

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**PROF. DR. SAMİ CERAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**REZEKSİYON YAPILAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSER
(KHDAK)' Lİ HASTALARDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ
(PET)'SİNDEKİ STANDART UPTAKE VALUE (SUV) DEĞERİNİN SAĞ
KALIM İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖNÜL YILMAZ TOSUN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OLGUN KADİR ARIBAŞ**

KONYA – 2012

İÇİNDEKİLER

	İÇİNDEKİLER.....	I
	KISALTMALAR.....	II
1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	2
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4.	BULGULAR.....	30
5.	TARTIŞMA.....	50
6.	ÖZET.....	59
7.	SUMMARY.....	62
8.	KAYNAKLAR.....	65
9.	TEŞEKKÜR.....	71

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee for Cancer Staging
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELFA	: Enzime Bağlı İmmünofloresan
FDG	: Floro Deoksi Glukoz
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
NSCLC	: Non Small Cell Lung Cancer
KT	: Kemoterapi
M	: Metastazlar
MR	: Manyetik Rezonans
N	: Lenf Nodları
OFB	: Otofloresan Bronkoskopi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKT	: Prokalsitonin
SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
SUV max	: Standartize Uptake Değeri
SUV	: Standart Uptake Value (standart tutulum değeri)
T	: Tümör
TBİA	: Transbronşial İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TNM	: Evrelemede Tümör Nodül Metastaz
TTİA	: Trantorasik ince iğne aspirasyonu
UICC	: Uluslararası Kansere Karşıtı Birlik
US	: Ultrasonografi
VYTC	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VEGF	: Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen sorun olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada, akciğer kanseri hem erkekler hem de kadınlar arasında kanser nedeni ölümlerin en başında gelmektedir. Dünyadaki akciğer kanser insidansı yıllık 1.2 milyon yeni olgu ve 1.1 milyon kansere bağlı ölüm şeklindedir (1,2).

Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Akciğer kanseri, tedavi ve prognoza bakılarak iki ana gruba ayrılır; küçük hücreli dışı ve küçük hücreli akciğer kanseri. Günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)' nin seçkin tedavisi cerrahi iken, küçük hücreli akciğer kanseri ileri evrede yakalandığı için kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilir.

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık varlığı ve tümörün evresi, histolojisi, lokalizasyonu, büyüklüğü ve tedavi yöntemi prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. Akciğer kanserli olguların uygun şekilde evrelendirilmesi, tedavi yönteminin seçimi ve prognoz açısından önemlidir. Tümör evresi, en önemli prognostik faktörlerden biridir. KHDAK'de cerrahi tedavi uygulanan hastada 5 yıllık sağ kalım oranı evre IA % 50, evre IB %47, evre IIA % 36, evre IIB %26 ve evre IIIA için % 19, evre IIIB % 7 ve evre IV'de % 2 olarak bildirilmektedir (3).

Evrelemede Tümör Nodül Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. Akciğer kanserli olguların klinik evrelendirilmesinde iki yönlü akciğer grafisi, göğüs ve üst batin bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin tetkiklerdir. Bronkoskopi, mediastinoskopi, magnetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemeleri de klinik evreleme amacı ile kullanılan diğer yöntemlerdir.

Patolojik evreleme ise rezeksiyon sonrası cerrahi materyalin patolojik incelemesine göre yapılmaktadır. Klinik ve patolojik evrelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik ve patolojik evreler arasında yüksek oranda uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. Bu uyumsuzluk gerek T, gerekse de N faktörü için bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak hastalardaki yaş, sigara, cinsiyet, ana semptom, preop tanı yöntemi, sigara öyküsü, TNM evresi, histopatoloji, cerrahi rezeksiyon prosedürü gibi klinikopatolojik parametrelerin preop dönemde çekilen PET-BT'de primer tümör ve mediastinal lenf nodu SUVmax ile evrelere göre sağ kalım ilişkisini kıyaslamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artarak günümüzde kadında ve erkekte en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (4). Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda, 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran > 40/100000 olarak bildirilmiştir (5). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (6).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (7). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993–1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise % 5,2'lik oranla 7. sıradadır (8).

Akciğer kanseri ve sigara içme arasındaki ilgi 1950'lerin ilk yıllarında yapılan bir düzineden fazla vaka kontrol çalışmaları ile epidemiyolojik olarak gösterilmiştir (9). Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (10).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20–40, erkeklerde % 30–40 iken Türkiye'de kadınlarda % 24, erkeklerde % 63'tür (11). Dünya genelinde ise erkeklerde % 47–52, kadınlarda % 10–12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (12).

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5–10 dolayında) sıklığı daha azdır (12,13). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (14). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen

kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (11). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir (12).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların % 70'i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (12). Ülkemizde bu oran daha yüksektir. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 86,7'si ileri evrede yer almaktadır. Olguların evrelere göre dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir (13).

Tablo 1. Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı

EVRE	%
Evre 1	5.6
Evre 2	7.7
Evre 3A	14.2
Evre 3B	32.1
Evre 4	40.4

2.2. ETYOLOJİ

Yaş ve Cinsiyet: Hastaların çoğu 50–70 yaş grubundadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir, ancak son yıllarda insidansı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. Histolojik tipler ve sağkalım açısından da cinsler arasında farklılıklar vardır. Kadınlarda adenokarsinomların daha sık görüldüğü, biraz daha geç evrede tanı aldıkları ve erkeklere kıyasla ana karsinojen detoksifiye eden bir genin eksik olduğu bildirilmiştir (15).

Sigara: Akciğer kanserinden ölümlerin %90'ı sigara ile ilişkilidir. Kanser gelişme riskini etkileyen faktörler sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi ve sigaraya başlama yaşıdır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamoz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda olmak üzere küçük hücreli karsinomdur. Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur (16). Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream), sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için, ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır. Akciğer kanseri gelişme riski sigarayı bırakmayı takiben 10–20 yıl içinde hiç içmeyenlerin düzeyine yaklaşmaktadır (17).

Mesleki ve Çevresel Faktörler: Asbest: Asbestin iki ana grubu vardır; serpantin ve amfibol. Serpantin grubu lifler kıvrımlıdır ve en sık bilinen örneği beyaz asbesttir (krizotil asbest), amfibol grubundaki lifler ise düzdür. Amfibol grubu liflerin fiziksel özelliklerinin ve dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında önemli olduğu kabul edilmektedir. Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar (18).

Radon: Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Solunum sistemine inhale edildikleri ve pulmoner epitel veya diğer hücreler ile direkt etkileşimlerinde kansere neden olurlar. İyi havalandırılmayan ev ve iş yerlerinde radon miktarı yüksektir. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir ve kanser riski 1.3–1.8 oranındadır. Zemin kat eski binalarda yaşayanlarda sıktır (Metro ve Tünel işçileri) (19).

Çevre Kirliliği: Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26–2.33 kat daha fazladır (20).

Sosyoekonomik durum: Mesleki gelir ve eğitime göre belirlenen düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında mortalitede 2 kat fark görülmüştür. Eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme prevalansı ve zararı artmaktadır. Sosyoekonomik düzey sağlık hizmetlerine ulaşımı, kaliteyi ve kullanımı etkilemektedir (21).

Non-neoplastik akciğer hastalıkları: Akciğer kanser riskinin tüberküloz, pulmoner fibrozis (örn. silikozis), kronik bronşit ve amfizemi olan hastalarda arttığı bildirilmektedir. Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskobik olarak epitelyal hiperplazi saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir (22).

Genetik Predispozisyon: Yapılan bir çalışmada akciğer kanserinde otozomal dominant bir kalıtımla belirlenen gen lokusu delesyonundan söz edilmiştir ve buna göre bu gen lokusunda delesyon olan kişilerde 50 yaşına kadar %69'a varan kanser riskinden söz edilmektedir (23).

Akciğer kanserli kadın hastaların ailelerini kapsayan bir çalışmada; sigara içmemiş, pozitif aile öyküsü olanlarda akciğer kanseri saptanma oranı %5.7; sigara içmiş, negatif aile

öyküsünde %15.1, sigara içmiş ve pozitif aile öyküsünde %30 bulunmuştur (24). Artmış akciğer kanser riski için diğer bir gösterge de Glutasyon 5- transferaz gen polimorfizmidir (GST- μ izoenzimi) (25).

2.3. KORUNMA VE TARAMA

Akciğer kanserinin önlenmesi ve mortalitesinin azaltılması; sigaraya başlanmasını engelleyecek etkin halk sağlığı politikalarını, tütün ürünleri tüketiminin denetim altında tutulmasını ve diğer tütün kontrol önlemlerini gerektirir. Herkes tütün kullanımının neden olduğu sağlık sonuçları, bağımlılık yapma özelliği ve taşıdığı hayati tehlike hakkında bilgilendirilmelidir. Tüm bireyleri tütün dumanına maruz kalmaktan korumak için hükümet düzeyinde etkin önlemler alınmalıdır. Akciğer karsinojenlerini dağıtan sistem aynı zamanda bağımlılık yapma özelliği yüksek olan bir madde olan nikotini içermektedir. Akciğer kanseri mortalitesinin azaltılması için nikotin alışkanlığı bulunan kişilerin tanımlanması, danışmanlık verilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (14,15).

Akciğer kanserli hastaların erken evrede saptanabilmesi amacı ile riskli gruplara tarama yapılması fikri ortaya atılmıştır. Bu amaçla balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz bilgisayarlı tomografi yöntemleri kullanılarak yakınmasız olgulara tarama uygulanmıştır. Çalışmaların sonuçları, yakınmasız hastalara bu yöntemlerle tarama yapılmasını önermemektedir (26).

2.4. AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Hastalar KHDAK tanısı konduğunda veya böyle bir tanı için olasılık olduğunda rezeksiyona adaydırlar. Bu hastalar benzer prognozu paylaşır evreleme sistemine göre tedavi edilirler. Primer KHDAK tümörleri sıklıkla periferiktir ve KHAK'ne göre daha yavaş büyürler. KHDAK'nin lokal hastalık semptomları öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, wheezing ve pnömonidir. Lokal ilerlemiş hastalık semptomlarıysa ses kısıklığı, frenik sinir felci, disfaji, stridor, süperior vena kava sendromu, plevra efüzyonu, perikart efüzyonu, Pankoaast sendromu, lenfanjitik yayılım kanıtı ve kanser kaşeksisidir. Ekstratorasik yayılım bulguları beyin metastazları, kemik metastazları ve karaciğer, sürrenal bezler ve intraabdominal lenf nodlarına yayılımdır. Klinik prezantasyonda hastaların %60-75'inde öksürük, kilo kaybı veya dispne bulunur. Hemoptizi, göğüs veya kemik ağrısı, ateş ve zayıflık

daha az sıklıkta görülür (17). Fizik muayenede eğer diğer bulgularla beraber supraklaviküler veya servikal bölgelerde lenfadenopati bulgusu varsa, perküsyonda plevra efüzyonunu düşündüren matite veya vena kava süperior obstrüksiyonu dolayısıyla boyun venlerinde dolgunluk görülürse o zaman bu bulgular ilerlemiş hastalığın tanısını koydurur (Tablo 2).

Semptomlar ve Bulgular

Tablo 2. Akciğer Kanserinin Klinik Bulguları (18)

Primer tümörle ilgili semptomlar

Öksürük	Postobstrüktif pnömoni yapan santral havayolu kanseri veya lenf nodu tutulumu.
Dispne	Ana havayolunda erken tümör belirtisi; unilateral vvheezing ile birlikte olabilir.
Hemoptizi	Kanla çizgi-çizgi boyanmış balgam, nadiren şiddetli; genellikle anormal göğüs filmi vardır.
Göğüs ağrısı	Nonspesifik, keskin tarzda plevral ağrı, plevral yüzeye yayılımı gösteriyor olabilir.

Primer tümörün intratorasik yayılımıyla ilgili semptomlar

Sinirler	<u>Frenik sinir</u> ; göğüs filminde hemidiyafragmada yükselme, soluksuz kalma. <u>Reküren laringeal sinir</u> , genellikle sol taraf; ses kısıklığı, öksürük ve balgam çıkarmada zorluk ve aspirasyon riskinde artma. <u>Brakiyal pleksus</u> ; <i>Poncoast</i> veya süperior sulkus tümörü; ağrıya, kas zayıflığına ve tutulu sinir kökü (sekizinci servikal veya birinci ve ikinci torasik) tarafından beslenen deri bölgesi sıcaklığında değişmeye neden olur. Sempatik zincir ve stellate ganglion; Horner sendromu; unilateral enoftalmi, pitosis, pupil çapında azalma ve ipsilateral fasiyal terlemenin olmayışı.
Göğüs Duvarı	Solunum veya öksürükle ilgili olmayan künt persistan ağrı; retrosternal ağrı, masif hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumunu gösterir; şiddetli ve lokalize ağrı genellikle plevra veya göğüs duvarının primer veya bir kaburga metastazından kaynaklanan direkt invazyonunu gösterir.
Plevra	Plevral göğüs ağrısı malign plevral efüzyonun erken bir bulgusudur; plevra efüzyonu ortaya çıkınca ağrı kaybolur; fizik muayenede perküsyonda matite ve azalmış solunum seslerinin bulunmasıyla tanınır; ayrıca hastalığın plevraya uzandığını veya mediyasten lenf nodlarının da tutulduğunu gösterir. Vena kava süperior obstrüksiyonu Vena kava süperioru tutan küçük hücreli akciğer kanserinin bir göstergesidir.
Kalp ve perikard	Genellikle kalpten çok perikardı tutar; direkt lenfatik yayılımlar olan metastatik hastalığın bir işaretidir.
Özofagus	Hiler ve mediyasten lenf nodlarında büyüme özofagusu bası nedeniyle yutma güçlüğü.

Ekstratorasik metastatik yayılımla ilgili semptomlar

Kemikler	Ağrı; her kemikte olabilir fakat genellikle aksiyel iskeleti ve proksimal uzun kemikleri tutar.
Karaciğer	Zayıflık ve kilo kaybı; tam bir metastatik tutulum ortaya çıkıncaya değin nadiren anormal karaciğer fonksiyon testleri vardır.
Adrenal	Genellikle evreleme çalışmaları sırasında bulunur, nadiren renal yetmezlik yapar.
Beyin ve omurilik	Omurilik metastazı genellikle beyin metastazını da kapsar, başağrısı, bulantı, kusma ve kişilik değişimi dahil diğer nörolojik semptomlara neden olabilir.
Lenf nodları ve deri	Palpe edilebilen subkutan lenfadenopati; ince iğne aspirasyonuna uygundur.

Tablo 3. Akciğer kanserli hastalardaki yakınma ve bulguların sıklığı (20).

Yakınma-Bulgu	Sıklık %
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kas güçsüzlüğü	0-20
VKSS	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing-Stridor	0-2

Klinik ve Radyolojik Tanı

PA ve lateral akciğer grafileri: Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi: Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok rehber tarafından önerilen yöntemdir. Tümörün mediasten, kalp, büyük damarlar,

trakea, özofagus veya karinayı tutup / tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4 tümör ayırımı yaparak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. BT'de göğüs duvarı tutulumu T3 ile T4 arasında kesin ayırım yapılamayabilir (19). Toraks BT' de kısa eksen çapı >10mm mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır, ayrıca tersine büyümüş bir mediastinal lenf nodu %30 oranında malign değildir (20,21). Karaciğer ve adrenal bezlere metastaz sık olduğundan Toraks BT çekilirken tetkike üst abdominal BT de dahil edilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Pankoast tümörü, mediastinal yağ dokusu ve vasküler yapılara invazyon, hiler vasküler yapılarla lenfadenomegali ayırımında MR, BT'ye göre biraz daha üstündür.

Pozitron Emisyon Tomografi-BT: Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi cihazlarının birleşmesi ile oluşan hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET, verilen radyofarmosötik ile vücudun fonksiyonu hakkında bilgi toplarken, BT vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayını vermektedir. Her iki cihazın birleşmesi ile elde edilen veriler, iki cihazın toplamı değil verilerin çarpımı gibidir.

Klinik endikasyonları olarak en çok kanser tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi sonrası değişiklikleri görme amaçlı kullanılır. Bu amaçla kullanımda genelde beyinden pelvis bitimine kadar vücut bölümü çekime dahil edilir. Malign melanom ve multipl myelom ile alt ekstremitte tümörlerinde beyinden ayak ucuna dek tüm vücut çekimi yapılır. PET-BT'nin tüm vücut uygulaması yapılan onkolojik endikasyonlar dışında iki özel uygulama alanı daha vardır: Beyin ve kalp. Bu iki organın değerlendirilmesinde sadece bu bölgeler çekilir, vücudun diğer alanları çekime alınmaz (26,27).

PET çekimleri esnasında Floro Deoksi Glukoz (FDG) adı verilen glikozun radyoaktif hale getirilmiş bir şekli kullanılır. Bu madde hastaya damar yolu ile verilir. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenebilir. Ancak vücutta tümör hücreleri kadar aktif şeker kullanan beyin, kalp gibi vücut bölgelerimiz yanında enfeksiyon ve inflamatuvar alanlarda benzer tutulum yapar.

PET-BT için ideal görüntüleme hazırlıkları bir gün öncesinden başlar. Hastaların istirahat etmesi ve bol su içmesi önerilir. Çekime gelmeden önce 4-6 saatlik açlık mutlaka gereklidir. Şeker hastalarının kan şeker düzeyleri normale yakın hale getirilmelidir. Şeker düzeyi \leq 150mg/dl olmalıdır. Hastaya damardan FDG enjekte edildikten sonra yaklaşık 45-60 dakika

sakin bir ortamda bekletilir. Çekim sırasında önce BT daha sonra PET görüntüleri alınır ve bu işlem 15-20 dakika kadar sürer. BT çekimi kontrastlı ve standart dozda uygulanırsa iki tetkikin verimi iyi değerlendirme ile belirgin artar. Elde edilen PET ve BT görüntüleri daha sonra iş istasyonlarında incelenerek raporlanır.

Beyin ve kalp amaçlı sadece bu bölgelere yapılan çekimlerin hem hazırlığı hem de çekim tekniği ve süresi farklıdır. Beyin amaçlı PET-BT endikasyonu; beyin tümörlerinde diğer yöntemlerle tanı konulamayan kitle lezyonlarının karakterizasyonu, radyasyon nekrozu-rekürren/rezidiv tümör ayrımı, kognitif bozukluklar, alzheimer hastalığının erken evresinde tanı, alzheimer hastalığı tanısının doğrulanması ve diğer demanslardan ayırıcı tanısında, cerrahi yapılması planlanan dirençli epilepsi hastalarında odağın yerinin belirlenmesi amacıyla kullanılır.

Kalp için yapılan PET-BT ise miyokard dokusunun canlılığını saptama amaçlıdır. Miyokard perfüzyonu SPECT ile tanı konulamayan veya şüpheli sonuç alınan hastalarda infarkt dokusunda miyokard canlılığının belirlenmesi ya da revaskülarizasyon ya da transplant öncesi miyokard canlılığının tayini için kullanılır.

