

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖRÜN YAYGINLIĞI İLE
KLİNİK TABLONUN İLİŞKİSİ
VE
AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİNDE KLASİK TARAMA
YÖNTEMİ İLE PET/BT' NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin CANBAZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖRÜN YAYGINLIĞI İLE
KLİNİK TABLONUN İLİŞKİSİ
VE
AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİNDE KLASİK TARAMA
YÖNTEMİ İLE PET/BT' NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin CANBAZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Pelin CANBAZ' a ait 'Akciğer kanserinde tümörün yaygınlığı ile klinik tablonun ilişkisi ve akciğer kanseri evrelemesinde klasik tarama yöntemi ile PET/BT'nin karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:23/08/2011

Jüri Başkanı Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Emel KURT
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Hüseyin YILDIRIM
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı 'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, yetiőmemizde büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. Sinan ERGİNEL'e , Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof.Dr. İrfan UÇGUN'a, Doç.Dr. Füsun ALATAŞ'a, Doç.Dr. Hüseyin YILDIRIM'a, Yrd.Doç.Dr. Güntülü AK'a; tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocam Prof.Dr. Selma METİNTAŞ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Canbaz, P. Akciğer kanserinde tümörün yaygınlığı ile klinik tablonun ilişkisi ve akciğer kanseri evrelemede klasik tarama yöntemi ile PET/BT'nin karşılaştırılması, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu tez çalışması, akciğer kanserli hastalarda klasik evreleme yöntemleri ile evrelenen hastalar ile PET-BT ile evrelenen hastaların evre ve metastaz dağılımlarını irdelemek ve yakınma ve/veya bulguların her iki sistem ile evrelenen hastalarda olası metastazları vurgulamadaki etkinliğini belirlemek amacı ile Nisan 2009 ve Kasım 2010 tarihleri arasında yapıldı. Tüm hastalara toraks BT tetkiki yapılarak hastalar klasik tarama (82 hasta) ve PET-BT tarama (78 hasta) grubu olarak randomize edildi. Çalışma grupları arasında hastaların demografik ve diğer özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. T ($p=0,05$), N ($p=0,05$), M ($p=0,028$) değişkenleri ve evreler ($p=0,040$) açısından iki grup arasında fark saptandı. T3-T4 tümör, N3 hastalık, M1 hastalık, evre 4 hasta sayısı, malign plevral sıvı, karaciğer metastazı ve surrenal metastazı klasik tarama grubunda daha fazla saptandı. Metastazların hücre tiplerine göre dağılımı incelendiğinde PET-BT grubunda fark saptanmazken klasik tarama grubunda kemik metastazı KHAK'inde daha sıkı ($p=0,012$). Yakınma ve/veya bulgu olmadığında da sistemik bir metastaz saptanabildiği gözlemlendi. Klinik bulgu ve yakınmaların metastazı vurgulamadaki duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk değerleri incelendiğinde metastaz taramasının klinik bulgu olsun ya da olmasın bütün akciğer kanserli olgularda yapılması gerekliliği kanaati oluştu. Sadece abdomen metastazını yakalamada klasik tarama yöntemi daha etkin bulundu ($p=0,002$). Sonuç olarak, morfolojik değerlendirmenin PET-BT raporu içinde yer alamaması, ister istemez yorumun sadece PET'e dayanmasına yol açmaktadır. Bu da bazı durumlarda evrelemede eksikliklere ve bu nedenle de ek yöntemler gereksinimine yol açabilmektedir. Çalışma sonunda PET-BT'nin, maliyet-etkinlik uygunluğu için ilgili bölümlerin birlikte incelemesi ve raporlamasının önemli olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, metastaz, evreleme, PET-BT, klasik tarama

ABSTRACT

Canbaz, P. Relationship of clinical picture with the extent of tumor in lung cancer and comparison of PET/CT with the conventional scanning method in staging of the lung cancer. Department of Pulmonary Diseases, Specialty Thesis, Eskisehir, 2011. This study was conducted with the aims of examining the distribution of stages and metastasis within the two lung cancer patient groups staged by PET/CT or conventional scanning method, as well as efficiency of complaints and/or symptoms in highlighting the potential metastasis in patients staged by these two systems between April 2009 and November 2010. All patients were underwent thorax CT and randomized into two groups: conventional scanning (82 patients) and PET-CT scanning (78 patients). There were no significant differences between the two groups with regard to demographic and other variables. However, significant differences were found between groups with regard to T ($p=0,05$), N ($p=0,05$), M ($p=0,028$) variables and stage ($p=0,040$) of the tumor. The number of patients with T3-T4 tumor, N3 disease, M1 disease, stage IV, malign pleural fluid, liver metastasis and surrenale metastasis was more in the conventional scanning group. With regard to distribution of metastasis according to the cell type, although there was no significant difference in the PET-CT group, bone metastasis SCLC was more in the conventional scanning group ($p=0,012$). We found that a systemic metastasis can also be identified even though the absence of any complaints and/or symptoms. Specificity, sensitivity, PPV, NPV and accuracy of clinical findings and symptoms in highlighting the metastasis were calculated and suggesting that it is necessary to scan the metastasis in all patients with lung cancer regardless of the presence of clinical findings. Conventional scanning method was more effective only in identifying the abdomen metastases ($p=0,002$). In conclusion, because of PET-CT reports that do not include a morphological evaluation, comments relying only on PET may cause some lacks in staging and thus requirement of additional modalities. It was concluded that it will be more cost-effective to evaluate and report the PET-CT in conjunction with the other related departments.

Key Words: Lung cancer, metastases, staging, PET-CT, conventional scanning.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Patoloji	5
2.2.Klinik	7
2.2.1. Primer Tümörle İlişkili Semptomlar	9
2.2.2.İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler	10
2.2.3.Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler	11
2.3.Sistemik Metastazların Klinik Olarak Değerlendirilmesi	15
2.4.Akciğer Kanseri Tanı ve Metastaz Tarama Yöntemleri	16
2.4.1.PA ve Lateral Akciğer Grafileri	16
2.4.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)	16
2.4.3.Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PET BT)	16
2.4.4.Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi	17
2.4.5.Beyin MRG/BT	17
2.4.6.Bronkoskopi	17
2.4.7.Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu	17
2.4.8.Plevral Sıvı Aspirasyonu/Plevral Biyopsi	18
2.4.9.Video Eşliğinde Torakoskopi (VATS)	18
2.4.10.Mediastinoskopi ve Anterior Mediastinotomi	18
2.4.11.Lenf Bezi Biyopsisi	18
2.4.12.Torakotomi	18
2.5. Akciğer Kanseri Evreleme	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22

	Sayfa
3.1.Randomizasyon	22
3.2.Tanı ve Evreleme	23
3.3.Toraks BT , Abdomen BT	24
3.4.Kemik Sintigrafisi	25
3.5.Beyin MRG/BT	25
3.6.PET BT	25
3.7.Metastaz Tanımlamaları	25
3.7.1.Toraks İçi Metastaz Tanımlamaları	25
3.7.2.Abdomen İçi Metastaz Tanımlamaları	26
3.7.3.Kemik Metastaz Tanımlamaları	27
3.7.4.Serebral Metastaz Tanımlamaları	27
3.8. İstatiksel Değerlendirme	27
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Komitesi Birliği)
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTT	Bilgisayarlı toraks tomografisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	Fluorodeoksiglukoz
GGT	Gama-glutemil transferaz
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücre dışı akciğer kanseri
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LAP	Lenfadenopati
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
NKD	Negatif kestirim değeri
OR	ODDS Ratio- Risk oranı
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi
PKD	Pozitif kestirim değeri
SUV	Standart tutulum değeri
TNM Evrelemesi	T (primer tümörün lokalizasyonu) N (bölgesel lenf nodları) M (uzak metastaz)
UICC	International Union Against Cancer (Uluslar arası Kanser Savaş Örgütü)
VATS	Video yardımcı toraks cerrahisi

TABLOLAR

	Sayfa
1. Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması	6
2. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri	8
3. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı	12
4. Klinik değerlendirmede elde edilen semptom, klinik ve laboratuvar bulguları	15
5. TNM evrelemesi	19
6. TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi	20
7. Organ özgün klinik faktörler (semptomlar, bulgular, laboratuvar bulguları)	24
8. Organa özgün olmayan klinik faktörler	24
9. Çalışma gruplarındaki hastaların demografik özellikleri	29
10. Çalışma gruplarındaki hastaların hücre tipi özelliklerine göre dağılımları	30
11. Çalışma grubundaki hastaların TNM evreleme sistemine göre T,N ve M değişkenlerine göre dağılımları	31
12. Çalışma grubundaki hastaların evre özellikleri	31
13. Hastalarda saptanan metastazların çalışma gruplarına göre dağılımı	32
14. Klasik tarama yöntemiyle değerlendirilen olgularda metastazların hücre tiplerine göre dağılımları	33
15. PET BT tarama yöntemiyle değerlendirilen olgularda metastazların hücre tiplerine göre dağılımları	33
16. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların toraks içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri	34
17. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların abdomen içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri	35
18. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların kemik metastazı varlığı ile uyumluluk ilişkileri	35

	Sayfa
19. Çalışma gruplarına göre bulgu ve/veya yakınmaların sistem metastazlarını vurgulamada duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk değerleri	36
20. Serebral metastaz için bulgu ve/veya yakınmaların metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri	36
21. PET BT yönteminin klasik tarama yöntemlerine göre organ metastazlarını belirlemede hücre tipi ve evreye göre düzeltilmiş risk oranları ve %95 güven aralıkları	37

1.GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm dünyada en yüksek mortalite oranına sahip kanser tipi olup, yılda yaklaşık 1,2 milyon ölümden sorumludur. Erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra sıklık olarak ikinci sırada görülmektedir (1,2).

Etyolojik nedeni ve epidemiyolojik veriler göstermektedir ki aslında akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Çünkü akciğer kanseri gelişiminde sigara, meslek, hava kirliliği ve radyasyon en önemli nedenleri oluşturmaktadır. Ayrıca, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonların cinsiyet, genetik ve immunolojik faktörlerin de etyolojide rol alabildiği belirtilmektedir (3-5).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün 2004 sınıflaması ile akciğer kanseri histolojik alt grupları major olarak skuamoz hücreli kanser, adenokanser, küçük hücreli kanser, büyük hücreli kanser, miks adenoskuamoz hücreli kanser ve mukoz bez hücreleri kökenli kanser (mukoepidermoid kanser, adenoid kistik karsinom, karsinoid tümör) olarak oluşturulmuştur. Toplumdaki sigara tüketiminde, kullanılan sigara niteliğine bağlı olarak skuamoz hücreli kanser ve adenokanser oranı değişir. Hafif içimli sigaranın yaygın kullanıldığı ve kullanımının oransal olarak arttığı gelişmiş ülkelerde, nitrozaminlerin ön planda olan nedensel etkisine bağlı olarak en sık görülen akciğer kanseri hücre tipi adenokanser olup, klasik sigara tüketiminin halen oransal olarak yüksek olduğu ülkelerde, polisiklik aromatik hidrokarbonların ön plandaki nedensel etkileri dolayısıyla skuamoz hücreli kanser daha sık olarak saptanmaktadır (6,7).

Akciğer kanseri, hastalığın sistemik niteliği nedeniyle hastalarda pek çok semptom, klinik ve laboratuvar bulgularına neden olabilir. Bunlar tümörün lokalizasyonu, büyüme ve yayım karakteristiği ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Hastalar öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, halsizlik, vena kava superior sendromu, yutma güçlüğü, vizing gibi semptomlarla başvurabilir (8).

Akciğer kanserli hastaların hem tanı hem de tedavi şekli ve prognozu belirlemede çok gerekli olan evreleme tayini için görüntüleme yöntemleri yaygın şekilde kullanılır (9).

Hastalığın hasta üzerindeki yaygınlığını saptamak olan “evreleme”, hastaların operasyona uygunluğunun değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerinin planlanması ve prognozlarının belirlenmesi açısından çok önemlidir.

Akciğer kanseri evrelemesi tümör (T) değişkeni, lenf nodu (N) değişkeni ve metastaz (M) değişkeni'nin kullanıldığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır. Bu sistem kanser için ilk kez 1946'da Denoix tarafından önerilmiştir. Akciğer kanserinde kullanımı ise ilk olarak Mountain tarafından gündeme getirilmiştir. Zaman içinde yapılan değişikliklerle halen International Association on Lung Cancer (IASLC) tarafından geliştirilerek 2009 yılında yayınlanan “Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi” kullanılmaktadır (10,11,12,13,14).

Evreleme çalışması, klinikte öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar değerlendirmeleri ile başlayarak ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirmekte, hatta bazı durumlarda cerrahi işlemleri de içeren invaziv evreleme tekniklerin kullanılmasına kadar uzanmaktadır (15).

Yakın yıllara kadar, evrelemede bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT), abdomen bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) kullanılırdı. Son yıllarda toraks, batin ve kemik için Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) kullanımı da yaygınlaşmaktadır (9,16).

Evreleme çalışmaları için yakın tarihlere kadar devam eden bir diğer tartışmada, hangi olguların metastaz taraması için ileri görüntüleme yöntemlerine alınması gerektiği üzerine idi. Yöntemlerin maliyetlerinin yüksekliği, zorunlu olarak tüm olguların mı yoksa belli klinik ve laboratuvar bulgusu olanların mı taranması gerektiği cevabı aranan bir soruydu. Bazı yazarlar sisteme özgü klinik veya bulgu olmayan olguların taranması durumunda o sistemde metastaz yakalanma oranının (sessiz metastaz) çok düşük olduğunu belirtirken, klinik yakınma ve bulgu olsun olmasın her olgunun taranması gerektiği konusunda görüşler de vardır (17). Bu konuyla ilgili literatürdeki tüm tartışma klasik tarama yöntemlerinin kullanıldığı evreleme sistemleri üzerinde yapılmış olup, PET-BT'nin bu ekseninde irdelendiği yeterli çalışma yoktur.

