam kalitesinde bozulma yoktu. Bu sonuçların eklenmesi neoadjuvan KT eklenmesinin %12'lik bir sağkalım avantajı sağladığı sistematik güncellemelerde yer almıştır (1,507 hasta, HR = 0,88; %95 CI, 0,76–1,01; p= .07). 5 yılda %5' lik bir sağkalım, sağkalımda mutlak bir iyileşmeye eşdeğerdir. Postoperatif radyoterapi (PORT)'nin değeri değerlendirilmiştir (65). 10 randomize çalışmanın meta-analizinde yalnız cerrahiye karşı PORT olan gruplar arasında ortalama sağkalımda N2 hastaların alt grupları için fark görülmedi. PORT için şu anda optimal doz bilinmiyor. Hedef volümlerin daha iyi tanımlanması, RT portlarında kalp volümlerinin sınırlanması ile değiştirilebilir. NCI (National Cancer Institute) (National Cancer Group)'ın yaptığı 10 çalışmaya göre, PORT, seçilmiş hastalarda lokal rekürrens riskini azaltır (66).

- Multiple nodal istasyon tutulması,
- Ekstrakapsüler tümör yayılımı,
- Cerrahi sınır yakınlığı veya mikroskopik pozitif rezeksiyon marjinleri,
- Özet olarak, opere gizli N2 olan KHDAK' li hastalarda operasyon sonrası adjuvan platin temelli kombine KT başlanması anlamlı sağkalım avantajı sağlamıştır. Rezektabl KHDAK'li hastalarda ardışık cerrahi, KT ve PORT optimal faydaları ve riskleri hala belirlenecek tedavi seçenekleridir.

*Opere edilebilir hastalar için tedavi seçenekleri*

- Cerrahi izleyen postoperatif KT
- Klinik çalışmalar göz önüne alınarak, KT, RT ve cerrahiye içeren çeşitli kombine model tedaviler.



#### **2.1.6.6 Opere Edilemeyen EIIIA N2 KHDAK Tedavi**

Yalnız başına RT ya da ardışık ve eş zamanlı KT ile kombine tedavi lokal ileri opere edilemeyen evreIII KHDAK'de yarar sağlayabilir. Ancak kombine KRT toksik etkilerde artış olmasına rağmen sağkalımda en iyi artışı sağlar. RT'nin geleneksel doz ve fraksiyonasyon şemaları 60-70 Gy (1.8–2.0 Gy Fx/gün; 6-7 hafta) semptomların palyasyonu ve hastaların %5-10'unda tekrarlanabilir uzun dönem sağkalım yararlılığı sağladığı gösterilmiştir (67).

*Opere edilemeyen hastalar için tedavi seçenekleri*

- Evre IIIA-N2 hastalarda KRT
- Kombine model tedavi için medikal olarak yetersiz olan hastalarda ise yalnız RT

#### **2.1.6.7 Süperior Sulkus Tümörleri İçin Tedavi (T3N0M0 veya T3N1M0)**

Süperior sulkusun KHDAK, sıklıkla Pankost tümörü olarak adlandırılır. Hastaların %5'inden daha azdır (67). Süperior sulkus tümörleri (SST) genellikle akciğer apeksinden kaynaklanır ve torasik girişteki dokulardaki yakınlıkları nedeniyle tedavi zorlaşır. Bu lokalizasyonda, tümörler parietal plevrayı içerebilir, göğüs duvarı, brakial plexus, subklavian venler, satellit ganglionlar ve komşu vertebral korpus yer alır. Ancak Pankost tümörleri küratif tedavi edilebilir. Özellikle T3N0 hastalık, advers prognostik faktörleri içeren mediastinel metastatik hastalık (N2 hastalık), vertebra veya subklavian-damarlar içeren (T4 hastalık), ve sınırlı rezeksiyon (R1 veya R2) yapılabilir hastalar için Pankost tümörünün tedavisi zordur. Doz varyasyonları, tedavi teknikleri ve evrenin belirlenmesi tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Preoperatif doz 45Gy; 5 hafta genellikle önerilirken, sadece RT ile tedavi dozu yaklaşık 61Gy'dir. Küçük retrospektif hastaların RT serilerinde, diğer prognostik faktörler ve total radyasyon dozu, T evresine bağlı olarak 5 yıllık sağkalım oranı %0-40 arasında raporlanmıştır. İndüksiyon RT ve en-blok rezeksiyon potansiyel küratif özellik gösterir. Geriye dönük çalışmalarda komplet rezeksiyonda yalnız %64 T3N0 ve %39 T4N0 tümörler görülmüştür (68).

### Süperior Sulkus Tümörlü Hastalarda Tedavi Seçenekleri RT ve cerrahi

- Yalnız RT.
- Yalnız cerrahi (seçilmiş hastalarda).
- Eş zamanlı KRT ve cerrahi.
- Klinik çalışmalara göre kombine model tedaviler.

#### 2.1.6.8 Göğüs Duvarı tümörleri (T3, N0 veya N1, M0)

Seçilmiş hastalarda göğüs duvarına invaze büyük *bulky* tümörü olan, komplet rezeksiyon yapılarak uzun dönem sağkalım sağlanabilir.

#### Göğüs Duvarı Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

- Cerrahi (69)
- Cerrahi ve RT.
- Yalnız RT.
- Kombine KRT ve/veya cerrahi.

#### 2.1.6.9 EIIIB KHDAK Tedavi

Bazı seçilmiş T4N0 olgulara (satellit nodül, karina tutulumu gibi) cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Malign plevral efüzyon varlığında seçilecek tedavi yöntemi kemoterapidir. Malign plevral efüzyonun olmadığı EIIIB olgulara sıklıkla ardışık kemoradyoterapi uygulanır. Bu evre hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %3-7 olarak rapor edilmektedir (70). Radyoterapinin geleneksel doz fraksiyonasyon şemaları 60 Gy–70 Gy (1.8 Gy–2.0 Gy/gün; 6-7 hafta) ile semptomların anlamlı palyasyonu ve hastaların %5-10'nunda uzun dönem sağkalım yararlılığı sağlanabilir (71). Bununla birlikte RT'den fayda görebilen EIIIB rezeke edilemeyen hastaların, lokal ve sistemik sıklıkla relaps nedeniyle uzun dönem sonuçları genellikle olumsuzdur. RT'ye ardışık ve eş zamanlı KT'nin eklenmesi prospektif çalışmalarda incelenmiştir. 11 randomize çalışmanın meta-analizi sisplatin temelli kombinasyonlar yalnız RT'ye karşı ölüm riskinde %10 azalma sağlar. 2 yıllık ölüm riskindeki azalma için relative risk [RR] = 0,93; %95 GA (temel olarak 2,214 uygun

hasta) eş zamanlı KT almış, [GA] 0,88–0,98,  $p = 0,01$ . Platin bazlı KT ile 11 çalışmada RR 0,93 (%95 CI, 0,87–0,99,  $p=0,02$ ) (72).