En sık kullanım alanı olan onkoloji olgularında endikasyonlar çok geniş ve kişiden kişiye değişebilir. PET-BT maliyetinin ödenmesi için genel endikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- 1. Tanı amaçlı** PET-BT çekimi diğer yöntemlerle tespit edilen malignite şüpheli kitlelerde metabolik karakterizasyon amacıyla kullanılır. Örneğin akciğerde mevcut 1 cm ve daha büyük soliter pulmoner nodül ya da kitlelerde kullanılabilir. Kitlenin metabolik aktivitesi yanı sıra eşlik eden diğer lezyonlar (örneğin lenfadenopati, organ metastazları) saptanabilir. PET-BT aynı zamanda invaziv tanısız bir işlem için, örneğin heterojen ve büyük kitlelerde ya da yeri belirlenemeyen tümörlerde biyopsi yerinin belirlenmesi için kullanılabilir.
- 2. Evreleme**, kanser tanısı almış hastalarda hastalığın yaygınlığının belirlenmesini ifade eder. PET-BT ile kanserin vücuttaki dağılımını göstermek genellikle hastada kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) tedavilerine başlanmamış olması gereklidir. Evreleme amaçlı PET-BT endikasyonu olan ve RT uygulanması düşünülen tüm tümörlerde aynı zamanda RT planlama endikasyonu ile de PET-BT uygulanabilir.
- 3. Yeniden evreleme**, kanserin ilk tedaviden sonraki takip aşamasında herhangi bir rekürrens saptanması veya rekürrens lehine bulgular olması durumunda başka

metastazların olup olmadığını araştırmaya ya da hastalığın yaygınlığını göstermeye yönelik bir ifadedir. PET-BT ile yeniden evreleme yapmak için ya diğer görüntüleme yöntemleri ile rekürrens veya rezidüel kitle gösterilmesi, ya da tümör belirteçlerinde rezidüel veya rekürrens hastalık düşündürecek ölçütlerde yükselme tespit edilmesi yanısıra rekürrens ve/veya metastaz potansiyeli yüksek olan orta-yüksek dereceli malign melanomlarda ilk 3 (üç) yıl ve yüksek grade'li non-Hodgkin lenfomalarda ilk 2 (iki) yıl takipte yılda bir kez olmak üzere rekürrens/metastaz kontrol amaçlı rutin PET-BT endikasyonu konabilir.

- 4. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,** KT veya RT'nin tamamlanmasından sonra tümörün verdiği yanıtı araştırmaya yönelik bir ifadedir. Bu amaçla PET-BT endikasyonu konması için KT tamamlandıktan sonra en erken iki hafta, RT tamamlandıktan sonra ise en erken üç ay geçmiş olması gereklidir.
- 5. Kemosenitivitenin belirlenmesi,** sadece KT ile tedavi edilen ve alternatif KT protokolleri uygulanabilecek kanserlerde, tümörün uygulanan KT protokolüne erken dönemde verdiği yanıtı araştırmaya yönelik bir uygulamadır. Bu amaçla PET uygulanabilmesi için tedaviye başlanmadan önce PET ile evreleme çalışmasının da yapılmış olması gereklidir.

PET-BT endikasyonları yukarıdaki endikasyonlarla sınırlı değildir. Örneğin tedavi edilemeyen yüksek ateş olgularında odağın yerinin belirlenmesi, vaskülit sendromlarında tutulan damarın yerinin ve aktivasyon kriterinin belirlenmesi, aterosklerotik plakların özellikle vulnerable plakların yerinin ve varlığının tespiti, paraneoplastik sendromlar ve ailede yüksek kanser riski olan olgularda erken tanı için tarama amaçlı kullanılabilir. Tetkikin kullanım endikasyonları deneyimler arttıkça daha da artacaktır (26).

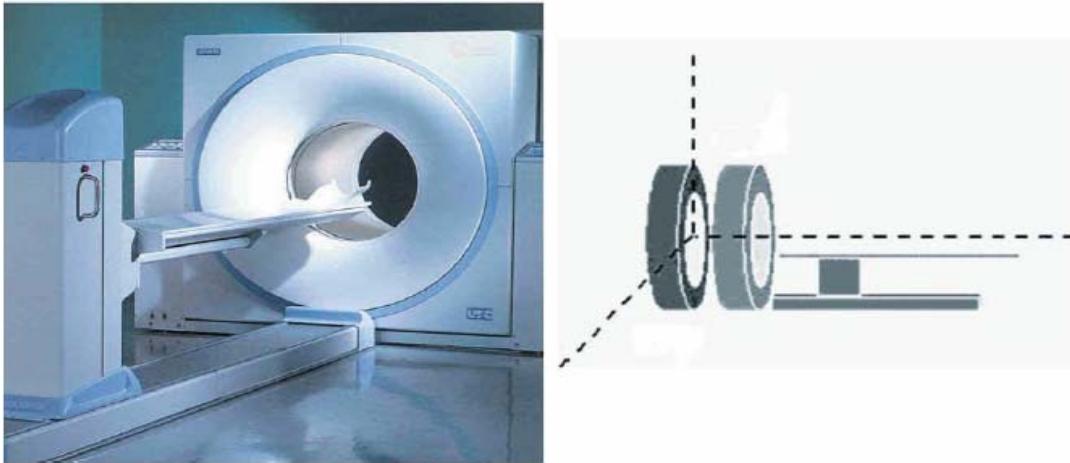
PET-BT değerlendirirken bazı fizyolojik olayların da FDG tutabileceği akılda tutulmalı ve değerlendirme ona göre yapılmalıdır. Beyin, kalp, tonsil dokusu, tükrük bezleri, çekum gibi vücudun bazı bölgelerinde kendine has FDG tutulumu ve böbrekler, üreter ile mesanede de atılım nedeniyle fizyolojik tutulum gözlenir. Normal ve patolojik dokuların radyonüklid tutulumları arasındaki farkı değerlendirmenin çeşitli metodları vardır. Önce görsel (kalitatif) değerlendirme yapılır, ardından semikantitatif değerlendirmeye geçilir. Gözle değerlendirmede; geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirme ise aktivitenin mevcut olduğu alanda, SUV

ölçülmesidir. Böylece glukozun vücuttaki dağılımının kalitatif olarak değerlendirilmesinin yanında ilgili birim alandaki aktivite miktarı enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilerek sayısal bir indeks elde edilir.

A



B



Resim 1 (A) Sağda konvansiyonel bir PET tarayıcının dış görünüşü ve solda iç yapısı görülmektedir. Dedektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir.

(B) Entegre PET-BT sistemi görüntüsü. Aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir.

SUV= Dokudaki aktivite konsantrasyonu; Uygulanan radyonüklid dozu / hastanın ağırlığı Dokudaki aktivite konsantrasyonu $\mu\text{Cu/g}$, enjekte edilen doz mCu ve hastanın ağırlığı da gram cinsinden hesaplanır. SUV değeri minimum, maksimum ve ortalama olarak hesaplanabilir. Ortalama SUV değeri ROI (region of interest)'deki tüm piksellerin

matematiksel ortalama değeri iken, minimum ve maksimum değerler ROI içindeki en düşük ve en yüksek piksel değerlerini göstermektedir (27).

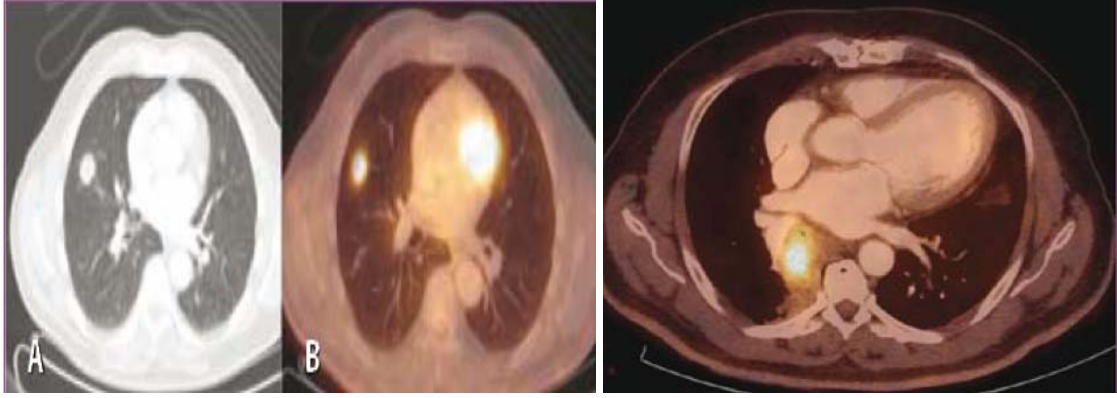
SUV değerinin 2.5-3.0 üzerinde olması malignite açısından duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek kabul edilmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar SUV değerinin malign ve benign patolojilerin ayrımı açısından fikir vermesine karşı kesin bir tanı değerinin olmadığını göstermektedir (22). Daha çok takip çalışmalarında ve tedaviye yanıtı öngörmede kullanılması önerilmektedir. PET-BT çekim endikasyonları için vücudun bölgeleri tek tek ele alınabilir:

Toraks Soliter pulmoner nodül (SPN)'ün değerlendirilmesi

Akciğer kanserleri sıklıkla soliter bir akciğer nodülü olarak ortaya çıkabilir. 1 cm'den büyük tamamı kalsifik olmayan ve yağ içermeyen lezyonlar için PET-BT yapılabilir (Resim 2). Bu konuda yapılan meta-analitik değerlendirmelerde SPN'de duyarlılığı % 96 gibi değerlere ulaşmaktadır. F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir (23).

Yani PET-BT %100 doğruluk veren bir yöntem değildir. Bunun nedeni malign olmadığı halde yüksek metabolik aktivite gösteren ve dolayısıyla PET'de yanlış pozitif sonuçlara yol açan inflamatuvar akciğer opasiteleri ile yanlış negatif sonuçlara neden olabilen düşük glikoz afiniteli tümörlerdir. Granülomatöz hastalıklar başta olmak üzere aktif makrofaj içeren bütün infeksiyonlar ve inflamasyonlar PET'de potansiyel yanlış pozitiflik sebebi olarak bilinmektedir. En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz, koksidiomikoz, aspergilloz ve diğer bazı infeksiyonlar sayılabilir (22).

Hiler lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'in BT'den üstün olduğu ortaya konmuştur. BT ve FDG-PET'in birlikte kullanılması durumunda lenf nodlarının evrelemesinde en yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmaktadır. KHDAK'lerinde özellikle adrenal ve kemik metastazların ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. FDG-PET ile yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünde kemik metastazı tespit edilmiştir ve bunların %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (24).



Resim 2. Sağ akciğer artalobda izlenen nodül (a) PET-BT füzyon görüntüde (b) hipermetabolik özellikte ve operasyon sonucu adenokarsinom.

Resim 3. Sağ akciğer alt lobda santral kitle ve distalinde FDG tutmayan atelektazi alanı KHDAK.

KHDAK'lerinde FDG-PET kullanımı:

- Fokal pulmoner lezyonlar da benign/malign ayırımı
- Mediastinal lenf nodlarında benign/malign ayırımı
- Uzak metastazların belirlenmesi
- Nükslerin belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Prognostik bilgi sağlanması

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Akciğer kanserinden şüphelenilen ya da tanı konmuş hastalarda uzak metastaz varlığının bilinmesi ve mediastinal lenfatik yayılım araştırılması, izlenecek tedavi stratejisinin seçilmesi ve prognoz tahmini açısından çok önemlidir. Beklenen yaşam süresi düşük olan metastazlı hastalarda gereksiz invaziv girişimlerden kaçınmak ve diğer tedavi seçeneklerini uygulamak kabul edilen bir görüştür.

KHDAK'de teşhis anında hastaların %65-80'inin inoperabl olduğu tahmin edilmektedir. PET-BT ile primer tümör (T), mediastinal lenf nodları (N) ve sistemik metastazlar (M) değerlendirilebilir (Resim 3).

Cerrahi ve RT sonrası oluşan parankimal skar dokusu varlığında en önemli sorun bu doku ile rezidü ya da rekürren T ayırımının yapılmasıdır. BT’de benzer görünümüleri nedeniyle ayırım her zaman mümkün olamazken PET-BT ile bu hastaların çoğu doğru değerlendirilmektedir. FDG tutulumu cerrahi sonrası tipik olarak 6 hafta içinde azalır. Tedavi sonrası değişiklikleri tümörden ayırmada PET-BT’nin sensitivitesi çok yüksektir. PET-BT ile tedaviye cevabın araştırılmasındaki diğer bir yaklaşım da erken dönemde KT yanıtın aranmasıdır. Burada tedavi öncesi FDG tutulum yoğunluğu ile ilk veya ikinci KT kürü sonrası FDG tutulumu karşılaştırılır. FDG tutulumunda azalma olan hastaların bu tedaviye iyi cevap verdikleri ve daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir.

Son yıllarda RT planlamasında PET-BT giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Yalnızca anatomik bilgi sağlayan BT ye göre PET-BT’ nin kattığı fonksiyonel bilgiler, tümör volüm ve lokalizasyonunun daha doğru belirlenmesini ve canlı tümör odaklarının gösterilmesi sayesinde radyasyon sahasının normal dokuya zarar vermeden minimize edilmesini sağlamaktadır. Radyasyon portalı ve tümör volümünde PET-BT kullanılması tedavi planlamasını yaklaşık %50 hastada değiştirmektedir(26).

Histopatolojik Tanı

Klinik ve standart akciğer grafisi ile ileri evre (T₄N₃M₁) olduğu düşünülen olgularda balgam sitolojisi (en az üç kez), torasentez ile alınan plevral sıvı sitolojisi, patolojik periferik lenf nodu veya yumuşak doku metastazı, iğne aspirasyonu veya biyopsisi ile tanı konulabilir. Bu olgularda ileri incelemeye gerek yoktur.

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada plevral sıvı mevcut ise tanı için torasentez önerilir. En az iki torasentezin sitolojik bulguları tanısal değil ise bir sonraki aşama klinik olarak önemli olduğu düşünülen plevral sıvı için torakoskopidir (28,29).

En az iki torasentez ve/veya kapalı plevra biyopsisi negatif ise torasentez önerilir (öneri Derecesi 2b). Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada metastaz açısından şüpheli olduğu düşünülen toraks dışı tek bir metastaz bölgesi varlığında metastatik lezyonun ince iğne aspirasyonu veya biyopsi ile tanı konması önerilir. Birden fazla uzak metastaz şüphesi olan bölge mevcut olup biyopsi teknik olarak güç ise en kolay metod (balgam sitolojisi, bronkoskopi veya ince iğne aspirasyonu) ile primer lezyona yönelik tanı elde etme daha uygundur.

Klinik ve radyolojik olarak erken evre veya kesin ileri evre olmayan olgular da tanısal prosedürler; balgam sitolojisi (ekspektore veya aspire edilmiş, spontan veya indüklenmiş), fiberoptik (FOB) veya videobronkoskopi ile (biopsi, fırçalama, lavaj, TBİA, BAL), trantorasik ince iğne aspirasyonu (TTİA), mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VYTC) ve torakotomidir.

Akciğer kanseri şüphesi olan ve santral yerleşimli lezyonu olan bir hastada metastatik hastalığın bulgusu olsun ya da olmasın eğer bronkoskopi ya da TTİA gibi aslında semiinvazif olan tanısal tetkikler riskli ise balgam sitolojisi tanı açısından uygun olabilir, ancak tanı değeri lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Sitoloji tanısal değil ise diğer yöntemlere geçilebilir (30).

Radyolojik olarak lokalize edilebilen bir patolojik bulgusu olmayıp balgam sitolojisinde ciddi displazi, insitu karsinoma veya kanser saptanan olgularda eğer yapılabiliyor ise otofloresan bronkoskopi (OFB) kullanılmalıdır, aksi durumda ise standart FOB yapılabilir (31).

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada radyolojik bulgularla yaygın mediasten invazyonu mevcut ise kanser tanısının en kolay ve en emniyetli olan metod ile konması önerilir. (FOB, TBİA, EBUS-İA, EUS-İA eşliğinde yapılan bronkoskopi, TTİA veya mediastinoskopi) (32).

Bronkoskopi hem santral hem de periferik akciğer lezyonlarının lokal evrelemede de kullanılmakta ve evre I, evre II, evre IIIA ve evre IIIB (T4, N0-1) tümörlerin tedavi öncesi değerlendirmesinde önerilmektedir. Santral lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri % 67-97 arasındadır (ort.% 88). Periferik lezyonlarda ise bu değer daha düşüktür (% 36-88, ort % 78). Periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri çap ile ilişkilidir; Çapı < 20 mm. olan lezyonlarda % 34 ve çapı > 20 mm olan lezyonlarda % 63 civarında tanı şansı vardır (33).

Üzeri nekrotik tümörlerde, submukozal yayım gösteren tümörler ve kanamaya meyilli lezyonlarda transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBİA) tercih edilmesi uygundur.

Periferik yerleşimli tümörlerde de bronkoskopik örnekler ile sınırlı da olsa tanı koyma olasılığı nedeniyle ve aynı zamanda santral bronşlarda olabilecek diğer lezyonların değerlendirilmesi için bronkoskopi öncelikle yapılmalıdır. Bununla birlikte, soliter bir pulmoner nodülü bulunan hastalarda malignite şüphesi yüksekse, öncesinde invaziv testler yapılmaksızın cerrahi rezeksiyon yapılması mantıklı olabilir.

Akciğer kanseri şüphesi olan ve < 20 mm. periferik lezyonu olan bir hastada daha sonraki tedavi planlaması için doku teşhisi gerekiyorsa TTİA önerilir. TTİA'nın periferik bronş

kanserlerinde tanı değeri ortalama % 90 civarındadır. TTİA ancak, tanısal değil ise ve kanser şüphesi devam ediyor ise ileri tanı yöntemlerine geçilir, torakoskopi veya torakotomi yapılır (33). Çapı < 20 mm. olan periferik lezyonlarda tanı değerini arttırdığı için TTİA tecrübeli ellerde radial problu ultrasonografi (US) ile birlikte yapılması düşünülebilir (32). On mm'den küçük subplevral yerleşimli nodüller ve diyafragmatik bölgelerde lokalize nodüllerde VYTC tanı için uygun bir yöntemdir.

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada, sitolojik tanı yöntemleri (balgam, TTİA veya bronkoskopik örnekler) ile KHDAK tanısı elde edilmiş ise bu tanıya hücre tipi açısından güvenilebilir. Sitolojik düzeyde KHAK tanısı klinik ile uyumlu değil ise yanlış tanı olasılığı akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumda kesin hücre tipi tanısı için histolojik tanı yöntemlerine başvurulması önerilir.

Akciğer kanserini sınıflamak, invazyon derecesini belirlemek ve kanserin cerrahi sınırlarla olan ilişkisini (invazyon) ortaya koymak için patolojik inceleme yapılmaktadır (34).

Cerrahi patoloji raporu, Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer karsinomları için yayınladığı histolojik sınıflandırmayı içermelidir (35).

Preoperatif değerlendirmeler aşağıdaki örneklerin incelenmesini kapsar: Bronş fırça biyopsisi, bronş lavajı, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsisi, endobronşiyal biyopsi ve transbronşiyal biyopsi. Buna ek olarak, evrelemeyi ve terapötik seçenekleri değerlendirmek için mediastinal lenf nodlarından örnek alınmaktadır. Lobektomi veya pnömetomi örnekleri, cerrahi rezeksiyon sınırlarının durumunu belirlemek, cerrahi sırasında keşfedilen nodüllere tanı koymak veya bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için, intraoperatif olarak incelenmektedir. Postoperatif değerlendirme, tümör tipinin sınıflandırılması, evreleme ve prognostik faktörler için gerekli olan patolojik özellikleri sağlamaktadır.