Konuyla ilgili ülkemizde yaşanan bir durum da kamu hastanelerinde PET-BT'nin yalnız nükleer tıp uzmanlarınca okunarak rapor edilmesidir. Böyle olması nedeniyle PET-BT'nin BT kısmı rapor düzeyinde incelemeye birleştirilememektedir.

Yukarıdaki görüş ve durumlardan hareketle bu tez çalışmasının amacı; akciğer kanserli hastalarda klasik evreleme yöntemleri ile evrelenen hastalarla, PET-BT sistemi ile evrelenen hastaların, her iki grup içindeki evre ve metastaz tespit dağılımlarını irdelemektir. Ayrıca tez çalışmamızda, klinik yakınma ve bulguların klasik sistem ile evrelenen hastalarla, PET-BT ile evrelenen hastalarda saptanan metastazları vurgulamadaki etkinliğini belirlemek de amaç edinilmiştir.

Bu çalışmanın sonunda elde edilen verilerle beklenen yararlılık; ülkemizde de kullanımı hızla yaygınlaşan PET-BT'nin, bizdeki kullanılış şekliyle klasik evreleme sistemi karşısındaki etkinliğinin, maliyet analizinin de dikkate alınarak belirlenmesi ve PET-BT ile evrelenen hastalarda bu taramanın klinik yakınma olmasına göre gerekip gerekmeyeceğinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri haline gelmiştir (18). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (1). Akciğer kanseri, doğal seyri nedeni ile ileri – metastatik halde yada lokal ileri evre – toraks içi yaygın vaziyette tanı almaktadır. Bu nedenle tanı sırasında hastaların %70'inde cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır (19). Ülkemizde ileri evre hastaların oranı (%86,7) olup, bu oran Avrupa ve ABD'den bildirilen rakamlara göre daha yüksektir (20).

Akciğer kanserinin tanıdan itibaren beş yıllık mortalitesi %85-90 arasındadır (21).

Akciğer kanserinin gelişiminde sigara içimi en önemli etyolojik faktördür. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 20 kat yüksektir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi riski etkilemektedir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti de akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (22).

Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla kolay taşınan ve aerodinamik yapıda bir mineral bileşiği olan asbest, liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırır. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (23). Radyoaktif bir madde olan radon uranyum madenlerinde, toprak ve kayalarda doğal olarak bulunur. Uranyum madeninde çalışan işçilerde ve radon ihtiva eden inşaat malzemesinden yapılan evlerde yaşayan insanlarda, akciğer kanseri riski belirgin olarak artmıştır. Şehirde yaşayan insanlarda, akciğer kanseri insidansı kırsal kesime göre 1.2-2.3 kat daha fazladır. Bu muhtemelen hava kirliliğinin, sigara ve mesleki kanserojenlerin etkisini arttırmasına bağlıdır.

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun

kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkulozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (24).

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve Beta karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde Beta karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (25).

Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserinde aile öyküsünün önemli olabileceğini de vurgulamaktadır. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri bulunan bireylerde akciğer kanseri riski 2,6 kat artmış olarak bulunmuştur (26).

Akciğer kanseri önlenebilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir. Bu konuda en önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldıracak önlemlerin öncelikle alınmasıdır (50).

2.1. Patoloji

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından önerilen histolojik sınıflamaya göre akciğer kanseri beş ana grupta toplanır: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), skuamoz (yassı) hücreli akciğer kanseri, adenokanser, büyük hücreli akciğer kanseri, miks kanser, bronşial bez tümörleri. Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflamasının Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında düzenlenen şekli Tablo 1'de yer almaktadır (6).

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması

<p>Skvamöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid</p> <p>Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom</p> <p>Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveoler karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom</p> <p>Büyük hücreli (BH) karsinom BH Nöroendokrin karsinom BH Kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde BH karsinom</p>	<p>Adenoskvamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom</p> <p>Karsinoid tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid</p> <p>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoidkistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</p> <p>Preinvaziv lezyonlar Skvamöz hücreli insitu karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p>
---	---

*6 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Önceki yıllarda, skuamöz hücreli kanser akciğer kanserlerinin yaklaşık % 50'sini oluştururken, etyolojide hafif içimli sigaraların artan rolü nedeniyle, son yıllarda adenokarsinomun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (28,29).

Akciğer kanserinin hücre tipi hem tedavi hem prognoz ile ilişkilidir. Klinikte akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini dikkate alarak KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana gruba ayırarak tedavi ve takibi yapılır.

Skvamöz hücreli karsinom genellikle santral yerleşimlidir. Endobronşial gelişim lümeni tam tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşektazi,

abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir. Perifere nadiren yerleşir. Perifere yerleşirse sıklıkla orta kısmında nekroza bağlı kavite gelişir (6).

Küçük hücreli kanser bronş epitelinde dağınmış olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden köken alır. Karakteristik özelliği geniş nekroz ve buna bağlı yumuşak kitlelerdir. Tümörün çevresindeki bölgesel lenf nodlarının hemen daima tümörle infiltre olduğu görülür. Küçük hücreli kanser hızlı ilerleyen oldukça atak bir tümördür. Tedavi edilmediğinde ortanca sağ kalım 2-4 ay gibi kısa olmaktadır (30).

Adenokanser genç yaş grubunun, kadınların, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipi olarak bilinmekte ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tipini oluşturmaktadır. Genellikle periferik yerleşimli tek veya multipl kitleler şeklinde görülür (28).

2.2.Klinik

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası semptomatiktir. Semptomatik hastaların da %27'sinde primer tümörle ilişkili semptomlar görülür. Anoreksiya, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar hastaların %34 ünde mevcuttur. Semptomatik hastaların %32 si de metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeni ile başvurur (21,31).

Erken dönemde semptomların özgün olmaması, sağlam kişilerde dahi görülebilen belirtiler ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle akciğer kanseri ilk planda akla gelmeyebilir. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomlarının sıklığı ve nedenleri Tablo 2' de özetlenmiştir (31).

Tablo 2. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri*

Semptom ve bulgular	Sıklık %	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan bası, infeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58-60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakiyal pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç yüz periostalarında yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen nedenler
Halsizlik	10	Periferik nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava superior sendromu	4	Vena kava superiorun tümör veya lenf bezleriyle bası altında olması
Disfaji	2	Özofagusa baskı veya infiltrasyon
Vizing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon yapması

*31 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir (21,32):

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Akciğer kanserinin histolojik tipleri, yerleşim yeri (santral veya periferik havayolları), neoplazinin biyolojik aktivitesi ve varolan diğer hastalık durumları hastaların klinik durumlarını tanımlamaya yardımcı olur.

2.2.1. Primer Tümörle İlişkili Semptomlar

Öksürük

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya hemoptizi ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir (33). Öksürük reseptörleri havayollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden çok havayollarında yerleşenlerde öksürük daha çok görülür. Özellikle skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral havayollarında yerleşme eğiliminde oldukları için ilk semptom olarak öksürük görülür. Öksürük semptomu tümörün mukozadaki ülserasyonlar, postobstruktif pnömoni, plevral effuzyon, atelektazi ve pek çok diğer intratorasik komplikasyonları nedeniyle de meydana gelebilir (34).

Hemoptizi

Hemoptizi tek başına görüldüğünde akciğer kanserini vurgulamada pozitif kestirim değeri (PKD) % 2,4 olarak verilmesine karşın, eşlik eden diğer bir semptomla beraber PKD %17' ye çıkabilmektedir (35). Genellikle balgamla karışık olsa da nadiren ciddi boyutlarda da olabilir. Öksürük ve hemoptizi ilk belirti olarak hastaların %30'undan fazlasında görülür. Genellikle tümör içindeki damarların lokal nekroz ve inflamasyonu sorumludur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, özellikle de santral yerleşimli skuamoz hücreli karsinomda gelişen hemoptizi aşırı kavitasyon ve direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup mortal seyredebilir (34).

Göğüs Ağrısı

Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeni ile göğüs ağrısı yaygın olarak görülür. Hastalık seyri sırasında akciğer kanserli hastaların yarısından fazlası göğüs ağrısından yakınıdır. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt ağrı, mediastinal, plevral yada göğüs duvarı tutulumuna yada kosta metastazına bağlı olarak gelişebilir. Fizik muayenede kostalarda tutulum veya yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir. Plöritik ağrı ise direkt

olarak plevra tutulumu, obstruktif pnömoni yada hiperkoagulabilite nedeni ile oluşan pulmoner emboliye bağlı görülebilir (34).

Nefes Darlığı

Tanı sırasında yaygın olarak saptanan semptomlardandır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effuzyon veya perikardial effuzyon ve/veya tamponad gibi nedenler dolayısı ile oluşabilir. Nefes darlığı komorbid bir hastalık olan KOAH ile de ilgili olabilir. Frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma paralizisi de nefes darlığı nedeni olabilir (34).

2.2.2.İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Ses Kısıklığı

Akciğer kanserinde rekurren laringeal sinir paralizisi nedeni ile ses kısıklığı görülür ve hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeni ile ve daha sık olarak da sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekurren laringeal sinir paralizisi ve sonuçta sol vokal kord paralizisi meydana gelir. Bu durum cerrahi olarak anrezektabiliteyi gösterir (34).

Frenik Sinir Paralizisi

Perikard boyunca bilateral olarak uzanan frenik sinir primer tümör tarafından veya lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha sık tutulur. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizisi görülür. Lokal ileri hastalık bulgusudur (36).

Disfaji

Hiler ve mediastinal lenfadenopatiler nedeni ile özofagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Lenfadenopatiler sık olmasına karşın bu semptom çok yaygın görülmez.

Vena Kava Superior Sendromu (VCSS)

Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstrüksiyona neden olur. Bunun sonucunda

hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri gelişebilir. Fizik muayenede baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, pletorik görünüm saptanır (34).

Superior Sulkus Tümörü (Pancoast Tümörü)

Primer akciğer kanserlerinin % 3-5'ini oluşturur. Apekten orjinini alan, 8. servikal ile 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de pancoast tümörü yada superior sulkus tümörü denir. Semptom ve bulgular aylar öncesinde başlamasına rağmen solunum semptomları olmadığı için gözden kaçabilmekte ve tanı ve tedavi gecikebilmektedir (34).

Plevra Tutulumu

Akciğer kanserinde plevra tutulumu % 8-15 oranında görülür. Malign plevra tutulumu başlangıçta plöretik ağrıya neden olurken pleval sıvı geliştikten sonra ağrı kaybolabilir. Plevral sıvı gelişimi sonrası nefes darlığı şikayeti görülür. Ayrıca kansere bağlı atelektazi ya da ileri dönem hastalarda protein kaybı nedeniyle transüda nitelikli sıvı da birikebilir. Bu tip pleval sıvılara paramalign pleval sıvı adı verilir (37).

2.2.3.Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Akciğer kanserinde uzak metastaz, genellikle karaciğer, surrenal bezler, kemik, beyin ve akciğere olurken, kadınlarda plasenta ve erkeklerde testis hariç her organa metastaz gelişebilir. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı Tablo 3' te verilmektedir (38).

Tablo 3. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı*

Tutulan organ	Görülme sıklığı (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp,perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Surrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

*38 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Karaciğer Metastazı

Hastanın öyküsü, fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikler karaciğer metastazını bütün olgularda göstermeyebilir. Metastaz sayı ve büyüklüğü arttığında veya hepatik kanallar obstrakte olduğunda olağan biyokimyasal testlerde karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir, batında dolgunluk şeklinde semptom verebilir. Halsizlik, kilo kaybı gibi şikayetler de karaciğer metastazını düşündürülebilir ve bunlar esas olarak kötü prognoza işaret eder. Ancak asemptomatik hastalarda da karaciğer metastazının olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında BT ile karaciğer metastazı saptanma oranı % 6 olarak verilmektedir (39). Başka bir çalışmada PET/BT ile karaciğer ve surrenal metastaz sıklığı % 4 olarak tespit edilmiştir (40). Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde halen yaygın olarak abdomen ultrasonografisi (USG) ve/veya abdomen BT kullanılmaktadır. Bazı olgularda batın USG ile kist veya hemanjiyom ayırımları daha kolay yapılabilir. Bazı olgularda ise dinamik MRG yöntemi karar vermede gerekebilmektedir (41). PET-BT' nin de karaciğer metastazlarını değerlendirmede yeri vardır. Farklı primer tümörlerin karaciğer metastazlarını saptamada abdomen BT nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %75, PET' in duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %75 ve %88 olarak bulunmuştur. PET ile değerlendirmede karaciğer abseleri yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (42). İlerleyen görüntüleme yöntemleri sayesinde perkütan biyopsi gereken hasta sayısı artık oldukça düşük olmaktadır.