*Evre IIIB Hastalarda Tedavi seçenekleri*

- RT ile kombine KT
- Yalnız RT

**2.1.6.10 Evre IV KHDAK Tedavi**

Özet olarak, standart tedavi KT'dir. Bazı durumlarda palyasyon amaçlı RT kullanılır.

**2.1.7 Kemoterapi**

Pek çok bronkojenik kanser tek ajan kemoterapiye cevap verse de bu nadiren tam cevaptır ve tipik olarak kısa sürelidir. En etkili tek ajan ilaç halen sisplatindir. 1990'lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmışlardır (73,74). Bu ajanlar tek başlarına orta derecede (% 20-50) cevap gösterirken, platinlerle kombinasyonda daha iyi cevap ve 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadırlar.

**2.1.8 Üç Boyutlu Radyoterapi**

Akciğer kanserinde, yüksek radyoterapi dozlarının daha az morbiditeyle verilmesine imkan sağlayan, 3-boyutlu konformal radyoterapi teknikleri detaylı olarak tanımlanmıştır (75,76). 3-boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak yapılmış pek çok çalışma göstermiştir ki; evre I-III akciğer kanseri tedavisinde 60 Gy ötesine çıkmış dozlar daha iyi sağkalım ve lokal kontrol oranları sağlamaktadır (77,78).

Gros tümör volümünün büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstrüktif atelektazi veya pnömoninin ayırımını yapabilmek önemli bir problemdir. Hedef volümün sınırlanmasında klinisyenler arasında önemli farklılıklar görülmüştür (79). Radyologla konsültasyon önemli bir katkı sağlamamaktadır. MRG ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri, tümör sınırlarının belirlenmesinde daha fazla katkıda bulunabilir (80).

Akciğer kanserinde klinik hedef volümün (CTV) belirlenmesi zordur. Genel olarak, primer gros tümör volüme (GTV) önemli bir klinik hedef volüm sınırı eklenmemektedir.

Akciğer kanseri cerrahi piyeslerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve ark. hastaların %95' inde mikroskobik tümörü kapsamak üzere (CTV) GTV etrafına, adenokanser için 6 mm, skuamöz hücreli kanser için ise 8 mm sınır eklemenin gerekli olduğunu bildirmiştir (81).

Aynı taraf hiler veya mediastinal lenf nodları da tedavi edilecekse, bunlar da CTV içerisine dahil edilmelidir. Lenf nodları 1.5cm'den büyük olduğunda, %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden, mutlaka GTV içine katılmalıdır. Planlanan hedef volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de dikkate alınmalıdır. Aktif solunum kontrolü eş zamanlı tümör izleme sistemi ve derin solunumda nefes tutma gibi çeşitli sistemler bu belirsizliği azaltmak için değerlendirilmektedirler (82,83,84). Konturlarının çevrenmesi gereken kritik organlar genellikle akciğerler, kalp, spinal kord, özefagus, karaciğer, brakiyal pleksus ve cilttir.

İstenilen doz dağılımını sağlamak için başlangıçta ön/arka alanlar kullanılır, takiben açılı alanlar ve sonrasında daha da küçültülmüş volümde açılı alanlar kullanılır.

Başlangıçtaki primer tümör ve nodal dokular için (PTV 1) 50 Gy doz; daha sonra primer tümör ve tutulu aynı taraf veya mediastinal lenf nodlarını içeren PTV 2 için 65-80 Gy doz verilir.

Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizi sırasında, hedef volümün kapsanmasına ve belirli bir dozu alan normal doku volümünün ayarlanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Akciğerlerin radyasyon toleransının düşük olması (20 Gy) nedeniyle, elektif nodal doku ışınlanması ihmal edilerek veya primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek, normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmıştır (85).

Üç-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon pnömonisi açısından en önemli prognostik faktörler; tüm akciğerin aldığı

volüm yüzdesinin 20 Gy'den fazla olması, toplam ortalama akciğer dozu ve primer tümörün lokalizasyonudur (üst veya alt lob).

Toplam akciğer volüm yüzdesinin, 20 Gy'den fazla doz almasıyla pnömoni şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (86).

Biyofiziksel veya biyolojik fonksiyon modelleri kullanılarak yapılan yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT), hedefteki doz düzensizliklerini sınırlar ve doz artırımını sağlayarak lokal tümör kontrol olasılığını artırır.

### **2.1.9 Tanı, Takip VE Tedavide İnflamatuar Belirteçlerin Yeri ve Rolü**

Akciğer kanserlerinin tanı, takip ve tedavi yanıtında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), nötrofil/lenfosit oranı, albümin, ferritin vb. gibi inflammatuar belirteçler önemli prognostik bilgiler verebilir. Nitekim bu konu hakkında literatürde birçok çalışma yapılmıştır.

Ming Xu ve ark. yaptığı case kontrol olarak dizayn edilen klinik çalışmada 96 akciğer kanseri tanısı olan hastada artmış CRP düzeyinin akciğer kanseri gelişimi riskini arttırdığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (87).

Alberto Lopes-Pastorini ve ark. yaptığı klinik çalışmada 1414 akciğer kanseri tanısı almış ve opere edilmiş hastada preoperatif dönemdeki artmış CRP düzeyinin cerrahi mortalite ve morbiditesinin bağımsız ve önemli prediktör faktörü olduğu belirtilmiştir (88).

Fanrong Zhang ve ark. yaptıkları retrospektif klinik çalışmada 617 opere edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastasında CRP/Albümin oranının hastalığın progresyonu ve ölüm için bağımsız prediktörlerden olduğunu belirtmiştir (89).

Ying Jin ve ark. yaptığı 8 klinik çalışmadan 1649 hastanın dahil edildiği meta analizde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında CRP düzeylerinin prognoz ve tedaviye yanıt için prediktör faktör olabileceği belirtilmiştir (90).

Masashi Nagata ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada kaşeksi ve artmış CRP düzeylerinin akciğer kanseri nedeni ile lobektomi olmuş hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (91).

Qing Huang ve ark. platelet/lenfosit oranının küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde prognoz göstergesi olabileceğini göstermiştir (92).

Masaki Tomita ve ark. CRP ve vücut kitle indeksinin (VKİ) küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmiştir (93).

Diksha Diksha MSc ve ark. yaptığı prospektif çalışmada IL-6'nın küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinin yanıtında ön görücü olabileceğini belirtmiştir (94).