Balgam Sitolojisi:

Akciğer kanseri tanısında kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir. Tanı için en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Yöntemin sensitivitesi % 42-97, spesifitesi % 66-100 olarak bildirilmektedir. Ortalama sensitivite değeri, santral lezyonlarda % 71, periferik lezyonlarda % 49 olarak rapor edilmiştir. Tanı oranı tek örnek için % 68, iki örnek için % 78 ve üç örnek için % 85 olarak ölçülmüştür (36).

Bronkoskopi

Bronkoskopi ve tarihçesi

Bronkoskopi, trakeobronşiyal ağacın optik aletlerle incelenmesidir. Rijid ve fiberoptik olarak iki çeşidi vardır. Rijid bronkoskopi ilk olarak Gustav Killian tarafından 1897’de kokain lokal anestezisi yapılarak yabancı cismin çıkarılmasında kullanılmıştır. Chevalier Jackson bu olaydan esinlenerek bronkoskopinin medikal kullanımını geliştirmiştir. Daha sonra 1967’de Shigeto Ikeda tarafından Tokyo Ulusal Kanser Merkezinde ilk FOB geliştirilmiştir. 1970’ de Amerikan bronkoözofagoji birliği FOB’ un kullanımını geniş kitlelere tanıtmıştır (37,38).

Günümüzde fiberoptiğin gelişmesi ve elektronik teknolojinin ilerlemesi ile FOB büyük oranda rijid bronkoskopinin yerini almaya başlamıştır. FOB uygulama kolaylığı, lokal anestezi ile iyi hasta toleransı, rijid bronkoskopiye göre daha geniş alanı değerlendirme ve örneklendirme olanağının bulunması, ventilatördeki hastalarda, baş-boyun sorunu olan hastalarda kolayca uygulanabilmesi nedeniyle rijit bronkoskoba tercih edilmektedir. FOB, direk okülerde bakılarak, video kamera bağlanarak veya direkt video-bronkoskoplar ile uygulanabilir. Transnazal, transoral, trakeostomi deliği, endotrakeal tüp veya rijid bronkoskop içinden iletilerek kullanılabilir. Hasta yatağında, yoğun bakım ünitesinde, oturur veya yatar pozisyonda uygulanabilir (37,38).

Bronşial yıkama

Bronşiyal yıkama, %0.9 salin gibi izotonik solüsyonların FOB yoluyla verilmesi ve uygun steril kaba materyalin toplanması ile elde edilir. Genellikle işlem süresince sürekli aspirasyon yapılarak toplanır ve bu nedenle muayene edilen tüm lobların sekresyonları ile kontamine olur. Bronşiyal yıkama başlıca malignitelerin değerlendirilmesi ve pulmoner infeksiyonların tanısında kullanılır (37).

Bronşial fırçalama ve endobronşial biyopsi

Fırça ve forseps biyopsi; endoskopik olarak görülen santral lezyonlar ve floroskopi ile lokalize edilen periferik lezyonların tümünde kontrendikasyon olmadığı sürece uygulanmalıdır. İki biyopsinin kombinasyonu yüksek tanı olasılığı sağlar (37).

Bronşiyal fırçalama geniş bronşiyal mukoza alanının örneklemesini sağlar. Fırça biyopside fırça endobronşiyal lezyon üzerinde ileri geri hareket ettirilir böylece fırçanın sert kılları arasında hücreler ve dokudan parçalar yakalanır. Kılıflı fırçalar biyopsi materyalinin korunmasını ve kontamine olmasını önlemek için kullanılabilir. Alınan materyelden yayma yapılarak %95 alkol solüsyonunda fikse edilir veya fırça %0.9 salin içeren tüp içine yerleştirilerek biyopsi dokusunu çıkarmak için elle çalkalanır. Pulmoner maligniteler veya infeksiyonların tanısında kullanılabilir. Santral yerleşimli tümörlerin değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir. Alveolar veya akciğer parankimi ile sınırlı hastalıkların tanısında ise olasılığı düşüktür. Komplikasyonları nadir olup kanama, pnömotoraks ve biyopsi esnasında fırçanın kırılması bildirilenler arasındadır (37).

Forseps biyopsi; bronşiyal mukoza, bronş duvarı, akciğer parankimi ve alveollerden histolojik örnek sağlama avantajına sahiptir. Değişik çap ve tipte forsepsler bu amaçla kullanılabilir. Endoskopik olarak görülen lezyon bronkoskobun distal ucunun önünde yerleşmişse teknik problem yoktur fakat trakea lateral duvarda veya ana bronшта ise standart forsepsler kayma eğilimi gösterebilir bu durumda iğneli forsepsler kullanılabilir. Esnek gövdeli daha küçük forsepslerin üst loblardan biyopsi almada kullanımı daha kolaydır çünkü bu bölgelerde keskin açılanma gerekir. Büyük forsepsler santral lezyonlarda veya açılanma yapmadan girilebilecek segmentlerdeki lezyonlarda daha uygundur (37).

Bronkoalveoler lavaj (BAL)

Bronkoalveoller lavaj, alt solunum sisteminin yüzeysel epitelinden hücresel ve hücresel olmayan komponentlerin alınmasını sağlar ve bronşiyal yıkamadan belirgin olarak farklıdır. BAL uygulamasında teknik ve yöntemler standardize değildir. Rutin bronkoskopi muayenesinden sonra kanlı sıvı bulaşmasını önlemek için biyopsi ve fırçalamadan önce uygulanır. Vakaların çoğunda lingula ve sağ orta lobun ikisinden rutin olarak lavaj yapılır. Radyolojik olarak anormal bulgular var ise diğer loblardan da yapılabilir. Bronkoskop işlem yapılacak segment bronşuna yerleştirildikten sonra tercihen 37C° de 20 ml %0.9 steril salin solüsyonu FOB kanalından şırınga ile verilir. Daha sonra negatif basınç ile verilen sıvı geri emilir. Lavaj işlemi Toplam 100 ml oluncaya kadar tekrar edilir. İşlem süresince ve sonrasında hastalara yaklaşık iki saat süreyle oksijen verilir. Lavaj için verilen sıvının miktarı konusunda

değişik öneriler varsa da yapılan birçok çalışmada 100-120 ml sıvının alveolar yüzeyi örneklemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (37). Lavaj sonuçları, hava yollarında pürülan sekresyon varlığında, lavaj süresince bronkoskobun pozisyonu korunamadığında, geri alınan volüm verilenin % 40'ından az ise değerlendirme için uygun sayılmaz. BAL ile kesin spesifik tanı için yeterli bilgi elde edilemese de tanısal açıdan önemli ipuçları elde edilir (37).

Transbronşial ince iğne aspirasyonu (TBİA)

TBİA birçok akciğer hastalığının tanısı için gerekli tanı, evreleme ve tedavi amaçlı bir yaklaşımdır. Bronkoskopi tetkikine TBİA'nın eklenmesi sadece bronkoskopinin tanısal alanını arttırmakla kalmamış aynı zamanda mediastinal patolojilerin değerlendirilmesinde ve bronş kanserlerinin tanı ve evrelenmesinde bronkoskopinin etkinliğinin artmasına neden olmuştur (39). Mediastinal lenf nodlarının (Resim 4) rijid bronkoskop kullanılarak trakeal karinadan ilk örneklenmesi Schieppati tarafından (40) 1949 da tanımlanmıştır. 1978'de Wang ve arkadaşları (41) TBİA ile paratrakeal nodların örneklenmesinin mümkün olduğunu göstermişken, 1979 yılında Oho ve arkadaşları (42) fiberoptik bronkoskopi ile fleksibl iğneyi kullanmışlardır. 1983 yılında ise Wang ve arkadaşları (43) TBİA'nın akciğer kanseri evrelemesinde kullanımını yayınlamış ve yeni iğne tipleri geliştirmişlerdir. Bu gelişmeden sonra TBİA'nın endobronşiyal ve periferik lezyonların tanısındaki başarısını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (44).

Torakotomi:

Tanı ve rezeksiyon amacıyla yapılabilmektedir.

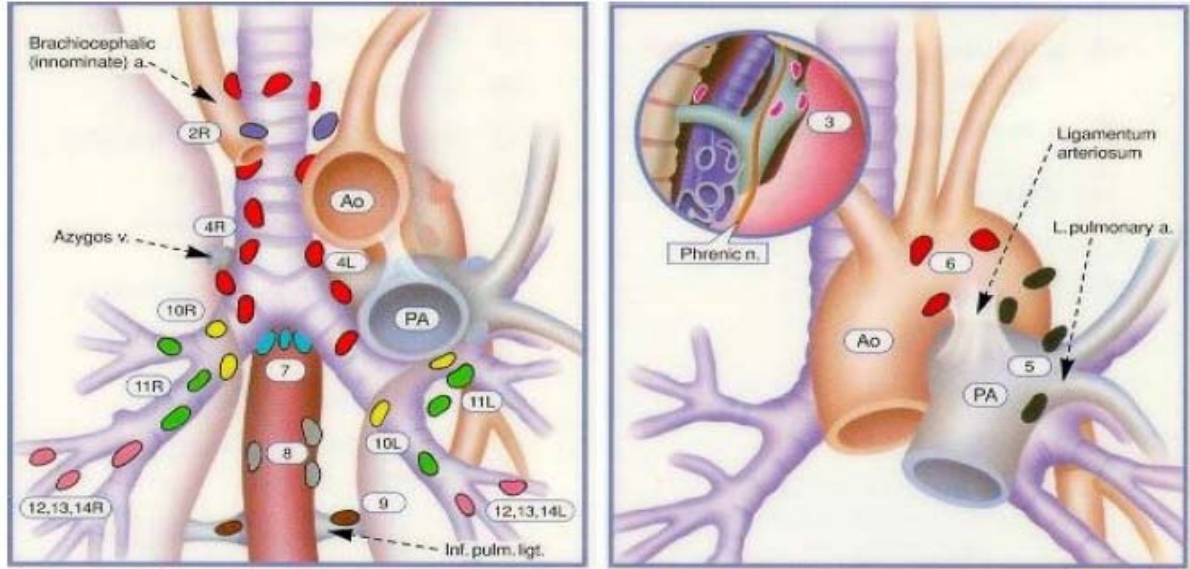
Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması:

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (45). Aşağıda malign epitelyal tümörlerin sınıflaması verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (45).

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal Tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Malign Epiteryal Tümörler
Papiller	Epiteloid hemanjionendotelyoma
Berrak hücreli	Anjiyosarkom
Küçük hücreli	Plöropulmoner blastom
Bazaloid	Kondroma
Küçük hücreli karsinom	Konjenital peribronsiyal miyofibrastik tümör
Kombine küçük hücreli karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Adenokarsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom, mikst tip	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Asineradenokarsinom	Sinovyal sarkom
Papiller adenokarsinom	Bifazik
Taşlıyüzükadenokarsinom	Monofazik
Bronkioloalveoler	Pulmoner arter sarkoması
Non-müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Müsinöz	Benign Epitelyal tümörler
Miks müsinöz ve non-müsinöz	Papillomalar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skvamöz hücreli papillom
Fetal adenokarsinom	Ekzofitik
Müsinöz(kolloid) karsinom	Ters yerleşimli
Müsinöz kistadenokarsinom	Glandüler papilloma
Berrak hücreli adenokarsinom	Adenomalar
Büyük hücreli karsinom	Alveoler adenoma
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Papiller adenoma
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Tükrük bezi tipi adenom
Bazaloid karsinom	Mükoz gland adenomu
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Pleomorfik adenomu
Berrak hücreli karsinom	Diğerleri
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Müsinöz kistadenom
Adenoskuamöz karsinom	Lenfoproliferatif tümörler
Sarkomatoid karsinom	MALT tipi B hücre lenfoması
Pleomorfik karsinom	Diffüz büyük B hücreli lenfoması
İğ hücreli karsinom	Lenfomatoid granülopatosiz
Dev hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiositozis
Karsinosarkom	Çeşitli tümörler
Pulmoner blastom	Hamartoma
Karsinoid tümörler	Sklerozan hemanjiom
Tipik karsinoid	Berrak hücreli tümör
Atipik karsinoid	Germ hücreli tümör
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Teratom, matür
Mukaepidermoid karsinom	İmmatür
Adenoid kistik karsinom	Diğer germ hücreli tümörler
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	İntrapulmoner blastom

Akciğer kanseri evrelemede bölgesel lenf nodu haritası



Üst mediastinal lenf nodları	Aortik lenf nodları	N1 lenf nodları
●1 En üst mediastinal	●5 Subaortik(A-P pencere)	●10 Hiler
●2 Üst paratrakeal	●6 Para-aortik(çıkan aorta yada frenik)	●11 Interlober
●3 Prevasküler ve retrotrakeal	Alt mediastinal lenf nodları	●12 Lober
●4 Alt paratrakeal	●8 Paraözofajial	●13 Segmental
●7 Subkarinal	●9 Pulmoner ligamen	●14 Subsegmental

Resim 4. Mediastinal lenf nodları

2.5. EVRELEME

Akciğer kanserli olgular değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelendirilmeler yapılmaktadır. Evrelendirme çeşitleri tablo 5’de gösterilmektedir (46,47).

Tablo 5. Evrelendirme çeşitleri

cTNM	Klinik evrelendirme. Olgunun ilk radyolojik değerlendirme sırasında yapılan evrelendirmedir. Bu evrelendirmeye göre olguya tedavi planlaması yapılır.
sTNM	Cerrahi evrelendirme. Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelendirmedir.
pTNM	Patolojik evrelendirme. Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda yapılan evrelendirilmedir.
rTNM	Tedavi sonrası yeniden evrelendirme. Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir olgunun yeniden evrelendirilmesidir.
aTNM	Otopsi evrelendirilmesi. Akciğer kanserli bir olguya yapılan postmortem evrelendirilmedir.

Malign tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan TNM evrelendirme sisteminin ilk prensipleri 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konulmuştur. 1966 yılında International Union Against Cancer (UICC) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi, akciğer kanserli olguların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılmasını önermişlerdir (48). 1973 yılında American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) tarafından TNM evrelendirme sisteminin genel kuralları kullanılarak, akciğer kanseri yeni sistemle evrelendirilmiştir (48). Bu evreleme sistemine göre, akciğer kanseri sınıflaması, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere, 3 evreye ayrılmakta idi. Ayrıca T4 ve N3 bulunmamakta idi. 1986 yılında akciğer kanser evrelemede revizyon yapıldı ve evreleme sistemine T4 ile N3 eklendi ve evreleme sistemine “evre 4” ilave edildi. Evre 3 ise, 3A ve 3B olarak iki alt gruba ayrıldı. Önceki evrelendirmeye göre, evre 1 olarak kabul edilen T1N1M0 ise evre 2 olarak kabul edildi (49). 1992 yılında yapılan düzenlemede, primer tümör ile aynı lobda bulunan satellit nodülün T kriterini bir derece arttırmasına, aynı akciğerde olan ancak başka bir lobda

bulunan satellit nodülün ise T4 olarak değerlendirilmesine karar verildi (50). Akciğer kanseri evrelendirilmesinde son olarak AJCC ve Union Internationale Contrele Cancer tarafından, 5319 olgunun veri tabanı esas alınarak yeniden düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayınlandı (51). Yeni evrelemede yapılan değişiklikler şunlardır:

Karşı akciğerde satellit nodül M1 olarak kabul edildi.

Son olarak IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında malign tümörlerin 7. TNM sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007' de Güney Korede gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı. Temmuz 2009'da San Francisco'da kabul edildi. Yeni TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda değişiklik yapılmadı (52). Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. TNM Evrelemesi

T (Primer tümör)

Tx: Primer tm saptanamıyor, görüntüleme tm olmaksızın balgam örneği veya bronşiyal yıkamada malign hücre varlığı

T0:Primer tm bulgusu yok

T1: Tm 30 mm'den küçükve akciğer veya visseral plevra ile çevrili Bronkoskopide lobar bronşa proksimal invazyon bulgusu yok

1a:Tm 20 mm'den küçük

1b:Tm 20–30 mm

T2:Tm 30 mm'den büyük 7 cm' den küçük veya karinaya 20 mm uzakta lobar bronş içinde visseral plevrayı invaze etmiş aynı taraf akciğerin tamamını etkilemeyen atelektazi veya pnömoni

2a: 30–50 mm

2b: 50–70 mm

T3: Tm 7 cm'den büyük veya göğüs duvarı (süperior sulkus dâhil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikardı invaze etmiş veya bronkoskopide karinayı invaze etmeden 20 mm'den daha yakın veya aynı taraf akciğerin tamamını tutan atelektazi veya pnömoni

Primer tm ile aynı lobda nodül veya nodüller

T4:Tm herhangi bir boyutta; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, recürren larengeal sinir, özefagus, vertebra ve karinadan birinin invazyonu

Aynı taraf akciğerde farklı lobda nodüller

N (Bölgesel lenf bezleri)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş

No: Bölgesel lenf nodu yok

N1:İpsilateral peribronşiyal veya hiler lenf nodu, direkt invazyonla olsun olmasın intra pulmoner lenf nodu

N2:İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu

N3:Kontralateral mediastinal hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu

M (Uzak metastaz)

Mo: Uzak metastaz yok

M1:Uzak metastaz

M1a:Kontralateral akciğerde ayrı bir nodül, tm ile beraber plevral nodül veya malign plevral perikardiyal efüzyon

M1b:Uzak metastaz

Bu yeni evreleme siteminde T ve M faktöründeki değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:

Aynı lobda satellit nodül T4'ten T3'e,

Aynı taraf farklı lobda nodül-ler M1'den T4'e,

Plevra veya perikard tutuluşu T4'ten M1a'ya alındı.

Karşı akciğerde nodül-ler M1a

Toraks dışı uzak organ metastazı M1b olarak değerlendirildi.

Yapılan TNM evrelemesi son yıllara kadar KHDAK ile ilişkili idi.

Küçük hücreli akciğer kanserinin değerlendirilmesinde ise, sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı bir evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda KHAK olgularının evrelemesi için de TNM sisteminin kullanılması önerilmektedir (53,54)

Evrelemede Özel Durumlar:

Multisentrik dağılım gösteren bronkioloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.

Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu T3 olarak tanımlanır.

Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken, perikard dışında invazyonu T3 kapsamında ele alınır.

Süperior sulkus tümörleri (Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek "Pancoast" sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer.

Diyafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.

Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

Tümörün diyafragmayı da geçerek batin organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.

Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya (plevra, prevertebral fasiya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir.

Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.

Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.

Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır.

Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

2.6. TEDAVİ

KHDAK' NDE TEDAVİ

Evre 0 (İnsitu karsinom) :

Olanak varsa otofloresan bronkoskopi ile tüm bronş sistemi araştırılmalıdır. Noninvaziv ve metastaz yapma yeteneği olmaması nedeniyle parankim koruyucu bir rezeksiyon (segmentektomi / wedge rezeksiyon) düşünülebilir. Cerrahiye tolere edemeyecek erken yüzeyel tümörlerde Fotodinamik Tedavi (FDT) bir seçenektir.

Evre 1A-1B:

Genel olarak evre 1 ve evre 2 hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi şanstır. Anatomik olarak uygunsuz ve negatif sınır elde edilebilecekse akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir (sleeve lobektomi veya daha geniş rezeksiyon) ve birlikte sistematik örnekleme ya da tam disseksiyon şeklinde mediastinal lenf bezi disseksiyonu yapılmalıdır (55,56). Tam rezeksiyon yapıldıysa, postoperatif RT/KT önerilmez. Cerrahi sınır pozitif (R1) ise, tamamlayıcı cerrahi uygulanabilir. Cerrahi sınır pozitif ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda, postoperatif RT uygulanır. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda RT önerilir (57).