Surrenal Metastazlar

Surrenal bezler sık görülen metastaz bölgesi olmasına rağmen, yerleşimi ve fonksiyonları nedeniyle metastazları oluştuğunda nadiren semptom verirler. Ancak, büyük ve/veya etraf dokuları invaze eden tutulum olduğunda abdominal ağrı, bilateral surrenallerin % 90'dan fazlasının tutulduğu nadir durumlarda ise surrenal yetmezlik görülebilir (43). Surrenal kitlelerinde metastaz olasılığı lezyonun boyutuyla da ilişkilidir, üç cm'nin üstündeki lezyonlarda metastaz olasılığı artmaktadır (44). Surrenal metastazları klinik yaklaşımda genellikle abdomen USG ve/veya abdomen BT ile değerlendirilmektedir. Klasik BT veya USG ile surrenal bezlerin normal bulunduğu bir çalışmada perkütan biyopsi ile %12 oranında metastatik hastalık saptandığı bildirilmiştir (44). Ancak son yıllarda şüpheli olgularda dinamik spiral BT ile ileri inceleme yapılması büyük ölçüde metastaz ayırıcı tanısı yapabilmektedir. Konu edilen son teknik sayesinde surrenal biyopsi gereken hasta oranı da çok azalmıştır.

Surrenal metastazlarının saptanmasında PET-BT' nin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü ise %80-100 olarak belirtilmektedir (41). Bu yöntemin yüksek negatif kestirim değerinin olması, adrenal kitleler için biyopsi gereksinimini azaltabilir (45).

Kemik Metastazı

Tanı sırasında kemik metastazı KHDAK'inde yaklaşık % 20, KHAK'inde ise %30-40 oranında görülmektedir (43). Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara oranla daha sık görülmektedir. En sık tutulum yerleri vertebral korpuslar, kostalar ve uzun kemiklerdir.

Kemik metastazı klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi, hastaların %25'inde semptom verir. Yaygın kemik metastazlarında serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa ileri inceleme önerilmemektedir. İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafi ile doğrulanmalıdır (46). Kemik sintigrafisinin metastatik tutulumu göstermede duyarlılığı yüksek (%90) ancak özgüllüğü düşüktür (%60). Kemik döngüsünün arttığı dejeneratif hastalıklar, posttravmatik durumlar ve inflamatuvar patolojilerde yanlış pozitiflik oranı artmaktadır. Eğer tutulum bölgesinde ağrı yoksa ek olarak direkt grafi, BT, MRG gibi tetkikler gerekli olmaktadır (41).

Kemik metastazı saptanmasında PET ile kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da 109 hastanın 37'sinde iki tetkik farklı sonuçlar vermiş ve 37 hastanın

35' inde PET doğru sonuç vermiştir (47). Benzer iki çalışmada da PET-BT'nin kemik sintigrafisinden belirgin olarak üstün olduğu öne sürülmüştür (48).

Santral Sinir Sistemi Metastazları

Beyin metastazlarında görülebilecek en sık semptomlar baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defisiti ve felç sayılabilir. Santral sinir sistemi metastazlarında genellikle asimetric, soliter nörolojik defisitlere radyolojik anormallikler eşlik eder. Primer akciğer kanserli beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %70'inde başlangıçta semptomatik beyin metastazı vardır (33).

Klinik değerlendirmenin negatif olduğu olgularda BT veya MRG ile % 10 oranına yaygın metastaz saptanabildiği belirtilmektedir (44). Adenokarsinomlarda ve N2 hastalıkta, hasta asemptomatik olsa da beyin metastazı olasılığı artmaktadır (36).

MRG incelemesi beyin metastazını saptamada BT'ye göre daha duyarlıdır (44). Beyin ve kalp kası hücreleri ile malign hücrelerin birçoğunda glukoz-6-fosfataz konsantrasyonu düşük olduğundan buralarda 18- FDG aktivitesi daha yoğun olmaktadır. Bu nedenle PET, şimdilik beyin metastazı görüntülemesinde uygun bir yöntem olarak yaygın kabul görmemektedir (45).

Plevra Metastazı

Plevra, akciğer kanserinde sık tutulan yerlerden birisidir. Görülme sıklığı en yüksek adenokanser hücre tipinde olur. Genel olarak olguların tanı aşamasında %15 olguda malign plevral sıvı vardır. Takipte bu oran %60'ı bulur. Akciğer kanserinde malign sıvı gelişim yolları şu şekilde olabilir: Mediastinal lenfatik tutulum sonucu, akciğer periferinden doğrudan plevraya tümör yayılması, kan yoluyla plevraya yayılımı, lenfatik yolla plevraya yayılım.

Plevral tutulum olan bir hastada ağrı, nefes darlığı sık görülen iki ek yakınmadır. Plevral sıvı, muayene ile, standart grafi ile kolaylıkla tanımlanabilir. Hemorajik plevral sıvı esas olarak malign kabul edilir. Sitolojik inceleme sonuç vermezse, BT bulguları yararlı olabilir. Mezotelyoma'dan ayırım gereken periferik akciğer kanseri tutulumu olabilecek olgularda plevra biyopsisi ayırım için gerekebilir. PET-BT'nin malign plevral tutulumu saptamada tanı – ayırıcı tanı için kullanımı sınırlıdır (37).

2.3.Sistemik Metastazların Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Akciğer kanserli bir hastada, tanı aşaması sonrası temel sorun hastalığın toraks içi ve toraks dışı yayımının doğru belirlenmesidir. Çünkü hem tedavi şekli ve kombinezonlarını belirlemede hem de doğru bir prognoz analizi yapmada doğru evreleme ana yol göstericidir (15).

Evreleme için, tanı sonrası metastaz yönünden ileri görüntüleme yöntemleri ile taranırlar. Yakın yıllara kadar toraks BT, abdomen BT veya toraks BT kesitlerinin ek kontrast enjeksiyonu ile böbrek altına indirilmesi, kemik sintigrafisi ve beyin MRG'si kullanılırdı. Nadiren tutulum açısından kuşkulu durumlarda ise invaziv işlemle alınan örneklerin histopatolojik değerlendirmesi gerekebilmektedir (15). Halen birçok merkezde bu işlem olağan olarak yürütülmektedir.

Ancak bazı yazarlar ve merkezler, metastaz olan hastada büyük oranda klinik yakınma, bulgu veya laboratuvar bulgusu olacağını belirterek, sadece bu olguların taranması gerektiğini, klinik yakınma/bulgu ve laboratuvar bulguların tarama sırasındaki yüksek negatif kestirim değerleri nedeniyle, yakınma ve/veya bulgu olmayan hastalarda taramaya gerek olmadığını belirtmektedirler (49). Bu tartışma kısmen devam etmektedir.

Akciğer kanserli bir hastanın klinik değerlendirmesinde, metastaza özgü semptom, klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 4 'te verilmektedir (31,50).

Tablo 4. Klinik değerlendirmede elde edilen semptom, klinik ve laboratuvar bulguları bulguları*

Semptomlar	Bulgular	Laboratuvar testleri
Son 3 ayda >%10 kg kaybı Kas iskelet : bölgesel ağrılar Nörolojik: baş ağrısı, senkop, inme, ekstremitelerde güçsüzlük veya mental durumda değişiklik	>1 cm ele gelen LAP Ses kısıklığı Kemiklerde hassasiyet Hepatomegali Fokal nörolojik bulgular, papil ödemi Yumuşak dokuda kitleler	Hematokrit değeri: kadınlarda <%35 erkeklerde <%40 Alkalem fosfataz yüksekliği Gama-glutemil transferaz veya serum transaminazlarında yükseklik

*31 ve 50 numaralı referanslardan uyarlanmıştır.

2.4.Akciğer Kanseri Tanı ve Metastaz Tarama Yöntemleri

2.4.1.PA ve Lateral Akciğer Grafleri

Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

2.4.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT, değerli bir tanı yöntemidir. Toraks BT'de tümörün mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, göğüs duvarı ve karina ile ilişkisi değerlendirilir. Bu bölgelerin tutulup tutulmamasına bağlı olarak evre ve tümörün rezektabilitesine karar verilir (51).

Toraks BT' de kısa çapı 1 cm 'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik kabul edilir. Bu bulgunun yanlış pozitiflik oranı nispeten yüksek olarak (% 30) bildirilmiştir (52,53).

Karaciğer ve surrenal bezlerin metastazları da üst abdominal BT ile değerlendirilir (43).

2.4.3.Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

PET/BT son yıllarda akciğer kanseri tanı ve evreleme sürecinde kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Glukoz tüketiminin fazla olduğu bölgelerin belirlenmesi temeline dayanır. Çünkü glukoz tüketimi, beyin, kalp kasları, nispeten mesane ve böbrekler hariç bir lokalizasyonda yüksek ise orada güçlü bir inflamatuvar reaksiyona işaret eder. Dolayısıyla işlem olarak radyoaktif bir madde ile işaretlenmiş glukoz vücuda verilerek tutulumun yüksek olduğu bölgeler belirlenir. Radyoaktif işaretleyici olarak genellikle flor-18 ile işaretli 2-deoksi 2-floro-de-glikoz (FDG) kullanılmaktadır. Vücudun herhangi bir yerindeki FDG tutulum değeri standart uptake value (SUV) denen bir birimle ifade edilir. Tümör hücrelerinin metabolik hızları yüksek olduğundan yüksek glukoz tüketimine sahiptir. SUV değeri ne kadar yüksekse malign olma olasılığı da o kadar artar (54).

Ancak, genel olarak PET değerlendirmesinin mutlaka BT ile beraber yapılması önerilmektedir. Çünkü PET bir metabolik görüntüleme yöntemidir. Bu görüntülenmenin olduğu yerin morfolojik ayrıntılı analizi de aynı anda gerekir. Böylece birleştirilmiş bulgular oldukça yararlı olur.

Mediasten lenf nodlarının tutulumunun değerlendirmesinde PET-BT, yakın zamana kadar önemli bir yere sahip olacağı düşünölmekteydi (45,55). Ancak PET ile bazı enfeksiyon ve enflamasyonlarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesi nedeniyle PET pozitif olgularda mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle histolojik kanıtlara ulaşılması gerekliliği görüşü kabul görmektedir (56).

Malign tümörlerin SUV değeri genellikle 2.5'in üzerindedir. Ancak, bronşiyal karsinoid ve bronkoalveoler karsinom gibi tümörler düşük metabolik aktivite gösterdiklerinden PET-BT ile malign oldukları gösterilemeyebilir (57).

2.4.4.Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

Radyonuklid kemik sintigrafisi erken metabolik değişiklikleri gösteren bir yöntem olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Aksiyel ve uzun kemikleri kapsayan, iskeletin anterior ve posterior planar görüntüleri elde edilir. Duyarlılığının yüksek ve ek radyasyon riski olmaması nedeniyle de klinik açıdan avantajlı bir yöntemdir. Ancak özgülüğünün düşük olması dikkate alınmalıdır (41).

2.4.5.Beyin MRG/BT

Beyin metastazlarının görüntölenmesinde BT ve/veya MRG standart görüntöleme yöntemleridir (31). MRG incelemesi BT'ye göre daha duyarlıdır (44).

2.4.6.Bronkoskopi

Akciğer kanseri kuşkusunu olan hastada tanı, evreleme, tedavi ve tedaviyi takip etmekte kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde endobronşiyal tümör, submukozal tümör, peribronşiyal tümör şeklinde bronkoskopik görünömler olabilir. Bronkoskopi ile saptanan lezyon tipine göre bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonunu (TBİA), bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmaktadır (58).

2.4.7.Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu

BT veya USG eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Akciğerlerde malignite şüpheli nodül, kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında, mediastinal kitlelerin tanısında kullanılmaktadır (15).

2.4.8.Plevral Sıvı Aspirasyonu/Plevral Biyopsi

Plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı değeri % 60-75'tir. Adenokanserlerde sitolojik tanı diğer tip tümörlere göre daha yüksektir.

Kapalı plevra biyopsisinin tanı oranları ise % 40-70' dir. Birlikte uygulandığında tanı oranı sınırlı oranda artabilir (59).

2.4.9.Video Eşliğinde Torakoskopi (VATS)

Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortikopulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede kullanılmaktadır (60).

2.4.10.Mediastinoskopi ve/veya Anterior Mediastinotomi

Mediastinoskopi trakea, karina, vena cava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, subkarinal, supraaortik lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (15). Endobronşial ultrasonografi uygulamaları sonrası kullanımında ciddi gereksinim azalması olmuştur (61).

2.4.11.Lenf Bezi Biyopsisi

Supraklavikuler bölge ve servikal bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Lenf nodu malign olarak raporlanırsa inoperabilite kriteridir (15).

2.4.12.Torakotomi

Nadiren tanı gereken durumlarda yapılır. Esasen erken olgularda, diğer yöntemlerle tanı konulmadığı durumlarda, rezeksiyon şansı da varsa doğrudan hasta torakotomiye verilebilir (15).

2.5. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonraki basamak uygun evrelemedir. Evrelemede kullanılan standart TNM (tümör- nodül- metastaz) sistemidir (104). Hastanın tanıdan sonra klinik, radyolojik, bronkoskopik olarak evrelenmesi klinik evreleme (kTNM), cerrahi şartlarda evrelemesi cerrahi evreleme (cTNM), cerrahi

sonucuna göre dokuların histopatolojik değerlendirilmelerinden sonra evreleme patolojik evrelemedir (pTNM). Evreleme toraks içi ve toraks dışı olmak üzere yapılır. Toraks dışı evreleme uzak metastaz araştırılması şeklindedir.

Akciğer kanserinin klinik evrelemede genel yaklaşım amacı olabildiğince az invaziv yolla hastalığın yayılımını belirlemektir.

TNM evresinin son baskısı olan 7. baskısı (Tablo 5) Ocak 2010'da yayınlanmıştır ve 6. baskının yerini almıştır (10). Yedinci baskıdaki major değişiklik malign plevral effüzyonların ve ayrı tümör nodüllerinin yeniden sınıflanmasıdır. Diğer değişiklikler ise yeni tümör çapı değişiklikleri ve T1 (T1a ve T1b), T2 (T2a ve T2b) ve de M1 (M1a ve M1b) 'in alt gruplara bölünmesidir (Tablo 6).