Fang Liu ve ark. artmış IL6/IL 1 Ra oranının küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde azalmış kemoterapi yanıtı için prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (95).

Diem S. Ve ark. artmış nötrofil/lenfosit oranının ve platelet/lenfosit oranının küçük hücreli olmayan metastatik akciğer kanserlerinde Nivolumab ile tedaviye cevabın azalması arasında ilişki saptamışlardır (96).

### **GEREÇ ve YÖNTEM**

Prospektif yapılan araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğine 15/04/2019 – 01/05/2020 tarihleri arasında başvuran, evre IIIb ve IV inoperabl KHDAK tanılı gönüllü hastalar dahil edildi. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 17/4/2019, Karar No:2019/0185) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

#### **3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ**

1. Belirlenmiş tarihler arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe E.A.H. Onkoloji kliniğine başvurmuş olmak
2. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış olmak
3. 18 yaş veya üzerinde olmak
4. Çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam vermek

#### **3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ**

1. Fiziksel engel
2. Akut enfeksiyon
3. Akut hastalık (DKKY, yeni AKS, inme, KOAH alevlenmesi, vs.)
4. İleri evre demans
5. Psikiyatrik hastalık öyküsü
6. Öykü verememek

### 3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

15/04/2019 – 01/05/2020 tarihleri arasında başvuran, evre IIIb ve IV inoperabl KHDAK tanılı gönüllü hastalar dahil edildi. Poliklinik başvurusu sırasında, hasta onam formları ile izinleri alınan hastalara, araştırmanın amacı, süresi ile ilgili sözlü ve yazılı bilgi verildi. Gönüllü olan hastalarla yapılan görüşmeler anlaşılır bir dil kullanılarak sürdürüldü.

Hastaların demografik özellikleri Hastaların demografik özellikleri, (yaş, cinsiyet) kronik hastalıkları (Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), alkol, sigara ve bağımlılık yapan madde kullanımı, ailede kanser öyküsü detaylı sorgulandı. Her hastanın boy, kilosu sorgulandı ve beden kütle indeksi (BMI) hesaplandı. Ayrıca hastaların patolojik tanıları adenokanser, skuamöz hücreli kanser ve sınıflandırılmayan karsinom olarak ayrıldı. Ayrıca tedavi öncesi hastalara çekilmiş olan PET-CT ve BT görüntüleri incelendi. Tedavi uygulanması öncesinde hastalardan rutin olarak bakılmakta olan hemogram, CRP, albumin, ESH, ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve tümör markerleri incelendi Hastalara kemoterapi ve immünoterapi uygulandı. Tedavinin 4. kür yani son kür öncesinde hastalardan rutin olarak bakılmakta olan hemogram, CRP, albumin, ESH, ferritin, total demir bağlama kapasitesi incelendi. Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmek için çekilen kontrol PET-CT ve BT görüntüleri de incelendi. İlk kür öncesi ve son kür öncesi alınan hemogram, CRP, albumin, ESH, ferritin, total demir bağlama kapasitesi karşılaştırıldı. Ayrıca; bu verilerden elde edilen bilgiler ile CRP/albumin nötrofil/lenfosit, lenfosit/monosit, albumin/globülin değerlerine bakıldı. Progresyonsuz sağkalım hesaplanırken tanı tarihinden progrese olduğu tarihe kadar olan zaman aralığı alındı. Genel sağkalım hesaplanırken tanı tarihinden ölüm tarihine kadar olan zaman aralığı alındı. İstatistik analizi yapılarak bu parametrelerden tedaviyi predikte etme ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkisi araştırılması hedeflendi.



### **3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Hasta verilerinin analizi SPSS 17.0 programı ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bilgiler ortalama (normal dağılım göstermeyenlerde ortanca), sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ortalamaları ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında Ki kare (Chi square) testi kullanıldı. Bir kategorik değişken üzerinde etkisi olan kategorik ya da sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olan değişkenler tek tek bulundu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri)  $<0,05$  olarak kabul edildi ve sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile birlikte verildi.

### BULGULAR

Onkoloji polikliniğine başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyan toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Hastaların %15,6 (7)' si kadın, %84,4 (38)' ü erkekti. Ortanca izlem süresi 8 aydı. Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 62 (40-76).Üç hasta sigara kullanmıyordu ve kalan 42 hasta sigara kullanıyordu. Ortalama sigara kullanımı 46 paket/yıl. 8 Hastada DM (%17,8) 8 hastada HT (%17,8) ve 4 hastada KOAH (%8,9) tanıları mevcuttu. Ortanca BMI 24.2. On (%22,2) hastanın akciğer kanseri aile öyküsü mevcuttu. 3 (%6,7) hasta evre IIIB 42 (%93,3) hasta evre IV idi. Patolojik tanılar, 25 (%55) hastanın adenokarsinom 16 (%35,6) skuamöz hücreli karsinom ve 4 (%8,9) hastanın sınıflandırılmayan karsinom idi. Moleküler yöntem olarak 33 hastada EGFR bakıldı. Bunların 2 (%6) sı pozitif 31 (%94) i negatif olarak değerlendirildi. PDL-1 bakılan 20 hastanın 10 (%50) u pozitif 10 (%50) u negatif olarak değerlendirildi. PDL-1 yüzdeleri %1-49 ve  $\geq$ %50 üzeri olmak üzere iki grup olarak sınıflandırıldı. ALK bakılan 31 hastanın 1(%3) i pozitif 31 (%97) i negatif olarak değerlendirildi. ROS bakılan 31 hastanın tümü negatif saptanmıştır (%100). 42 hastaya kemoterapi (KT) (93,3) (immünoterapi ile birlikte verilen KT de dahil edilmiştir.) 19(%42,3) hastaya immünoterapi ve 2 (%4,4) hastaya diğer (tirozin kinaz inhibitörü) tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri ile ilgili ayrıntılı veriler Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik Özellikler

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	7	%15.6
Erkek	38	%84.4
<b>Ortalama yaş</b>	62 (40-76)	
<b>Sigara (paket/yıl)</b>	46 (0-120)	
<b>BMI</b>	24.2 (15-32.53)	
<b>Ek Hastalık</b>		
Diabetes mellitus	8	%17.8
Hipertansiyon	8	%17.8
KOAH	4	%8.9
<b>Aile öyküsü</b>	10	%22.2
<b>Evre</b>		
III	3	%6.7
IV	42	%93.3
<b>Patolojik Tanı</b>		
Adenokarsinom	25	%55
Skuamöz Hücreli Karsinom	16	%35.6
Sınıflandırılmayan Karsinom	4	%8.9
<b>PDL-1</b>		
1-49	10	%50
>50	10	%50
<b>EGFR</b>		
Pozitif	2	%6
Negatif	31	%94
<b>ALK</b>		
Pozitif	1	%3
Negatif	30	%97
<b>ROS</b>		
Pozitif	0	%0
Negatif	31	%100
<b>Aldığı Tedavi</b>		
Kemoterapi (KT)	42	%93,3
İmmunoterapi	19	%42,3
Diğer (Tirozin kinaz inhibitörü)	2	%4,4
<b>CEA-1</b>		
≥5	30	%73
<5	11	%27