Evre 2A-2B:

Tam rezeksiyon (N1 olgularda lobektomi ya da sleeve lobektomi pnömonektomiye tercih edilir) ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır.

Adjuvan kimyasal tedavi; yararı konusunda güçlü deliller var, ancak devam eden çalışmaların da sonuçlarını beklemekte yarar vardır (58).

Cerrahi sınır pozitif ise (R1) tamamlayıcı cerrahi uygulanmalıdır, tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda post-op RT uygulanabilir.

Tam rezeksiyon yapılan N1pozitif hastalarda adjuvan RT lokal rekürrensi azaltır ancak yaşamı uzatmaz, rutin önerilmez (59). Erken evre akciğer kanserinde klinik araştırmalar dışında neoadjuvant KT uygulanması yönünde yeterli veri yoktur. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanabilir.

Evre 3A:

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, parietal perikard, diyafragma mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmasıdır. Evre 3A ve

histolojik olarak N2'si olan hastalar teknik açıdan rezeke edilebilecekse preoperatif kemoterapiden sonra opere edilebilir. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (60,61).

Cerrahi sınır negatif ise postop RT' ye gerek yoktur, cerrahi sınır pozitif ise post-op RT uygulanır.

Evre 3B:

Bu grup hastalar her biri farklı yaklaşım gerektiren heterojen bir dizi tabloyla gelirler.

Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellitler dışında) cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir (60).

Kontralateral mediastinal nodları bulunan grup (T1-3, N3): Cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir, fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda ek tetkiklerle patolojik olarak doğrulama gerekir (62,63). Ek olarak PET ve beyin MR „ı da tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Eğer bu tetkiklerin sonuçları pozitif ise eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

N2-N3 hastalığı bulunan ve nonrezektabl kabul edilen T4 tümör grubu: Bu grup hastalar için genel olarak cerrahi rezeksiyon düşünülmemektedir. Lenf nodu biyopsisi alınıp negatif ise T4 N0-1 grubundaki hastalar gibi tedavi edilmelidir. Sonuç pozitif ise eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

Plevral veya perikardiyal efüzyon nedeniyle evre 3B olarak kabul edilen hasta grubu: Malign efüzyonun torasentez veya perikardiyosentez ile patolojik olarak doğrulanması gerekir. Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda tümör evre 4 hastalık evresine ek olarak plevral kateter drenajı, plörodez ve perikardiyal pencere gibi lokal tedaviyle M1 olarak tedavi edilir.

Evre 4:

Performans durumu iyi olan evre 4 hastalığı bulunan hastalar KT, özellikle platin bazlı rejimlerden yarar görürler (64).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserine karşı etkili olan birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan, topotekan) ve gemstabin bulunmaktadır. Tedavi platinli rejim (tercihen sisplatin) veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır. 2 kür kemoterapi ile objektif yanıt alınan ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta toplam 4 kür uygulanır. Her kemoterapi sonrası

tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanır. KT sonrası progresyon gözlenen ve performans skoru iyi olan hastalarda 2. basamak KT önerilir.

Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal RT'nin çeşitli doz ve fraksiyonları ile kontrol altına alınabilir. Cerrahi uygulanmayacak semptomatik beyin metastazlarında RT acilen yapılmalıdır.

Yaygın hastalık gözlenince hemen sistemik KT ve en iyi destek tedaviye başlanmalıdır. Eğer kemik metastazı hastalarında fraktür riski öngörülüyorsa ortopedik stabilizasyon uygulanmalı ve bifosfonat tedavisi düşünülmelidir.

Son yıllarda ilerlemiş akciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik spesifik tedaviler geliştirilmiştir (65,66). Bevasizumab (vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden bir rekombinant monoklonal antikordur) ve Erlotinib (epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan küçük bir moleküldür) gibi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul (2012-88) onayı alınarak, Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Ocak 2007-Ekim 2011 yılları arasında Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı ile opere edilen 263 hastanın dosyaları taranarak gerçekleştirildi.

Çalışmamıza dahil edilen 18 yaşından büyük 263 hastanın yaş aralığı 20-85 olup ortalama yaş 58'dir. Cinsiyetleri ise 52 (%20) kadın ve 211 (%80)i erkek idi.

263 hasta patolojik evre, yapılan cerrahi prosedür, PET-BT' de primer tümör ve mediasten lenf nodları "SUV" değerleri ile kıyaslandı Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, semptom başlama tarihi, kilo kaybı, sigara içim öyküsü, sigara miktarı (paket-yıl olarak), eşlik eden hastalıklar, ana semptom, preop bulgular, tanı anında performans skoru, perop-postop komplikasyon bilgileri elde edildi. Operasyon tarihi, operasyon şekli, mediastinoskopi yapıp-yapılmadığı araştırıldı.

Patoloji kliniği arşivinde hastaların preop ve postop patolojik tanısı, tümör boyutu, pozitif lenf nodu istasyonu sayı ve lokalizasyonlarına ait veriler toplandı.

Nükleer Tıp ve Radyoloji Kliniği arşivinde PET çekilen hastalarda primer tümörün ve mediasten lenf nodu SUV tutulumu verilerine ulaşıldı. SUV düzeyi 2,5 üzeri pozitif (tutulmuş) olarak değerlendirildi.

Evrelemede 2009 yılından önceki 6. sisteme göre arşivlenen olgular, yeni 7. sisteme dönüştürülerek yeniden sınıflandırıldı.

Retrospektif çalışmamızda hastaların yapılan cerrahi rezeksiyon sonrası sağ olup olmadıkları telefon ile ya doğrudan ya da kimlik numarası ile Nüfus Müdürlüğünden dolayı olarak öğrenildi.

Bağımlı değişkenlerin normal dağılıma sahip olamaması sebebiyle parametrik olmayan analiz yöntemleri uygulanmıştır. K- bağımsız grup düzeyinin test edilmesinde Kruskal-Wallis H testi ve 2-bağımsız grup düzeyinin testinde ise Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Survival analizi Kaplan-Meier long-rank testi kullanılarak hesaplandı.

Bu analizler ve grafikler SPSS 16,0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Test sonuçlarına ait p-değerleri tablolarda verilmiş ve yapılan yorumlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyine göre değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

2001-2011 yılları arasında Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı alan ve rezeksiyon yapılan toplam 359 hasta dosyası incelendi. 2006 yılı ve öncesine ait verilere zaman aşımından dolayı ulaşılamadığı için 96 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dolayısıyla 2007-2011 yılları arasında 211'i erkek, 52'si kadın 263 hastanın yaş ortalaması $58,27 \pm 10,903$ idi. Evrelere göre cinsiyet dağılımına bakıldığında en çok erkek 71 kişi (%33,6) ile evre3a'da ve en çok kadın 19 kişi (%36,5) ile evre1a'da saptandı. Preoperatif evrelere göre ortalama yaş ve cinsiyetlerin yüzde dağılımları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların evrelere göre demografik verileri

		PREOPERATİF GRUP						P	
		Evre 1a (n=56)	Evre 1b (n=36)	Evre 2a (n=36)	Evre 2b (n=33)	Evre 3a (n=78)	Evre 3b (n=10)		Evre 4 (n=14)
Yaş (yıl)		56,00±19,67	62,41±12,70	61,22±9,21	53,96±10,73	58,60±9,80	64,70±10,77	56,28±8,32	0,00*
Cinsiyetin (%)	E	37(17,5)	32(15,2)	28(13,3)	24(11,4)	71(33,6)	7(3,3)	12(5,7)	0,00*
	K	19(36,5)	4(7,7)	8(15,4)	9(17,3)	7(13,5)	3(5,8)	2(3,8)	

*P<0,05 anlamlı fark.

PET çekilen hastalarda yaş grupları ile tümör SUV arasında ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. 0-30 yaş aralığındaki 3 hasta vardı (20,21,23). Bu olgularda PET-BT çekilmediği için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Yaş - ana lezyon SUV ilişkisi

Yaş	Suv<10	10<suv<20	20<suv	toplam	p
31-50	15	8	2	25	0,790
51-70	49	45	15	109	
71-90	11	11	1	23	
91-110	0	1	0	1	
TOPLAM	75	65	18	158	

PET çekilen hastalarda cinsiyetlerine göre bakıldığında erkeklerde SUV değerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların cinsiyet – ana lezyon SUV değeri ilişkisi

		cinsiyet		Toplam	p
		Erkek	Kadın		
Ana lezyon SUV	suv<10	55	20	75	0,04*
	10<suv<20	58	7	65	
	20<suv	18	0	18	
Toplam		131	27	158	

* $P<0,05$ anlamlı fark.

Hastaların sağ kalımları değerlendirildiğinde; Toplam 211 erkek ve 52 kadın hasta. Erkeklerde 112’si, kadınlarda 13’ünün sağ olmadığı olduğu tespit edilmiştir. PET-BT çekilen hastalarda ana lezyon SUV’ları gruplandırıldığında SUV’u yüksek olan ($10<$) hastalarda ölü ya da sağ oldukları değerlendirildiğinde 86 hastanın 49’unun (%62,1)yüksek SUV’a sahip olduğu ve sağ kalım oranlarının düşük olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların cinsiyet ve ana lezyon SUV değerlerine göre mortalite durumları

		Durum		Toplam	p
		Ölü	Sağ		
Cinsiyet (Erkek/Kadın)		112/13	99/39	211/52	0,00*
Toplam		125	138	263	
Ana lezyon SUV	suv<10	27(%36,8)	45(%57,3)	72(%47,5)	0,02*
	10<suv<20	39(%51,3)	27(%31,7)	66(%41,1)	
	20<suv	10(%11,8)	10(%11,0)	20(%11,8)	
		76 (%48,1)	82(%51,9)	158	

* $P<0,05$ anlamlı fark.

Hastaların başlangıç semptomlarına bakıldığında; semptomatik 245 (%93,2) hastanın; 131(%49,3) öksürük, 116 (%44,1) nefes darlığı, 67 (%25,5) göğüs ağrısı, 56 (%21,3) balgam, 48 (%18,3) hemoptizilidir. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (p>0,05). Semptomlardan nefes darlığı 37(%31,9), paraneoplastik sendromu 27(%38,6) ile en çok evre 3a'da görülmesi anlamlı idi (p<0,05). Semptomların evrelere göre dağılımı tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Preoperatif dönemde hastalık başvuru semptomları (%)

n(%)	PREOPERATİF GRUP							P
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)	
Semptomsuz	6 (32,2)	3(18,8)	3(18,8)	3(18,8)	1(6,2)	1(6,2)	1(6,2)	0,77
HBS	50(20,4)	33(13,5)	33(13,5)	30(12,2)	77(31,4)	9(3,7)	13(5,3)	0,67
Öksürük	26(19,8)	20(15,3)	22(16,8)	14(10,7)	40(30,5)	6(4,6)	3(2,3)	0,21
Balgam	10(17,9)	7(12,5)	10(17,9)	6(10,7)	21(37,5)	2(3,6)	0(0)	0,33
Hemoptizi	4(8,3)	9(18,8)	8(16,7)	5(10,4)	19(39,6)	2(4,2)	1(2,1)	0,14
Nefes darlığı	31(26,7)	14(12,1)	8(6,9)	11(9,5)	37(31,9)	7(6,0)	8(6,9)	0,01*
Göğüs ağrısı	16(23,9)	8(11,9)	14(20,9)	8(11,9)	15(22,4)	3(4,5)	3(4,5)	0,45
PS	9(12,9)	7(10,0)	6(8,6)	14(20,0)	27(38,6)	2(2,9)	5(7,1)	0,03*

*P<0,05 anlamlı fark. HBS: Hastalık başvuru semptomu. PS: Paraneoplastik sendrom

Nefes darlığı ve paraneoplastik sendrom semptomlarıyla gelen PET çekilen hastalarda ana lezyon SUV değeri ile nefes darlığı ve paraneoplastik sendrom arasında ilişki tespit edilemedi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Preoperatif dönemde nefes darlığı ile SUV ilişkisi

		Nefes darlığı		Toplam	p	Paraneoplastiksend		Toplam	p
		Yok	Var			Yok	Var		
Ana lezyon SUV	suv<10	45	30	75	0,494	59	16	75	0,539
	10<suv<20	33	32	65		46	19	65	
	20<suv	9	9	18		14	4	18	
Toplam		87	71	158		119	39	158	

Hastaların tanı anında 231 hastada (%87,8) kilo kaybı yokken, 32 hastada (%12,2) belirgin kilo kaybı vardı. Evrelere göre kilo kaybı değerlerine bakıldığında Evre4 %35,7 ile en fazla kilo kaybı gösteren evreydi. Kilo kaybı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlılık gözlendi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların kilo kaybı değerleri (%)

	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)		
Tanı anında belirgin kilo kaybı	2 (3,6)	1 (2,8)	3 (8,3)	5 (15,2)	15 (19,2)	1 (10,0)	5 (35,7)	32 (12,2)	0,00*

* $P<0,05$ anlamlı fark.

Hastaların preoperatif histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde sıralandığında; Benign 125 (%47,5), yassı hücreli ca 62 (%23,6), diğer 34 (%12,9), histopatolojik tipi bilinmeyen KHDAK 23 (%8,7), adeno ca 17(%6,5), tanısı olmayan hasta 1 (%0,4) ve büyük hücreli ca 1 (%0,4) hastada rastlanmıştır. Evreler arasında preop histopatolojik tanıları açısından istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Preoperatif dönemde histopatolojik tanıları (%)

	PREOPERATİF GRUP							P
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)	
Benign	29(23,2)	16(12,8)	15(12,0)	17(13,6)	37(29,6)	4(3,2)	7(5,6)	0,68
KHDAK ile uyumlu	3(13,0)	2(8,7)	5(21,7)	7(30,4)	6(26,1)	-	-	
Adeno ca	4(23,5)	4(23,5)	-	1(5,9)	6(35,3)	2(11,8)	-	
Yassı hücreli ca	11(17,7)	9(14,5)	11(17,7)	5(8,1)	20(32,3)	3(4,8)	3(4,8)	
Büyük hücreli ca	-	-	-	-	1(1,8)	-	-	
Diğer	8(23,5)	5(14,7)	5(14,7)	3(8,8)	8(23,5)	1(2,9)	4(11,8)	
Preop tanısı olmayan	1(1,8)	-	-	-	-	-	-	

Operasyon sonrası tümör histopatolojisine yüzde olarak bakıldığında, 114'ü (%43,5) yassı hücreli ca, 59'u (%22,5) adeno ca, 40'ı (%15,3) diğer, 20'si(%7,6) nöronendokrin, 9'u (%3,4) büyük hücreli, 7'si (%2,7) küçük hücreli, 6'sı (%2,3) adenoskuamöz, 5'i (%1,9) benign ve 2'si (%0,8) KHDAK idi. Evrelere göre bakıldığında 34'le (%52,3) yassı hücreli ca Evre 3a'da ve 17 ile (%26,2) adeno ca en çok görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Operasyon sonrası tümör histopatolojisine göre yüzde değerler (%)

		Yeni evreleme							Toplam	P
		Evre 1a	Evre 1b	Evre 2a	Evre 2b	Evre 3a	Evre 3b	Evre 4		
Operasyon sonu patolojik tanı	Benign	4(7,4)	-	1(2,8)	-	-	-	-	5(1,9)	0,00*
	KHDAK ile uyumlu	-	-	-	2(4,4)	-	-	-	2(,8)	
	Adeno ca	11(20,4)	12(28,6)	9(25,0)	4(8,9)	17(26,2)	1(14,3)	5(41,7)	59(22,5)	
	Yassı hücreli ca	15(27,8)	21(50)	15(41,7)	21(46,7)	34(52,3)	2(28,6)	5 (41,7)	114(43,5)	
	Adenoskuamöz	-	-	1(2,8)	2(4,4)	3(4,6)	-	-	6(2,3)	
	Büyük hücreli	-	4(9,5)	1(2,8)	2(4,4)	2(3,1)	-	-	9(3,4)	
	Küçük hücreli	-	-	1(2,8)	-	4(6,2)	2(28,6)	-	7(2,7)	
	Nöroendokrin	11(20,4)	4(9,5)	2(5,6)	1(2,2)	1(1,5)	1(14,3)	-	20(7,6)	
	Diğer	13(24,1)	1(2,4)	6(16,7)	13(28,9)	4(6,2)	1(14,3)	2(16,7)	40(15,3)	

p<0,05 anlamlı fark.

Tümör histopatoloji alt grupları ile SUV değeri ilişkisinin değerlendirilmesinde, yassı hücreli ca SUV değeri 12,54 iken, Adenokarsinomun SUV değeri 8,75 olarak bulundu. Yassı hücreli ca SUV değerleri adeno ca ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,008$) (Tablo 16. a, b). Diğer hücre tiplerinde olgu sayımızın yetersiz olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede dikkate alınmadı.

Tablo 16. Ana lezyonun SUV değeri ile postoperatif tümör histopatolojisi (a,b)

a.

	N	Ortalama±sd	Minimum	Maksimum	p
Benign	6	3,82±3,53	0	10	p>0,05
KHDAK ile uyumlu	2	17,10±6,52	12	22	
Adeno ca	43	8,75±4,89	0	21	
Yassı hücreli ca	85	12,54±8,09	0	36	
Adenoskuamöz	2	12,52±4,22	10	16	
Büyük hücreli	7	13,42±11,14	0	35	
Küçük hücreli	7	11,01±8,05	0	22	
Nöroendokrin	14	3,85±5,78	0	17	
Diğer	27	6,04±9,06	0	37	
Toplam	193	9,91±8,01	0	37	

b.

	N	Ortalama±sd	Minimum	Maksimum	p
Adeno ca	43	8,75±4,89	0	21	0,00*
Yassı hücreli ca	85	12,54±8,09	0	36	

P<0,05 anlamlı fark.

Hastaların preoperatif kesin tanı yöntemleri incelendiğinde; 47 hasta (%17,9) preop tanı konulamamıştır. 152 hastada (%57,8) bronkoskopi, 36 hastada (%13,7) transtorasik, 18 hasta (% 6,8) mediastinoskopi, torakotomi 9 hastada (%3,4), lenf nodu biyopsisi 1 hastada (%0,4) kesin tanı konulmuştur. Evrelere göre bakıldığında bronkoskopi ile kesin tanı 41 hasta (%27) ile en çok Evre 3a ve 35 hasta ile en çok (%23) Evre 1a'da tanı konulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Preoperatif tanı yöntemleri (%)

Preop tanı yöntemi	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)		
Yok	14(25,0)	8(22,2)	3(8,3)	8(24,2)	10(12,8)	-	4(28,6)	47(17,9)	0,00*
Bronkoskopi	35(62,5)	25(69,4)	22(61,1)	18(54,5)	41(52,6)	4(40,0)	7(50,0)	152(57,8)	
Transtorasik	6(10,7)	3(8,3)	9(25,0)	6(18,2)	10(12,8)	2(20,0)	-	36(13,7)	
Mediastinoskopi					14(17,9)	3(30,0)	1(7,1)	18(6,8)	
Lenf nodu biop.	-	-	1(2,8)	-	-	-	-	1(0,4)	
Torakotomi	1(1,8)	-	1(2,8)	1(3,0)	3(3,8)	1(10,0)	2(14,3)	9(3,4)	

*P<0,05 anlamlı fark.