Tablo 5. TNM evrelemesi*

Tx, T0, Tis	
T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1b	Tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2a	Tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm
T2b	Tümör en büyük çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya - Ayrıca karınaya ≥ 2 cm mesafede ana bronş tutulumu, - Visseral plevra invazyonu, - Hiler bölgeye uzanarak tüm akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoniye neden olması
T3	Tümör en büyük çapı > 7 cm veya aşağıdakilerden bir tanesinin direkt invazyonu - Superior sulkus tümörlerinin de içinde olduğu göğüs duvarı tutulumu, diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard diafragma tutulumları - Tümör karınaya < 2 cm den daha yakın olarak ana bronşu tutmuş ancak karınayı tutmamış ise - Tüm akciğeri kollabe eden atelektazi veya obstrüktif pnömoni - Aynı lobda ayrı tümör nodülleri
T4	Tümör hangi çapta olursa olsun, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebra, karına invazyonu veya aynı taraf farklı lobda satellit nodül
NX, N0	
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler LN
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal LN
N3	Kontralateral hiler, mediastinal veya ipsilateral/kontralateral skalen/supraklavikular LN
M0, MX	
M1a	Karşı taraf lobda metastaz, malign plevra veya perikardiyal efüzyon
M1b	Uzak metastaz

*10 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Tablo 6. TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi *

	N0	N1	N2	N3
T1a (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b ($> 2- \leq 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a ($> 3- \leq 5$ cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b ($> 5- \leq 7$ cm)	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3 (> 7 cm)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invazyon)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (aynı lobda nodül)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (yaygın invazyon)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (diğer lobda nodül)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
M1a (karşı akciğer nodül)	IV	IV	IV	IV
M1b (uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

*10 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evrelemesinde, tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan, toraks içi ve lenf nodu lokal tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden, ilk aşamada daha basit olan Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı hastalık-yaygın hastalık) pratikte kullanılmaktadır (62). Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların % 20- 40'ı bu evrede başvurur (10,63,64). IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa; ipsilateral plevral sıvılı (sitoloji pozitif veya negatif) hastalarıda katmıştır (10)

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK olgularıdır. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer (TNM sistemine göre; Evre: IV) . Olguların % 60- 80'i bu evrededir (10,63,64).

Akciğer kanserinin mortalitesi oldukça yüksektir ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastalığın evresidir (15).

Hastalarda sağ kalımı öngören bazı diğer prognostik faktörler de bulunmaktadır. Bir bütün olarak alırsak, iyi prognoz faktörleri; tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması, önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir (65,66). K-ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresor gen (p53) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir (67). Yaşın prognostik önemi nispeten azdır. Ancak perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım destek gereksinimi daha fazladır. Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekilerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir. Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi daha yüksektir (68).

Preoperatif % 10'dan fazla kilo kaybı, ECOG-WHO performans >2 olanlarda prognoz kötüdür (66). Bu kişilerde birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı da yüksektir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü planlanarak Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul onay tarih ve onay no: 19 Kasım 2009 PR-09-05-29-09) .

Bu çalışmaya Nisan 2009 ve Kasım 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberkuloz Anabilim Dalı'na başvuran ve akciğer kanseri ön tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışma için özel hasta takip ve randomizasyon formları yapıldı.

Hastalar, başvuru sonrası klinikte aynı hekim tarafından değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri saptandı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Tablo 7' de tanımlanan şekilde organa özgün bulgular ve Tablo 8'de tanımlanan şekilde organa özgün olmayan bulgular sorgulanarak kayıt edildi (34). Genel biyokimya, hemogram ve sedimentasyon laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Bütün hastalara Toraks BT tetkiki yapıldı. Çünkü hastanemizde PET-BT tetkikinin BT kısmı radyolog tarafından rapor edilmiyordu. Bu durumda ayrıca radyolog raporlu BTT'ye gereksinim doğuyordu. Hastalarda sito/histo-patolojik tanı çalışması ile birlikte evreleme için bu çalışmanın amacına yönelik evreleme randomizasyonu yapıldı.

3.1. Randomizasyon

Hastaların BTT'leri elde edildikten sonra, her hasta metastaz taraması – evreleme için randomize edildi. Hastanın randomizasyonu iki gruba yapıldı: Randomizasyon A grubu ve B grubu. Randomizasyon A Grubu hastaları klasik tarama ile metastaz taramasına tabi tutuldu. Klasik taramada abdomen BT, kemik sintigrafisi, serebral MRG kullanıldı. Randomizasyon B Grubu hastaları PET-BT ve serebral MRG ile tarandı.

Hasta ve hasta yakınlarına hastalık, randomizasyon ve evreleme amacı ile yapılabilecek tetkiklerin mevcut bilinen etkinliği ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi. Ardından hastaların aydınlatılmış onamları alınarak, hastaya ait ayrı dosyada kayıt altına konuldu.

Randomizasyon için bir zarf içinde 4 adet A, 4 adet B yazılı aynı boyut ve nitelikte kağıt konuldu. Ardışık her hasta geldiğinde bu zarf içinden, zarfın içine

bakılmadan rastgele bir kağıt seçilerek randomizasyon seçimi yapılmış oldu. Her zarf içindeki kağıtlar bittiğinde kullanılmış zarf ve kağıtlar kaldırılarak, yeni bir zarf ve aynı nitelik ve sayıda kağıtlar hazırlandı.

Randomizasyona göre hasta hangi gruba girdi ise o grup için belirlenen yöntemlerle tarandı.

Mali-etik nedenlerle, çalışmada PET-BT / klasik tarama etkinlik analizinde çok daha iyi bilgi verebilecek olan çapraz gruplandırma ve tarama yapılmadı.

3.2.Tanı ve Evreleme

Randomizasyon sonrası hastalarda balgam ve varsa plevral sıvı sitolojik incelemesi sonrası uygun invaziv yöntemlerle alınan doku örneklerinin histopatolojik doku analizleri yapıldı. Kesin histopatolojik tanı alan olgular çalışmaya dahil edildi.

Tüm bulgu ve sonuçlar hastalar için hazırlanan ayrı dosyalara kayıt edildi. Semptom, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile metastaz düşünülüp düşünülmediği de not edildi.

Metastaz bölgeleri toraks içi metastaz, abdomen metastazı, kemik metastazı ve beyin metastazı olarak gruplandırıldı.

Toraks içi metastaz ayrıca mediastinal lenf nodu, metastatik nodul ve plevral sıvı olarak üç alt gruba ayrıldı. Abdominal metastaz ise karaciğer metastazı ve srenal metastazı olarak iki alt gruba da ayrılarak ayrıca değerlendirildi. Ayrıca hilus ve mediasten dışı patolojik lenf nodları da dikkate alınarak kayıt edildi.

Yapılan tüm tetkiklerin radyoloji uzmanı ve nükleer tıp uzmanı tarafından verilen raporları işleme konuldu.

Değerlendirme sonucu metastaz açısından şüpheli görülen bulgular, ilgili uzmanlar tarafından uygun görülen farklı görüntüleme yöntemleri ile tekrar değerlendirildi. Metastaz kanaati kesinleşmeyen olgularda, olgu invaziv işlemi kabul etmiyorsa, takip sırasındaki o alanda gözlenen değişikliğe göre karar verildi. Gerekli görülen çok az sayıdaki hastada metastaz düşünülen alanın patolojik olarak değerlendirilebilmesi için biyopsi örnekleri alındı.

Sonuçlar tamamlandığında daha önce yapılan metastaz bölgeleri gruplandırmasına uygun olarak metastaz alanları not edildi.

Semptom, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile organa özgün ve organa özgün olmayan yakınma ve bulgu olmamasına karşın ileri görüntüleme yöntemleri

ile metastaz saptanması durumunda bu metastaz “sessiz metastaz” olarak tanımlandı. Tüm hastalar haftada iki gün radyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarının toplandığı Radyoloji – Göğüs Hastalıkları Konseyi’nde tartışılarak tedavi planları yapıldı.

Tüm olgularda sorgulanan organa özgün klinik bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir (34).

Tablo 7. Organ özgün klinik faktörler (semptomlar, bulgular, laboratuvar bulguları)

Organ	
Toraks	Nefes darlığı, göğüs ağrısı, plöretik ağrı, öksürük, stridor
Beyin	Nörolojik semptomlar (baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, ekstremitelerde güçsüzlük, lokal güçsüzlük ve parestezi, mental değişiklikler, bulantı veya kusma, yürürken denge bozukluğu, kişilik değişikliği)
Abdomen (Karaciğer ve srenal için)	Karın ağrısı veya hassasiyeti, hepatomegali, artmış AST (>40 U/L)* , ALT (>40 U/L)*, GGT(>50 U/L)* seviyeleri
Kemik	Lokal kemik ağrısı, kemik hassasiyeti, patolojik fraktür, serum ALP (>130 U/L)* ve/veya Ca yüksekliği (>10.5 mg/dl)*

*Laboratuvar sonuçlarının normal referans değerleri aralığı esas alınmıştır.

Aynı şekilde tüm olgularda sorgulanan organa özgün olmayan klinik faktörler (bulgular, semptomlar, laboratuvar bulguları)bulgular Tablo 8’de özetlenmiştir (34).

Tablo 8. Organa özgün olmayan klinik faktörler

Nonspesifik	>%10 kilo kaybı, hematokrit erkekte <40 kadında <35
-------------	---

3.3.Toraks BT, Abdomen BT

Aquilion 64 multislice cihazı kullanılarak Toraks BT ve abdomen BT çekimi yapılmıştır. İntravenöz non iyonik kontrast madde verilerek 5 mm kesit kalınlığında toraks giriminden pelvik girime kadar aksiyel planda görüntüler alınmıştır. Görüntüler uzman hekim tarafından okunmuş ve rapor edilmiştir. Tüm tetkikler ayrıca Radyoloji – Göğüs Hastalıkları Konseyi’nde bir öğretim üyesi tarafından tekrar değerlendirilmiştir.

3.4.Kemik Sintigrafisi

İntravenöz 20 mCi Tc-99 m enjeksiyonundan 3 saat sonra çift dedektörlü Marconi gama kamera ile çekim yapılmıştır. Bulgular bir uzman tarafından rapor edilmiştir.

3.5.Beyin MRG/BT

Magnetom Vision plus cihazı kullanılarak 5 mm kesit kalınlığı kullanılarak aksiyel ve koronal kesitler alındı. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası aksiyel ve sagittal kesitler alındı. Bulgular bir uzman tarafından rapor edilmiştir.

3.6.PET-BT

Siemens Biograph 6 LSO cihazı kullanılarak, açlıkta ve istirahat halinde 14 mCi dozunda F-18-FDG intravenöz olarak enjekte edildikten 1 saat sonra verteksten uyluk üst kesime kadar olan tüm vücut alanına 5 mm kesit kalınlığı kullanılarak 3D modunda emisyon ve transmisyon görüntüleme yapıldı. Bu görüntülerden oluşturulan transaksial, koronal ve sagittal planlardaki MIP ve füzyon PET BT imajları farklı kontrast pencerelerinde incelenmiştir. Bulgular bir uzman tarafından rapor edilmiştir.

Hastaların metastazları – tümör evreleri belirlendikten sonra yine kendi formlarına kayıt edildi.

3.7.Metastaz Tanımlamaları

Toraks içi metastaz, abdomen içi metastaz, kemik metastazı ve serebral metastaz yapılan tanımlamalara uygun olarak değerlendirildi.

3.7.1.Toraks İçi Metastaz Tanımlamaları

Plevral Sıvı

Eksuda vasfında ve hemorajik sıvı varlığı, sıvı sitoloji veya plevra biyopsi sonucunda malignite gözlenmesi, toraks BT'de malign plevral tutulumu işaret eden şu bulgulardan birinin olması durumunda sıvı malign sıvı olarak kabul edildi.

1) Plevranın çepeçevre lezyonla tutulması, 2) Plevrada multipl nodüler kalınlaşma olması, 3) Plevral tabanlı kitle-nodül görünümü olması, 4) Fissurde nodüler plevral

kalınlaşma olması, 5) Göğüs duvarı, mediasten yumuşak dokusu, perikard, diyafragma, karaciğer, dalak gibi komşu yapıların doğrudan invazyonunun izlenmesi (37).

Nodül

Nodül 1 cm'den büyük olan lezyon olarak kabul edildi. Akciğer kanseri olan bir hastada bu lezyon düzensiz kenarlı ise, lobüle konturlu ise, spiküler uzantılar gösteriyorsa, ekzantrik ve noktasal kalsifikasyon paterni varsa, izlemde ortaya çıkmışsa veya büyümüşse “malign nodül” kabul edildi. Malign nodül kabulü radyolog kararıyla verildi (69). Gerekli durumlarda biyopsi yapıldı. PET-BT’de nükleer tıp uzmanı raporundaki bulgu değerlendirilmeye aynen alınarak, enfeksiyonun ekarte edilebildiği nodüller metastaz olarak kabul edildi.

Mediasten ve Hiler Lenf Nodları

Mediasten ve hiler bölgelerde 1 cm'den büyük, birden fazla, çok istasyon tutulumu lenf nodları BT de malign kabul edildi. Malign kabulde radyolog raporu esas alındı. Gerekli olan durumlarda yapılan mediastinoskopi veya EBUS ile histopatolojik örnekleme ile malignitenin gösterilmesine çalışıldı (15). PET-BT’de nükleer tıp uzmanı raporundaki bulgu değerlendirilmeye aynen alınarak, lezyondan ayrı tanımlanabilen ve enfeksiyon kaygısının ekarte edilebildiği lenf noduller metastaz olarak kabul edildi.