Hastalar 2 gruba ayrıldı. Gruplar, tedavi sonrası yanıt alanlar (tam ya da kısmi) ve yanıt alınamayanlar (stabil ya da progrrese olanlar) olarak tanımlandı. Ortanca yaş 62 olan hastaların yaşı  $\geq 65$  yaş ve  $< 65$  yaş olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında cinsiyet (p:0,693), yaş (p:0,744), patolojik tanı (p:0,519), lenfosit/monosit değişimi (p:1), albümin/globulin değişimi (p:0,309), sedimantasyon (ESH) değişimi (p:0,206), total demir bağlama kapasitesi değişimi (p:0,112), albümin değişimi (p:0,494), CEA-1 (p:0,716) tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Ferritin azalması (p:0,091) ve nötrofil/lenfosit azalması (p:0,093), tedaviye yanıt alınan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşamasa da sayısal olarak incelendiğinde tedaviye radyolojik yanıt predikte eden bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

CRP/albümin azalması (p:0,04) tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca tedavi öncesine göre azalmış tedavi sonrası CRP değeri de (p:0,049) tedaviye yanıt alınan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre; evre IIIB ve IV KHDAK hastalarında tedavi ile birlikte CRP ve CRP/albümin oranının azalmasının tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek prediktif değerler olabileceği düşünülmüştür.

Tedavi yanıtı ve bakılan parametreler arasındaki ilişki Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Tedavi Yanıtı ve Parametreler Arasındaki İlişki

<b>Parametre</b>	<b>Tam Yanıt+Kısmi Yanıt</b>	<b>Stabil Hastalık+Progrese Hastalık</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>			0,693
Kadın (%15,6)	2 (%28,5)	5 (%71,4)	
Erkek (%84,4)	15 (%39,5)	23 (%60,6)	
<b>Yaş</b>			0,744
≥65 yaş (%31)	6 (%42,8)	8 (%57,1)	
<65 yaş (%69)	11 (%35,4)	20 (%64,6)	
<b>Patolojik Tanı</b>			0,519
Adeno Karsinom (%60,9)	11 (%44)	14 (%56)	
Skuamoz Hücreli Karsinom (%39,1)	5 (%31)	11 (%69)	
<b>CRP/Albumin Değişimi</b>			0,04
Artan (%31,5)	2 (%16,6)	10 (%83,4)	
Azalan (%68,5)	14 (%53,8)	12 (%46,2)	
<b>Nötrofil/Lenfosit Değişimi</b>			0,093
Artan (%33)	3 (%23)	10 (%77)	
Azalan (%67)	14 (%53,8)	12 (%46,2)	
<b>Lenfosit/Monosit Değişimi</b>			1
Artan (%48,7)	8 (%42)	11 (%58)	
Azalan (%51,3)	9 (%45)	11 (%55)	
<b>Albumin/Globulin Değişimi</b>			0,309
Artan (%63)	12 (%50)	12 (%50)	
Azalan (%37)	4 (%28,5)	10 (%71,5)	
<b>CRP Değişimi</b>			0,049
Artan (%35,8)	3 (%21,4)	11 (%78,6)	
Azalan (%64,2)	14 (%56)	11 (%44)	
<b>Ferritin Değişimi</b>			0,091
Artan (%64)	8 (%32)	17 (%68)	
Azalan (%36)	9 (%64)	5 (%38)	
<b>Sedimentasyon</b>			0,206
Artan (%53,8)	7 (%33)	14 (%67)	
Azalan (%46,2)	10 (%55)	8 (%45)	
<b>Total Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi</b>			0,112
Artan (%35,8)	13 (%54)	11 (%46)	
Azalan (%64,2)	4 (%56)	11 (%44)	
<b>Albumin Değişimi</b>			0,494
Artan (%69)	13 (%48)	14 (%52)	
Azalan (%31)	4 (%33)	8 (%67)	
<b>CEA 1</b>			0,716
≥5 (%73)	12 (%40)	18 (%60)	
<5 (%27)	3 (%27)	8 (%73)	

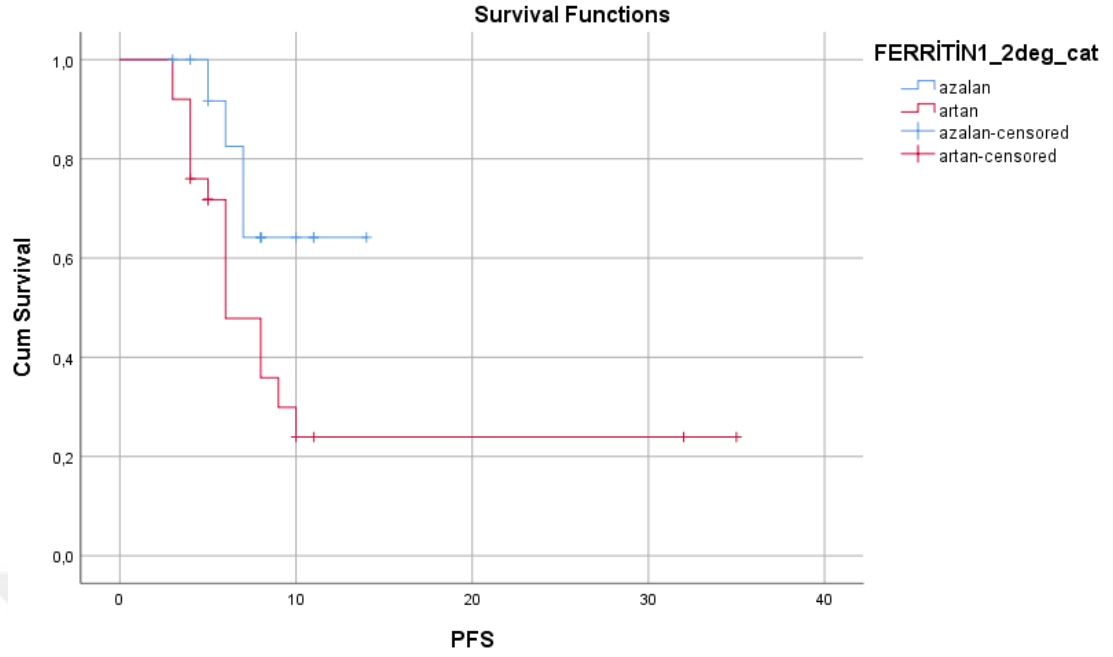
Çalışmamızda bu parametrelerin progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Tüm grubun 12 aylık progresyonsuz sağkalımı %32 olarak saptanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım 7 ay (%95 güven aralığı 5,2 - 8,7ay )dır. Cinsiyet (p:0,189), yaş (p:0,186), patolojik tanı (p:0,284), CRP/albumin değişimi (p:0,347), nötrofil/lenfosit değişimi (p:0,132), lenfosit/monosit değişimi (p:0,947), albumin/globülin değişimi (p:0,228), CRP değişimi (p:0,156), ESH değişimi (p:0,216), total demir bağlama kapasitesi değişimi (p:0,960), albumin değişimi (p:0,053), CEA-1 düzeyi (p:0,549) ve PDL-1 yüzdelerinin (p:0,684) progresyonsuz sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Ferritin azalması (p:0,046) progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik-1).Ferritin azalması progresyonsuz sağ kalım açısından öngörücü olabilir.Progresyonsuz sağ kalım ve parametrelerin ilişkisi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3:** Progresyonsuz Sağkalım ve Parametreler Arasındaki İlişki