Bronkoskopik olarak alınan histopatolojik tanı örnekleri; en çok doğrudan lezyon görülerek alınmış ve bu endobronşial biyopsi 96 hastada (%36,6) gerçekleştirilmiştir. Bu bütün gruplarda benzerdir. Gruplar içinde bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Bronkoskopik tanı şekilleri (%)

Bronkoskopi	GRUP							Toplam	P
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)		
Endobronşial lezyon yok	27(48,2)	17(47,2)	20(55,6)	20(60,6)	38(49,4)	6(60,0)	12(85,7)	140(53,4)	0,63
Endobronşial lezyondan biyopsi	24(42,9)	15(41,7)	12(33,3)	10(30,3)	30(39,0)	3(30,0)	2(14,3)	96(36,6)	
Endobronşial lavaj	5(8,9)	4(11,1)	3(8,3)	2(6,1)	9(11,7)	1(10,0)	-	24(9,2)	
Transbronşial	-	-	1(2,8)	1(3,0)	-	-	-	2(0,8)	

Hastaların preoperatif dönemde sigara içimlerine paket - yıl olarak bakıldığında 263 hastanın 189' u (%71,9) sigara içme öyküsü vardı ve 74 (%28,1) hastada sigara içme öyküsü yok idi. Evrelerine göre bakıldığında en çok sigara içimi 65 hasta ile Evre3a'da (%83,3) idi. İstatistiksel olarak sigara içimi ile KHDAK arasında tüm evrelerde anlamlılık gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Preoperatif dönemde sigara içimlerine ait tablo (paket-yıl)

	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)		
Sigara	31(55,4)	27(75,0)	29(80,6)	19(57,6)	65(83,3)	7(70,0)	11(78,6)	189(71,9)	0,00*

*P<0,05 anlamlı fark.

Sigara kullanmayanlarda PET-BT çekilen hastalarda SUV değerine bakıldığında sigara kullanan hastalardan SUV değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. SUV değeri 20'nin üzerinde olan 18 hasta (%100) sigara kullananlardı. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Preoperatif dönemde SUV- sigara içimi ilişkisi

		Sigara		Toplam	P
		Yok	Var		
Ana lezyon SUV	suv<10	19	56	75	0,02*
	10<suv<20	9	56	65	
	20<suv	0	18	18	

p<0,05 anlamlı fark.

Hastaların sigara öykü paket – yıl ortalamalarına bakıldığında 263 hastanın 31,404±27,473 idi. Evrelere göre bakıldığında Evre 3 a 78 hasta 35,807±26,845, Evre 4'de 14 hastada ortalamasının 37,428±32,679 en yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. Sigara paket-yıl öyküsü ortalama değerleri (ort±sd)

	GRUP							Toplam (n=263)	P
	Evre 1a (n=56)	Evre 1b (n=36)	Evre 2a (n=36)	Evre 2b (n=33)	Evre 3a (n=78)	Evre 3b (n=10)	Evre 4 (n=14)		
Sigara	24,91±22,87	32,91±24,69	35,88±26,39	24,09±26,05	35,80±26,84	27,70±22,63	37,42±32,67	31,40±27,47	0,151

Ana lezyon SUV değeri ile sigara paket yıl arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara paket yıl arttıkça SUV değerinin de yükseldiği gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Sigara paket yıl ana lezyon SUV ilişkisi

Paket yıl	Suv<10	10<suv<20	20<suv	Toplam	P
0	19	9	0	28	0,00*
1-40	31	27	9	67	
41-70	16	20	7	43	
71-100	8	6	2	16	
101-130	1	3	0	4	
Toplam	75	65	18	158	

$p<0,05$ anlamlı fark.

Hastaların cinsiyet ile sigara öyküsünün yüzdelerine bakıldığında 189 (%71,9) hastadan 182 (%86,3) erkek, 7 (%13,5) kadın hasta idi. Sigara öyküsü ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların cinsiyet ile sigara öyküsünün yüzdelerine değeri (%)

		Sigara		Toplam	P
		Sigara öyküsü olmayan n(%cinsiyet)(%sigara)	Sigara öyküsü olan n(%cinsiyet)(%sigara)		
Cinsiyet	Erkek	29(13,7) (39,2)	182 (86,3) (96,3)	211(100,0) (80,2)	0,00*
	Kadın	45 (86,5) (60,8)	7(13,5) (3,7)	52(100,0) (19,8)	
Toplam		74 (28,1) (100,0)	189(71,9) (100,0)	263 (100,0) (100,0)	

* $P<0,05$ anlamlı fark.

PET -BT 263 hastanın 159'una (%60,5) çekilmiş, 104'ne (%39,5) çekilmemiş. En çok Evre 3'de tanıya yardımcı olmuş (Tablo 24).

Tablo 24. PET-BT olan hastaların tablosu (%)

	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a (n=56)%	Evre 1b (n=36) %	Evre 2a (n=36) %	Evre 2b (n=33) %	Evre 3a (n=78) %	Evre 3b (n=10) %	Evre 4 (n=14) %		
PET BT	31(55,4)	22(61,1)	20(55,6)	16(48,5)	53(67,9)	9(90,0)	8(57,1)	159(60,5)	0,20

Hastaların SUV mediasten ortalamalarına bakıldığında 187 hastada $2,44 \pm 3,99$ idi. Evrelere göre ortalama hesaplandığında 57 hasta ile Evre 3a'da ortalama $4,67 \pm 3,69$ hesaplanırken, Evre 3b'de 9 hasta ile ortalama SUV değeri $6,632 \pm 6,449$ olarak gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların SUV mediasten ortalama değerleri (ort \pm sd)

	GRUP							Toplam (n=187)	p
	Evre 1a (n=42)	Evre 1b (n=24)	Evre 2a (n=22)	Evre 2b (n=21)	Evre 3a (n=57)	Evre 3b (n=9)	Evre 4 (n=12)		
SUVmediasten	$0,32 \pm 1,28$	$0,08 \pm 0,42$	$1,85 \pm 4,61$	$0,74 \pm 1,59$	$4,67 \pm 3,69$	$6,63 \pm 6,44$	$4,85 \pm 6,06$	$2,44 \pm 3,99$	0,00*

*P<0,05 anlamlı fark.

Postoperatif dönemde pozitif gelen mediastinal lenf nodu istasyonları PET-BT'deki SUV değerlerine göre karşılaştırıldığında lenf nodlarının SUV tutulumları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların lenf nolu istasyonları ile SUV mediasten karşılaştırması.

	SUV			Toplam	p	
	SUV<10	10>SUV<20	SUV>20			
N numerik	0	32	2	0	34	0,81
	2	2	0	0	2	
	4	20	3	1	24	
	7	6	2	0	8	
	10	5	0	0	5	
	11	1	0	0	1	
Toplam	66	7	1	74		

Mediastinoskopi hastalardan 66'sına (%25,1) yapılmış, 197'sine (%74,9) yapılmamış. En çok Evre 3a'da 45 hastaya (%57,7), Evre 3b'de 6 hastaya (%60,0) mediastinoskopi yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 27). Evreler patolojik evrelemeye göre düzeltilmiştir.

Tablo 27. Mediastinoskopi prosedürü uygulanan hastalar (%).

	GRUP							Toplam (n=263)	p
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36 (%)	Evre 2b n=33 (%)	Evre 3a n=78 (%)	Evre 3b n=10 %	Evre 4 n=14(%)		
Mediastinoskopi	4(7,1)	2(5,6)	2(5,6)	-	45(57,7)	6(60,0)	7(50,0)	66(25,1)	0,00*

* $P<0,05$ anlamlı fark.

Hastalarda uygulanan cerrahi prosedürler; yüzdeleri hesaplandığında lobektomi yapılan 108 hasta (%41,1) ile en çok uygulanan, pnömonektomi 50 hasta (%19,0) ikinci sıklıkta, diğer uygulamalar sırasıyla diğer 33, bilobektomi 24, segmentektomi 1 hastaya uygulanmış. Wedge rezeksiyon toplam 47 hastada biyopsi amacı ile yapıldı.

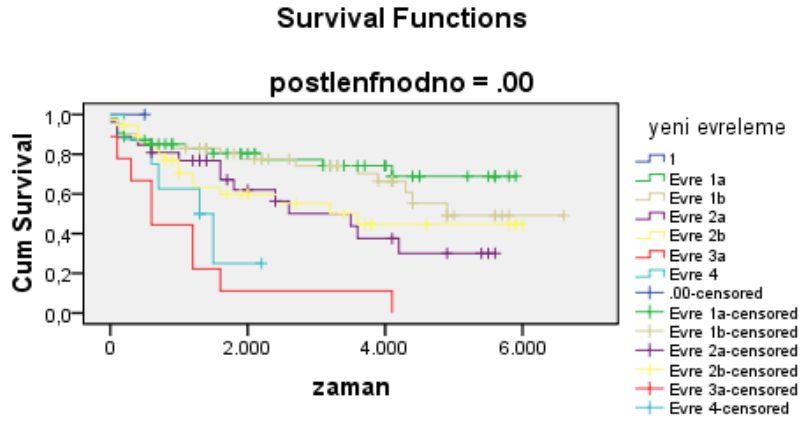
Evrelerine göre bakıldığında cerrahi rezeksiyon yapılan Evre 3a'da 78 hasta (%29,7) en çok cerrahi uygulanan evre idi. Lobektomi en çok yapılan evre 29(%51,8) hasta ile Evre 1a idi. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler (%).

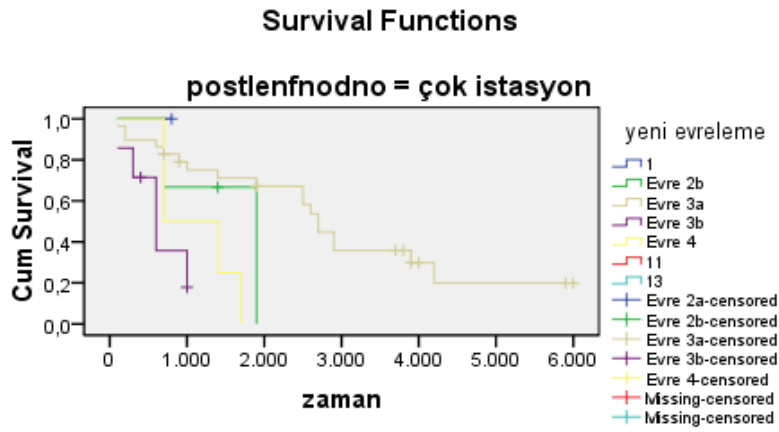
Operasyon şekli	GRUP							Toplam	P
	Evre 1a (n=56)%	Evre 1b (n=36) %	Evre 2a (n=36) %	Evre 2b (n=33) %	Evre 3a (n=78) %	Evre 3b (n=10) %	Evre 4 (n=14) %		
Segmentektomi	-	1(2,8)	-	-	-	-	-	1(0,4)	
Lobektomi	29(51,8)	19(52,8)	21(58,3)	8(24,2)	27(34,6)	2(20,0)	2(14,3)	108(41,1)	0,00*
Pnömonektomi	12(21,4)	5(13,9)	8(22,2)	9(27,3)	14(17,9)	2(20,0)	-	50(19)	
Bilobektomi sup	-	5(13,9)	1(2,8)	3(9,1)	6(7,7)	-	-	15(5,7)	
Bilobektomi inf	-	1(2,8)	1(2,8)	2(6,1)	5(6,4)	-	-	9(3,4)	
Diğer	2(3,6)	1(2,8)	1(2,8)	1(3)	17(21,8)	5(50)	6(42,9)	33(12,5)	

* $P<0,05$ anlamlı fark.

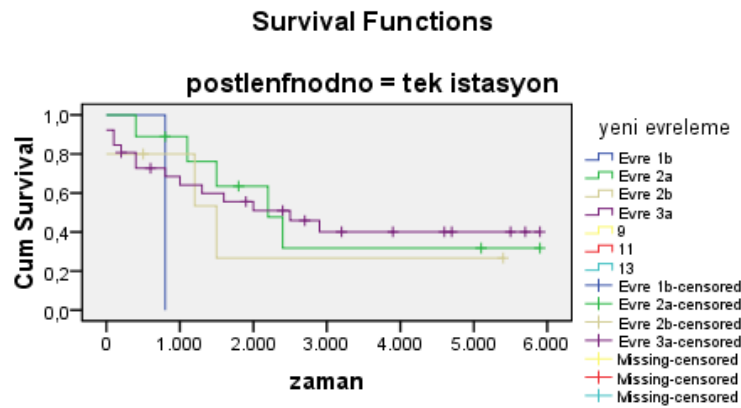
Grafik 1. Postop lenf nodu haritalanması (A,B,C) (N2)



A. Postop lenf nodu tutulumu olmayan



B. Postop lenf nodu çok istasyon



C. Postop lenf nodu tek istasyon

Postop lenf nodu haritalanması (N2) yeni evreye göre yapılarak, evrelerde hasta sayılarına göre yüzde ve sağ kalımlıkları tespit edilmiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Yeni evreye göre postop lenf nodu (N2) değerlendirmesi.

Postop lenf nodu durumu (N2)	Yeni evreleme	Toplam N	Ölen hasta sayısı	Sağ olan hasta sayısı	Yüzde
0	0	1	0	1	100,0%
	Evre 1a	54	13	41	75,9%
	Evre 1b	41	15	26	63,4%
	Evre 2a	26	14	12	46,2%
	Evre 2b	37	16	21	56,8%
	Evre 3a	9	9	0	0,0%
	Evre 4	8	5	3	37,5%
	Tüm	176	72	104	59,1%
Tek istasyon	Evre 1b	1	1	0	0,0%
	Evre 2a	9	5	4	44,4%
	Evre 2b	5	3	2	40,0%
	Evre 3a	26	14	12	46,2%
	Tüm	41	23	18	43,9%
Çok istasyon	Evre 2a	1	0	1	100,0%
	Evre 2b	3	2	1	33,3%
	Evre 3a	29	18	11	37,9%
	Evre 3b	7	5	2	28,6%
	Evre 4	4	4	0	0,0%
	Tüm	44	29	15	34,1%
Tüm	Tüml	261	124	137	52,5%

İntraoperatif radyolojik uyumluluk yüzdelerine bakıldığında 142 hasta (%54) radyolojik olarak perop görüntü olarak karşılaştırıldığında uyumluluk tespit edilmiş, 121 hastada (%46) uyum tespit edilmemiştir. Evrelere göre bakıldığında 43 hasta (%76,8) ile Evre 1a'da radyolojik uyumluluk en çok gözlenmiştir. Radyolojik uyumsuzluk 48 (%61,5) hasta ile Evre 3 a'da idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. İntrooperatif radyolojik uyumluluk yüzdeleri (%)

	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a (n=56)%	Evre 1b (n=36) %	Evre 2a (n=36) %	Evre 2b (n=33) %	Evre 3a (n=78) %	Evre 3b (n=10) %	Evre 4 (n=14) %		
İntrooperatif bulgular									
Preop radyoloji uyumlu	43(76,8)	21(58,3)	21(58,3)	15(45,5)	30(38,5)	5(50,0)	7(50,0)	142(54,0)	
Preop radyoloji uyumsuz	13(23,2)	15(41,7)	15(41,7)	18(54,5)	48(61,5)	5(50,0)	7(50,0)	121(46,0)	0,00*

*P<0,05 anlamlı fark.

Operasyon anında meydana gelen komplikasyonlara bakıldığında Evre 1a, Evre 2b ve Evre 3a'da toplam 3 hastada (%1,1) kanama komplikasyonu görülmüş. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 31).

Tablo 31. Operasyon anında meydana gelen komplikasyon yüzdeleri (%)

	GRUP							Toplam	P
	Evre 1a (n=56)%	Evre 1b (n=36) %	Evre 2a (n=36) %	Evre 2b (n=33) %	Evre 3a (n=78) %	Evre 3b (n=10) %	Evre 4 (n=14) %		
Peroperasyon komp. (kanama)	1(1,8)	-	-	1(3,0)	1(1,3)	-	-	3(1,1)	0,88

Operasyon sonrası meydana gelen komplikasyonlara bakıldığında 96 hastada (%36,5) komplikasyon görülmüş,167 hatada (%63,5) komplikasyon görülmemiştir. Evrelere göre bakıldığında Evre 3a'da 27 hastada (%28,1) ile en çok komplikasyon görülen evredir. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 32).

Tablo 32. Operasyon sonrası meydana gelen komplikasyon yüzdeleri (%)

	GRUP							Toplam	P
	Evre 1a (n=56)%	Evre 1b (n=36) %	Evre 2a (n=36) %	Evre 2b (n=33) %	Evre 3a (n=78) %	Evre 3b (n=10) %	Evre 4 (n=14) %		
Postop komp.	17(30,4)	14(38,9)	18(50,0)	13(39,4)	27(34,6)	2(20,0)	5(35,7)	96(36,5)	0,512

Postop komplikasyon ve ana lezyon SUV değerleri arasında ilişki karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 33).

Tablo 33. Postop komplikasyon ve ana lezyon SUV değerleri ilişkisi

		ana lezyon SUV			Toplam	p
		suv<10	10<suv<20	20<suv		
postop komplikasyon	yok	53	36	10	99	0,141
	var	22	29	8	59	
Toplam		75	65	18	158	

Operasyon sonrası meydana gelen komplikasyon şekillerinin yüzdelerine bakıldığında; Hastaların 42'sinde (%16)yara yeri enfeksiyonu, 37'sinde (%14,1) diğer komplikasyonlar, 27'sinde (%10,3)KVC komplikasyonları, 25'inde (%9,5)Pnömoni, 23'ünde (% 8,7) yetersiz ekspansiyon, 15'inde (% 5,7) Ampiyem, 14'ünde (% 5,3) Uzamış hava kacağı, 9'unda (%3,4)Atelektazi, 8'inde (%3,0) Bpfistul görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34. Operasyon sonrası meydana gelen komplikasyon yüzdeleri (%)

Komplikasyon	GRUP							Toplam	p
	Evre 1a n=56(%)	Evre 1b n=36(%)	Evre 2a n=36(%)	Evre 2b n=33(%)	Evre 3a n=78(%)	Evre 3b n=10(%)	Evre 4 n=14(%)		
Yara yeri enfeksiyonu	7(12,7)	5(13,9)	7(19,4)	6(18,2)	15(19,2)	-	2(14,3)	42(16,0)	0,740
Pnömoni	7(12,5)	4(11,1)	1(2,8)	4(12,1)	9(11,5)	-	-	25(9,5)	0,452
Atelektazi	3(5,4)	1(2,8)	1(2,8)	2(6,1)	2(2,6)	-	-	9(3,4)	0,875
Yetersiz ekspansiyon	3(5,4)	3(8,3)	5(13,9)	3(9,1)	6(7,7)	-	3(21,4)	23(8,7)	0,434
Uzamış hava kacağı	2(3,6)	1(2,8)	3(8,3)	2(6,1)	4(5,1)	-	2(14,3)	14(5,3)	0,638
Ampiyem	3(5,4)	2(5,6)	3(8,3)	1(3,0)	5(6,4)	-	1(7,1)	15(5,7)	0,949
Bpfistul	2(3,6)	2(5,6)	2(5,6)	1(3,0)	1(1,3)	-	-	8(3,0)	0,788
KVC komplikasyon	6(10,7)	4(11,1)	6(16,7)	4(12,1)	4(5,1)	2(20,0)	1(7,1)	27(10,3)	0,521
Diğer komp	9(16,1)	6(16,7)	5(13,9)	5(15,2)	10(12,8)	1(10,0)	1(7,1)	37(12,4)	0,976

Operasyon sonrası patolojik lenf nodu istasyon yüzdelerine bakıldığında; 176 olguda patolojik lenf nodu tutulumu saptanmadı (N0), 36'sı (%13,7) 4 nolu, 14'ü (%5,3) 7 nolu, 10'nu (%3,8) 11 nolu, 5'i (%1,9) 12 nolu, 3'ü (%1,1) 2 nolu ve 1'i (%0,4) 5 nolu istasyonda idi. Evre 3a'da 56 hasta ile en çok lenf nodu pozitifliği görülen evredir. 26 olguda N1, 60 olguda N2 istasyonunda lenf nodu tutulumu göstermiştir (Tablo 35).

Tablo 35. Operasyon sonrası patolojik lenf nodu istasyon yüzde değerleri (%).

		yeni evreleme							Toplam n=86	P
		Evre 1a	Evre 1b	Evre 2a n=10(%)	Evre 2b n=8(%)	Evre 3a n=56(%)	Evre 3b n=7(%)	Evre 4 n=5(%)		
N numerik	2	-	-	-	-	3(4,6)	-	-	3(1,1)	0.00*
	4	-	-	-	-	28(43,1)	5(71,4)	3(25,0)	36(13,7)	
	5	-	-	-	-	1(1,5)	-	-	1(,4)	
	7	-	-	-	-	10(15,4)	2 (6,5)	2(16,7)	14(5,3)	
	8	-	-	-	-	3(5,5)	-	-	3(1,1)	
	9	-	-	-	-	3(4,6)	-	-	3(1,1)	
	10	-	-	4(11,1)	4(8,9)	3(4,6)	-	-	11(4,2)	
	11	-	-	4(11,1)	3(6,7)	3(4,6)	-	-	10(3,8)	
	12	-	-	2(5,6)	1(2,2)	2(3,1)	-	-	5(1,9)	

P<0,05 anlamlı fark.

Evrelerine göre PET-BT çekilen hastaların ortalama tümör çaplarına bakıldığında sıklık sırasına göre evre 3 a’da toplam 65 hasta ortalaması 4,81±2,68, ikinci sırada Evre 1 a toplam 54 hasta 2,04±0,74 olarak gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 36).

Tablo 36. Tümör çapı yeni evreleme Grup 1

	GRUP 1							Toplam (n=187)
	Evre 1a (n=54)	Evre 1b (n=42)	Evre 2a (n=36)	Evre 2b (n=45)	Evre 3a (n=65)	Evre 3b (n=7)	Evre 4 (n=12)	
Tümör çapı	2,04±0,74	4,10±0,69	5,45±1,61	7,65±3,01	4,81±2,68	3,84±2,70	3,32±1,81	4,59±2,72

p<0,005 anlamlı fark.

PET-BT çekilen hastaların ana lezyon SUV değerleri ile postoperatif tümör çapları arasındaki ilişkiye bakıldığında tümör çapları arttıkça SUV değerlerinin yükseldiği tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05) (Tablo 37).

Tablo 37. Tümör çapı ana lezyon SUV değeri ilişkisi

		TÜMÖR ÇAPI (cm)					Toplam	p
		<2	2.1>3	3.1>5	5.1>7	7.1>		
Ana lezyon SUV	suv<10	19	21	18	8	8	74	0,00
	10<suv<20	6	7	24	14	14	65	
	20<suv	3	4	3	2	6	18	
Toplam		28	32	45	24	28	157	

P<0,05 anlamlı fark.

Hastaların T evresine göre bakıldığında; 104(%39,7) T2’de, 87 (%33,2) T1’de, 57 (%21,8) T3’te ve 13 (%5) T4’de idi. 2 hasta (%0,4) ile postop patoloji fibrozis çıktığı için her hangi bir T evresine alınmadı. Evrelerine göre bakıldığında TNM evresi ile uyumlu idi. İstatistiki olarak anlamlılık gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 38).

Tablo 38. Patolojik olarak T evresi yüzde değerleri (%)

T evresi	Yeni evreleme							Toplam	p
	Evre 1a	Evre 1b	Evre 2a	Evre 2b	Evre 3a	Evre 3b	Evre 4		
1	54(100)	3(7,1)	5(13,9)	1(2,2)	17(26,2)	2(28,6)	5(41,7)	87(33,2)	0,00*
2	-	39(92,9)	30(83,3)	9(20,0)	20(30,8)	2(28,6)	4(33,3)	104(39,7)	
3	-	-	1(2,8)	35(77,8)	19(29,2)	1(14,3)	1(8,3)	57(21,8)	
4	-	-	-	-	9(13,8)	2(28,6)	2(16,7)	13(5,0)	
Toplam	54(20,6)	42(16,0)	36(13,7)	45(17,2)	65(24,8)	7(2,7)	12(4,6)	261(100)	

P<0,05 anlamlı fark.

Hastaların çekilen PET-BT’lerindeki anasuv değerlerini üç grup altında incelediğimizde sırası ile SUV < 10 olan grupta ortalama sağ kalım 24,03 (ay), 10>SUV<20’de sağ kalım 9,75 (ay) ve SUV>20’de sağ kalım 4,73 (ay) olarak gözlemlendi. Ana kitlenin SUV değeri ile sürvi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı (p>0,05)(Tablo 39).

Tablo 39. Ana lezyon SUV değeri ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki (ort±sd)

Ana lezyon SUV	N	Ort±SD	P
suv<10	107	24,03±13,68	0,00
10<suv<20	65	9,75±5,73	
20<suv	15	4,73±3,28	
Total	187	17,52±13,32	

P<0,05 anlamlı fark

Anasuv değerleri 10 altında olanlar (0-2,9) 2,5 (3-5,9)5, (6-8,9) 7,5 (9-10)10 değerlendirildi. Değeri 2,5 olan 50 hasta, 5 olan 18 hasta, 7,5 olan 26 hasta ve 10 olan 13 hasta mevcut (40).

Tablo 40. Tümör SUV değeri 10'un altında olan hastalar

Tümör SUV değeri(0-10)	Hasta sayısı
0-2,9(2,5)	50
3-5,9(5)	18
6-8,9(7,5)	26
9-10(10)	13
TOPLAM	107

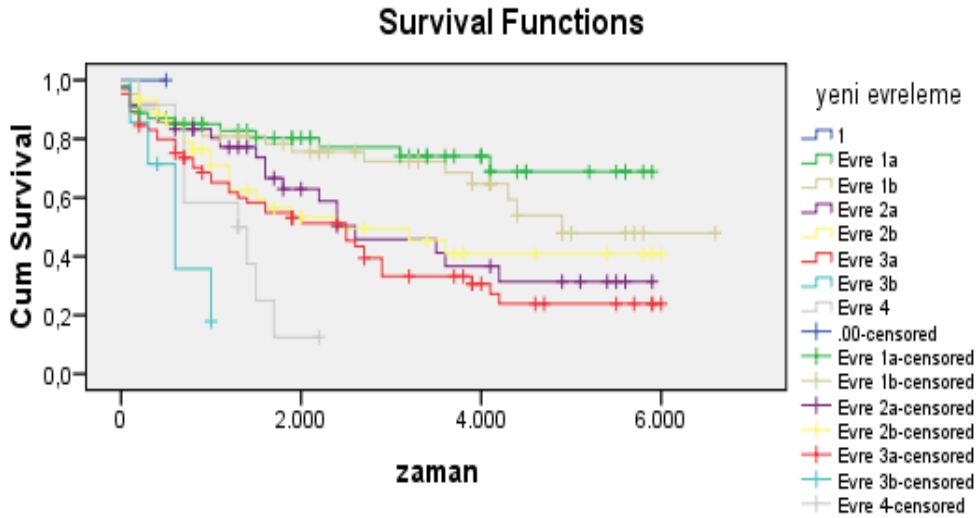
Hastaların 7. sisteme göre tümör boyutlarına baktığımızda ortalama sağ kalım süreleri ay olarak sırasıyla tümör boyutu T1b'de 23,31±18,87 ay ile en uzun,T2b'de 20,53±17,00 ay ile en kısa sağkalım ortalama süreleri tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 41).

Tablo 41. Tümör çapı ortalama sağkalım süreleri (ort±sd).

TÜMÖRÇapı (cm)	N	Ortalama±SD (ay)	Median (ay)	Minimum	Maximum	P
<2	55	22,85±18,74	15,0000	1,00	60,00	0,895
2.1>3	51	23,31±18,87	20,0000	,00	59,00	
3.1>5	68	23,19±18,44	19,0000	,00	66,00	
5.1>7	45	20,53±17,00	16,0000	,00	56,00	
7.1>	43	20,79±17,47	16,0000	,00	59,00	
Toplam	262	22,29±18,09	17,0000	,00	66,00	

Evrelere göre sağkalım aşağıda çıkarılmıştır (Grafik 2) (Tablo 42).

Grafik 2. Sağkalım



Evrelere göre sağ kalım yüzdelere bakıldığında ileri evre hastalarda sağ kalım oranlarının düşük olduğu tespit edildi. Evre 1a'da 41 hasta (%75) ile en yüksek, evre 4'de 3 hasta (%25) ile en düşük sağ kalım yüzdesi idi (Tablo 42).

Tablo 42. Evrelere göre sağkalım (%)

Yeni evreleme	Toplam hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağ hasta sayısı	Yüzde
Evre 1a	54	13	41	75,9%
Evre 1b	42	16	26	61,9%
Evre 2a	36	19	17	47,2%
Evre 2b	45	21	24	53,3%
Evre 3a	65	42	23	35,4%
Evre 3b	7	4	3	42,3%
Evre 4	12	9	3	25,0%
Tüm	261	124	137	52,4%

Opere edilen hastalardaki mediasten SUV değerlerinin ortalamalarına bakıldığında mediasteni pozitif olan 74 hastanın ortalama değerini $3,40 \pm 1,99$ olduğu gözlemlendi. Adeno ca tanısı alan hastalar karşılaştırma dışı bırakıldığında 57 hastanın mediasten SUV değeri ortalamasının yükseldiği $3,82 \pm 2,10$ olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$) (Tablo 43) (Tablo 44).

Tablo 43. Mediasten pozitif lenf nodları ile N2'nin karşılaştırılması

		N	
medsuv	N	Ort±SD	P
suv<10	66	3,42±2,08	0,335
10<suv<20	7	2,85±,37	
20<suv	1	6,00±.	
Total	74	3,40±1,99	

Tablo 44. Mediasten pozitif lenf nodları ile operasyon histopatolojilerinden adeno ca tanısı alan hastaların çıkarılması sonu karşılaştırılması

		Operasyon Histopatoloji	
medsuv	N	Ortalama±SD	p
suv<10	50	3,88±2,20	0,370
10<suv<20	6	3,00±,00	
20<suv	1	6,00±.	
Total	57	3,82±2,10	

PET-BT çekilen hastalarda mediasten pozitif tespit edilip, postoperatif histopatolojide doğruluğu tespit edilen (Gerçek pozitif) hasta sayısı 40, PET-BT pozitif histopatoloji negatif olan (Yalancı pozitif) hasta sayısı 34, PET-BT negatif histopatoloji pozitif olan (Yalancı negatif) 18, PET-BT negatif histopatoloji negatif olan (Gerçek negatif) hasta sayımız 86 olarak tespit edildi (Tablo 45).

Tablo 45. PET-BT çekilen hastalarda mediasten pozitif -negatiflik

	H+ SUV Patolojik	H- N numerik Klinik	TOPLAM
H+ N numerik	GP 40	YP 34	74
H- SUV	YN 18	GN 86	104
TOPLAM	58	120	178

GP:Gerçek Pozitif, YP:Yalancı Pozitif, YN:Yalancı Negatif, GN:Gerçek Negatif

5. TARTIŞMA

Literatürde akciğer kanseri tespit yaşı 50 ila 80 arasında değişmektedir (67). Akciğer kanserinde yaş ve bunun prognoz ile ilişkisini araştıran literatürde çalışmalar mevcuttur. Akciğer kanseri 45 yaş altında seyrekdir. Ancak 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olgularla kıyaslandığında daha kötü prognozludur ve bu durum hastalığın daha ileri evrede tespit edilmesine bağlanmaktadır. Bununla beraber sağ kalımın her iki yaş grubunda aynı ya da yaşlı hastalarda sürvinin daha iyi oluşunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (67-69).

Bizim çalışmamızda da kanser görülme insidansı ortalama yaş olarak 58 idi. Evrelere göre bakıldığında Evre 2b'de en düşük yaş (53), Evre 3b'de en yüksek yaş (64) ortalaması saptandı ve bu durum literatürle uyumluluk göstermektedir.

Cinsiyet olarak literatürde kadınlarda erkeklere göre prognozun daha iyi olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Palomares MR ve arkadaşlarının (70) 1996 yılında yaptıkları çalışmada KHDAK tanısı konduktan sonra ortalama sürvinin erkek de daha kısa olduğu bulunmuş. Yine Albain KS ve arkadaşlarının (71) yaptıkları 2531 vakalık analizde erkek cinsiyetin ortalama sağ kalımın kadın cinsiyete göre kısa olduğu saptanmış. Ferguson MK ve arkadaşlarının (72) yaptıkları 478 erkek, 294 kadın hastayı içeren retrospektif çalışmada sürvinin tüm hücre tiplerinde kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmış ve bu çalışmada cinsiyetin akciğer kanserinde bağımsız prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Bazı çalışmalarda belli klinikopatolojik farklılıklar erkek ve kadın hastalarda saptandı. Visbal AL ve arkadaşlarının (73) 2004 yılında yaptıkları 4618 vakalık çalışmada adenokarsinomun her iki cinsiyette de en sık görülen subgroup olduğu görülmüş olup. Kadın cinsiyetin bu çalışmada bağımsız iyi prognostik faktör olduğu bulunmuş. Alexiou C ve arkadaşlarının (74) 2001 yılında yaptıkları 833 vakalık prospektif çalışmaya opere olmuş KHDAK olguları alınmış. Erkeklerde epidermoid karsinomun daha sık olduğu, kadın cinsiyette de adenokarsinomun daha sık olduğu bulunmuştur. Yine operasyon sırasında mortalitenin erkek cinsiyette daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun nedeninin operasyon öncesi değerlendirmede iskemik kalp hastalığının erkekte daha sık olduğu ayrıca akciğer fonksiyon testlerinin kadın cinsiyete göre daha düşük olduğu saptanmış. Aynı bu çalışmada da 5 yıllık sağ kalım kadınlarda %47,5±4,2 erkeklerde 36,5±2,7 olduğu görülmüş. Cerfolio JR ve arkadaşlarının (75) 2006 yılında yaptıkları 1085 vakalık prospektif çalışmada da kadın cinsiyetin sürvisinin daha uzun olduğu gösterilmiş. Hemen hemen yapılan bütün

çalışmalarda kadınlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir. Östrojenin adenokarsinom gelişimi için risk faktörü olduğu bilindiğinden adeno kanserin ön planda hormonal kontrol ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (76). KHDAK hücrelerinde de bol miktarda östrojen reseptörünün saptanması bu hipotezi desteklemektedir. Kadınlarda sürvinin uzun olmasında adenokarsinomun daha sık olması yönünde bir hipotez sürülse de adenokarsinomun platin bazlı kemoterapi rejimlerine epidermoid karsinom kadar iyi yanıt vermediği bilinmektedir. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre nikotin metabolizması daha farklı işlemekte, daha fazla sıklıkta P53 ve K-ras mutasyonu görülmekte, tütüne karşı daha dirençsiz olmaktadır (77). Ek olarak human papilloma virüs (HPV)'ün KHDAK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78). Bu virüs bilindiği gibi kadınlarda daha sık rastlanan bir onkovirüsdür. Tüm bu olumsuzluk ve risk faktörlerine rağmen kadınların erkeklere göre sağ kalımının neden daha uzun olduğu hala karanlıktır. Burada daha komplike bilinmeyen faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun aydınlatılması için ve patofizyolojik mekanizmanın anlaşılması için güncel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda hastaların cinsiyetlerine göre sağ kalımlarına bakıldığında erkeklerde sağ kalım oranları kadınlara göre daha düşüktü. Literatürlerle uyumlu olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen hastalardan erkek cinsiyetinin daha fazla olmasının sonucu etkilediğini düşünebiliriz.

Akciğer kanserli hastaların % 90'ından fazlası başvuru sırasında yakınma tanımlar. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece % 6'sının yakınmasız olduğu, % 27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32'sinin ise metastaz düşündürülen yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir (17). Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır. Öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi en sık saptanan primer tümörle ilişkili yakınmalardır. Tümör hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak stridor, lokalize ronküs, atelektazi, pnömoni, apse gibi bulgulara neden olabilir. Bu durumda bu klinik tablolarla ilişkili yakınma ve bulgular ortaya çıkabilir (79).

Bizim çalışmamızda da evrelere göre bakıldığında ana semptom olarak öksürük 131 hasta ile ilk sırada, nefes darlığı 116 hasta ile ikinci sırada yer almakta ve literatürlerle benzerlik göstermektedir. Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür

(80,81). Hespanhol V. ve arkadaşlarının 1995 yılında yapmış oldukları 411 vakalık bir çalışmada kilo kaybının kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmış (82).

Hastalığın sistemik etkisine bağlı iştah azalması, artmış katabolizma, tümörün yerleşimine bağlı lokal bası nedeniyle, tümörden salgılanan bir takım mediatörler ve tedavinin komplikasyonu gibi nedenler bu hipotezlerden sadece birkaçıdır. Bizim çalışmamızda da kilo kaybı tespit edilen hastaların ileri evre hasta grubu olduğu görülmüştür. Çalışmamız literatürlerle desteklenmektedir.

Tümör histopatolojisine evrelere göre bakıldığında farklı evrelerde farklı tümör suptiplerine rastlandı. Preop patoloji sonucumuza göre en sık gözlenen malignite yassı hücreli ca ve literatürlerle uyumluluk göstermekte idi.

Yapılan bir çalışmada ise sensitivite değeri bronkoskopik biyopsi için % 82,7, fırçalama için % 68,4, endobronşiyal iğne aspirasyonu için % 68,6 ve bronşiyal yıkama için % 31,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tanısal işlemler kombine edildiğinde bronkoskopinin tanı değeri % 89,8 olarak bulunmuştur (83). Periferik lezyonların tanısında kullanılan yöntemler transbronşiyal biyopsi, fırçalama, bronkoalveolar lavaj veya bronşiyal yıkama ve transbronşiyal iğne aspirasyonu olup bu işlemler için bildirilen ortalama sensitivite değeri sırasıyla % 46, % 52, % 43 ve % 67'dir. Bu yöntemler birlikte uygulandığında sensitivite değeri % 69 olarak ölçülmüştür (25).

Arslan ve arkadaşları (84), ince iğne aspirasyonunun malign lezyonlardaki tanı değerini % 88 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yanlış pozitif tanı oranı % 0 olarak ölçülmüştür.

Plevral efüzyon, akciğer kanserli olguların yaklaşık % 50'sine eşlik eden bir bulgudur. Torasentez ve plevra biyopsisi, plevral efüzyonların tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Torasentez ve plevra biyopsisi için bildirilen tanı değerleri sırasıyla % 50–60 ve % 46 olarak bildirilmektedir (85). Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortiko-pulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (84).

Mediastinoskopi trakea, karina, v.cava superior komşuluğundaki lezyonların tanısı , üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, anterior subkarinal, supraaortik, lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır

(86). Supraklavikuler bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Pozitif ise inoperabilite kriteridir (85).

Yaptığımız çalışmada preop dönemde tanısal olarak kullanılan yöntemlere baktığımızda literatürlere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başvurulan tanı yöntemlerinden bronkoskopi ve transtorasik biyopsi yöntemleri ilk sıralarda yer almaktadır.

Sigara içimi akciğer kanseri olgularının %85'inden sorumludur. Akciğer kanseri insidansının artışından sorumlu olan en önemli etken sigara kullanımınıdır (87). Akciğer kanseri olgularının kadınlarda % 78, erkeklerde ise yaklaşık % 90 oranında direkt sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (88). Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranlara 10- 25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini arttırır. 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 ve nikotin içeriği akciğer kanseri gelişimine ilişkin yüksek risk faktörleridir (4).

Bizim çalışmamızda sigara kullanım süresi ve miktarı ile ileri evre akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu tespit ettik. Erkeklerde sigara kullanım öyküsü kadınlara göre daha fazla, bu nedenle akciğer kanserine erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. . Yapılan çalışmalarla uyumluluk görülmektedir. Sigara kullanımına paket-yıl olarak bakıldığında evrelerdeki hasta sayısı eşit olmadığı için sağ kalım açısından uzun süre sigara kullananlar ile tümör evreleri arasında anlamlılık saptayamadık.

Akciğer kanseri tanısında PET-BT artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik akciğer hastalıklarında %93-97 arasında sensitivite, %70-87 arasında spesivite oranlarıyla noninvaziv değerlendirme imkanı vermektedir (89-92). Normal boyutlu lenf nodları olan erken metastatik hastalıklarda PET-BT kullanımı tek başına BT ile karşılaştırıldığında daha üstündür. Bazıları BT den daha etkin olduğunu ve lokal ve uzak metastazların saptanma oranını arttırdığını belirtirler (93,94). PET-BT'nin hasta için oldukça maliyetli bir tetkik olduğu rapor edilmiştir (95).

PET-BT'de normal boyutlardaki lenf nodlarının erken metastazlarının saptanmasında da duyarlıdır. Bilgisayar programları yardımıyla morfolojik ve fonksiyonel bilgilerin sonradan

işlenmesi ve birleştirilmesi teknikleri kullanılarak geliştirilen PET-BT yöntemi, tek başına PET veya BT'den daha doğru bilgi sağlamaktadır (96-98). PET-BT, KHDAK evrelemede doğruluğu en yüksek olan görüntüleme tekniği olarak bildirilmektedir. Sachelarie ve arkadaşlarının (99) 2005 yılında yaptığı bir çalışmada tümör (T), lenf nodu(N) ve metastaz (M) evrelemesi için PET-BT'nin doğruluğu sırasıyla %97, %93 ve %96, Lardinois ve arkadaşlarının (29) 2003 yılında yaptığı benzer bir çalışmada da sırasıyla %70, %78, %83 olarak belirtilmektedir. Antoch ve arkadaşları (28) ve Halpern ve arkadaşları (100) N evrelemede PET-BT'nin PET'e avantajı olmadığını bildirmektedir. Shim ve arkadaşları (32) yaptıkları çalışmada T evrelemede PET-BT'nin BT'ye önemli bir avantajı olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Ancak küratif cerrahi rezeksiyon uygulanan 106 hastada N evrelemede PET-BT'nin BT'den önemli derecede yüksek doğruluğa sahip olduğunu belirtmişlerdir (PET-BT ile %84, sadece BT ile %69).

PET-BT'nin mediastinal lenf nodu metastazlarının tespit etmedeki yüksek negatif prediktif değeri KHDAK olan ve mediastende negatif PET-BT bulguları olan hastalarda gereksiz invaziv prosedür yapılmaması yaklaşımıyla bir avantaj olarak kullanılabilir (101).

PET-BT ile pozitif gelen lenf nodlarının mediastinoskopik olarak teyit edilmesi gerekliliği bizim çalışmamız da evrelere göre bakıldığında ileri evre olan hastalarda pozitif gelen mediastinal laplar literatürlerle örtüşmekte ve evrelere göre anlamlı bulunmaktadır.

Bu hastalarda PET-BT'nin evreleminin başlangıcında kullanımı tanı çalışmalarının etkinliğini arttırabilir ancak PET, günümüzde henüz ekonomik bir tercih değildir. KHDAK hastalarındaki mediastinal ve uzak metastazların doğru olarak saptanmasında PET-BT invaziv prosedürlerin ve diğer tetkiklerin ihtiyacının azaltılmasını sağlayacaktır.

Literatürdeki birçok çalışma gibi 50'den az vaka içermesine rağmen sonuçları PET-BT'nin primer malign hastalık tanımlamasında yüksek sensitivite ve spesivite göstermiş olup KHDAK hastalarındaki mediastinal hastalık evrelemede çok başarılı olamamıştır (102-104).

Literatürde de belirtildiği üzere PET-BT metastatik lezyonlar ya da N1, N2 lenf nodları için doku biyopsisi gerekliliğinin yerini alamaz. Tüm istasyonlarda doğru pozitiflik ve doğru negatiflikler mevcuttur. Bununla birlikte PET-BT cerrahi rezeksiyon öncesi PET-BT biyopsiler için hedef daha iyi alanları belirlemekte yardımcı olmuştur. Şüpheli olmayan N2 ve M1 hastalıkların saptanmasını sağlamıştır.

Bu noktada bize göre cerrahi rezeksiyon öncesi PET-BT tetkiki mutlaka uygulanmalıdır. Bizim çalışmamızda diğer PET çalışmaları ile karşılaştırıldığında N2, N1 lenf nodları için daha düşük spesivite ve sensivite bulunmuştur. Bunun olası bir nedeni ülkemizde tüberküloz, sarkoidoz gibi granüloamatöz hastalıklarının oldukça yaygın olmasıdır (105).

Tümör çapının 3cm'in üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF. ve arkadaşlarının (106) yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 30 mm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sürvinin daha uzun olduğu gösterilmiş. Yine Ahuja V. ve arkadaşlarının (107) yaptıkları 155 vakalık çalışmada tümör çapının 3cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sürvi 31 ay 3cm'nin üstünde olan vakalarda ise ortalama sürvinin 12,7 ay olduğu gösterilmiş. Yine aynı çalışmada SUV değeri 10'dan küçük olan 118 (%76) hastada ortalama sağ kalım süresini 25 ay, SUV değeri 10'dan büyük olan 37 (%24) hastada 11 ay bulmuştur. Primer lezyonu 3cm'den ve SUV'u 10'dan büyük olan hastalar en kötü prognoza sahip olup ortalama 5,7 ay sağ kalım süresi vermiştir.

Bizim çalışmamızda tümör çapı 2 cm ve altı olanlarda sağ kalım 22 ay, 30 mm'nin altında olanlarda 23 ay, 30 mm'nin üstü olanlarda 22 ay bulundu. Bu veriler literatür ile uyumlu olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı çıkmadı.

Ana lezyon SUV'u <10 olan hastalarda ortalama sağ kalım 24 ay idi. Ana lezyon SUV'u >10 üzerinde olan hastalarda ortalama sağ kalım 7 ay olarak bulundu. Bu veriler literatür ile uyumlu idi.

Akciğer kanseri nedeniyle yapılan pulmoner rezeksiyon sonrası komplikasyon gelişme oranı değişik literatürlerde % 30- 40 (% 10-70) oranında verilmektedir (108-110). Oluşan komplikasyonların 2/3'ü kardiyopulmoner kaynaklıdır ve özellikle pulmoner komplikasyonlar daha morbid seyreder (111,112). Torakotomi akciğer rezeksiyonu için yapılıyorsa, torakotominin solunum fonksiyonlarına etkisine ilave olarak rezeke edilen akciğerin büyüklüğüne bağlı olarak, vital kapasitede wedge rezeksiyonda % 0- 10, segmentektomide % 5-10, lobektomide % 10-20, pnömonektomide % 40-50 oranında kayıplar meydana gelir (113).

Bir başka önemli pulmoner komplikasyon uzamış hava kaçağıdır. Rezeksiyon sonrası geride kalan pulmoner parankimin plevral boşluğu doldurması ile kaçaklar çoğunlukla 2- 3 gün içinde dururlar. Bu durumun 7 günden fazla sürmesi halinde uzamış hava kaçağından söz

edilir. Rice ve Kirby (114), 197 hastada yaptığı pulmoner rezeksiyon sonrası 35 hastada (% 15) hava kaçağı bildirmiş, bunların sadece 3 tanesi 7 günden fazla sürmüştür. Uzamış hava kaçağı saptanan grupta bu sebepten dolayı başka bir komplikasyon gelişmemiş fakat postoperatif hastanede kalış süresi diğerlerine göre 5.6 gün daha uzamıştır. Hava kaçağının uzaması halinde, toraks drenine negatif basınçlı aspirasyon, drenin provokatif olarak klemplenmesi, subsegmentlerin fibrin yapıştırıcı ile tıkanması, kaçak olan yüzeylere torakoskopik olarak fibrin yapıştırıcı uygulanması, pnömotoraksın eşlik etmediği biliniyorsa talk pudrası ile kimyasal plörodezi denenebilir veya hastanede kalış süresini kısaltmak için tek yönlü hava ve sıvı hareketine izin veren Heimlich valvi uygulaması sonrası, hastalar ayaktan poliklinik takibine alınabilirler (115-117).

Asamura (118), akciğer rezeksiyonu yapılan 267 hastada % 23,6 oranında kardiyak disritmi saptamış, radikal mediastinal lenf nodu diseksiyonu, akciğer kanseri varlığı ve 70 yaşın üzerinde olmayı disritmiye zemin hazırlayan sebepler olarak bildirmiştir.

Asamura'nın (119) başka bir araştırmasında, kanser nedeniyle yaptığı 2359 pulmoner rezeksiyon sonrası bildirdiği oran ise % 2,1'dir ve bronkoplevral fistül oluşumunda etkili predispozan faktörler olarak pnömonektomi girişimini, bronş güdüğünde rezidü tümör kalmasını, preoperatif radyoterapiyi ve diyabetik olmayı göstermiştir. İnflamatuvar hastalıklar nedeniyle yapılan rezeksiyonlarda bronş, transpoze kas flebiyle çevrilmesine karşın % 10,5 gibi bir sıklıkla fistül oluşabilmektedir (120). Bronkoplevral fistüle bağlı mortaliteyi % 16- 72 gibi geniş bir aralıkta bildiren çalışmalar mevcuttur (121,122). Tedavisinde erken drenaj, bronkoskopik fibrin yapıştırıcı uygulanması, Eloesser flebi ile açık drenaj, retorakotomi veya transsternal transperikardiyal yaklaşım ile bronş güdüğünün onarılması gibi çok çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (121-123).

Postop dönemde oluşan komplikasyonlar ile tümör evrelerinde cerrahi prosedür şekli arasında ilişkiye bakıldığında; bizimde vurguladığımız cerrahi prosedürlerde tercih edilen postop bakım ve medikal desteğin, pansuman, postdural drenaj, solunum rehabilitasyonu, uygun antibiyotik kullanımı uygun drenaj ve osilasyon takibi, cerrahi teknik olarak bronşun uygun kapatılması preop dönemde kardiyoloji ile konsültasyon yapılarak, medikal önerilerine uyulmasının etkin olduğunu gördük. Komplikasyon oluşumunda anlamlılık görülmedi. Yapılan diğer çalışmalarla uyumluluk tespit edildi.

KHDAK heterojen bir gruptur. Histolojik alt gruplarının prognostik önemi hala net değildir. Bazı çalışmalarda adenokarsinomun prognozu, epidermoid karsinom ile kıyaslandığında daha kötü olmasına karşılık adenokarsinomun bir subtipi olan bronkoalveolar karsinomun sağ kalımının diyer subgruplara göre daha iyi olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Charloux A. ve arkadaşlarının (124) yaptıkları 361 vakalık retrospektif çalışmada operabl akciğer kanserli hastaların histolojik subtipleri arasında sürvi açısından farklılık saptanmamıştır. Fakat inoperabl hastalarda adenokarsinomun bağımsız kötü prognostik faktör, bronkoalveolar karsinomun ise iyi prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bunun nedeninin epidermoid karsinoma kıyasla adenokarsinomun daha sık evre 3b ve 4 olduğu ve bu nedenden de adenokarsinomun daha erken metastaz yaptığı düşünülmektedir. Bunun dışında Depierre A ve arkadaşlarının (125) yaptıkları metaanalizde adenokarsinomun epidermoid karsinoma göre kemoterapiye daha az duyarlı olduğu gösterilmiş. Fukuoka M ve arkadaşlarının (126) yaptıkları bir çalışmada da epidermoid karsinomun adenokarsinoma göre daha kemosenitif olduğu saptanmış fakat buna rağmen sürvi açısından bu çalışmada bu adenokarsinom ve epidermoid karsinom arasında fark saptanmamış. 384 evre 1 KHDAK vakalarında yapılan Kanada çok değişkenli analizlerinde epidermoid karsinom sub grubunun ve küçük tümör çapının iyi prognoz ile korele olduğu saptanmıştır (127). İnoperabl KHDAK Stanley KE ve arkadaşları (128) epidermoid karsinomum büyük hücreli ve adenokarsinoma göre sağ kalımının daha iyi olduğunu göstermişler. Yine Finkelstein DM ve arkadaşlarının (129) yaptıkları evre 4 KHDAK'li olgularda büyük hücreli sub grubundan olanların sağ kalımının daha kısa olduğu bulunmuştur. Bunun dışında sürvi ile subgruplar arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yani sonuç olarak sürvi ile subgruplar arasındaki ilişki henüz net değildir.

Bizim çalışmamızda ise tümör histopatolojileri arasındaki dağılım eşit olmadığı için olgu sayısı fazla olan yassı hücreli ca ve adenokarsinom arasında sürvi açısından kıyaslama dikkate alındı sürvi açısından fark saptanmasında epidermoid ve adenokanserli olgularımızın benzer evrelerde olması da etkili olabilir.

Kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Evre IIA ve Evre IIB hastalarda uygulanması gereken standart cerrahi işlem lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonudur. T3N0M0 olgularda ise invazyona uğrayan dokular en blok olarak rezeke edilir ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon uygulanır (130).

PET-BT ile evreleme yapıldığında cerrahi prosedürün PET –BT ile uyumluluk gösterdiği, tümör boyutu ve evresine göre en çok kullanılan prosedürün lobektomi olduğu bizim çalışmamızda görülmüş ve literatürlerle desteklenmiştir.

Yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli tümörlerde, FDG tutulmasının adenokarsinom ve bronkoalveoler karsinoma göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Kim ve arkadaşlarının (131) skuamöz hücreli tümörlerde FDG tutulmasını primer kitle için 10.8 ± 4.4 , adenokarsinomlarda 8.8 ± 3.2 bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak, skuamöz hücreli tümör için duyarlılık ve özgüllüğün adenokarsinoma göre yüksek olacağını belirtmişlerdir. Öte yandan, Wong ve arkadaşlarının (132) nodal tutulum (uptake) oranlarını adenokarsinom için %71, skuamöz hücreli karsinom için %60 olarak bildirmişler ve farkı anlamlı bulmamışlardır.

6. ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak hastalardaki yaş, sigara, cinsiyet, ana semptom, preop tanı yöntemi, sigara öyküsü, TNM evresi, histopatoloji, cerrahi rezeksiyon prosedürü gibi klinikopatolojik parametrelerin preop dönemde çekilen PET-BT'de primer tümör ve mediastinal lenf nodu SUVmax ile evrelere göre sağ kalım ilişkisini kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza dahil edilen 263 hastanın yaş aralığı 20-85 olup ortalama yaş 58'dir (18 <). Cinsiyetleri ise 52 (%20) kadın ve 211 (%80)'i erkek idi.

Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, semptom başlama tarihi, kilo kaybı, sigara içim öyküsü, sigara miktarı (paket-yıl olarak), eşlik eden hastalıklar, ana semptom, preop bulgular, tanı anında performans skoru, perop-postop komplikasyon bilgileri elde edildi. Operasyon tarihi, operasyon şekli, mediastinoskopi yapılıp-yapılmadığı araştırıldı.

Evrelemede 2009 yılından önceki 6. sisteme göre arşivlenen olgular, yeni 7. sisteme dönüştürülerek yeniden sınıflandırıldı.

Retrospektif çalışmamızda hastaların yapılan cerrahi rezeksiyon sonrası sağ olup olmadıkları öğrenildi

Bulgular ve Sonuç

Çalışmaya dahil edilen 2007-2011 yılları arasında 211'i erkek, 52'si kadın 263 hastanın yaş ortalaması 58,27±10,903 idi. Evrelere göre cinsiyet dağılımı erkeklerde evre3a'da 71 (33,6) ile kadınlarda evre1a'da 19 (36,5) olduğu tespit edildi.

PET çekilen hastalarda yaş grupları ile tümör SUV arasında ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

PET çekilen hastalarda cinsiyetlerine göre bakıldığında erkeklerde SUV değerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p<0,05$).

PET -BT 263 hastanın 159'una (%60,5) çekilmiş, 104'ne (%39,5) çekilmemiş. En çok Evre 3'de tanıya yardımcı olmuş.

Nefes darlığı ve paraneoplastik sendrom semptomlarıyla gelen PET çekilen hastalarda ana lezyon SUV değeri ile nefes darlığı ve paraneoplastik sendrom arasında ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Kilo kaybı değerlerine bakıldığında Evre 4'de %35,7 ile en fazla olan evreydi.

Tümör histopatolojisi 34'le (%52,3) yassı hücreli ca Evre 3a'da ve 17 ile (%26,2) adeno ca en çok görülmüştür.

Bronkoskopi ile kesin tanı 41 hasta (%27) ile en çok Evre 3a ve 35 hasta ile en çok (%23) Evre 1a'da tanı konulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

Evreler arasında preop histopatolojik tanıları açısından istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sigara kullanmayanlarda PET-BT çekilen hastalarda SUV değerine bakıldığında sigara kullanan hastalardan SUV değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. SUV değeri 20'nin üzerinde olan 18 hasta (%100) sigara kullananlardı. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,05$).

Postoperatif dönemde pozitif gelen mediastinal lenf nodu istasyonları PET-BT'deki SUV değerlerine göre karşılaştırıldığında lenf nodlarının SUV tutulumları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Mediastinoskopi hastalardan 66'sına (%25,1) yapılmış, 197'sine (%74,9) yapılmamış. En çok Evre 3a'da 45 hastaya (%57,7) mediastinoskopi yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Postop lenf nodu haritalanması (N2) yeni evreye göre yapılarak, evrelerde hasta sayılarına göre yüzde ve sağ kalımlıkları tespit edilmiştir

Hastalarda uygulanan cerrahi prosedürler; yüzdeleri hesaplandığında en çok uygulanan lobektomi idi.

Intraoperatif radyolojik uyumluluk yüzdelerine bakıldığında 142 hasta (%54) radyolojik olarak perop görüntü olarak karşılaştırıldığında uyumluluk tespit edilmiş. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$).