3.7.2. Abdomen İçi Metastaz Tanımlamaları

Karaciğer Metastazı

BT’de radyolog tarafından bir veya birden fazla olan ve malign kabul edilen görünümler metastaz kabul edildi. Gerekli durumlarda ayırım için USG ve/veya kontrastlı karaciğer MRG kullanıldı (41). PET-BT’de nükleer tıp uzmanı raporundaki bulgu değerlendirilmeye aynen alınarak, enfeksiyon kaygısının ekarte edilebildiği lezyonlar metastaz olarak kabul edildi.

Surrenal Metastazı

BT bulgularına göre radyolog kanaati metastaz varlığı için karar olarak kabul edildi. Gerekli olgularda spiral dinamik surrenal BT kullanıldı. PET-BT için de nükleer tıp uzman raporu esas alındı.

3.7.3.Kemik Metastaz Tanımlamaları

Kemik sintigrafisinde metastaz olarak raporlanan tutulum olması durumunda şu semptom veya bulgulardan biri varsa metastaz olarak kabul edildi. 1) Lokal kemik ağrısı, 2) Kemiklerde hassasiyet, 3) Serum ALP düzeyinde artış ve/veya serum kalsiyum seviyelerinde artış. Sintigrafide şüpheli bulgu olması ama klinik veya laboratuvar bulgusu olmaması durumunda kemik MRG çekildi (17). PET-BT de ise nükleer tıp uzmanı tarafından metastaz lehine yorumlanan FDG tutulumu olması metastaz varlığı olarak kabul edildi.

3.7.4.Serebral Metastaz Tanımlamaları

Serebral MRG ile radyolog tarafından tek veya birden fazla metastaz lehine yorumlanan ve patolojik kontrastlanma gösteren lezyon saptanması durumunda serebral metastaz kabul edildi (17).

3.8. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın verileri '*SPSS for Windows, Version 13.0*' paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın verileri, ortalama değer \pm standart sapma (\pm SD), sayı ve yüzde değerler ile verildi. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi, frekansların karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher's Exact Test kullanıldı. Ki-kare testinin uygun olmadığı durumlarda Kolmogorof-Smirnov testi uygulandı. İstatistiki değerlendirmede elde edilen p değerinin 0.05 değerine eşit veya 0.05 değerinden küçük olması anlamlı kabul edildi (70,71).

PET yönteminin ve klasik tarama yöntemlerinin çeşitli organ metastazlarını belirlemede kestirim değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki tanımlamalar esas alındı:

Duyarlılık; yöntemin gerçek hastalar içinden hasta ayırt edebilme yeteneği'dir. Gerçek pozitiflerin, gerçek pozitif ve yalancı negatif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Özgüllük; yöntemin gerçek sağlamlar içinden sağlam ayırt edebilme yeteneği'dir. Gerçek negatiflerin, gerçek negatif ve yalancı pozitif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Pozitif kestirim değeri (PKD); Testin pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Gerçek pozitiflerin, gerçek pozitif ve yalancı pozitif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Negatif kestirim değeri (NKD); testin negatif (sağlıklı) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Gerçek negatiflerin, gerçek negatif ve yalancı negatif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Doğruluk değeri; testin gerçek pozitif ve gerçek negatiflerinin hasta sayısı toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

PET BT yönteminin klasik tarama yöntemlerine göre organ metastazlarını belirlemedeki gücünü hesaplamada hücre tipi ve evreye göre düzeltilmiş risk oranları ve %95 güven aralıkları çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışma süresince toplam 160 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Evreleme amacıyla yapılan randomizasyona göre 82 hasta (% 51,2) klasik tarama yöntemleri ile, 78 hasta (% 48,8) PET-BT tarama yöntemi ile metastaz yönünden değerlendirildi.

Çalışma gruplarındaki hastaların demografik özellikleri Tablo 9' da verilmektedir.

Tablo 9. Çalışma gruplarındaki hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Klasik tarama (%)	PET BT tarama (%)	Toplam (%)	p
Sayı	82 (%51,3)	78 (%48,8)	160 (%100)	
Cins				0,535
Erkek	76 (%47,5)	73 (%45,6)	149 (%93,1)	
Kadın	6 (%3,8)	5 (%3,1)	11 (%6,9)	
Yaş	61,88±10,32	61,78±9,97		0,952
Sigara kullanım öyküsü	78 (%95,1)	74 (%94,9)	152 (%95)	0,612
Meslek				0,505
Çiftçi	13 (%15,9)	16 (%20,5)	29 (%18,1)	
Memur	13 (%15,9)	10 (%12,8)	23 (%14,4)	
Esnaf	10 (%12,2)	7 (%9)	17 (%10,6)	
Ev hanımı	5 (%6,1)	5 (%6,4)	10 (%6,3)	
Şoför	3 (%3,7)	9 (%11,5)	12 (%7,5)	
İşçi				
Akciğer risksiz işçi*	24 (%29,3)	22 (%28,2)	46 (%28,8)	
Akciğer riskli işçi**	14 (%17,1)	9 (%11,5)	23 (%14,4)	
Ek hastalık öyküsü***				0,438
Var	40 (%48,8)	35 (%44,9)	75 (%46,9)	
Yok	42 (%51,2)	43 (%55,1)	85 (%53,1)	
Soygeçmiş özelliği #				0,233
Var	23 (%28)	17 (%21,8)	40 (%25)	
Yok	59 (%72)	61 (%78,2)	120 (%75)	
Karnofsky performans skalası (ortalama)	87,93±8,13	90,38±12,84		0,148

* Akciğer risksiz işçi, akciğerleri etkileme riski olmayan iş gruplarında işçi olarak çalışan kişiler olarak tanımlandı (temizlik işçisi, yük işçisi vb.)

** Akciğer riskli işçi, akciğerleri etkileme riski olan iş gruplarında işçi olarak çalışan kişiler olarak tanımlandı (maden işçisi, cam işçisi, döküm işçisi vb.)

*** Ek hastalık öyküsünün olması, koroner arter hastalığı, KOAH, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hipertansiyon, nörolojik hastalıklardan birinin olması olarak tanımlandı.

Soygeçmiş özelliği, ailede akciğer kanseri öyküsü olması olarak tanımlandı.

Çalışmanın iki grubunda yer alan hastaların demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki akciğer kanserli hastaların hücre tiplerine göre dağılımı Tablo 10'dadır.

Tablo 10. Çalışma gruplarındaki hastaların hücre tipi özelliklerine göre dağılımları

	Klasik tarama	PET BT tarama	Toplam	p
Hücre tipi				0,067
Hücre tipi belli değil	7 (%8,5)	4 (%5,1)	11 (%6,9)	
KHAK	17 (%20,7)	7 (%9)	24 (%15)	
KHDAK*	15 (%18,3)	10 (%12,8)	25 (%15,6)	
Adenokarsinom	16 (%19,5)	16 (%20,5)	32 (%20)	
Skuamoz hücreli karsinom	27 (%32,9)	41 (%52,6)	68 (%42,5)	
Toplam	82 (%100)	78 (%100)	160 (%100)	

(*) Büyük hücreli kanser ve miks hücreli kanser olgu sayısı az olduğu için KHDAK grubu içinde yer aldılar.

Çalışma gruplarındaki hastaların hücre tipi özelliklerine göre dağılımları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. En sık saptanan hücre tipi her iki grup için de skuamoz hücreli kanserdi.

Hastaların demografik özellikleri ve hücre tipi dağılımlarının iki grup arasında fark göstermemesi, grupların çalışma amaçlarına yönelik olarak kıyaslanabilir olduğunu göstermekteydi.

TNM evreleme sistemine göre çalışma grubundaki hastaların T, N ve M değişkenlerine göre dağılımları Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11. Çalışma grubundaki hastaların TNM evreleme sistemine göre T,N ve M değişkenlerine göre dağılımları

	Klasik tarama (%)	PET BT tarama (%)	Toplam (%)	p
T sınıflaması				
T1-T2	11 (%13,4)	20 (%25,6)	31 (%19,4)	0,05
T3-T4	71 (%86,6)	58 (%74,4)	129 (%80,6)	
N sınıflaması				
N0-N1	10 (%12,2)	18 (%23,1)	28 (%17,5)	0,05
N2	34 (%41,5)	37 (%47,4)	71 (%44,4)	
N3	38 (%46,3)	23 (%29,5)	61 (%38,1)	
Metastaz varlığı				
M0	29 (%35,4)	41 (%52,6)	70 (%43,8)	0,028
M1	53 (%64,6)	37 (%47,4)	90 (%56,3)	

Çalışma grubundaki hastalar T,N,M değişkenlerine göre değerlendirildiğinde klasik evreleme grubundaki hastalarda T3-T4 tümör, N3 hastalık ve M1 hastalık PET-BT grubuna göre daha sık olarak saptandı.

Çalışma grubundaki hastaların hastalık evrelerine göre dağılımları Tablo 12’de yer almaktadır.

Tablo 12. Çalışma grubundaki hastaların evre özellikleri

Evre	Klasik tarama (%)	PET BT tarama (%)	Toplam (%)	p
Evre 1-2	1 (%1,2)	5 (%6,4)	6 (%3,8)	0,040
Evre 3	28 (%34,1)	36 (%46,2)	64 (%40)	
Evre 4	53 (%64,6)	37 (%47,4)	90 (%56,3)	
Toplam	82 (%100)	78 (%100)	160 (%100)	

Çalışma gruplarındaki hastaların iki grup arasında evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$). Evreler arasındaki bu farkı yaratan Evre 4 hastalığının klasik tarama grubunda daha fazla sayıda olmasıydı.

Çalışma gruplarındaki hastalarda metastazların gruplara göre dağılımını Tablo 13’de yer almaktadır. Metastaz bölgeleri 3 alt gruba ayrılarak değerlendirmeye alındı. Bu alt gruplar toraks içi yayım, abdomen içi metastaz ve kemik metastazı şeklinde oluşturuldu.

Tablo 13. Hastalarda saptanan metastazların çalışma gruplarına göre dağılımı

	Klasik tarama (%)	PET BT tarama (%)	Toplam (%)	p
Toraks içi metastaz	77 (%93,9)	65 (%83,3)	142 (%88,7)	0,034
Lenf nodu	72 (%87,8)	63 (%80,8)	135 (%84,4)	0,157
Metastatik nodul	23 (%28)	17 (%21,8)	40 (%25)	0,233
Plevral sıvı	21 (%25,6)	9 (%11,5)	30 (%18,8)	0,018
Abdomen içi metastaz	30 (%36,5)	8 (%10,2)	38 (%23,7)	0,000
Karaciğer	22 (%26,8)	5 (%6,4)	27 (%16,9)	0,001
Surrenal	14 (%17,1)	4 (%5,1)	18 (%11,3)	0,015
Kemik metastazı	24 (%29,3)	16 (%20,5)	40 (%25)	0,137

Çalışma gruplarındaki hastaların metastazlarının organlara göre dağılımını çalışma grupları içindeki sıklığa göre kıyaslandığında, klasik tarama grubunda toraks içi metastaz, pleural sıvı, abdominal metastaz, karaciğer metastazı ve surrenal metastazı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sıklı.

Çalışma gruplarındaki hastalar beyin metastazı yönünden ortak bir yöntemle değerlendirildiğinden bu tabloya dahil edilmedi. Tüm çalışma hastaları içinde toplam 28 (%17,6) hastada beyin metastazı saptandı.

Hastalarda saptanan akciğer kanseri hücre tipi dikkate alınarak, klasik tarama grubunda metastazların dağılımını Tablo 14’ de verilmektedir.

Tablo 14. Klasik tarama yöntemiyle değerlendirilen olgularda metastazların hücre tiplerine göre dağılımları

	Hücre tipi belli değil	KHAK	KHDAK	Skvamoz hücreli karsinom	Adenokanser	Toplam	P
Toraks içi metastaz	7 (%9,1)	15(%19,5)	15(%19,5)	25(%32,5)	15(%19,5)	77	0,248
Lenf nodu	6(%8,3)	14(%19,4)	12(%16,7)	25(%34,7)	15(%20,8)	72	0,615
Plevral sıvı	2(%9,5)	5(%23,8)	5(%23,8)	6(%28,6)	3(%14,3)	21	0,958
Nodül	2(%8,7)	4(%17,4)	6(%26,1)	4(%17,4)	7(%30,4)	23	0,840
Abdomen içi metastaz	3 (%10)	7 (%23,3)	9 (%30)	5 (%16,7)	6 (%20)	30	
Karaciğer	3(%13,6)	5(%22,7)	5(%22,7)	4(%18,2)	5(%22,7)	22	0,819
Surrenal	1(%7,1)	3(%21,4)	5(%35,7)	2(%14,3)	3(%21,4)	14	0,732
Kemik	2(%8,3)	10(%41,7)	6(%25,0)	3(%12,5)	3(%12,5)	24	0,012

Klasik tarama grubundaki akciğer kanseri metastazlı olguların hücre tipleri ve metastaz dağılımları arasında sadece kemik metastazı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kemik metastazı KHAK hücre tipinde daha sık olarak gözlemlendi.

PET BT tarama yöntemine göre hücre tipi dikkate alınarak metastazların dağılımı Tablo 15’de verilmektedir.

Tablo 15. PET BT tarama yöntemiyle değerlendirilen olgularda metastazların hücre tiplerine göre dağılımları

	Hücre tipi belli değil	KHAK	KHDAK	Skvamoz hücreli karsinom	Adenokanser	Toplam	P
Toraks içi metastaz	3(%4,6)	7(%10,8)	10(%15,4)	30(%46,2)	15(%23,1)	65	0,611
Lenf nodu	3(%4,8)	7(%11,1)	9(%14,3)	31(%49,2)	13(%20,6)	63	0,883
Plevral sıvı	1(%11,2)	0	0	4(%44,4)	4(%44,4)	9	0,605
Nodül	1(%5,9)	1(%5,9)	3(%17,6)	8(%47,1)	4(%23,5)	17	1,000
Abdomen içi metastaz	2(%25)	1(%12,5)	2(%25)	1(%12,5)	2(%25)	8	
Karaciğer	1(%20)	0	1(%20)	1(%20)	2(%40)	5	0,987
Surrenal	1(%25)	1(%25)	1(%25)	1(%25)	0	4	0,284
Kemik	2(%12,5)	3(%18,8)	2(%12,5)	4(%25,0)	5(%31,3)	16	0,595

PET BT ile değerlendirilen hastaların metastaz dağılımları arasında hücre tiplerine göre fark saptanmadı.

Beyin metastazı için hastalar ortak bir yöntem ile değerlendirildiğinden tek bir grupta incelendi. Beyin metastazının hücre tiplerine göre görülme sıklığı skuamoz hücreli karsinomda 7(% 4,5), adenokanserde 5(% 3,2), KHDAK'nde 7 (% 4,5), KHAK'inde 6 (% 3,9), hücre tipi belli olmayan grupta ise 3 (% 1,9) idi. Beyin metastazının hücre tipleri arasında dağılım sıklığı fark göstermemekteydi (Kolmogorov-Smirnov Z: 1.168; p=0.131).

Hastalarda, metastaz için klinik yakınma/bulgu ve/veya laboratuvar bulgusu varlığının metastaz varlığı ile uyumu incelendi. Değerlendirmeler klasik tarama ve PET BT tarama grupları için ayrı ayrı yapıldı. Değerlendirmede metastaz bölgeleri de 3 alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplar toraks içi metastaz, abdomen içi metastaz ve kemik metastazı olarak seçildi.

Çalışma gruplarına göre metastaza ait olabilecek yakınma ve bulguların toraks içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri Tablo 16' da verilmektedir.

Tablo 16. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların toraks içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri.

Yakınma ve/veya bulgu	Klasik tarama			PET BT tarama		
	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**
Var	69 (%94,5)	4 (%5,5)	73 (%89,0)	48 (%80,0)	12 (%20,0)	60 (%76,9)
Yok	8 (%88,9)	1(%11,1)	9 (%11,0)	17 (%94,4)	1 (%5,6)	18 (%23,1)
Toplam	77 (%93,9)	5 (%6,1)	82	65 (%83,3)	13 (%16,7)	78

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Çalışma gruplarına göre metastaza ait olabilecek yakınma ve bulguların abdomen içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri Tablo 17' de verilmektedir.

Tablo 17. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların abdomen içi metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri.

Yakınma ve/veya bulgu	Klasik tarama			PET BT tarama		
	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**
Var	10 (%52,6)	9 (%47,4)	19 (%23,2)	2 (%12,5)	14 (%87,5)	16 (%20,5)
Yok	20 (%31,7)	43 (%68,3)	63 (%76,8)	6 (%9,7)	56 (%90,3)	62 (%79,5)
Toplam	30 (%36,5)	52 (%63,4)	82	8 (%10,3)	70 (%89,7)	78

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Çalışma gruplarına göre metastaza ait olabilecek yakınma ve bulguların kemik metastazı varlığı ile uyumluluk ilişkileri Tablo 18’ de verilmektedir.

Tablo 18. Çalışma gruplarına göre yakınma ve/veya bulguların kemik metastazı varlığı ile uyumluluk ilişkileri.

Yakınma ve/veya bulgu	Klasik tarama (%)			PET BT tarama (%)		
	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**	Metastaz var*	Metastaz yok*	Toplam**
Var	14 (%38,9)	22 (%61,1)	36 (%43,9)	8 (%29,6)	19 (%70,4)	27 (%34,6)
Yok	10 (%21,7)	36 (%78,2)	46 (%56,1)	8 (%15,7)	43 (%84,3)	51 (%65,4)
Toplam	24 (%29,3)	58 (%70,7)	82	16 (%20,5)	62 (%79,5)	78

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Çalışma gruplarına göre bulgu ve/veya yakınmaların söz konusu sistem metastazlarını vurgulamada duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk değerleri Tablo 19’ da yer almaktadır.

Tablo 19. Çalışma gruplarına göre bulgu ve/veya yakınmaların sistem metastazlarını vurgulamada duyarlılık, özgülük, PKD, NKD ve doğruluk değerleri.

	Klasik tarama			PET BT tarama		
	Toraks metastazı %	Abdomen metastazı %	Kemik metastazı %	Toraks metastazı %	Abdomen metastazı %	Kemik metastazı %
Duyarlılık	89,6	33,3	58,3	73,8	25,0	50,0
Özgülük	20,0	76,8	62,1	7,7	80,0	69,4
PKD	94,5	52,6	38,9	80,0	12,5	29,6
NKD	11,1	68,3	78,3	5,6	90,3	84,3
Doğruluk	85,4	64,6	61,0	62,8	74,4	65,4

Serebral metastaz için bulgu ve/veya yakınmaların metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri Tablo 20’ de yer almaktadır.

Tablo 20. Serebral metastaz için bulgu ve/veya yakınmaların metastaz varlığı ile uyumluluk ilişkileri.

	Beyin metastazı var*	Beyin metastazı yok*	Toplam**
Bulgu ve/veya yakınma var	12 (%26,7)	33 (%73,3)	45 (%29,0)
Bulgu ve/veya yakınma yok	16 (%14,5)	94 (%85,5)	110 (%71,0)
Toplam	28 (%18,1)	127 (%81,9)	155

*: Satır yüzdesi, **: Sütun yüzdesi

Serebral metastaz için yakınma ve/veya bulguların hastalarda saptanan metastaz varlığı ile uyumunu değerlendirme işlemi tüm hastalarda yapıldı. Çünkü kullanılan tarama yöntemi tüm hastalar için ortak yöntem idi. Toplam 155 hastaya serebral metastaza yönelik tarama yapılabilirdi. Buna göre yakınma ve/veya bulguların serebral metastazı vurgulamada duyarlılık değeri % 42,9, özgülük değeri % 74,0, PKD değeri % 26,7, NKD değeri % 85,5 ve doğruluk değeri % 68,4 olarak bulundu.

PET-BT yönteminin klasik tarama yöntemlerine göre organ metastazlarını belirlemede hücre tipi ve evreye göre düzeltilmiş risk oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Bu bulgular Tablo 21’de verilmektedir.

Tablo 21. PET BT yönteminin klasik tarama yöntemlerine göre organ metastazlarını belirlemede hücre tipi ve evreye göre düzeltilmiş risk oranları ve %95 güven aralıkları.

	Odds Ratio*	%95 Güven Aralığı	P
Toraks metastazı Klasik yöntem	1		0,174
PET-BT	0,451	0,143-1,420	
Abdomen metastazı Klasik yöntem	1		0,002
PET-BT	0,222	0,084-0,584	
Kemik metastazı Klasik yöntem	1		0,868
PET-BT	1,078	0,447-2,601	

*: Hücre tipi ve evrelere göre düzeltilmiş OR değerleri

Her iki çalışma grubu için abdomen metastazını saptamada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Klasik tarama grubunda abdomen metastazı PET BT tarama grubuna göre daha fazla sayıda saptandı.

Klasik tarama ve PET BT tarama grupları maliyet açısından değerlendirildiğinde, Temmuz 2011 tarihinde Sosyal Güvenlik Kurumu’ nun kullanılan görüntüleme tetkikleri için belirlediği fiyatlar şöyleydi: Bir hasta için klasik tarama yöntemleri olan toraks BT, abdomen BT, kemik sintigrafisi ve beyin MRG tetkiklerinin toplam maliyeti 289.12 TL olarak hesaplanırken, PET BT tarama yöntemindeki toraks BT, PET BT ve beyin MRG tetkiklerinin toplam maliyeti ise 1,265 TL olarak bulundu.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanserli olgular, başvuru aşamasında, çoğunlukla lokal ileri ya da metastatik evrede (Evre III-IV) tanı almaktadır (19). Dolayısıyla akciğer kanserli hastaların bir kısmında uzak metastaz ile ilgili yakınma ve bulguların olması beklenir. Bu tür olguların oranı serilerde % 30-35 olarak bildirilmektedir. Nörolojik sistem, karaciğer, surrenal bezler, kemikler, kemik iliği ve karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) en sık metastaz saptanan organ ve sistemler olmakla birlikte akciğer kanseri, plasenta ve testisler hariç vücudun her yerine metastaz yapabilir (72).

Akciğer kanserinde hastaya uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve prognozun tayininde hastalığın doğru olarak evrenmesi önemlidir. KHDAK için özellikle cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda mediasten ile birlikte sistemlerde metastaz aranması, yani hastanın doğru evrelenebilmesi özellikle cerrahi tedavi kararı vermede belirleyici olan faktörler içinde en önemlisi olmaktadır. Böylece gereksiz cerrahi işlemler azaltılabilir ve/veya optimal tedavi kararı verilebilir.

Çalışmamızda 160 akciğer kanserli hasta değerlendirildi. Çalışma amaçları doğrultusunda oluşturulan gruplar yine amaçlar doğrultusunda değerlendirmeler yapmaya uygundu (Tablo 9).

BT, morfolojik – anatomik analizler yapmaya uygun, sagittal ve koronal kesitleri ile hacim modeller oluşturarak, lezyonun yerleşim, boyut ve komşuları ile ilişkileri hakkında değerlendirme yapmaya imkan tanıyan görüntüler verir. Yani BT uzaysal rezolüsyonu daha iyi olduğundan anatomik detayları daha iyi ortaya koymaktadır. Yine BT çekimi sırasında kontrast madde kullanımı da lezyonların ayırıcı tanısında nitelik analizleri yapmaya yardımcı olmaktadır (73). Bu özellikleri sayesinde BT hem intratorasik lenf nodlarının hem de diğer organ metastazlarının belirlenmesinde yararlı bilgiler verir (74).

PET-BT ise yukarıda konu edilen teknik yeteneğe metabolik görüntülerin eklenmesi ile oluşturulan kombinasyon bulgularının, morfolojik olarak belirlenen bir lezyon hakkında daha iyi değerlendirme yapma imkanı üzerine çalışmaktadır (45). Hem morfolojik hem de metabolik görüntülerin birleştirilmesi ile oluşturulan tekniğin kendi başına BT den daha üstün olması gerektiği beklentisi doğaldır.

PET-BT' nin KHDAK evrelemesinde uzak organ metastazı belirlemede de etkin olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada TNM evrelemesinde her üç değişken için için PET-BT'nin doğruluğu, değişkenlere göre sırasıyla % 97, % 93 ve % 96 olarak belirlenmiştir (75). Bir başka çalışmada bu oranlar sırasıyla % 70, % 78 ve % 83 olarak bildirilmiştir (54).

Bizim çalışmamızda, toraks içi yayım özellikleri irdelendiğinde, PET-BT grubunda T1-T2 tümör oranı, klasik gruptan daha fazla olarak bulundu. Bu durumda PET-BT'nin T1-T2 erken evre, küçük boyutta – nodüler düzeydeki tümörü metabolik aktivite ölçümü sayesinde daha kolay saptayabileceği söylenebilir. T3-T4 tümör ise her iki grupta da oransal olarak sık görülen değişkendi, ama klasik tarama grubunda PET-BT grubuna göre daha yüksek oranı oluşturuyordu. Bizim hasta grubumuz için iki grup arasındaki fark BT'nin morfolojik görüntü vermesi sayesinde tümörün boyutu ve komşu yapılar ile ilişkisini ve toraks içi yayımını daha iyi gösterebilmesinden kaynaklanmış olabilir. Çünkü, bilindiği gibi hastanemizde, diğer kamu hastanelerinde olduğu gibi PET-BT yalnızca nükleer tıp uzmanınca okunmakta, BT kısmını okuyacak radyolog değerlendirmeye katılmamaktadır. Bu önemli iş birliği sağlanamadığından PET-BT raporlarında T3-T4 gibi toraks içi yayıma bağlı değişkenler yeterince incelenememiş olabilir. Bu göreceli bir durumdur.

Toraks içi lenf nodlarının metastazı da klinik takip ve tavrıda çok önemli değişkenlerdir. Lenf nodu tutulumlarının BT ile incelendiği bir çalışmada, lenf nodunun kısa çapı 1 cm den büyük olmasının patolojik tutulum olarak kabul edilmesi halinde, toraks BT'nin "N" durumunun değerlendirilmesinde duyarlılığı % 57, özgüllüğü % 82, PKD % 56 ve NKD % 83 olarak bildirilmiştir (52). PET BT 'nin, mediastinal lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde negatif kestirim değeri yüksek olarak belirtilmektedir (45). Bugün için nispeten yaygın kabul gören kanaate göre KHDAK için PET-BT ile mediasten değerlendirmesi negatif olarak saptandığında mediastinoskopi uygulanmadan hastanın doğrudan torakotomiye verilebileceği düşünülmektedir. Ancak belirlenen lenf nodu alanında SUV değeri yüksekse, tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ayırım için mediastinoskopi önerilmektedir (77,78).

Wenfeng Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanıtlanmış yada şüpheli KHDAK olan 122 hastaya cerrahi öncesinde PET-BT ve kontrastlı BT yapılarak, işlem sonrası histopatolojik bulgular ile görüntüleme bulguları karşılaştırılmış, preoperatif nodal evreleme ile postoperatif histopatolojik nodal evreleme karşılaştırıldığında lenf nodu metastazı prevalansı 73/122 (% 60) olarak bulunmuştur (79). Bu çalışmada 48 hastada N1, 25 hastada N2 nodal tutulum belirlenmiştir. Nodal evrelemede PET-BT ile % 80 hasta doğru, % 13 hasta olduğundan daha ileri evre, % 8 hasta olduğundan daha düşük evre olarak evrelenmiştir. BT’de ise % 56 hasta doğru, % 26 hasta olduğundan daha ileri evre ve % 18 hasta olduğundan daha düşük evre olarak evrelenmiştir. Türkmen ve arkadaşları (78) lenf nodu metastazı varlığını PET ile hastaların % 53’ünde saptadı, hastaların % 65’i doğru evrelenmişti. Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (80) PET BT ile malign lenf nodlarının prevalansı % 36 idi, duyarlılık % 84 özgüllük ise % 85 olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda da N değişkeninin dağılımında, PET-BT grubunda N0, N1 ve N2 lenf nodu tutulumu olan hasta oranının daha yüksek olduğu, N3 lenf nodu tutulumu olan hastaların ise klasik tarama grubunda daha yüksek oranda yer aldığı gözlemlendi. Bu durumun nedeni, morfolojik olarak BT de patolojik boyutta lenf nodu saptansın saptanmasın, PET’in metabolik görüntü vermesi olabilir. Böylece boyut sorunu ortadan kalktığından PET-BT ile lenf nodları daha kolay ayırt edilmiş olabilir. Ancak patolojik vurgulu N3 lenf nodu olan hasta oranının klasik tarama grubunda neden daha sık olduğunu açıklamak zor görünüyor. Yine de adenokanserlerin tanı anında lokal yaygın hastalığa sahip olduğu ve PET’de SUV değeri düşük tutulum yaptığı kanaatini bir spekülasyon olarak öne sürebiliriz. Bu noktada çapraz tarama grupları oluşturamadığımız için, bizim hasta grubumuzda gerçekte hangi tarama yönteminin N değişkenini saptamada daha üstün olduğunu tayin edemiyoruz.

Otopsi bulgularına göre hem KHDAK hem KHAK’li hastaların %30-45 ‘inde karaciğer metastazı görülmektedir. Otopsi serilerinde surrenal metastazların görülme sıklığı ise yaklaşık % 40’ dır (36,81).

KHDAK’li hastalarda halen yaygın olarak toraks BT incelemesi sırasında üst abdomen BT de yapılarak karaciğer ve surrenal metastazları değerlendirilmektedir. Ancak lezyonların kistik ya da hemanjiom ayırımı gerektiğinde abdomen USG ayrıca

gerekebilmektedir. Karaciğer metastazı açısından karar verilemeyen bazı durumlarda dinamik kontrastlı karaciğer MRG'si, surrenal lezyonlarda ise dinamik spiral surrenal bezi BT'si gerekebilir (50). Söz konusu bu yöntemlerle yapılan taramalarda organa yönelik metastaz saptamada duyarlılık % 95.9, özgüllük % 7.1, PKD % 13.3, NKD % 92.1 olarak belirtilmiştir (17).

Preoperatif KHDAK'li hastalarda surrenal bez metastazlarının saptanmasında PET BT' nin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 80-100 oranında belirtilmiştir (41). Yine bazı çalışmalar karaciğer metastazında PET-BT'nin BT'den daha kesin sonuç verdiğini ileri sürmektedir (82).

Bizim hasta serimizde M durumunun belirlenmesinde, PET-BT grubunda M0 hastalığın daha fazla olduğu gözlemlendi. Klasik tarama grubunda ise M1 hastalık oranı daha fazla idi.

Her iki çalışma grubunda da hastaların çoğunluğu Evre 4'te tanı almıştı, ancak Evre 4 hastalık klasik tarama grubunda daha fazla oranda saptanmıştı. Evre 4 hastalığın klasik tarama grubunda daha fazla olması M1 hastalığın (abdomen metastazı ve plevral sıvı) klasik tarama grubunda daha fazla saptanmış olması nedeniyledir.

İki çalışma grubu arasında M1 hastalık sıklığı ve hastalık evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması bizim için irdelenmesi önemli olan bir özellik olarak görünmektedir.

Çalışmamızda çalışma gruplarındaki metastazlar organ dağılımlarına göre incelendiğinde genel olarak toraks içi metastaz ve abdominal metastazlı hasta oranı klasik tarama yöntemi ile taranan grupta daha fazla yer almıştır. Toraks içi metastaz alt grupları değerlendirildiğinde farkın, malign plevral sıvı-tutulmuş saptanma oranından kaynaklandığı görülmektedir. Bu sonuç plevral sıvının BT ile daha iyi saptanabildiğini göstermektedir. Burada da, hastanemiz için aynı soruna, PET-BT okunmasındaki tek disiplin sorununa dikkat çekmek gerekmektedir.

Çalışmamızda, abdominal metastazların alt gruplarının çalışma gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, karaciğer ve surrenal metastazlarının her ikisi için de, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu dikkat çekmektedir. Hem karaciğer metastazı hem de surrenal metastazı klasik tarama grubumuzda daha sıklıkla saptandı. Bu durum adenokanser hücre tipinde SUV değerinin düşük

olması nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Halbu ki, yukarıda da değinildiği gibi, çok detektörlü BT ile dinamik çekimlerde karaciğer ve surrenal metastazları rahatlıkla saptanabilmektedir (83,84). Bu bulgular ile, bizim hastane serimizde, klasik tarama yöntemlerinin plevral sıvı, karaciğer metastazı ve surrenal metastazlarını belirlemede daha fazla olgu saptadığı sonucunu varılmıştır. Daha önce de konu edildiği gibi çapraz grup kurulamadığından, kesin bir üstünlükten bahsetmek mümkün değildir. Ancak bazı literatür bilgileri ile bir uyumsuzluk olduğu da açıktır.

Akciğer kanserlerinde, otopsi serilerinde kemik metastazı % 25 oranında görülmektedir (85,86). Kemik sintigrafisinin metastatik tutulumu göstermede duyarlılığı yüksek, % 90 civarında olup, özgüllüğü düşüktür, yaklaşık % 60. Çünkü dejeneratif hastalıklar, posttravmatik durumlar ve inflamatuvar hastalıklarda yanlış pozitiflik oranı artmaktadır ve sıklıkla başka tetkikler ile durumun aydınlatılması gerekli olmaktadır (41).

Kemik metastazı için PET-BT ile kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 109 hastanın 37'sinde iki tetkik ile farklı sonuçlar ortaya çıkmış ve 37 hastanın 35'inde PET-BT doğru sonuç vermiştir (47).

Bizim hastane serimizde ise her çalışma grubu arasında, kemik metastazı sıklığı açısından bir fark bulunmamıştır. Yine çapraz gruplar yapılamadığından yöntemler arası bir üstünlükten bahsetmek doğru değildir. Bu durum, kemik sintigrafisi çekilenlerde eğer klinik yakınma ve/veya klinik/laboratuvar bulgu yoksa yada kemik sintigrafisi ile metastaz açısından net bir kanaat oluşmamışsa o alanın BT veya MRG ile incelenerek karar verilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda klasik tarama ve PET-BT tarama yöntemleri ile değerlendirilen hastalar hücre tipi ve metastaz yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde klasik tarama yönteminde sadece kemik metastazı için hücre tipleri arasında anlamlı fark olduğu saptandı. KHAK'nde kemik metastazı oranı diğer hücre tiplerine göre daha fazla olarak gözlemlendi. PET-BT grubunda ise hücre tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda beyin metastazı olan hastalar da hücre tiplerine göre değerlendirildiğinde hücre tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Metastaz dağılımının küçük hücreli kanserde daha sık olması beklenirken iki çalışma grubunda da hücre tipleri arasında fark olmaması hastaların detaylı bir sistem

taraması ile değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Sadece kemik metastazının klasik tarama grubunda KHAK hücre tipin için daha sık olması ise tam olarak açıklanamamıştır. Ancak her iki grup için bütün olarak bakıldığında metastaz saptanma oranları ve metastazların organa göre dağılımı konuyla ilgili yayınlarla uyumlu gözükmektedir (36,81).

Çalışmamızda toraks içi metastaz için klinik bulgu olan hastaların büyük çoğunluğunda her iki çalışma grubunda da metastaz mevcuttu. Ancak klinik bulgu olmayan hastaların da çoğunluğunda metastaz saptandı. Bu durumda klinik bulguların varlığı metastaz varlığı ile uyumlu olmakla birlikte, klinik bulgu olmaması durumunda da metastaz sıklıkla saptanabilmektedir. Bu sonuçlar gösteriyor ki, klinik bulgu olmadığında toraks içi metastaz varlığını reddetmek mümkün değildir.

Uzak metastazı düşündürülen semptom ve bulgularının bulunması ile uzak metastaz varlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışmada beyin metastazında yakınma ve/veya bulgu varlığının duyarlılığı ve özgüllüğü % 74-79 ile % 76-91 aralıklarında, kemik metastazı için söz konusu oranlar % 67-72 ile % 82-86 arasında, karaciğer metastazında ise aynı oranlar sırasıyla % 39-43 ile % 83-90 arasında bulunmuştur (87,88). Bir başka çalışmada da karaciğer metastazlarını klinik olarak değerlendirmenin duyarlılığı % 92, özgüllüğü % 49, NKD % 95 ve PKD % 32 olarak bulunmuştur (76).

Akciğer kanserli hastaların % 10-20' sinde saptanabildiği belirtilen kemik metastazı çoğunlukla ağrı şikayeti ile belirti verir (89). Yani ağrı şikayetinin kemik metastazını vurgulamada duyarlılığı yüksek beklenir. Ancak ağrı özgün bir yakınma da değildir. Birçok neden kemikler üzerinde ağrıya yol açabilir. Dolayısıyla ağrı'nın kemik metastazını vurgulamada özgüllüğü düşüktür (17). Hetsel ve arkadaşları akciğer kanserli 121 hastanın 91'inde lokalize ağrı saptamışlardır. Ağrısı olan bu hastaların ancak 40' unda ise kemik metastazı olduğu saptanmıştır (90).

Kemik metastazlı hastalarda ağrı şikayetinin yanı sıra fizik muayenede kemik hassasiyeti, serum Ca^{++} yüksekliği ve serum alkalin fosfataz yüksekliği gibi laboratuvar bulguları da saptanmıştır. Quinn ve arkadaşlarının (91) yaptığı bir çalışmada KHDAK'li 53 hastanın 33'ünde kemik metastazı için en az bir klinik yakınma veya bulgu saptamışlar, bu hastaların da sadece 7'sinde gerçek kemik metastazı bulunmuştur. Erturan ve arkadaşları (92) KHDAK'li 125 hastanın 39'unda

kemik metastazına ait yakınma ve/veya bulgular saptarken bu hastaların 21'inde (% 53.8) kemik metastazı mevcutmuş. Başka bir çalışmada da kemik metastazlarını yakınma ve /veya bulguların vurgulamasının duyarlılığı % 87, özgüllüğü % 67, NKD % 90, PKD % 36 olarak bulunmuştur (76). Genel olarak kemik metastazlarına özgü yakınma ve/veya bulguların metastazı vurgulamada duyarlılıkları yüksek, özgüllükleri düşük olarak belirtilmektedir (93,94).

Beyin, akciğer kanserinin sık metastaz yerlerinden birisidir (95,96). Otopsi serilerinde, akciğer kanseri olgularının % 17-55' inde beyin metastazı tespit edilmiştir (87,97). Yapılan çalışmalarda beyin metastazı oranı % 3.3 - 26.2 arasında bildirilmektedir (49,82,98). Akciğer kanserinde beyin metastazının genellikle semptomatik olması beklenir, ancak asemptomatik olgularda vardır. Asemptomatik hastalarda beyin metastazı taraması gerekliliği hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, KHDAK'lı olgularda beyin BT'yi kullanarak sessiz metastaz oranı % 5-11 olarak bildirilmiştir (99,100). Ferrigno ve arkadaşları çalışmalarında ise bu oranı % 64 bulmuşlardır (101). Beyin metastazını düşündüren nörolojik bulgu ve semptomları olan KHDAK'lı hastalarda, yapılan değerlendirmeler sonrası metastaz saptanma oranını Tarver ve arkadaşları (99) % 26.6, Quinn ve arkadaşları (91) % 27, Özgül ve arkadaşları (102) % 12.9 olarak bulmuşlardır. Yapılan bir meta-analizde, nörolojik bulgu ve semptomu olmayan veya rutin laboratuvar incelemeleri normal olan hastalarda beyin metastaz taramalarının maliyet-yarar açısından anlamlı olmadığı ve beyin metastaz olasılığının asemptomatik hastalarda düşük olduğunu bildirilmiştir (49,50). Ancak bu hasta oranının yani sessiz metastaz oranının % 10'u bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır (17).

Çalışmamızda abdomen metastazının klinik bulgu olup olmamasına göre dağılımı değerlendirildiğinden, abdomen metastazlarının çoğunlukla klinik bulgu vermediği dikkati çekmiştir. Ancak metastaz olmadığında da bazı olgularda klinik klinik bulgu saptanabilmektedir. Bu durum her iki çalışma grubundaki hastalar için de aynı olarak bulundu. Yine aynı özellik kemik metastazı için de değerlendirildiğinde geçerli görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada klinik değerlendirmenin abdomen metastazını belirlemede duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 56, PKD % 31 ve NKD % 95 olarak saptanmış (103). Diğer bir çalışmada ise klinik ve laboratuvar faktörlerinin abdomen

metastazını belirlemede duyarlılığı % 95.9, özgülüğü % 7.1, PKD % 13.3, NKD % 92.1, sessiz metastaz oranı ise % 4.1 olarak saptanmıştır (17).

Bizim hasta grubumuzda toraks içi metastazı saptamada yakınma ve/veya bulguların duyarlılığı ve PKD’i yüksek olarak saptandı (Tablo 20). Abdomen ve kemik metastazında ise biraz farklı bir durum vardı. Bu sistem metastazlarının yakınma ve/veya bulgu vermesinde NKD nispeten daha yüksek bulundu (Tablo 20). Ancak bir bütün halinde baktığımızda klinik bulguların metastazı belirlemede NKD’i yeterince yüksek değildir. Aynı durum beyin metastazı için de geçerlidir. Bu nedenle bu sonuçlar bize metastaz taramasının klinik bulgu olsun yada olmasın bütün akciğer kanserli olgularda yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda klasik tarama yöntemi ile PET-BT tarama yönteminin sistemlere göre metastaz tespit etme üstünlükleri değerlendirildiğinde, abdomen metastazını yakalamada klasik tarama yöntemi PET-BT tarama yöntemine göre daha üstün olarak bulunmuştur. Toraks metastazı ve kemik metastazı için tarama yöntemleri arasında ise fark saptanmamıştır. Bu noktada bulgularımız literatür ile farklılık göstermektedir. Bu sonuca, daha önce de değindiğimiz gibi, PET-BT’nin yalnızca nükleer tıp uzmanlarınca yorumlanmasının yol açtığını düşünmekteyiz. Çünkü morfolojik raporun PET-BT raporu içinde yer alamaması, ister istemez yorumun sadece PET’e dayanmasına yol açmaktadır. Bu durumda da SUV değeri düşük olabilecek hücre tipine sahip tümör görünümleri, eğer özellikle de bu görüntüler küçük boyutta ise raporda metastaz vurgusu olarak yer alamayabilmektedir.

Çalışma sonunda edindiğimiz kanaat PET-BT gibi oldukça pahalı bir yöntemin hem nükleer tıp hem radyolog tarafından çekim ve okunma sırasında birlikte inceleme yapmaları ve rapor yazmalarının önemli olduğunu göstermektedir. Aksi durumda yaklaşık 5 misli fiyat farkının anlamı olmayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonunda edindiğimiz sonuç ve öneriler şöyledir;

1. Metastazla ilgili yakınma ve/veya bulgu olsun olmasın akciğer kanserli her hastanın tedavi kararı öncesi tüm sistemler yönünden evreleme amacı ile taranması gerekir.
2. Mevcut teknik gelişmelere koşut olarak klasik tarama yöntemi de PET-BT tarama yöntemi de metastaz açısından etkin bir değerlendirmeye imkan vermektedir.
3. Klasik tarama ve PET-BT tarama yöntemleri arasında sadece abdomen metastazı belirlemede klasik tarama yöntemi lehine bir fark olduğu gözlenmektedir.
4. PET-BT tetkikinin yukarıdaki nedenlerle Nükleer Tıp ve Radyoloji uzmanı tarafından aynı anda değerlendirilmesi ve rapor edilmesi daha uygun görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
2. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK: Epidemiology and Population Studies: SEER Series: Cancer statics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12: 20-37
3. Schottenfeld D, Searle JG: The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johson DH, Minna JD, Turrisi AT, editors. *Lung Cancer Principles and Practice*. Lippincott Williams&Wilkins. 3rd ed. Philadelphia;2005.p.3-24
4. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29-55
5. Janssen-Heijnen ML, Coeberg JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003; 41: 245-58
6. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink K, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *WHO Classification of Tumours*. Lyon :IARC Press; 2004. p.1-344.
7. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO, McLerran D, Feng Z, Fukuyama Y, Virmani AK, Zochbauer-Muller S, Tsukuda K, Sugio K, Shimizu N, Shimizu K, Lee H, Chen CY, Fong KM, Gilcrease M, Roth JA, Minna JD, Gazdar AF. Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non small cell lung cancer. *Int J Cancer*.2003; 103:153-60.
8. Zutic H. Bronchial carcinoma-an overview. *Med Arh*. 1999; 53: 27-31
9. Metintaş M: Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemleri, İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s. 1361-1383

10. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.*2007;2:706-714
11. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P;International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602.
12. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J;International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603-12.
13. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, Yokomise H; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:686-93.
14. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.

15. Ak G: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri :Tanı ve Evreleme. İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s.1397-1421
16. Lardinois D, Weder W,Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell-lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500-7
17. Metintas M, Ak G, Akcayir IA, Metintas S, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, Ozkan R. Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary? *Lung Cancer.* 2007;58:59-67
18. 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.
19. Ece T, Akciğer kanserine genel bakış. İç:Aydiner A, Can G editörler,Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım. İstanbul,İpomet Matbaacılık; 2010. s.1-6
20. Goksel T, Akkoçlu A; Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey,1994-1998. *Respiration.* 2002; 69: 207-10
21. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003; 123 :97-104.
22. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed).*1981; 282: 183-5
23. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, Peto J, Rosenstock L. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect .*1986;70:51-56.
24. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkulozu birlikteliği. *Solunum.* 2000; 2: 56-60.

25. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İç: Haydaroğlu A editör, Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir,Ege Üniversitesi Basımevi,;2000.15-34.
26. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1028-37
27. Metintaş S: Akciğer kanseri epidemiyolojisi. İç:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A,editör.Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s 1319-1337
28. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005; 117:294-9
29. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with non-small lung cancer. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 503-7
30. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians.Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest.* 2007; 132:314-323.
31. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132: 149-160
32. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, Kim SY, Ryu JS, Lee SY, Jeong ET, Lee SY, Yum HK, Lee CG, Kim WS, Zo JI, Kim H, Kim YW, Kim SK, Lee JC, Kim YC. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer.* 2009; 64:232-7
33. Kvale PA.Chronic cough due to lung tumors:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129:147-153

34. Alfred PM, Mitchell LM. Nonsmall cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman HA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editör. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division;1998. p.1759-1781
35. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005; 60: 1059-65
36. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editör. Lung Cancer Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2000. p.521-34.
37. Metintaş M. Plevra hastalıkları. İç: Metintaş M, editör. Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer. ASD Toraks Yayınları No:3, Eskişehir; 2004.s.725-778
38. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T (Editor). Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008;15.
39. Bilgin S, Yılmaz A, Ozdemir F, Akaya E, Karakurt Z, Poluman A. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology*. 2002; 7:57-61
40. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007;29:995-1002
41. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 633-43.
42. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 42: 27-37.

43. Kurt B.Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde klinik özellikler. İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010.s 1387-1396
44. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians.The noninvasive staging of non – small cell lung cancer, Chest .2003; 123:147-156.
45. Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. Thorac Surg Clin .2004; 14:95-112.
46. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, Oaks T, Harkness BA, Haponik EF. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. Chest .2000; 118: 1610-15
47. Fischer MB B, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer:a systematic, quantitative review.Lancet Oncol.2001;2: 659-66.
48. Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. Eur J Radiol. 2003;45: 49-59.
49. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax.1994;49:14-9
50. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 1995 ;152:225-30.
51. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, Poletini E, Di Biasi C, Gualdi GF, Ricci C. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 1992;6:238-41
52. Bollen EC, Goei R, van 't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. Ann Thorac Surg. 1994 ;58:158-62

53. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J.*1997;10:1547-51
54. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003; 348:2500-7.
55. Patel AM, Dunn WF,Trastek VF. Staging systems of lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:475-482.
56. Enön S, Tokat AO, Güngör A. The superiorities of invasive procedures in nodal staging of non-small cell lung cancers. *Tuberk Toraks.*2005;53:401-6.
57. Chin A Yi, MD , Kyung Soo Lee, MD, Byung-Tae Kim, MD , Joon Young Choi, MD , O. Jung Kwon, MD , Hojoong Kim, MD , Young Mog Shim, M.dand Myung Jin Chung, MD , Tissue Characterization of Solitary Pulmonary Nodule: Comparative Study Between Helical Dynamic CT and Integrated PET/CT. *J Nucl Med March.*2006; 47:443-450
58. Kayacan O,Beder S. Tanısal Bronkoskopi. İç: Özönel C,Üstün U,editör. Göğüs hastalıkları. Ankara, Poyraz Yayıncılık; 2009. s.167-169
59. Özlü T, Torasentez ve plevra biyopsisi. İç: Zamani A, Ardıç S,editör. Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı, Toraks kitapları. Sayı 7, Ankara, 2009; s.421-435
60. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE, Keenan RJ, Ferson PF.Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106: 554-8
61. Kılınç O. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). İç: Zamani A,Ardıç S,editör. Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı, Toraks kitapları, Sayı 7, Ankara, 2009; s.338-343
62. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3. 1973; 4:31-42

63. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* .1997;111:1710-7
64. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med*. 2002;23:103-21
65. Watine J. Further comments on ‘A practical prognostic index for inoperable nonsmall cell lung cancer: a clinical biologist’s point of view. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:581-583
66. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010;13:9-18.
67. Savaş İ. Akciğer kanseri ve moleküler genetik. İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s 1339-1345
68. Göksel T. Tedavi kararı ve prognoz. İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s:1423-1429
69. Çiledağ A, Numanoğlu N.Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. İç:Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s 1558-1564
70. Velicangil S. *Biyoistatistik kitabı*, İstanbul, Filiz kitapevi, 1984; s.21
71. Şenocak M. *Biyoistatistik kitabı*, İstanbul, 1997; s.34
72. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. İç: Haydaroğlu A, editör. *Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi*. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi;2000. s.121-37.
73. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, Harmanci E, Alatas F, Hillerdal G, Ozkan R, Kaya T. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* .2002;41:1-9

74. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124:511-9.
75. Sachelarie I, Kerr K, Ghesani M, Blum RH. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Oncology.*2005; 19: 481–90.
76. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung Cancer: a review of the current evidence. *Chest.*2003; 123:137-46.
77. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003; 42: 27-37.
78. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, Erelel M, Ece T, Mudun A. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med.* 2007; 32: 607-12.
79. Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, Xing L, Zhao D, Mu D, Sun X, Fang Y, Huang Y, Li W. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.*2008; 61: 35-43.
80. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax.*2007;62: 696-701
81. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology and clinical manifestations lung cancer. <http://www.uptodate.com/home/index.html>, Augustos 2009
82. Marom EM, McAdams HP, Erasmus FJ. Staging non-small celi lung cancer with whole-body PET. *Radiology .*1999; 212: 803-9.
83. Blum A, Walter F, Luding T, Zhu X, Roland J. Multislice CT: principles and new CT-scan applications. *J Radiol.*2000; 81: 1597-614

84. Dawson P, Less WR. Multi-slice technology in computed tomography. Clin Radiol. 2001; 56: 302-309
85. Atıkcın Ş, Pelit A, Bayız H, Başay N, Yılmaz Turay Ü. Metastazların tedavisi. İç: Akkoçlu A, Öztürk C, editör. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999; 146-50.
86. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Akkoçlu A, Savaş İ, editör. Toraks Dergisi 2006;7 : 26-9.
87. Salvatirra A, Baamande C, Lamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest .1990; 97: 1052-1058.
88. Alpar S, Uçar N, Turgut A, Kıratlı T, Dursun BA, Kurt B. Akciğer kanseri hastalarda uzak metastaz ile organa özgül semptomların ilişkisi. Tüberküloz ve Toraks. 2004;52:14-8.
89. Merrick MV, Merrick JM. Bone scintigraphy in lung cancer: A reappraisal. Br J Radiol. 1986;59:1185-94
90. Hetzel M, Hetzel J, Aslandemir C, Nussle K, Schirrmeister H. Reliability of symptoms to determine use of bone scans to identify bone metastases in lung cancer: prospective study. BMJ.2004;328:1051-2
91. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, Shelton DK Jr, Jackson DE Jr. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. Chest.1986; 89: 270-5
92. Erturan S, Yaman M, Aydın G, Uzel I, Musellim B, Kaynak K. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with nonsmall cell lung cancer. Chest. 2005;127:449-54
93. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M, Erginel S, Harmancı E, Erdinç P, Ülgey N, Alataş F. Bronş kanserli olgularda akciğer dışı metastaz ile metastazla ilgili semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ilişkisi. Solunum Hastalıkları.1994; 3:327-337.

94. Yılmaz U, Utkaner G, Kopcuoğlu R, Kalenci D. Bronş kanserinin başlangıç evrelemede kemik sintigrafisi (klinik değerlendirme ile ilişkisi). *Tüberküloz ve Toraks*.1997;45:1-6.
95. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*.1991;12:293-300
96. Shahidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastases in non-small cell lung cancer. *Chest*. 1996;109:271-6
97. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest*. 1999;115:714-9
98. Tigin C, Kıyık M, Cıkrıkçıoğlu S, et al. The role of computed tomography in the detection of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Medical bulletin of Heybeliada*. 2003; 9:16-8.
99. Tarver RD, Richmond BD, Klatte EC. Cerebral metastases from lung carcinoma: Neurological and CT correlation. Work in progress. *Radiology*.1984;153:689-92
100. Mintz BJ, Tuhim S, Alexander S, Yang WC, Shanzer S. Intracranial metastases in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* .1984;86:850-3
101. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest*. 1994;106:1025-9
102. Özgül A, Uysal A, Kadakal F, Altıparlak B, Cinemre H, Yılmaz V. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* .2006;54:229-234
103. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of

non-small cell lung cancer. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest .2007;132: 178-201