<b>Parametre</b>	<b>PFS (ay) median %95 CI</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>		0,189
Kadın	Ulaşılamadı*	
Erkek	6	
<b>Yaş</b>		0,186
≥65 yaş	6	
<65 yaş	8	
<b>Patolojik Tanı</b>		0,284
Adeno Karsinom	7	
Skuamoz Hücreli Karsinom	8	
<b>CRP/Albumin Değişimi</b>		0,347
Artan	6	
Azalan	9	
<b>Nötrofil/Lenfosit Değişimi</b>		0,132
Artan	Ulaşılamadı*	
Azalan	Ulaşılamadı*	
<b>Lenfosit/Monosit Değişimi</b>		0,947
Artan	9	
Azalan	8	
<b>Albumin/Globulin Değişimi</b>		0,228
Artan	9	
Azalan	6	
<b>CRP Değişimi</b>		0,156
Artan	6	
Azalan	9	
<b>Ferritin Değişimi</b>		0,046
Artan	6	
Azalan	Ulaşılamadı*	
<b>Sedimentasyon (ESH) Değişimi</b>		0,216
Artan	6	
Azalan	9	
<b>Total Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi</b>		0,960
Artan	7	
Azalan	8	
<b>Albumin Değişimi</b>		0,053
Artan	7	
Azalan	Ulaşılamadı*	
<b>CEA 1</b>		0,549
≥5	6	
<5	8	
<b>PDL 1</b>		0,684
1-49	8	
>50	6	

\* Kaplan Meier grafiğinde %95 güven aralığında median progresyonsuz sağ kalıma ulaşamayan değerler.



**Şekil 4.1:** Progresyonsuz Sağ Kalım ve Ferritin Değişimi Arasındaki İlişki

Çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinin genel sağ kalım üzerinde etkisi olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Grubumuzda 12 aylık genel sağkalım %46 olarak saptanmıştır. Orta

ca genel sağkalım 11 aydır. Cinsiyet (p:0,554), yaş (p:0,183), patolojik tanı (p:0,529), CRP/albumin değişimi (p:0,877), nötrofil/lenfosit değişimi (p:0,142), lenfosit/monosit değişimi (p:0,877), albumin/globülin değişimi (p:0,053), CRP değişimi (p:0,996), ferritin değişimi (p:0,146), ESH değişimi (p:0,161), total demir bağlama kapasitesi değişimi (p:0,181), albumin değişimi (p:0,181), CEA-1 düzeyi (p:0,533) ve PDL-1 yüzdelerinin (p:0,649) progresyonsuz sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Genel sağkalım ve parametrelerin ilişkisi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.4:** Genel Sağkalım ve Parametreler Arasındaki İlişki

Parametre	Genel Sağkalım (OS) (ay) Median %95 CI	P Değeri
<b>Cinsiyet</b>		0,554
Kadın	Ulaşılamadı*	
Erkek	10	
<b>Yaş</b>		0,183
≥65 yaş	9	
<65 yaş	Ulaşılamadı	
<b>Patolojik Tanı</b>		0,529
Adeno Karsinom	9	
Skvamoz Hücreli Karsinom	11	
<b>CRP/Albumin Değişimi</b>		0,924
Artan	Ulaşılamadı	
Azalan	11	
<b>Nötrofil/Lenfosit Değişimi</b>		0,142
Artan	Ulaşılamadı	
Azalan	11	
<b>Lenfosit/Monosit Değişimi</b>		0,877
Artan	10	
Azalan	Ulaşılamadı	
<b>Albumin/Globulin Değişimi</b>		0,053
Artan	Ulaşılamadı	
Azalan	8	
<b>CRP Değişimi</b>		0,996
Artan	Ulaşılamadı	
Azalan	11	
<b>Ferritin Değişimi</b>		0,146
Artan	11	
Azalan	Ulaşılamadı	
<b>Sedimantasyon (ESH)</b>		0,161
Artan	11	
Azalan	Ulaşılamadı	
<b>Total Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi</b>		0,181
Artan	11	
Azalan	Ulaşılamadı	
<b>Albumin Değişimi</b>		0,181
Artan	11	
Azalan	Ulaşılamadı	
<b>CEA 1</b>		0,533
≥5	9	
<5	Ulaşılamadı	
<b>PDL 1</b>		0,649
1-49	10	
>50	Ulaşılamadı	

\* Kaplan Meier grafiğinde %95 güven aralığında median genel sağ kalıma ulaşılabilen değerler.

**Tablo 4.5:** Parametreler Tedavi Öncesi Ve Sonrası Değerler

	<b>Tedavi Öncesi Ortalama Değer</b>	<b>Tedavi Sonrası Ortalama Değer</b>
Beden Kütle İndeksi	24,2	
Sigara paket/yıl	46	
WBC 1	9530	6780
HGB 1	12,5 g/dL	11 g/dL
HTC 1	38,3 %	33,7 %
Nötrofil 1	7160	4516
Monosit 1	666	570
Lenfosit 1	1675	1475
Trombosit 1	333377	301974
CRP 1	5,6 mg/dL	3,1 mg/dL
Sedimantasyon 1	45 mm/saat	46 mm/saat
Kreatinin 1	0,8 mg/dL	0,8 mg/dL
GFR 1	86 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	87 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>
Albumin 1	3,7 g/dL	3,8 g/dL
Total Protein 1	6,9 g/dL	7,0 g/dL
Globülin 1	3,2 g/dL	3,1 g/dL
Demir 1	57 ug/dL	69 ug/dL
Ferritin 1	346 ng/mL	400 ng/mL
Total Demir Bağlama Kapasitesi 1	239 ug/dL	259 ug/dL
CRP / Albumin 1	1,65	0,9
Nötrofil / Lenfosit 1	5,01	3,8
Lenfosit / Monosit 1	2,8	2,9
Albumin / Globulin 1	1,18	1,25
CEA 1	103 U/mL	68,9 U/mL
CA 125 1	113 U/mL	50 U/mL
CA 15-3 1	125 U/mL	57 U/mL
CA 19-9	295 U/mL	35 U/mL