Evre 3a'da 56 hasta ile en çok lenf nodu pozitifliği görülen evredir. 26 olguda N1, 60 olguda N2 istasyonunda lenf nodu tutulumu göstermiştir.

PET-BT çekilen hastaların ortalama tümör çaplarına bakıldığında sıklık sırasına göre evre 3 a'da toplam 65 hasta ortalaması $4,81\pm 2,68$ idi. tümör çapları arasındaki ilişkiye bakıldığında tümör çapları arttıkça SUV değerlerinin yükseldiği tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Hastaların 7. sisteme göre tümör boyutlarına baktığımızda ortalama sağ kalım süresi tümör boyutu T1b'de $23,31\pm 18,87$ ay ile en uzun idi.

Hastaların çekilen PET-BT'lerindeki anasuv değerlerini üç grup altında incelediğimizde sırası ile SUV < 10 olan grupta ortalama sağ kalım 24,03 (ay), 10>SUV<20'de sağ kalım 9,75 (ay) ve SUV>20'de sağ kalım 4,73 (ay) olarak gözlemlendi. Ana kitlenin SUV değeri ile sürvi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p>0,05$).

PET-BT çekilen hastalarda mediasten pozitif tespit edilip, postoperatif histopatolojide doğruluğu tespit edilen (Gerçek pozitif) hasta sayısı 40, PET-BT pozitif histopatoloji negatif olan (Yalancı pozitif) hasta sayısı 34, PET-BT negatif histopatoloji pozitif olan (Yalancı negatif) 18, PET-BT negatif histopatoloji negatif olan (Gerçek negatif) hasta sayımız 86 olarak tespit edildi.

Sonuç olarak retrospektif çalışmamız da KHDAK'li hastalarda cerrahi prosedür öncesi PET-BT ile tespit edilen SUV değerinin sağ kalıma etkisi karşılaştırıldığında anlamlı olduğu fakat tek başına yeterli olmadığı, birçok parametrenin sağ kalımı etkilediği, PET-BT'nin maliyetinin yüksek olmasına rağmen tedaviyi planlamada yol gösterici olduğunu tespit ettik.

PET-BT'nin gelecekte maliyetinin düşmesi ve güvenilirliğinin artması ile teşhis ve evreleme için en önde gelen cerrahiye yardımcı yöntemlerden biri olarak rutin kullanımda yer alacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızda PET-BT'nin tek merkezde çekilmiş olması SUV değerinin standardize edilmesi sayesinde doğruluğunu artırmıştır. SUV değerinin yüksek olması halinde bile biyopsi ile tümör histopatolojisini tespit etmek cerrahi prosedürümüzü belirlemede etkili olmuştur. PET-BT'nin tek başına güvenilir bir gösterge olması için daha fazla geliştirmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamız rezeksiyon yapılan KHDAK'li hastalarda cerrahi prosedürün hasta sağ kalım süresini arttırdığı ve akciğer kanseri tedavisinde cerrahi seçeneğin ilk ve en önemli seçenek olduğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yarar sağladığı kanısındayız.

6. SUMMARY

Purpose:

The purpose of this study, to compare the relationship between patients clinicopathological parameters such as age, smoking status, gender, the main symptom, preoperative diagnostic method, smoking history, TNM stage, histopathology, surgical resection procedure and the primary tumor and SUVmax of the mediastinal lymph nodes in the PET-CT that taken preoperatively and survival according to stages which was evaluated retrospectively.

Materials and Methods:

From 263 patients included in the study age ranged between 20-85 and the mean age was 58 years (18 <). 52 (20%) were women and 211 (80%) were male.

The demographic characteristics of patients included; age, gender, Date of onset of the symptoms, weight loss, smoking history, amount of cigarette smoking (pack-years), concomitant diseases, the main symptom, preoperative symptoms, performance status at diagnosis, pre-operative and postoperative complications were obtained. Date of operation, type of operation and whether mediastinoscopy done or not were analyzed.

In the staging patients who archived according to the 6th system before 2009 converted to the 7th system and re-classified.

In this retrospective study, whether the patient alive or not after surgical resection have been learned.

Results and Conclusion

From 263 patients were included in the study between the 2007-2011, a 211 were male and 52 were female. The mean age of the patients was 58.27 ± 10.903 . According to the stages, the gender distribution was detected as 71 (33.6) male in the stage IIIa and 19 (36.5) female in stage Ia.

Regarding patient's age group and tumor SVU relationship in patients which PET there was no statistical significance was found ($p > 0.05$).

Patients who withdrawn the PET according to gender the value of the SUV were found to be higher in male than female, Statistically significant difference was observed ($p < 0.05$).

PET-CT was withdrew in 159 (60.5%) patients from 263 while donot done in 104 (39.5%) and it was the most helpful in the diagnosis of stage III.

PET withdrew in the patients who presented with shortness of breath and symptoms of paraneoplastic syndrome, there were no relationship detected between the main lesion SUV value and shortness of breath and a paraneoplastic syndrome ($p > 0.05$).

The most weight loss seen in the stage IV which was about 35.7% patients.

According to the tumor histopathology about 34 (52.3%) patient with squamous cell CA and 17 (26.2%) patients with the adeno ca were the most commonly seen in the stage IIIa.

With the bronchoscopy, the definite diagnosis done in 41(27%) patients in the stage IIIa and 35(23%) patients with the stage Ia. Statistical significance was observed ($p < 0.05$).

There was no statistically significant difference between the preoperative histopathologic diagnosis according to the stages ($p > 0.05$).

When patients compared according to smoking status the SUV value was lower in smoker than the non smoker patients. 18 (100%) patients with the SUV value more than 20 in which they are smokers so, showed a statistically significant difference ($p < 0.05$).

When The SUV values in the PET –CT compared with the positive mediastinal lymph node stations in the postoperative period, there was no significant difference detected in the SUV involvement of the lymph nodes ($p > 0.05$).

Mediastinoscopy was done for 66(25.1%) patients and not made in 197 (74.9%). mediastinoscopy most commonly in the stage IIIa was done for 45(57.7%) and were found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Postoperative lymph node mapping (N2) is made according to the new staging system, the percentage and the survival detected when the stages compared with the number of patients.

When the surgical procedures calculated in the patients, the most applicable percentages was the lobectomy.

Compliance with intraoperative radiological coverage was 142(54%) patients as compared to the radiological images pre-operative compatibility determined. Statistically significant difference was observed ($p < 0.05$).

The lymph node positivity was most commonly in the stage IIIa about 56. in 26 cases N1, 60 cases N2 showed involvement of lymph node station.

When the average tumor diameter evaluated in the patients withdrew of the PET-CT according to the order of frequency the average was 4.81 ± 2.68 in a total of 65 patients with stage IIIa. When comparing the relationship between the tumor diameter and the SUV values,

the SUV value was increased with the increasing tumor diameter was detected and statistically significant difference was observed ($p < 0.05$). When the tumor size evaluated according to 7th system, the median survival time of tumor in T1b was as long as 23.31 ± 18.87 months.

When evaluating the main lesion's SUV values in the PET-BT as a three groups, the mean survival was 24.03 (month) in the SUV < 10 groups, the mean survival was 9.75 (months) in the $10 > \text{SUV} < 20$ groups and the mean survival was 4.73 (months) in the SUV > 20 groups respectively. Considering the relationship between the main mass SUV value and the survival, our study showed a statistically highly significant difference ($p > 0.05$).

Positive mediastinal PET-CT and postoperative positive histopathology to verify the correctness of the positivity (true positive) was identified in the 40 patients, positive PET-CT and negative histopathology (false-positive) was identified in the 34 patients, negative PET-CT and positive histopathology (false negative) was identified in the 18 patients and negative PET-CT with negative histopathology (true-negative) was identified in the 86 patients.

As a result, in our retrospective study we identify that in the Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients before the surgical procedure the SUV value in the PET-CT has significant effect on survival, but alone is not sufficient as there were many parameters that affect the survival, even though the high cost of PET-CT we founded that it has a role in the treatment planning.

In the future decreasing the cost and increasing the reliability of the PET-CT made it one of the most prominent methods for the diagnosis and staging which helps the surgery and would be take place as a routine use.

In our study as the PET-CT withdrew in a single center, increased accuracy of the SUV value standardization. Even if the SUV value is higher, identifying the tumor's histopathology by the biopsy has been effective in the determination of the surgical procedure. PET-CT as reliable indicator alone need to develop more.

In our study, the surgical procedure increases survival in patients with NSCLC who underwent resection, and we believed that the surgical option in the treatment of lung cancer is the first and most important option which had statistically significant benefit.

8. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 57: 43-66, 2007
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94(2):153-6. 6.
3. Goldstravv P, Crowley J, Chansky K, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forth-coming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. / *Thorac Oncol* 2:706-14, 2007.
4. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940-58.
5. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391-400.
6. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21-43.
7. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
8. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37: 83- 92.
9. Doll R, Hill AB: Smoking and carcinoma of the lung; Preliminary raport. *Br Med J*: 739-48,1950.
10. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17-22.
11. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34
12. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
13. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33: 203-11. 14) Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27: 107-18.
14. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, ve ark for the Varenicline Phase 3 Study Group. Ef icacy of varenicline, an 4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56
15. Pavlakou G, Tsarouha A, Koza T, et al.: Lung Cancer 10 years after. *Eur Res Journal ERS Annual Congress Abstracts Berlin, Germany, sep 20-24 1997*, 113.
16. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. *Theguidelines. Chest* 2003;123: 83-8.
17. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: initial evaluation of the pa-tient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
18. Sugarbaker David J. Adult Chest Surgery (Erişkin Göğüs Cerrahisi). Çeviri Editörü: Prof. Dr.Yüksel M.Nobel Kitapevleri, İst. 2011-513.
19. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 1992; 6:238-241
20. Bolleu E, Goei R, Hof Grootenboer BE, et al: Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 158- 162.
21. Gdeedo A, Van Schil P, Corthout B, et al : Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respr. J* 1997;10: 1547-1551.
22. Higashi K: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-714.
23. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.
24. Marom EM: Staging non small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1994; 212:803-809.

25. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 115-128.
26. Brady Z, Taylor ML, Haynes M et al. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008;31:90-109.
27. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in oncology. *Nuklearmedizin* 2007;46:291-301.
28. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):526-33.
29. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-smallcell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-2507.
30. De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, Stroobants S, Verschakelen JA. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol*. 2007;17(2):467-73.
31. Pauls S, Buck AK, Hohl K, et al. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin*. 2007;46(1):9-14
32. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005;236(3):1011-9.
33. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369–1379.
34. Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659–666
35. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis [Review]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
36. Aydın G. Akciğer Kanserinde Güncel Yaklaşım. *Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar II Sempozyum Dizisi No:58*. 2007;141-152.
37. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Second Edition. Philadelphia: Saunders, 1994.
38. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third Edition. New York:McGraw-Hill, 1998.
39. Üskül BT, Türker H, Melikoğlu A, Yılmaz A, Boğa S ve ark. Endobronşiyal malign lezyonların tanısında transbronşiyal iğne aspirasyonunun değeri. *Tüberküloz Toraks*. 2007;55(3):259-65.
40. Schieppati E. La puncion mediastinal a traves del espolon traqueal.[Transtracheal aspiration of the mediastinum]. *Rev As Med Argent*.1949;663:497- 499.
41. Wang KP, Terry PB, Marsh B. Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:17-21.
42. Oho K, Kato H, Ogawa I, Hayashi N, Hayata Y. A new needle for transfiberoptic bronchoscope use. *Chest*. 1979;76:492
43. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1983;84:571-576.
44. Wang KP, Britt EJ, Haponik EF, Fishman EK, Siegelman SS, Erozan YS. Rigid transbronchial needle aspiration biopsy for histological specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:382-385.
45. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Volume 10, IARC Pres, 2004;1:344-49.
46. İştımangil T, Balkanlı K: Akciğer kanserinde yeni evrelendirme sistemi, *Akciğer Kanseri*, ed. S. Hastürk-M.Yüksel 2000;6: 79-99
47. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. *Thoracic oncology*, Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;84-103
48. Pass HI. International staging system for lung cancer. *Lung Cancer*. Lippincott Williams and Wilkins, second edition. 2000; 591-601
49. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89: 225

50. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung. In: Beahrs OH, Hensen E, Hutter RVP, et al. Eds. Manual for staging cancer. Ed 4. Philadelphia: JB Lippincott, 1992
51. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–1717
52. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260–71.
53. Naruke T. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997 (103): 242–248
54. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF: Staging system of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 475–482
55. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):247–54. Epub 2007 Dec 21. 45
56. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al Treatment of non small cell lung cancer stage 1 and stage 2: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):234–42.
57. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages 1–3A resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5506–5518.
58. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4): 351–360.
59. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Metaanalysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124): 257–63.
60. Rush VW, Albain KS, Crowley JJ et al. Surgical resection of stage 3A and stage 3B non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97–104, discussion 104–106
61. Bonomi P, Faber L, Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383–390.
62. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In Kaiser LR, Daniel TM eds. *Thoroscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153, 162.
63. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1982;83(1):31–36
64. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19–21
65. Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3235–3242. 46
66. Sanler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonals in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12):4258S–4262
67. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, et al. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:193–197
68. Tsai CM, Perng RP, Huang WL. Lung cancer in young Chinese. *Cancer Detect Prev* 1988; 11:235–238
69. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, et al. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology and results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651–767 (G1)
70. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC et al. Gender influence on weight-loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996 Nov 15;78(10): 2119–2126.
71. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1618–1626.

72. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*.1990;8(8):1402-1407
73. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, et al. Gender differences in non-smallcell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):209-215
74. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):319-325
75. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*. 2006;130(6):1796-1802.
76. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. 2002;1;62(7):2141-2150
77. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH et al. Different susceptibility to smokinginduced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res*.1994 Nov 15;54(22):5801-5803.
78. Tshako K, Nakazato I, Hirayasu T et al. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma of the lung. *J Clin Pathol*. 1998;;51(10):741-749.
79. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1–37.
80. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. *Chest* 1992;101(5):1287-1292.
81. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(1):1-33.
82. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A, et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13(3):253-267
83. Karahalli E, Yilmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely?. *Respiration* 2001; 68: 6114.
84. Arslan S, Yilmaz A, Bayramgurler B, Uzman O, Unver E, Akkaya. E. CT-guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: Accuracy and complications in 294 patients. *Medical Science Monitor* 2002; 8: CR 493–7.
85. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1–37.
86. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic prosedures. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB; eds. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2000;273-84.
87. Davila DG, Williams DE, et al: The etiology of lung cancer, *Mayo Clin Pro*1993;68: 170.
88. Özlü T, Bülbül Y. Sigara ve akciğer kanseri. *Tuberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(2):200-209.
89. Hellwing D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM.Metaanalyse zum Stellenwert der Fluorodeoxyglucose(FDG-PET) bei Lungen tumoren. *Pneumologie* 2001;55:367-77
90. Gould MK, Maclean Cc, Kushner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions:a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24
91. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomography imaginig with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease.*J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:719-27
92. Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA, Pompili MF.Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;92:97 9;117:719-27
93. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA, Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluat intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions.*Chest* 2000;117(3):773-8

94. McCain TW, Dunagan DP, Chin R, et al. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 2000;118:1610–5.
95. Dietlein M, Weber K; Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, Schicha H. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *European Journal of Nuclear Medicine* vol. 27 issue 11 Nov, 2000;1598-1609.
96. Townsend DW. A combined PET-CT scanner: the choices. *J Nucl Med* 2001;42:533– 534.
97. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET-CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 24-34.
98. Antoch G, Egelhof T, Korfee S, Frings M, Forsting M, Bockisch A. Recurrent schwannoma: diagnosis with PET-CT. *Neurology* 2002; 59: 1240.
99. Sachelarie, I., Kerr, K., Ghesani, M. et al. 2005. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Review. Oncology*, 19: 481-90.
100. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*. 2005;128: 2289-2297.
101. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254–61.
102. Puhakka HJ. Complications of mediastinoscopy. *J Laryngol Otol* 1989;103(3):312-5
103. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomography imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60(6):1581-2
104. Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2090-6
105. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, RN, Bartalucci AA, and Mountz JM. The role of FDG-PET Scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:861– 6
106. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3201-3206
107. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;1;83(5):918-924.
108. Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection: two years experience. *Chest* 1991;99: 587-590.
109. Tiffeneau R, Pinelli AF. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonetion ventilatrice pulmonaire. *Paris Med* 1947; 133: 624-628.
110. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33-37.
111. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Dubois P, Beaulien M. Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg*1989; 32: 335- 339.
112. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, Murray GF. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1985;40: 349-352.
113. Olsen GN. Pulmonary Physiologic Assessment of Operative Risk. In: Shields TW, LoCicero J III, Ponn RB (ed). *General Thoracic Surgery*, 5th Ed. Philadelphia, Williams&Wilkins Comp. 2000; p. 297- 304.
114. Rice TW, Kirby TTJ. Prolonged air leak. *Chest Surg Clin N Am* 1992; 2: 803-812.
115. Piccione W Jr, Faber LP. Management of complications related to pulmonary resection. In Waldhausen JA, ümnger MB (eds): *Complications in Cardiothoracic Surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book,1991, p.336.
116. Ponn RB, D' Agostino RS, Stern H, Westcott JL. Treatment of peripheral bronchopleural fistulas with endobronchial occlusion coils. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1343-1347.

117. Ponn RB, Silverman HJ, Federrico JA. Outpatient chest tube management. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1437-1440.
118. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc* 1993; 1 06: 104-111
119. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1456-1464.
120. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infection. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1108-1111.
121. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe SJ. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 387-391.
122. Jessen C, Sharma P. Use of fibrin glue in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 521-524.
123. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain LC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 989-995.
124. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1997 May;17(1):123-134.
125. Depierre A, Viel JF, Jacoulet P, Dussaucy A. Chimiosensibilite des adnocarcinomes bronchiques. *Congres de la SocietC de Pneumologie de Langue Franqaise*, 4-6 Juin 1992. Livre du congres, 163-167.
126. Fukuoka M, Masuda N, Furuse K et al. A randomized trial in inoperable nonsmall cell lung cancer: vindesine and cisplatin versus mitomycin, vindesine and cisplatin versus etoposide and cisplatin alternating with vindesin and mitomycin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 606-613.
127. Read RC, Schaefer R, North N, Walls R. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123:466-449.
128. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
129. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-709.
130. Cicero L, Ponn RB, Daly DT: *Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer in General Thoracic Surgery*, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000;99:1330.
131. Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:935-9.
132. Wong CY, Nunez R, Bohdiewicz P, Welsh RJ, Chmielewski GW, Ravikrishnan KP, et al. Patterns of abnormal FDG uptake by various histological types of non-small cell lung cancer at initial staging by PET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1702-5.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana emeği geçen hocalarım; Prof. Dr. Sami CERAN ve Prof. Dr. Tamer ALTINOK'a; tez çalışmam süresince her aşamasında beni destekleyen ve bana yol gösteren, özel ilgi ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Olgun Kadir ARIBAŞ hocam'a teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve çalışmalarım sırasında manevi olarak destekleyen aileme, sonsuz sabır ve anlayıőla bana destek olan eőim Hakan TOSUN'a, ilgi ve sevgiye en muhtaç oldukları dönemde istemeden de olsa ihmal ettiğimi düőündüđüm kızlarım Nazlı, Aslı ve Hilal'e sonsuz teőekkürler.

Dr.Gönül YILMAZ TOSUN