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1 TARTIŞMA

Evre IIIB ve IV KHDAK hastaları ile yapılan bu prospektif çalışmada tedavi öncesi ve sonrası hastalarda değerlendirilen inflamasyon belirteçleri ile tedavi yanıtı ve sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, evre IIIB ve IV KHDAK hastalarında tedavi ile birlikte CRP ve CRP/albumin oranının azalması tedaviye yanıtın prediktörleri olabileceği ve ferritin azalmasının progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği saptanmıştır.

İnflamasyon, vücudun iç ve dış çevresel uyaranlara verdiği tepkinin bir parçası olup, gelen uyaranları ortadan kaldırır ve doku fizyolojisini düzenler. Doku hemostazı bozulduğunda, makrofajlar ve mast hücreleri, sitokinler, kemokinler, ROS ve histamin olarak biyoaktif uyaranları serbest bırakırlar; bu durum inflamatuvar süreci ile ilişkili yaralanma yerinde lökosit mobilizasyonuna ve sızıntıya neden olur (109). Bu yanıtların uzun süre devam etmesi kronik inflamasyona neden olur ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkla sonuçlanır (110,111). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, kronik enfeksiyon, inflamasyon ve kanser arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (112-115).

Son yıllarda tümör oluşumunda inflamasyonun kritik rolü ile ilgili çalışmalar başlamış ve moleküler mekanizmalarını anlamaya odaklanılmıştır (116). Yapılan çalışmalarda inflamatuvar mekanizmalar yoluyla pro-tümörjenik oluşum öne sürülmüştür. Viral etkinin sebep olduğu mide kanseri ve mukozayla ilişkili lenfoma, hepatoselüler karsinom, mesane ve kolon kanseri gibi kanser türlerinde, enfeksiyonun tetiklediği

inflatuar yanıtın tümör gelişimini önlediği ve patojen eliminasyonu hedefleyen bir savunma mekanizması olduğu belirlenmiştir (117,118). Tümör gelişiminden sorumlu diğer bir kronik inflamasyon türü, bağışıklık sisteminin bozulması ve otoimmüniteden kaynaklanmaktadır. Örneğin, inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD)'in kolorektal kanser riskini önemli ölçüde artırdığı Waldner ve Neurath tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmada gösterilmiştir (119).

Çevresel tahriş edicilere uzun süre maruz kalma, tümör gelişimi ile ilişkili inflamasyon neden olabilir. Yapılan çalışmalarda sigara gibi çevresel faktörlere maruz kalmanın kronik inflamasyon ile ilişkili akciğer kanser riskini önemli ölçüde tetiklediği rapor edilmiştir (120).

İnflatuar durumlarda salınımı artan birçok mediatör ve sitokine bağlı olarak hücre çoğalması, apoptoz inhibisyonu, diferansiyasyon kaybı gibi kanser gelişimini tetikleyen mekanizmalar aktifleşir. Aynı zamanda da immun sistemden kaçış ve tedavi cevabında bozulma neticesinde kötü prognozla da ilişkilendirilmiştir (121). Vücutta ki inflamasyonu yansıtabilecek birçok belirteç tanımlanmıştır. Bunların bazıları inflamasyonla artış gösterirken bazıları ise ters yönde ilişkiye sahiptir. Albümin, prealbumin ve transferrin inflamasyonun arttığı durumlarda serum seviyesi azalan negatif akut faz reaktanlarıdır. CRP, Fibrinojen, Seruloplazmin, Haptoglobulin vb inflamasyonun arttığı durumlarda serum seviyesi artan pozitif akut faz reaktanlarıdır. Ek olarak nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı gibi belirteçlerinde inflamatuar durumu yansıttığı saptanmıştır.

Akciğer kanserlerinin tanı, takip ve tedavi yanıtında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), nötrofil/lenfosit oranı, albümin, ferritin vb. gibi inflamatuar belirteçler önemli prognostik bilgiler verebilir. Nitekim bu konu hakkında literatürde birçok çalışma yapılmıştır.

Ming Xu ve ark. yaptığı case kontrol olarak dizayn edilen klinik çalışmada 96 akciğer kanseri tanısı olan hastada artmış CRP düzeyinin akciğer kanseri gelişimi riskini arttırdığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (87).

Alberto Lopes-Pastorini ve ark. yaptığı klinik çalışmada 1414 akciğer kanseri tanısı almış ve opere edilmiş hastada preoperatif dönemdeki artmış CRP düzeyinin cerrahi mortalite ve morbiditesinin bağımsız ve önemli prediktör faktörü olduğu belirtilmiştir (88).

Fanrong Zhang ve ark. yaptıkları retrospektif klinik çalışmada 617 opere edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastasında CRP/Albümin oranının hastalığın progresyonu ve ölüm için bağımsız prediktörlerden olduğunu belirtmiştir (89).

Ying Jin ve ark. yaptığı 8 klinik çalışmadan 1649 hastanın dahil edildiği meta analizde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında CRP düzeylerinin prognoz ve tedaviye yanıt için prediktör faktör olabileceği belirtilmiştir (90).

Masashi Nagata ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada kaşeksi ve artmış CRP düzeylerinin akciğer kanseri nedeni ile lobektomi olmuş hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (91).

Qing Huang ve ark. platelet/lenfosit oranının küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde prognoz göstergesi olabileceğini göstermiştir (92).

Masaki Tomita ve ark. CRP ve vücut kitle indeksinin (VKİ) küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmiştir (93).

Diksha Diksha MSc ve ark. yaptığı prospektif çalışmada IL-6'nın küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinin yanıtında ön görücü olabileceğini belirtmiştir (94).

Fang Liu ve ark. artmış IL6/IL 1 Ra oranının küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde azalmış kemoterapi yanıtı için prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (95).

Diem S. Ve ark. artmış nötrofil/lenfosit oranının ve platelet/lenfosit oranının küçük hücreli olmayan metastatik akciğer kanserlerinde Nivolumab ile tedaviye cevabın azalması arasında ilişki saptamışlardır (96).

Birçok inflamasyon belirteci ile kanser arasında hem tedavi yanıtı hem de prognaz açısından klinik araştırmalar yapılmıştır. Bizim klinik çalışmamızda KHDAK hastalarında CRP ve CRP/albumin oranının azalması

tedaviye yanıtın prediktörleri olabileceği ve ferritin azalmasının progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği saptanmıştır. Bu da literatürde inflamasyon ve kanser arasındaki yakın ilişkiyi destekler niteliktedir. Ancak; hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olmasından dolayı diğer inflamasyon belirteçleri ile tedavi yanıtı ve sağ kalımı arasındaki ilişki bizim çalışmamızda ortaya çıkmamış olabilir.

## **5.2 TEZİN KISITLILIKLARI**

1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması
2. Tek merkezli çalışma olması
3. Hasta takip süresinin kısa olması

## **5.3 SONUÇ**

Kanser gelişiminde, prognozunda ve tedavi yanıtında inflamasyonun rolü önemlidir. İnflamasyon parametreleri ucuz, yaygın ve kolayca ulaşılabilir özelliktedir. Bu bağlamda bizim çalışmamızın sonuçlarına göre KHDAK evre IIIB ve IV hastalarında tedavi öncesi ve takibinde özellikle başta CRP, CRP albümin oranı ve ferritin olmak üzere takip ve tedavi de inflamasyon belirteçleri yol gösterici olabilir.

---

## Kaynaklar

---

- 1- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- 2- Dunagan D, Chin R, McCain T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 2001;119:333-339.
- 3- Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 1997, Yayın No: 582.
- 4- Özlü T, Bülbül Y. Sigara ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(2):200-209.
- 5- Loeb LA, et al. Smoking and lung cancer: an overview, *Cancer Res* 1984;44:5940.
- 6- Doll R, Peto R, et al. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6):1191-1308.
- 7- Cohen AJ, et al. Air pollution and lung cancer: what more do we need to know? *Thorax* 2003; 58(12):1010-1012.
- 8- Pope CA III, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002; 287(9):1132-1141.
- 9- Beckett WS, et al. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):1.

- 10- Craighead JE, Mossman BT, et al. The pathogenesis of asbestos-associated disease. *N Eng J Med* 1982; 306(24):1446-1455.
- 11- Yesner R, et al. Pathogenesis and pathology. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):17-30.
- 12- İtil O. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
- 13- Sellers TA, et al. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(15):1272-1279.
- 14- Hect SS, et al. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1194-1210.
- 15- Economou P, Lechner JF, et al. Familial and genetic factors in the patogenesis of lung cancer: In Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994;353-396.
- 16- Alberg AJ, Samet JM, et al. *Epidemiology of lung cancer*. *Chest* 2003; 123:21-49.
- 17- Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med* 2004; 350(21):2129-2139.
- 18- Rom WN, et al. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161(4Pt1):1355-1367.
- 19- Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. *Patology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. *IARC Pres* 2004;10:1-344.
- 20- Yaman M. Akciğer Kanseri. In:Erk M. *Göğüs Hastalıkları* 11. cilt, İstanbul 2001; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:237, 753 805.
- 21- WHO *Histological Typing of lung cancers* 2<sup>nd</sup> ed. *Ann Pathol* 1981;1(3):177-91.
- 22- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. *The New Lung Cancer Staging System*. *Chest* 2009;136:260-271.



- 23- Mountain CF, Dressler CM. Regional Lymph Node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718-1723.
- 24- Kvale PA. Lung cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002: 35-50.
- 25- Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G et al. Superior Sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th World Conference on lung cancer, September 11-15, Tokyo, Japan, 2000.
- 26- Nespitt JC. Superior vena cava sendrom: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH;eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000:521-34.
- 27- Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 2000:165-73.
- 28- Kraut M, Wosniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000;521-34.
- 29- Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Thoracic Tumors. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5<sup>th</sup>Ed, Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2008:1079.
- 30- Schreiber G, Mcrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspect lung cancer. Summary of published evidence. Chest 2003;123:115-128.
- 31- Marom EM, Erasmus JJ, EF Patz Jr. Lung Cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. Lung Cancer 2000;(28):187-200.
- 32- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;132:178-20.

- 33- Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Thoracic Tumors. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5<sup>th</sup>Ed, Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2008:1080.
- 34- Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23:123-35.
- 35- Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD 1997; 249-57.
- 36- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000;214:73- 80.
- 37- Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. baskı. Berlin: Springer 1996; 74-76.
- 38- Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. Cancer/Radiothérapie 2005;9:223-9.
- 39- Yüksel M, Kalaycı G. Göğüs cerrahisi. Bilmedya grup. 291-302, 2001.
- 40- Czernin J, Phelps ME. Pozitron Emmission Tomography Scanning: Current and Future Applications. Annu Rev.Med 2002;53:89-112.
- 41- Sönmezoğlu K. Tüberküloz ve torax dergisi. Akciğer kanserinde FDG-PET uygulamaları. 2005; 53(1):94-112.
- 42- Uğur Ö. XIII. TPOG ulusal pediatrik kanser kongresi. Pozitron emisyon tomografisi. 2004; 55-57.
- 43- Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN. FDG-PET Procedure Guidelines For Tumour Imaging Eur J Nucl Med 2003;30(12):115-24.
- 44- Wever DW et al. Küçük hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Entegre PET/BT: Teknik Yönleri ve Klinikle Birleştirilmesi. Eur Respir J 2009; 33:201-212.

- 45- Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP et al. Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125:2300-2308.
- 46- Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine -18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996; 37:943-948.
- 47- Llyod C, Silvestri GA. Mediastinel Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Control* 2001;8:4.
- 48- Lynch TB. Giriş.In: Uğur Ö, Ünlü M. Klinik Uygulamada PET/BT. Ayrıntı Basımevi, 2010:14.
- 49- Schrevens L, Lorent N, Doods C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small-small cell lung cancer. *The Oncologist Cancer Diagnostics* 2004;9:633-643.
- 50- Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41:1369-1379.
- 51- Mavi A, Lakhani P, Zhuang H, Gupta NC, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiologic clinics of North America* 2005;43:1.
- 52- Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, Maccroy DC. Invasive staging of nonsmall cell lung cancer A rewiev of the current evidence. *Chest* 2003;123(1):157-166.
- 53- İÜ Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum. 2007;(58): 141-152.
- 54- ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
- 55- Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:259-62.

- 56- Solak H, Öztaş S, Ağanoğlu S et al. Diagnostic value of transthoracic fine needle aspiration biopsy in thoracic lesions. *Turkish Respir J* 2001;2:11-15.
- 57- Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-6.
- 58- Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50:295-300.
- 59- Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax* 2007; 62(1):43-50.
- 60- Corti L, Toniolo L, Boso C, et al. Long-term survival of patients treated with photodynamic therapy for carcinoma in situ and early non-small-cell lung carcinoma. *Lasers Surg Med* 2007;39(5):394-402.
- 61- Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120(1):26-31.
- 62- Manser R, Wright G, Hart D et al. Surgery for early stage non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1) CD004699; 2005.
- 63- Mantz CA, Dosoretz DE, Rubenstein JH et al. Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis. *Brachytherapy* 2004; 3(4):183-90.
- 64- Pepe C, Hasan B, Winton TL et al. Adjuvant vinorelbin and cisplatin in elderly patients: National cancer institute of Canada and Intergroup Study JBR. 10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1553-61.
- 65- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review *Lancet* 2007; 369 (9577): 1929-37.

- 66- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. (2): CD002142; 2005.
- 67- Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, et al. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol 1985; 8 (5): 362-70.
- 68- Narayan S, Thomas CR Jr. Multimodality therapy for Pancoast tumor. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3(9):484-91.
- 69- Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119 (6): 1147-53.
- 70- Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1992; 54 (5):999-1013.
- 71- Langendijk JA, ten Velde GP, Aaronson NK, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47 (1):149-55.
- 72- Rowell NP, O'rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev (4): CD002140, 2004.
- 73- Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. Clin Oncol 1994; 12:360-367.
- 74- Gandara UK, Bdelman MJ, Lara PN, et al. Gemcitabine in combination with new platinum compounds: an update. Oncology(Huntington) 2001;15:19-24.
- 75- Armstrong J, McGibney C, et al. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer Radiother Oncol 2000;56:157-167.

- 76- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 3-D conformal radiotherapy for lung cancer: The Washington University experience. In: Meyer JA, Purdy JA, eds. *Frontiers of radiation therapy and oncology: 3-D conformal radiotherapy*. Basel: Karger, 1996:188-198.
- 77- Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44: 17-22.
- 78- Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 127-136.
- 79- Seman S, van Somsen de Köste J, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1999;53:247-255.
- 80- Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23:105-114.
- 81- Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
- 82- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919.
- 83- Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 1187- 1195.
- 84- Mau D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1175-1185.

- 85- Sunyach MP, Falchero L, Poimmier P, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three- dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:459-463.
- 86- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small celi lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329.
- 87- Ming Xu, Minglin Zhu, Yinggan Du et al. Serum C-reactive protein and risk of lung cancer: a case-control study *Med Oncol* (2013) 30:319 DOI 10.1007/s12032-012-0319-4
- 88- Alberto Lopez-Pastorinia, Richard Riedelb, Aris Koryllos et. all. The impact of preoperative elevated serum C-reactive protein on postoperative morbidity and mortality after anatomic resection for lung cancer
- 89- Zhang F, Ying L, Jin J et. all. The C-reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):8835-8842. doi: 10.18632/oncotarget.13053
- 90- Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J et. all. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2014 Nov;10 Suppl:C160-6. doi: 10.4103/0973-1482.145854
- 91- Masashi Nagataa, Hiroyuki Ito, Tomohiko Matsuzaki, Hideyuki Furumoto. Body mass index, C-reactive protein and survival in smokers undergoing lobectomy for lung cancer *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 51 (2017) 1164–1170 doi:10.1093/ejcts/ezx004 Advance Access publication 10 February 2017
- 92- Qing Huang, MD, Peng Diao, Chang-Lin Li et. all. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is a superior prognostic biomarker to other systemic inflammatory response markers in non-small cell lung cancer

- 93- Masaki Tomita, Takanori Ayabe, Ryo Maeda et. all. The Prognostic Values of a Novel Preoperative Inflammation-Based Score in Japanese Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(4-5):176-180
- 94- Diksha Diksha MSc, Pooja Gupta MD, DM, Prabhat Singh Malik MD et. all. A pilot study to assess oxidative and inflammatory markers as early indicator for response to chemotherapy in non-small cell lung cancer
- 95- Fang LIU, Benoît Sansas, Xavier Prévaille et. all. Elevated IL-6/IL-1Ra ratio as a prognostic biomarker of poor chemotherapy efficacy in Chinese patients with metastatic NSCLC, validated in a Caucasian patient cohort *Molecular and Clinical Oncology* 10: 309-317, 2019 DOI: 10.3892/mco.2018.1788
- 96- Diem S, Schmid S, Krapf M et. all. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2017 Sep;111:176-181. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.024. Epub 2017 Jul 24
- 97- Otsuka K, Hata A, Takeshita J ve ark. EGFR-TKI rechallenge with bevacizumab in EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):835-41.
- 98- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(7):792-801.
- 99- O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I ve ark. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol.* 2011;12:795-805
- 100- Wang J, Kalhor N, Hu J ve ark. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with stage I-III non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163397



- 101- Cukic V. Neutrophil/Lymphocyte ratio and platelet/ lymphocyte ratio in patients with NSCLC. *Mater Sociomed.* 2016;28(5):378–81.
- 102- Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget.* 2017;8(23):37200–7.
- 103- Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618-24.
- 104- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 990-1003.
- 105- Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12): 1675-84.
- 106- Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(11): 1515-22.
- 107- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
- 108- Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The IASLC Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 300-11.
- 109- Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24-37

- 110- Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link?. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-21.
- 111- Medzhitov R. Inflammation: New adventures of an old flame. *Cell* 2010; 140: 771-76.
- 112- Coussens LM Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
- 113- Shacter E, Weitzman SA. Chronic Inflammation and Cancer. *Oncology* 2002; 16: 217-226
- 114- Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer, *nat rev cancer* 2003; 3: 276-285.
- 115- Fox J.G. Wang TC. inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69.
- 116- Dobrovolskaia MA, Kozlov SV. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5: 325-344.
- 117- Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 41: 431-436.
- 118- Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of t helper type 17 t cell responses. *Nat Med.* 2009a; 15: 1016-1022.
- 119- Waldner MJ, Neurath MF. Colitis-Associated Cancer: the role of t cells in tumor development. *Semin Immunol* 2009; 31: 249-256.
- 120- Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 554-559.
- 121- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883- 99. (doi:10.1016/j.cell.2010.01.025)

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.04.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Inflamasyon Belirteçlerinin Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Cevabını Predikte Etmedeki Rolü ve Prognostik Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mahmut Gümüş			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	FAZ 2	<input type="checkbox"/>
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	Tıbbi cihaz klinik çalışması	<input type="checkbox"/>	
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMİ FRI	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0185	Tarih: 17.04.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.04.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Inflamasyon Belirteçlerinin Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Cevabını Predikte Etmedeki Rolü ve Prognostik Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. İşıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Şükri Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Sıdka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E	K	E	H	E	H	
Salih Şahin	İşçi		E	K	E	H	E	H	

\* Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza: