T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN TANI, PROGNOZ VE TEDAVİDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA DİNDAR ÇELİK

OCAK 2020

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN TANI, PROGNOZ VE TEDAVİDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA DİNDAR ÇELİK

DANIŞMAN

DOÇ. DR. CEYHUN VARIM

OCAK 2020

BEYAN

Bu araştırmaya T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.02.2016 tarih ve 71522473/050.01.04/19 karar sayılı etik kurul onayı alınarak başlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20.01.2020
Fatma DİNDAR ÇELİK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Ceyhun Varım' a

Yine çalışmamda istatistiksel analiz ve sonuç yorumlama aşamasında bana yardımda bulunarak yol gösteren, tezimin yazım aşamasında da engin bilgilerinden faydalandığım hocam D.Ö.G Taner Demirci'ye,

Bölüme ilk başladığım günden bu yana eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Tamer, Prof. Dr. Savaş Sipahi, Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan, Prof Dr. Aydın Şeref Köksal, Prof. Dr Hakan Cinemre' ye ve ihtisasım boyunca eğitim sürecime katkısı olan tüm değerli hocalarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi varlıklarından güç aldığım, her zaman yanımda olan çok sevdiğim annem, babam ve kardeşime,

Ve son olarak kızımız Işıl ile birlikte bana hep çalışma gücü veren, sevgili eşim
Enes Çelik' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN……iii
TEŞEKKÜR……iv
İÇİNDEKİLER……v
KISALTMA VE SİMGELER……viii
ŞEKİLLER……x
TABLOLAR……xi
ÖZET……xii
SUMMARY……xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ……1
2. GENEL BİLGİLER……2
2.1.AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOPATOLOLİK SINIFLANDIRMA….2
2.1.1. Adenokarsinom……4
2.1.2. Adenoskuamoz Karsinom……4
2.1.3. Skuamoz Hücreli Karsinom……5
2.1.4. Büyük Hücreli Karsinom……5
2.1.5. Sarkomatoid Karsinom……5
2.1.6. Nöroendokrin Karsinom……6
2.1.7. Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (DİPNEHH)……6
2.2.EPİDEMİYOLOJİ……6
2.3.ETİYOLOJİ……8
2.4.AKCİĞER KANSERİ SEMPTOMATOLOJİSİ……11
2.4.1. Kanserin İntratorasik Etkileri……12
2.4.2. Akciğer Kanserinin Toraks Dışı Metastazlarına Bağlı Semptomlar...13
2.4.3. Akciğer Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar……15
2.5.AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME……17
2.5.1. T Evrelemesi……17
2.5.2. N Evrelemesi……19

2.5.3. M Evrelemesi……..……19
2.6.AKCİĞER KANSERİNDE TARAMA YÖNTEMLERİ…….22
2.7.AKCİĞER KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ…….23
2.7.1. Non İnvaziv Tanı Yöntemleri…….……23
2.7.1.1.Akciğer grafisi…….……24
2.7.1.2.Bilgisayarlı tomografi……..……...……24
2.7.1.3.Manyetik rezonans görüntüleme ……26
2.7.1.4.Pozitron emisyon tomogrofi……27
2.7.1.5.Ultrason……...……28
2.7.2. Minimal İnvaziv Tanı Yöntemleri……..……28
2.7.2.1.Bronkoskopi……28
2.7.2.2.Endobronşial ultrasonografi……29
2.7.2.3.Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi……29
2.7.3. Cerrahi Tanı Yöntemleri…….……29
2.7.3.1.Servikal mediastinoskopi……29
2.7.3.2.Video yardımlı torasik cerrahi……30
2.7.3.3.Torakotomi……...…30
2.7.4. Metastazdan Biyopsi ile Örnek Alımı…….……30
2.7.5. Moleküler Tanı Yöntemleri……30
2.8. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ VE PROGNOZ……...……32
2.8.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi ve Prognoz…….……32
2.8.1.1. Evre 1 ve 2 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi……32
2.8.1.2. Evre 3 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi……33
2.8.1.2.1. Rezeksyona uygun evre 3 hastalık……..…33
2.8.1.2.2. Rezeksiyona uygun olmayan evre 3 hastalık……..……33
2.8.1.3. Evre 4 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi……34
2.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi……..…35
3.GEREÇ VE YÖNTEM……36
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ……..…..…37
4.BULGULAR……38
5.TARTIŞMA…….……44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER…….……50

KAYNAKLAR
EK 1. ÖZGEÇMİŞ
EK 2. ETİK KURUL ONAYI

KISALTMA VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
ADH: Antidiüretik Hormon
ALK: Anaplastic Lenfoma Kinaz
ATS: Amerikan Göğüs Derneği
BAL:Bronkoalveoler Lavaj
BHK: Büyük Hücreli Kanser
BT: Bilgisyarlı Tomografi
COP-LMR: LMR Ve Platelet Sayısı Kombinasyonunun
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DİPNEHH: Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi
EBUS: Endobronşiyal Ultarsonografi
ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR: Epidermal Growth Factor Reseptörü
EUS: Endoskopik Ultrason
FDG: Florodeoksiglükoz
FFOB: Fleksibl Fiber Optik Bronkoskopi
FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon
HR: Hazard Oranı
IASCL: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
İAH: İntersitiyel Akciğer Hastalıkları
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KİAB: Kemik İliği Aspirasyon Biyopsisi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT: Kemoterapi
KRT: Kemoradyoterapi
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LMR: lenfosit/monosit oranı

MLR: monosit/lenfosit oranı

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NLST: Ulusal Akciğer Tarama Çalışması

OS: Genel Sağkalım

PAH: Polycyclic Aromatic Hydrocarbon

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RT-PCR: Reverse Transkriptaz PCR

PD-L1: Programlanmış Ölüm Ligandı-1

PD-R1: Programlanmış Ölüm Reseptörü-1

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı

PDEGF: Plateletten Üretilmiş Endoteliyal Büyüme Faktörü

RT: Radyoterapi

SPN: Soliter Pulmoner Nodül

SRT: Stereotaktik Radyoterapi

SSc: Sistemik Skleroz

SUV: Standardize Uptake Değeri

TAN: Tümör İlişkili Nötrofiller

TAM: Tümör İlişkili Makrofajlar

Tis: İn Situ Adenokarsinom

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TTİAB: TransTorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

USG: Ultrasonografi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VATS: Video Yardımlı Thorasik Cerrahi

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1. İnflamatuar hemogram parametrelerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılmasının grafikle yorumlanması

TABLOLAR

Tablo 1. DSÖ-2015 İnvaziv Malign Epiteliyel Akciğer Kanseri Sınıflaması
Tablo 2.Akciğer kanserinde başlıca semptom ve bulgular
Tablo 3. Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Akciğer Dışı Metastazları ve Sıklıkları
Tablo 4. Akciğer Kanserine Eşlik Eden Paraneoplastik Sendromlar
Tablo 5. TNM 8'e göre T evrelemesi
Tablo 6. TNM 8'e göre N evrelemesi
Tablo 7. TNM 8'e göre M evrelemesi
Tablo 8. TNM 8'e göre Evreleme
Tablo 9. ECOG performans skalası
Tablo 10. Genel ve klinik özelliklerin kısa özeti ifade edilmiştir
Tablo 11. Klinik prezantasyon şekli ve sıklıkları ifade edilmiştir.
Tablo 12. Tümör lokalizasyonuna göre dağılım gösterilmiştir.
Tablo 13. Histolojik tiplerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılması.
Tablo 14. İnflamatuar hemogram parametrelerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılması.
Tablo 15. İnflamatuar hemogram parametrelerinin mortalite üzerine olan etkileri
Tablo 16. İnflamatuar hemogram parametrelerinin korelasyon analizi

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akciğer kanseri dünya genelinde yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sebep olan hastalıklardandır. Cerrahi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilere rağmen beş yıllık sağ kalım oranları düşüktür. Tanı anında evrelemenin yapılarak uygun tedavinin seçilmesi ve uygulanması prognozu iyileştirebilen temel faktörlerdendir. Hastalığın prognozunun tedavi rejimi ve süresini etkilemesi sebebi ile prognozu ön gören yeni belirteç ihtiyacı söz konusu olmuştur. Sistemik inflamatuar cevabın kanser etiyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Sistemik inflamatuar dengede meydana gelen bozulmanın onkolojik süreci hızlandırabileceği ve prognozu kötüleştirebileceği düşünülmekte olup çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve platelet/lenfosit oranının (PLR) sağ kalım ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız için öncelikle Sakarya Üniverersitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Onkoloji Kliniği tarafından Ocak 2016 -Haziran 2019 tarihleri arasında takip edilen ve akciğer kanseri tanısı olan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Patolojik tanısı kesinleşmiş olguların tanı anında yapılan hemogramlarında mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, mutlak monosit ve trombosit değerleri kayıt edilerek nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit/nötrofil oranı (PLR) hesaplandı. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalar incelenerek belirlenmiş olan eşik değer (cut-off) NLR için 5,28 LMR için 2,07 ve PLR için 150 olarak alındı. Elde edilen değerler sağ kalım açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda 309 akciğer kanseri tanılı olgudan 209'u (%90,3) erkek ve 30'u (%9,7) kadındır. Yaş ortalaması 63,9±9,6 (yaş aralığı: 30-89)'dir. Sigara kullanma oranı %93,2 (n: 288) olarak gözlenmiştir. Tanı sırasında olguların %7,8'i evre-1 (n: 24), %12,6'sı evre-2 (n: 39), %36,9'u evre-3 (n: 114) ve %42,7'si evre-4 (n:

132) olarak saptanmıştır. En sık gözlenen histolojik tip %38,8 (n: 120) ile adeno karsinom olup bunu %32,4 (n: 100) ile yassı hücreli karsinom izlemektedir. Tüm sağkalım ortanca süresi 13 ay olup en yüksek ortanca sağ kalım 17 ay ile adeno karsinomlu olgularda gözlenirken en düşük 5'er ay ile patolojisi kategorize edilemeyen ve karsinoid tümörlü hastalarda izlenmiştir ($p<0,05$). NLR düzeyi 5,28 ve üzerinde olan olgularda sağkalım daha kısa iken LMR düzeyi 2,07 ve üzerinde olan olgularda daha uzun saptanmıştır (her iki durum için $p<0,05$). PLR düzeyine göre yapılan sağkalım analizinde istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

SONUÇ: Yüksek NLR ve düşük LMR değerlerinin kısa sağ kalım ile ilişkili bulunmuş olup, PLR değerinin genel sağ kalıma etkisi olmadığını saptanmıştır. NLR ve LMR için belirtilen eşik değerlerin kullanımı akciğer kanseri tanılı olgularda prognozu ön görme açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. NLR, LMR ve PLR'nin sağ kalım ve mortalite üzerine etklilerini aydınlatacak daha kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, platelet/lenfosit oranı, sağ kalım

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF HEMOGRAM PARAMETERS FOR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG CANCER

INTRODUCTION AND AIM: Lung cancer is one of the disease that cause high rate of mobidity and mortality worldwide. Despite surgery, chemotherapy and targeted therapies, five-year survival rates are low. Staging at the time of diagnosis and choosing appropriate treatment is one of the main factors that can improve prognosis. Prognosis of the disease affects the treatment regimen and duration so there is a need for a new predictor of prognosis. Studies shows that systemic inflammatory response has an important role in the etiopathogenesis of cancer. It is thought that the deterioration in systemic inflammatory balance may accelerate the oncologic process and worsen the prognosis. We aimed to investigate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) with survival and mortality.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study was conducted between January 2016 and June 2019 at Sakarya University Training and Research Hospital after obtaining the approval of the ethics. The patients who has diagnosed lung cancer and followed by the Oncology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital were included in the study. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), thrombocyte/neutrophil ratio (PLR) were calculated by recording of absolute neutrophil, absolute lymphocyte, absolute monocyte and platelet values from the complete blood count at the time of diagnosis. The cut-off values were determined as 5.28 for NLR, 2.07 for LMR and 150 for PLR. These values were compared with overall survival of patients.

RESULTS: Total of 309 patinents, 209 (%90,3) male and 30 (%9,7) female were included the study. The mean age was 63,9±9,6 (age range: 30-89). Smoking rate was

%93,2 (n: 288). At the time of diagnosis, 7.8% of the cases were stage-1 (n: 24), 12.6% were stage-2 (n: 39), 36.9% were stage-3 (n: 114) and 42% were stage-4 (n: 132). The most common histological type was adeno carcinoma with 38.8% (n: 120) followed by squamous cell carcinoma with 32.4% (n: 100). The median survival time was 13 months and the highest median survival was observed in patients with adeno carcinoma with 17 months, and the lowest rate was observed in patients with carcinoid tumors and the tumors whose pathology could not be categorized with 5 months ($p < 0.05$). Overall survival is shorter in patients with high NLR levels and longer in patients with high LMR levels ($p < 0.05$ for both). No statistically significant relationship was found in survival analysis with PLR level.

CONCLUSION: High NLR and low LMR values were associated with short overall survival but not with PLR not. The cut off values specified for NLR and LMR may be beneficial to predict prognosis in patients with lung cancer. Further comprehensive prospective studies are needed to elucidate the effects of NLR, LMR and PLR on survival and mortality.

Keywords: Lung cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada ölüme yol açan kanserler arasında erkeklerde birinci sırada iken, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. 2012 yılında dünya genelinde akciğer kanseri gelişen 1,8 milyon yeni olgu bildirilmiş ve yaklaşık 1,6 milyon hasta akciğer kanseri sebebi ile ölmüştür (Mao *et al.*, 2016).Sigara akciğer kanserinin majör bir risk faktörüdür, sigaranın bırakılması akciğer kanserini gelişimini engelleyecek ilk adımdır. Sigaranın bırakılması ile kanser riski azalmakta olup ömür boyu akciğer kanseri riski hiç içmeyenlere göre daha fazladır (Bunn, 2012).

Akciğer kanseri diğer adıyla bronkojenik karsinom hava yollarından ya da pulmoner parankimden köken alan kanserleri ifade eder. Küçük hücreli kanser (KHAK) ve küçük hücre dışı kanserler (KHDAK) %95'ini oluşturur. Bu ayırım evreleme, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Yüzde 5'ini de akciğerin diğer hücre tiplerinden köken alan kanserleri oluşturmaktadır (Jacobsen *et al.*, 2017).

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %90'ının tanı anında semptomu bulunmaktadır. Fakat hastalığa özgü semptomunun olmaması ve semptomatik hale geldiğinde hastalığın ileri evrede olması sebebi ile tanı sonrası başlanan tedavilere rağmen beş yıllık sağ kalım oranları düşük olmaktadır.

Kanser gelişiminin ve progresyonunun temelini inflamasyon oluşturur. Yapılan bazı çalışmalarda inflamatuar belirteçlerin kanserin progresyonu ve sağ kalımı belirlemede rolü gösterilmiştir. Tam kan sayımı klinik başvuruda yapılan en sık tetkiklerdendir. Nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları inflamatuar süreçlerde değişiklik göstermektedir. Periferal kandan alınan örneklerde çalışılan hemogramda nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) hastalığın prognozu ve tedaviye cevabı ile ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda

gösterilmiştir(Zhou *et al.,* 2017). Artmış sistemik inflamasyonun halsizlik, kanser kaşeksisi ve kanser progresyonu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonun anti-kanser ilaçlara yanıtı azalttığı, tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı, anjiyogenez ve metastaza neden olduğu ve bu nedenle kötü prognozla ilişkili olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur(Łochowski *et al.,* 2019).

Bu retrospektif çalışmamızın amacı akciğer kanseri tanısı alan olgularda, tanı anında çalışılan hemogram parametrelerinin serum nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı düzeylerinin patolojik tanı ve hastalığın evresi ile ilişkisini, genel sağ kalım (OS), tedaviye yanıtı belirlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOPATOLOLİK SINIFLANDIRMA

Akciğer kanserini histopatolojik olarak sınıflamak hastalığın prognozunu tahmin etme ve tedavi seçimi için önemlidir. Akciğer kanserlerinin %90-95'ini karsinomlar oluşturmaktadır. Bronşial karsinoidler %5 oranındadır ve %2-5'i mezenkimal tümörler ve diğer tümörler tarafından oluşur. 2004 akciğer kanseri histopatolojik sınıflamasını, 2011 yılında Amerikan Göğüs Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği ve Uluslararası Akciğer Çalıştayı(İASLC)' nın toplantısında aldığı kararlar ile güncellenmiştir. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından histopatolojik sınıflama kanserin ışık mikroskobu immünohistokimyasal karakterine göre geniş bir içerikle yeniden yayınlanmıştır (Tablo 1). Akciğer kanseri olguları sıklıkla ileri evrede tanı aldığı ve cerrahi tedavinin uygun olmadığı göz önünde bulundurulursa yeni yapılan geniş içerikli sınıflama hastalığı tanımlarken uygun terminolojinin kullanılmasına ve tedavi seçimi açısından standart kriterler sağlanmasına yardımcı olur.

Tablo 1: DSÖ-2015 İnvaziv Malign Epiteliyel Akciğer Kanseri Sınıflaması

A. ADENOKARSİNOM

- Preinvaziv glandular proliferasyonlar
  - ❖ Atipik adenomatöz hiperpilazi
  - ❖ Adenokarsinoma insitu (AIS)
- İnvaziv adenokarsinom altgrupları
  - ❖ Minimal invaziv
  - ❖ Lepidik
  - ❖ Asiner
  - ❖ Papiller
  - ❖ Mikropapiller
  - ❖ Solid
  - ❖ İnvaziv musinöz
  - ❖ Kolloid
  - ❖ Fetal
  - ❖ Enterik
  - ❖ Mühür yüzük ya da berrak hücreli

B. ADENOSKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOM

C. SKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOM

- ❖ Keratinize
- ❖ Non-keratinize
- ❖ Bazaloid

D. BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM

E. SARKOMATOİD KARSİNOM

- ❖ Pleomorfik karsinom
- ❖ İğsi hücreli karsinom
- ❖ Dev hücreli karsinom
- ❖ Karsinosarkom
- ❖ Pulmoner blastom

F. NÖROENDOKRİN KARSİNOM

- ❖ Küçük hücreli karsinom

- ❖ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- ❖ Karsinoid (Tipik ve Atipik)

G. DİFFÜZ İDİYOPATİK PULMONER NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ

2.1.1. Adenokarsinom

Akciğer kanserlerinin neredeyse %50 sini adenokarsinom oluşturur. Artan insidansının 1960'larda düşük katran filtreli sigaraların piyasa girmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kanser dokusundan alınan örnekler tanıda kullanılabildiği gibi ayrıca ileri evre adeno kanserlerde ve diğer küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde hedefe yönelik tadeviler için sürücü mutasyonları (epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR] ve anaplastik lenfoma kinaz [ALK]) test etmek için de kullanılır(Travis *et al.*, 2015a).

Histolojik tanı koyabilmek için neoplastik bez oluşumu, pnömosit belirteç ekspresyonu (TTF-1/ napsin) ya da intrastoplazmik müsin oluşumu gibi kanıtlara ihtiyaç vardır. Oluşan neoplastik bezlerin miktarına yapısına, musin salgılaması ya da pnomosit belirteci bulundurması göre Tablo 1'de yer alan alt tiplere ayrılırlar(Kish *et al.*, 1989). Kribriform, mikropapiller ve solid alt tiplerin prognozu diğerlerine göre daha kötüdür(Kadota *et al.*, 2014).

2.1.2. Adenoskuamoz Karsinom

Malign bez yapıları ve skuamoz bileşenden oluşur. Bronkojenik kanserler içinde sıklığı %0,4 ile %4 arasında değişir. Daha nadir görülen bir kanser tipidir. Adenokanser ve skumaoz kansere göre daha kötü prognozu vardır(Filosso *et al.*, 2011).

2.1.3. Skuamoz Hücreli Karsinom

Skuamoz hücreli kanser diyebilmek için kanser hücreleri tarafından keratin üretilmesi ya da immünohistokimyasal olarak skumaoz hücrelere uygun belirteç (p40, p63, CK5 ya da CK5/6) ekspresyonunun gözlemlenmesi gereklidir. Keratin üretimine göre keratinize ve non-keratinize alt tiplere ayrılır. %50 'den fazla bazaloid hücre içeren alt tip ise bazaloid karsinomdur(Kish *et al.*, 1989).

Skuamoz karsinomun %60-80'i proksimal trakeobronşial ağaçtan köken alır ve genellikle yaygın santral nekroz sonrası kavitasyon ile prezente olur. İyi diferansiye skuamoz karsinomun ekzofitik endobronşiyel papiller lezyon olarak görülen varyantı iyi prognozludur ve 5 yıllık sağ kalımı %60 civarındadır(Dulmet-Brender, Jaubert and Huchon, 1986).

2.1.4. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli akciğer kanseri hücreleri glandular, nöroendokrin ya da squamoz farklılaşma göstermemiş hücrelerdir. Genellikle periferal yerleşim gösterir. Büyük hücreli kanser (BHK) dışlama tanısı olduğu için yeterli olmayan biyopsi örnekleri ile tanı konulmamalıdır(Travis *et al.*, 2015b).

2.1.5. Sarkomatoid Karsinom

Küçük hücre dışı akciğer kanseri olguları dışında kalan geniş bir grubu kapsar. Sarkomatoid Karsinom akciğer kanserinin kötü prognozlu bir alt tipidir. Sarkom benzeri bölümler ya da gerçek sarkomdan oluşabilir. DSÖ'nün 2015'te yaptığı yeni klasifikasyonda sarkomatoid karsinom için belirgin bir değişiklik yoktur. Pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom alt tipleri vardır(Travis *et al.*, 2015a).

2.1.6. Nöroendokrin Karsinom

Nöroendokrin özellik gösteren hücrelerden oluşan akciğer kanseri çeşididir. Dört alt tipi vardır. Bunlar büyük hücreli nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom tipik ve atipik karsinoidlerdir. Mitoz oranının fazla olmasından dolayı küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin hücreli karsinom agresiv seyreder(Travis *et al.*, 2015a).

2.1.7. Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (DİPNEHH)

DİPNEHH hücreleri yuvarlak, oval ya da iğsi şekilli hücrelerden oluşur. Solunum yollarının mukozası ile sınırlı, lokal "tümörletler" oluşturan pulmoner nöroendokrin hücrelerinin çoğalmasıdır. Tümörletlerin düzensiz infiltrarif sınırları ve fibrotik stroması bulunur. Hava yollarına 5 mm den az bir çap ile ilişki kurarlar(*Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging - UpToDate*)

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Toplumun yaşlanması, günlük fiziksel aktivitede azalma, beslenme düzeninin ve içeriğinin bozulması, stres, sigara ve bunun gibi birçok neden sebebi ile kanser sıklığı artmaktadır. 2008 de dünyada 12,7 milyon yeni kanser tanısı alan vaka ve 7,6 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Aynı yıl erkeklerde en sık görülen ve ölüme en çok sebebiyet veren kanser akciğer kanseridir. Kadınlarda ise dördüncü en sık görülen kanser tipi akciğer kanseri iken ölüme sebebiyet veren kanserler içinde akciğer kanseri ikinci sırada yer almaktadır. 2008 yılında akciğer kanseri 1,6 milyon (%13) olguda tanı almış ve 1,2 milyon (%18) kişinin ölümüne yol açmıştır(Jemal *et al.*, 2011). 2012 yılında 1,8 milyon akciğer kanseri olgusu tespit edilmiş olup tüm kanserler içinde oranı %12,9 u oluşturmuştur. 1,59 milyon ölüm (%19,4) aynı yıl akciğer kanseri sebebi ile gerçekleşmiştir(Mao *et al.*, 2016) Bu rakamlara bakacak olursak vaka sayısı her yıl artmakla birlikte tüm kanserler arasında akciğer kanseri oranı değişmemektedir.

Türkiye kanser haritası incelendiğinde her yıl yaklaşık 150.000 yeni kanser olgusu teşhis edilmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser tipi dünya ile benzer olup akciğer kanseridir. Kadınlarda en sık meme kanseri görülmektedir. Bölgelerimiz ve şehirlerimiz arasında kanser sıklığı arasında belirgin bir fark söz konusu değildir. Kansere bağlı ölümlerin tüm ölümlere oranı incelendiğinde Türkiye'de ikinci sırada olduğu dikkati çekmektedir(*Dünya ve Türkiye'de Kanser 02.04.2012*).

Akciğer kanseri prevalansı dünyada ülkelere ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Bunun sebebi genel olarak sigara kullanımının yaygınlığı ve sigaraya olan diplomatik tutum ile alakalıdır. Sigara akciğer kanserinin %80'inden sorumludur. Kadınlarda bu aran %50 civarındadır. Bunun sebebinin kadınların sigaraya erkeklerden birkaç dekat sonra başlaması olduğu düşünülüyor. Tütün ve tütün ürünlerinin reklamının ve topluma açık yerlerde tütün kullanımının yasaklanması, sigara fiyatlarının arttırılması gibi uygulamalarla akciğer kanseri sıklığının ve yaygınlığının azaltılabileceği düşünülmektedir(Jemal *et al.*, 2011).

Son birkaç dekat içinde akciğer adenokarsinomu insidansı, squamoz kanser insidansına göre daha hızlı artmıştır(Stellman *et al.,* 1997). DSÖ'nün istatistiklerine göre 2004'ten beri akciğer adenokarsinomu dünyada en sık tanı koyulan histolojik tip haline gelmiştir(Mao *et al.,* 2016). Bunun sebebinin sigara içiminin tarihsel deseni ve modern sigara filtrelerinin kullanımı olduğu düşünülmektedir(Stellman *et al.,* 1997).

Akciğer kanserinde beş yıllık sağ kalım yeni geliştirilen tanısal ve genetik teknolojilere, yeni cerrahi tekniklere ve hedefe yönelik tedavilere rağmen hala düşük seyretmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bu oran %17,4'tür. Tanı anında ileri evrede olmaları, olguların yalnızca %15'inin erken evrede saptanması kötü prognozun sebebi olarak görülmektedir. Yüksek riskli populasyonu taramak için geliştirilecek tanı yöntemlerinin prognozu iyileştireceği düşünülmektedir (Mao *et al.*, 2016).

2.3. ETİYOLOJİ

Gelişmiş olan ülkelerde sigara kullanımı akciğer kanserinin majör sebebidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanımına hava kirliliği gibi diğer etkenler de eşlik eder. Ülkelere göre akciğer kanseri sıklığı değişmekte ve bu değişimin temelinde sigara kullanımının yaygınlığı bulunmaktadır. Cinsiyetler arası fark da sigara kullanımı ile ilişkilidir(Jemal *et al.,* 2011).

Sigara kullanımı ya da sigara dumanına maruziyetin akciğer kanserine sebep olabileceği ilk defa 1912'de tanımlanmıştır. Birçok epidemiyolojik çalışma bu fikrin geçerliliğini saptamak için tasarlanmış ve akciğer kanseri ile sigaranın kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. Sigara içme oranlarının kadınlarda artması ve bu artışın akciğer kanseri insidansının artışı ile paralellik göstermesi akciğer kanserinin sigara ile ilişkisini bir kez daha kanıtlamıştır. Ömrü boyunca hiç sigara içmeyenler ile sigara içenler karşılaştırıldığında akciğer kanseri riski sigara içenlerde 10 ile 30 kat arasında daha fazladır. İçilen sigara adedi arttıkça kanser olma riski artmaktadır(Samet, 1992).

Sigara ile ilgili kanseri arttıran diğer nedenler ise sigara içmeye başlama yaşı, sigaranın katran ve nikotin miktarı, filtrelenmemiş sigara kullanımı ve inhale edilen sigara dumanının miktarıdır(Harris *et al.,* 2004).

Sigaranın bırakılması ile kanser riski %20-90 arasında azalmaktadır. Vaka-kontrol çalışmalarında sigaranın bırakılması itibari ile 15 yıldan fazla süre geçenlerde kanser oranının, sigaraya devam edenlere göre %80-90 azaldığı gösterilmiştir. Fakat risk hiç sigara içmeyenlere göre hala fazladır(Peto *et al.,* 2000). Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda da sigaranın bırakılması ile hastalığın progresyonunun, tedavi sonrası rekürrensin, sekonder malignite gelişiminin azaldığı ve hayat kalitesinin arttığı yapılan meta-analizler ile gösterilmiştir(Parsons *et al.,* 2010). Günde 15'ten fazla sigara içenlerin takibe alındığı 19712 kişiden oluşan gözlemsel bir çalışmada sigara sayısının %50 ve üzerinde azaltmanın akciğer kanseri riskinde %27 azalttığı saptanmıştır(Dela Cruz, Tanoue and Matthay, 2011) .

Sigara dumanına maruziyetin kanser ile ilişkisi sigara içimi kadar yakın olmasa da, dumana maruziyetin erken yaşlarda başlaması ve maruz kalma süresinin daha uzun olması sebebi ile maruz kalınan doz ile ilişkili olarak akciğer kanseri riskinin arttığı saptanmıştır(Parsons *et al.*, 2010). Puro ve pipo içimi akciğer kanseri gelişim riskini arttırmakta olup kokain, marihunna ve elektronik sigaralara dair, beraberinde ya da öncesinde sigara kullanımı olabileceği için net bir veri elde edilememiştir(Parsons *et al.*, 2010).

Sigara içenlerde yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanseri ön plana çıkarken sigara içmeyenlerde adenokarsinom akciğer kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturur.

Sigara dumanında 4000'den fazla içerik bulunur. Bunların yaklaşık 60 tanesi karsinojendir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozaminler, benzen, vinil klorid, arsenik ve kormiyum bunlardan bazılarıdır.PAH ve N-nitrozamin karsinojenik olmadan önce metabolik aktivasyona ihtiyaç duyar. Bu maddelerin metabolik detoksifikasyonu mümkün olup kanser riski aktivasyon ve detoksifikasyon dengesinin bozulması ile oluşur. Radon gibi radyoaktif maddelerde ve onun ayrışma ürünleri bizmut ve polonyum sigaranın içinde bulunur(Dela Cruz, Tanoue and Matthay, 2011).

Beslenme şekli kanserlerin yaklaşık %30'undan sorumludur. A, C, E vitaminleri gibi antioksidanların vücutta düşük konsantrasyonlarda bulunması akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Hollanda da yapılan büyük bir kohort çalışmasında meyve ve sebzeden zengin beslenmenin uzun süredir sigara içenlerde akciğer kanseri gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada sebze ve meyvenin türünden bahsedilmemiştir. İzotiyosinayat açısından zengin brokoli ve lahananın akciğer kanserine karşı korucuyu etkisi vardır. Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağların akciğer kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Akciğer kanseri üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülen diğer gıdalar içerisinde nitrosodimetilaminler ve nitritleri ihtiva eden salam ve tuzlanmış ve tütsülenmiş et ürünleridir(Dela Cruz, Tanoue and Matthay, 2011).

Eter, radon gazı ve katrana maruz kalınabilen iş yerlerinde çalışanlarda akciğer kanseri sıklığı artmıştır. Arsenik, krom ve nikelin mesleki maruziyeti de akciğer kanserine sebep olabilir. Dizel arabaların egzoz gazının kanser ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Fakat sigara kullanımı ile ilgili yetersiz kontrol sebebi ile bu çalışmalardan alınabilecek çıkarımlar sınırlıdır. Yapılan bir meta analizde silika tozunun akciğer kanserini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir. Asbest iyi bilinen bir mesleki karsinojen olmasına rağmen kronik inflamasyona bağlı ya da direk asbest liflerinin etkisi ile karsinojen olarak davrandığı tam aydınlatılamamıştır. Retrospektiv bir kohort çalışmasında asbeste maruz kalınan bir iş yerinde çalışan işçilerde akciğer kanseri 10 kat artmış olarak saptanmıştır.Akciğer kanseri olgularının %9ile %15'i mesleki karsinojen maruziyetinden sorumlu tutulmaktadır(Alberg, Ford and Samet, 2007). Asbest doğada bulunan bir element olması sebebi ile çevresel maruziyet de söz konusudur.

Hava kirliliği gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda bulunan sülfür dioksit, şüpheli partiküller ve duman bu ülkelerin büyük şehirlerindeki hava kirliliğinin sebebidir. Kentsel ve kırsal yaşamı karşılaştıran bir çalışmada kentsel yaşam faktöründe %10 ile %40 arasında artan akciğer kanserine bağlı ölüm saptanmıştır. Bir vaka-kontrol çalışmasında 21 ile 30 yıl arası 29,3µg/m3 nitrik okside (trafiğe bağlı hava kirliliği ölçümü) maruziyet akciğer kanserini 1,4 kat arttırdığı gösterilmiştir(Dela Cruz, Tanoue and Matthay, 2011).

Akciğer kanseri aile öyküsüne sahip plan bireylerde kanser sıklığının fazla olması genetik incelemelerin gerekliliğini göstermektedir. Geçirilmiş akciğer enfeksiyonları sebebi ile gelişen skar dokusunda kanser gelişimi görülebilmektedir. Daha önce geçirilmiş genellikle tüberküloz hastalığına ait skar alanında gelişen kanser olgularına rastlanmaktadır. Bunların çoğu adenokanser tipindedir. Kronik obstrüktiv akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğerin pnömokonyozları gibi fibrotik hastalıklarında da kanser sıklığı artmış olarak saptanmıştır. KOAH ya da bozulmuş akciğer fonksiyonunun sigara ile direk ilişkisi vardır. Sigara KOAH ve akciğer kanserinin sebep olan ortak ajandır.

Pnömokonyozlar içinde sistemik skleroz (SSc) ve intersitiyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğer kanseri ile ilişkisi en yüksek olan hastalıklardır. SSc' de kanser gelişimindeki mekanizmanın inflamasyon ve fibrozisin indüklediği genetik hasar ve tekrarlayan hücresel yıkım ve tamire dayalı olduğu düşünülmektedir. Diğer hipotezde ise SSc'deki kanser sıklığının artmasının altında yatan nedenin immünsüpresiv ilaç kullanımı olduğudur(Alberg, Ford and Samet, 2007).

2.4. AKCİĞER KANSERİ SEMPTOMATOLOJİSİ

Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir Akciğer kanserinde başlıca öksürük, hemoptizi, iştahsızlık, kilo kaybı, dispne, hırıltılı solunum, stridor, ses kısıklığı, tekrarlayan pnömoni, göğüs duvarında ağrı ile paraneoplastik sendromlara ve uzak organ metastazlarına ait belirtiler olabilir(Oliver, 2013).

Tablo -2 Akciğer kanserinde başlıca semptom ve bulgular

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı %
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Halsizlik, güçsüzlük	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

Sigara içen bir kişide öksürüğün karakter değiştirmesi yeni gelişen kanserin habercisi olabilir. Sıklıkla beyin, karaciğer, böbrek üstü bezi ve kemiğe metastaz yapabileceğinden bu sistemlere ait belirtiler ile de başvurabilirler. Primer tümörün intratorasik yerleşim yerine göre de tümör ileri evrelere kadar belirti ve bulgu vermeyebilir.

2.4.1. Kanserin İntratorasik Etkileri

Öksürük akciğer kanserli olguların %50 ile %75 arasında görülür. Skuamoz hücreli ve küçük hücreli karsinomun merkezi hava yolları yerleşimi daha sık olduğu için bu iki grupta daha sık görülen bir semptomdur. 3800 hastadan oluşan bir seride öksürük semptomu ile tanı alanlarda prognozun diğer semptomlar ile tanı alanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır(Athey, Walters and Rogers, 2018). Bronkore ya da ince, mukoid sekresyon içeren bol miktarda prodüktiv öksürük müsinöz adenokarsinomun belirtisi olabilir ve genellikle ileri evrededir.

Hemoptizi akciğer kanseri tanısı alan hastalarda %20 ile %50 arasında görülür. Bronşit hemoptizinin en sık sebebidir. Büyük miktarda hemoptizi asfiksiye sebep olabilir. Hemoptizi semptomu ile başvuran hastalarda akciğer kanseri görülme sıklığı kişinin yaşı ve sigara kullanım öyküsüne göre değişmekle beraber %3 ile %34 arasındadır (Kocher *et al.,* 2015).

Akciğer kanseri olan hastaların %20 ile %40 göğüs ağrısı ile tanı alır. Göğüs arısı gençlerde daha sık görülmekte ve karekteri kişiden kişiye değişmektedir. Ağrı genellikle göğüsün tümör gelişen tarafında olur ve devamlı, künt, sızı şeklinde bir ağrıdır. Mediasten, plevra ya da göğüs duvarının gerilmesine bağlı olarak gelişir(Chute *et al.,* 1985).

Nefes darlığı akciğer kanserli olgularda tanı anında %25 ile %45 arasında görülür. Dispnenin sebebi hava yollarının intralüminal ya da ekstrinsik obstrüksiyonuna bağlı olabilir. Lenfatik tümör yayılımı, obstrüktiv pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, plevral

efüzyon, tamponad ile seyreden perikardiyel efüzyon dispne sebebi olabilir(Kocher *et al.*, 2015).
Persistan ses kısıklığı olan, sigara içen bir kişi larinks ya da akciğer kanseri olabilir. Rekürren laringeal sinirin seyri boyunca arkus aortanın altında geçmesi ve yeniden larinkse dönmesi sebebi ile kanser dokusunun siniri invaze etmesinden kaynaklanır.

Plevral tutulum plevral efüzyonla ya da sadece plevral kalınlaşma ile meydana gelebilir. Malign plevral efüzyonu olan olgular genellik kür olamayacak hastalar olup palyatif tedavi edilmeleri gerekir. Plevral metastazı olan hastaların dörtte biri asemptomatik seyredebilir. Erken evre, opere olabilecek hastalarda lenfatik obstrüksiyona bağlı benign plevral efüzyon da meydana gelebilir(Chute *et al.*, 1985).

Süperior vena kavanın obstrüksiyonu üst ekstermitede ödem, boyun venöz dolgunluğu, dispne, öksürük, yüzde ödem ve pletoreik görünüm ile prezente olabilir. Akciğer grafisinde genişlemiş mediasten tipik belirtisidir. Küçük hücreli akciğer kanserli olgularda daha sık görülür. Kanserin tedavisi ile genellike semptomlar geriler(Kocher *et al.*, 2015).

Pankoast sendromu omuz, kol, skapula ağrısı ve horner sendromu, kemik destrüksiyonu ve el kaslarında atrofi ile prezente olur .Tipik olarak süperior sulkustan köken alan skuamoz hücreli akciğer kanseri olgularında görülür(Athey, Walters and Rogers, 2018).

2.4.2 Akciğer Kanserinin Toraks Dışı Metastazlarına Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri vücudun herhangi bir yerine metastaz yapabilir. Metastazlar hastalığın tanı konulmasını sağlayacak semptomlara sebep olabilir ya da tanıdan sonra ileri evrelerde semptom ve bulgular verebilir.
Akciğer kanserinin kemik metastazı genellikle sırt, göğüs ağrısı ve ekstremitelerde ağrı ile prezente olur. Serum alkalen fosfataz ve serum kalsiyum seviyeleri metastazın yaygınlığına oranla yüksek saptanabilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin %20'si kemik metastazı ile tanı alır. En sık tutulan kemikler vertebralardır. Osteolitik

radyografik görünüme osteoblastik görüntüden daha fazla rastlanmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde kemik metastazı olguların %30 ile %40 ‘ında görülür(Pagani, 1983).

Karaciğer metastazı her zaman semptomatik olmayabilir. Sıklıkla yüksek seyreden karaciğer enzimleri ile metastazdan şüphelenilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserleri olgularda cerrahi açıdan operasyona uygun olanlar dahil %3 oranında karaciğer metastazı bulunabilir(Hillers, Sauve and Guyatt, 1994). İleri evrelerde karaciğer metastazı daha sık olmakla beraber %50 ‘den fazla olguda görülebilir(Stenbygaard, Sørensen and Olsen, 1997)’(Jereczek *et al.*, 1996).

Kraniyel metastazlar küçük hücreli akciğer kanserinin %20 ile %30’unda tanın anında saptanabilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde beyin metastazı en sık adenokarsinomda görülürken en az yassı hücreli karsinomda görülür. Metastaz oranı büyük kitlesi olanlar ve lenf nodu tutulumu olanlarda daha fazladır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet, görme kaybı, hemiparezi ,parestezi kraniyel sinir tutulumu, bilinç değişiklikleri, kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ile kraniyel metastazlardan şüphelenilebilir(Mujoomdar *et al.*, 2007).

Adrenal bezler sık metastaz saptanan fakat nadir olarak belirti veren organlardır. Akciğer kanseri tanılı ya da maligniteden şüphelenilen ve batına yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) ile görünütüleme yapılan olgularda adrenal bezlerde kitle görülmesi, bu kitlenin her zaman metastaz olduğu anlamına gelmeyebilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserli 330 olgudan oluşan bir çalışmada 32 olguda (%10) adrenal kitle saptanmış olup, bu olgulardan sadece 8 tanesinde metastaz olduğu(%25) diğerlerinin benign kitleler olduğu gösterilmiştir(Mujoomdar *et al.*, 2007). Opere edilebilir akciğer kanserlerinde BT ile görütülemede sürrenal bezlerde kitle görülmesi operasyonu engelleyebilecek bir durum olabileceğinden metastaz varlığınından emin olmak için pozitron emisyon tomografisi (PET) ya da magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir(Erasmus *et al.*, 1997). Tablo 3’te akciğer kanserinin ektratorasik metastazları ve oranları gösterilmiştir.

Tablo-3 Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Akciğer Dışı Metastazları Ve Sıklıkları

TUTULAN BÖLGE	**SIKLIK**
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

2.4.3. Akciğer Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar

Tümörlerin immun ya da sekretuar fonksiyonları yoluyla ortaya çıkan ve organ disfonksiyonuna yol açan etkileri ile paraneoplastik sendromlar oluşabilir. Akciğer kanserli olguların %10-20'sinde görülür. Kanser tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilirler. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların %15'inde uygunsuz anti diüretik horman (ADH) salınımı gelişir. Skuamöz hücreli kanserlerde ise %10 oranında hiperkalsemi görülebilir. Fizik muayenede %20 oranında çomak parmağa rastlanılabilir. Diğer paraneoplastik sendromlar; artmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) yapımı, anemi, hiperkoagülabilite, periferik nöropatidir. Semptomatik hastaların büyük bir kısmında akciğer grafisinde tümöre ait radyolojik bulgular görülebilir(Thomas, Kwok and Edelman, 2004). Tablo-4 'te akciğer kanserine eşlik eden paraneoplastik sendromlar özetlenmiştir.

Tablo 4- Akciğer Kanserine Eşlik Eden Paraneoplastik Sendromlar

Tutulan Sistem	**Görülen Bulgular**
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon
Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödoobstrüksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kortikal
Metabolik	Laktik asidoz, hipoürisemi, hiperamilazemi
Renal	Glomerülonefrit, nefrotik sendrom
Cilt	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplanter keratodermi, LeserTrelat bulgusu, Sweet sendromu, prürit , ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura Dissemine intravasküler koagülasyon, tromboflebit, trombotik nonbakteriyel endokardit
Romatolojik	Dermatomyozit, polimiyozit, SLE, vaskülit
Kemik	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati

2.5. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Evre akciğer kanseri olgularında sağ kalımı gösteren iyi bir belirteçtir. Bu sebeple tanı anında evreleme tedavi seçiminde önemli role sahiptir. TNM sınıflaması Pier Denoix tarafından 1943 ve 1952 yılları arasında kavramsallaştırılmıştır. 1953'te Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Tümör İsimlendirmesi ve İstatistik Komitesi tarafından anatomik evrelemenin temeli olarak kabul edilmiştir. Güncel revizyonu olan 8. Evreleme sistemi Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanıp Ocak 2017'de kullanıma sunulmuştur. Temel değişiklikler tümör boyutu, tutulum yaygınlığı (her ikisi de T evresi için) ve ekstratorasik metastazlar (M evresi için) için alt gruplar oluşturulmuştur(W. Lim *et al.*, 2018).

2.5.1. T Evrelemesi

T evresi primer tümörün çok eksenli düzlemde uzun ekseninin ölçümü yapılması ile hesaplanır. T evrelemesi için metastaz bulunmayan küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı, nodal tutulum mevcut ya da olmayan olgularda prognoz analizi yapılmıştır.30,102 klinik olarak evrelendirilmiş olgu incelenmiştir. Tümör büyüklüğü her santimetre artışta prognoz kötüleşirken, 6 cm'yi geçtiğinde sağ kalım arasında anlamlı bir fark görülmediğ saptanmıştır(Rami-Porta *et al.*, 2015).Yeni evreleme sisteminde tümör büyüklüğü 5 ile 7 cm arasında olanlar T3 prognozuna T2 den daha iyi uymakta olduğu göz önünde bulundurularak evreleme yapılmıştır. Karina tutulumu olmaksızın, karinaya 2 cm' den daha yakın endobronşiyal tutulum T2'de, kötü prognozu olduğu tespit edilen diyafragma invazyonu T4 sınıfında evrelenmiştir. Total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan obstruktiv pnömoni de T2 olarak sınıflandırılmıştır(W. Lim *et al.*, 2018). 8. Evreleme sisteminde, adenokarsinom için T1a(mi) (minimal invaziv adenokarsinom) tanımlaması yapılmış ve invazyonun ≤ 5 mm olduğu ve tümör boyutunun ≤ 5 cm olduğu adenokarsinom olarak tanımlanmıştır(*Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi*). Tablo 5'te 8. evreleme sistemine göre T evrelemesi belirtilmiştir.

Tablo 5: TNM 8'e göre T evrelemesi

<table>
<tr><td colspan="2">T (Primer tümör)
Tx : Primer tümörün saptanamaması veya
Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör</td></tr>
<tr><td colspan="2">T0: Primer tümör bulgusu yok</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tis: Karsinoma in situ</td></tr>
<tr><td rowspan="4">T1: En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör.</td><td>T1a(mi): Minimal invaziv adenokarsinoma</td></tr>
<tr><td>T1a: En geniş çapı ≤ 1cm</td></tr>
<tr><td>T1b: 1 cm <tümör çapı ≤ 2 cm</td></tr>
<tr><td>T1c: 2cm<tümör çapı ≤ 3cm</td></tr>
<tr><td rowspan="2">T2: 3<tümör çapı ≤5cm veya
Aşağıdaki özelliklerden en az biriyle birlikte olan tümör
➢ Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok
➢ Viseral plevra invazyonu mevcut
➢ Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör</td><td>T2a: 3 cm <tümör çapı ≤4 cm</td></tr>
<tr><td>T2b: 4 cm <tümör çapı ≤5 cm</td></tr>
<tr><td colspan="2">T3: 5 cm <tümör çapı ≤ 7cm veya
➢ Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal plevradan herhangi birini direkt invaze eden tümör
➢ Aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör</td></tr>
<tr><td colspan="2">T4:> 7 cm tümör veya</td></tr>
</table>

➢ Diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör ➢ Aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

2.5.2. N Evrelemesi

Nodal evreleme bölgesel hiler, mediastinal tömör yükünü değerlendirir. Lenf nodu evrelemesi hastaları farklı prognostik gruplara ayırmayı sağlar. TNM 8'de lenf nodu evrelemesinin TNM 7 ile aynıdır. Değişiklik yapılmamıştır. Lenf nodu istasyonunun sayısı arttıkça prognoz kötüleşir.

Tablo 6: TNM 8'e göre N evrelemesi

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

2.5.3. M Evrelemesi

M evrelemesi, bölgesel lenf nodlarının ötesinde metastaz varlığı ile tanımlanır. Bununla birlikte tek ya da çoklu organ tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın tek ekstratorasik metastazı bulunan hastaların multiple metastazı bulunan hastaları ile karşılaştırıldığında ortalama sağ kalımları 11,4 ay ve 6,3 aydır. Bu nedenle, M faktörü

için yapılan değerlendirmede M1a grubunda herhangi bir değişikliğe gerek görülmezken, M1b grubu hastaların verileri analiz edildiğinde bir veya çok organda toplamda birden fazla metastazı olan hastaların prognozunun tek uzak organda tek metastazı olan hastalardan daha kötü olduğunun saptanması üzerine bu hastalar için yeni bir grup oluşturulmuştur. Böylece toraks dışı tek metastaz M1b ve toraks dışında multipl metastaz M1c (tek organda multipl veya birden fazla organda tek veya çok sayıda) olarak sınıflandırılmıştır(W. Lim *et al.,* 2018)'(*Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi*). Tablo 7'da TNM 8'e göre M faktörü evreleri verilmiştir.

Tablo 7: TNM 8'e göre M evrelemesi

<table>
<tr><td>M0</td><td colspan="2">Uzak metastaz yok</td></tr>
<tr><td rowspan="4">M1</td><td colspan="2">Uzak metastaz var</td></tr>
<tr><td>M1 a</td><td>Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon[1]</td></tr>
<tr><td>M1b</td><td>Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz[2]</td></tr>
<tr><td>M1c</td><td>Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz</td></tr>
<tr><td colspan="3">[1]Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.
[2] Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.</td></tr>
</table>

Tablo 8: TNM 8'e göre Evreleme

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

2.6. AKCİĞER KANSERİNDE TARAMA YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserine bağlı ölümlerin %80 i sigaraya bağlıdır. Sigaranın bırakılması birincil koruma yöntemlerinin başında gelir. Erken tanı sağ kalımı arttıran önemli bir faktördür. Erken evrede tanı alan olgularda 5 yıllık sağ kalım %50'nin üzerinde olabilmektedir. Akciğer kanseri erken evrelerde asemptomatik olup akciğer grafisinde ya da toraks BT'de rastlantısal nodül ya da kitle olarak saptanır(Hoffman and Sanchez, 2017).

Bazı çalışmalarla yıllık akciğer grafisi ve daha sık balgam örneği sitolojik analizinin akciğer kanseri mortalitesinde azalma sağlamamasına rağmen sağ kalıma olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın sebebi erken teşhis sonrası genel sağ kalım oranlarının artmış olmasıdır. Akciğer kanserinde pulmoner nodülleri saptamada akciğer grafisine kıyasla düşük doz spiral BT taraması daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan en büyük çalışma Birleşmiş Milletlerde Ulusal Akciğer Tarama Çalışması (NLST)'dir. Randomize seçilmiş 50.000'den fazla yüksek riskli kişi (20 paket-yıl'dan fazla sigara içme öyküsü olan 55-74 yaş arası kişiler) yıllık akciğer grafisi ya da düşük doz spiral BT ile taranmış. Yıllık spiral BT ile taranan grupta akciğer kanseri mortalitesinde %20 azalma ve tüm sebeplere bağlı mortalitede %7 azalma saptanmıştır. Diğer önemli nokta spiral BT ile taranan kişilerin dörtte birinde bir ya da daha fazla şüpheli pulmoner nodül saptanmıştır ve bunların yalnızca %4'ünde akciğer kanseri görülmüştür. Geriye kalan %96 olgunun yanlış pozitif sonuç sebebi ile değerlendirilmesi önemli maliyet, psikolojik endişe ve olguların %30'unda benign rezeksiyonlara sebep olmuştur (Bunn, 2012).

Henüz akciğer kanserinin taraması için geliştirilmiş bir kılavuz yoktur. Spiral BT ile taramanın getireceği maliyet ve taramaya bağlı morbiditeler BT ile tarama konusunda kısıtlılık yaratmaktadır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği ve Amerikan Kanser Derneği tarafından hekimlere önerilen, NLST tarafından yüksek riskli olarak tanımlanan olguların taramalarının yapılmasıdır(Bunn, 2012).

Sigaranın bırakılması, akciğer kanseri taramaları yapılmasının önünde yer almaktadır. Sigara bıraktırma politikaları ile beraber kanser açısından yüksek riskli grubun taranması önerilmektedir. Taramanın yararları, yanlış pozitif sonuç çıkma olasılığı, cerrahi işlemlerin olası zararları, radyasyon maruziyeti ve rastlantısal bulgular görülebileceği tarama yapılan kişilere anlatılmalıdır. Kılavuzlar tarama öncesi kişilerin olası sonuçlar hakkında bilgilendirilerek tarama hakkında karar verilmesinin sağlanmasını önermektedir(Hoffman and Sanchez, 2017).

2.7. AKCİĞER KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri erken evrede özellikle periferik lezyonlarda asemptomatiktir. Genellikle başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında tesadüfen saptanır. Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir. Genel olarak uygulanan tanısal işlemler; balgam sitolojisi, akciğer grafisi, toraks BT inceleme, PET-BT, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, trans torasik iğne aspirasyonu, torasentez, torakoskopi ve mediastinoskopi gibi invaziv ve non-invaziv girişimlerden oluşur. Akciğer kanserinden şüphelenilen olgularda hastalığın yaygınlığı, evresi, biyopsi alınacak bölge ve en uygun biyopsi yöntemi belirlenmelidir.

2.7.1. Non İnvaziv Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içersinde dışarı atılır. Balgam çıkaramayan hastalarda ise %15 serum fizyolojik ve %20 propilen glikol karışımı inhalasyonu ile balgam çıkartılması sağlanabilir. Sabah ilk balgamın incelenmesi uygundur. Sitolojik değerlendirme ayrı günlerde 3 kez tekrar edilmelidir. Bronkoskopi işlemi sırasında alınan balgamın sitolojik incelemesi tanıya önemli katkılar sağlayabilir.

Deneyimli sitolog tarafından yapılan incelemelerde yanlış pozitiflik oranı %1-3 arasındadır. Balgamın sitolojisinin tanı değeri tümörün santral ya da periferik yerleşimi, balgam örneğinin uygun koşullarda verilmesi ve korunması ile ilişkilidir. Sitoloji pozitifliği periferik bronş kanserlerinde %50 civarında olup santral bronş kanserlerinde %80'lere ulaşır(Thomas, Kwok and Edelman, 2004).

2.7.1.1. Akciğer grafisi

Fizik muayene ve anemnezden sonra ilk seçilecek tanısal yöntem 2 yönlü akciğer grafisidir. Ucuz olması ve kolay ulaşılabilmesi en büyük avantajıdır. Akciğer grafisinde görülen kenarları düzensiz, anatomik yapılarla süperpoze lezyon, hiler büyümeye neden olan ve infiltratif lezyonlar akciğer malignitelerini düşündürür. Ayrıca antibiyotik tedavsinine rağmen iyileşme göstermeyen pnömoni, atelektazi veya tek taraflı hava hapsi, tek taraflı plevral efüzyon ve diyafram felci varlığında da akciğer maligniteleri akıla gelmelidir. Hiler büyümenin tek taraflı olması ve mediastinal genişleme yaratması da santral yerleşimli akciğer kanserinin direk grafi bulgularındandır. Kalp arkası, sağ ve sol paratrekeal alanlar, diyafram cevresinde olan lezyonlar, birinci kostakondral birleşim yeri, diyafram cevresinde olan lezyonlar ve akciğerin periferik bolgeleri goruntulenmesindeki gucluk akciğer grafisinin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Kalp arkasını değerlendirmek için lateral grafi çekilmesi tanıya yardımcı olabilir. Değerlendirme yapılırken kişinin yeni çekilen akciğer grafisi eski grafileri ile karşılaştırılmalıdır(Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu, 2006).

2.7.1.2. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) üç boyutlu görüntüleme sağlar. Böylece kitlenin toraks içinde tam olarak yerleşimi, çevre dokular ile ilişkisi, yayılım derecesi ve morfolojisi hakkında bilgi sağlanarak evrelemeye yardımcı olur. Ayrıca bronkoskopi, mediastinoskopi, transtorasik iğne biyopsisi, video görüntülemeli torakoskopi gibi girişimlerin planlandığı durumlarda yol gösterici olur Tümör sebebiyle oluşan obstrüksiyon sonrası oluşan pnömonileri ve atelektazilerin, plevreya yerleşen tümörün

görüntülenmesine olanak sağlar. Primer kitlenin mediastinal invazyonu ya da metastatik lenf nodlarını vasküler yapılardan ayırt etmek için kontrast madde kullanılarak BT ile görüntüleme yapılabilir.

Toraks dışı bölgelerinde BT ile görüntülemesi yapılarak karaciğer, adrenal bezler, toraks dışı lenf nodları ve kemik metastazları hakkında bilgi sağlanabilir ve hastalığın evresi hesaplanabilir.

Soliter pulmoner nodüllerin (SPN) periyodik takipleri genellikle BT görüntüleme yapılır. SPN'nin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır(Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu, 2006).

Bir nodülün değerlendirilmesi önemli kriterlerden biri büyüme hızıdır. Tümörlerin boyutlarının ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse ve pnömoni gibi benign nedenleri akla getirir. Onsekiz aydan uzun sürede boyutlarında büyüme olmaması lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunun göstergesidir. (Mazzone *et al.*, 2002).

Mediasteni saran lenf nodları seçilemeyecek kadar büyük olan tümörlerde, merkezi yerleşimli nodal tutulum ihtimali yüksek fakat lenf nodları kücükolan, lenf nodlarının büyüklüğü 1 cm'den fazla ve lenf nodları ile primer tümör ayırt edilemeyecek şekilde ise BT incelemesi sonrası ileri görüntüleme yöntemleri gerekmektedir.

Mediastinal metastazları BT göstermede her zaman yeterli olmayabilir. Mediastinal ve hiler vasküler yapılar ile ilişkisini net değerlendirmek, vasküler yapıları kitleden ayırt etmek için kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır. BT'nin mediastinal lenf nodu görüntülemesinde sensitivitesi %55, spesifitesi %81'dir. Özellikle KHAK'lı olgularda düşük sensitivite ve spesifite değerleri sebebi ile mediastenin BT ile değerlendirilmesi yeterli olmamaktadır(Silvestri *et al.,* 2013).

Kavitasyon periferal karsinomların %10 ile %20'sinde gözlenir. Özellikle skuamöz hücreli karsinomlar kavitasyonun en fazla gözlendiği tümör tipini oluşturur. Kavitasyonu en iyi gösteren ve değerlendiren görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Tümör kavitasyonları genellikle eksantrik yerleşimli, düzensiz ve kalın duvarlı olup duvar kalınlıkları ortalama 8 mm kadardır. Ancak 4 mm'den ince duvarlı kaviteler de görülebilir. Tümör kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı genellikle malign olarak kabul edilmelidir(Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu, 2006)'(Mazzone *et al.,* 2002).

2.7.1.3.Manyetik rezonans görüntüleme

Magnestik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin toraks içi yapıları görüntülemede genellikle BT'ye üstünlüğü yoktur. Süperior sulkus tümörlerinde ve brakial pleksus gibi nöronal yapıların görüntüleme ve değerlendirilmesinde tercih edilir. Tümör ve normal doku yoğunluk farkını daha iyi ayırt ettiği için vasküler yapı, mediastinal invazyon, göğüs duvarı, vertebra ve diafragma invazyonlarını değerlendirmede kullanılabilir.

Evre 3 ve evre 4 akciğer kanserinin intrakraniyel metastaz yapma riski yüksektir. Fakat akciğer kanseri tanılı olgularda rutin kraniyel MRI ile tarama önerilmemektedir. Nöbet, bilinç değişikliği, duyu ve motor fonksiyonlarda azalma ve kayıp ya da yeni gelişen nörolojik bir semptom varlığında beyin metastazı açısından değerlendirme gerekmektedir. MRI daha küçük ve daha çok lezyon görüntüleme özelliği ile beyin metastazlarını araştırmada BT'ye üstündür(Silvestri *et al.,* 2013).

2.7.1.4. Pozitron emisyon tomografi

Pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörün biyolojik aktifliğini değerlendiren görüntüleme yöntemidir. İntravenöz radyoaktif işaretli madde enjeksiyonu sonrası dokular tarafından bu maddenin tutulumunu değerlendirilir. Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C- 11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot –13 (N-13) gibi radyo nükleidler kullanılarak görüntüler elde edilir. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Ölçülen değer standardize uptake değeri (SUV) ile ifade edilir. Standart uptake degeri olarak 2.5'in üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir(Dwamena *et al.,* 1999).

Tüm vücut PET gizli tümöral oluşumları göstermede BT'ye üstündür. Fakat BT'ye kıyasla sağ kalımı arttırma ve gereksiz torakotomiyi azaltma konusunda yapılan araştırmalarda sonuçlar hala tartışmalıdır. PET incelemesi primer kitle, olası lenf nodları ve metastazlar hakkında metabolik bilgi sağlarken anotomik rezolüsyonu düşüktür(Paesmans *et al.,* 2015).

Mediastinal lenf nodlarını, karaciğer, adrenal bez, kemik ve plevrada oluşan gizli tümoral kitleleri göstermede BT'ye nazaran daha başarılıdır. PET'in bölgesel metabolik aktiviyi göstermedeki başarısı ve anatomik lokalizasyondaki yetersizliği üzerine FDG-PET ve BT entegre kullanılmaya başlanmıştır. FDG-PET/BT ile mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesinde sensitivite %89, spesifisite % 94, pozitif prediktif değeri % 89, negatif prediktif değeri % 94 ve doğruluk % 93'tür(Biscarini, 2013).PET- BT nin kullanım alanları klinik şüphe halinde kitlenin görüntülenmesi, BT ile görüntülenemeyen gizli tümörlerin saptanması, tümörün evrelemesinin yapılması, onkolojik tedaviler sonrası yanıtın değerlendirilmesi, nüks varlığında yeni gelişen kitlenin yerinin saptanması, tanı anında hastalığın progresyonu ve sağ kalım hakkında bilgi edinilmesi, soliter pulmoner nodulun benign ya da malign ayrımının yapılmasıdır.

Tuberkuloz, sarkoidoz, histoplazmozis ve aspergillozis gibi inflamatuar hastalıklarda SUV değeri yüksek çıkabileceği için PET/BT ile görüntülemede yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Beyin metastazlarının PET/BT ile tanı oranı düşük olup şüphe

durumunda MR ile görüntüleme istenilmelidir. Karsinoid tumor, düşük grade adenokarsinomalar, minimal invaziv kanser ve 1 cm'den küçük soliter pulmoner nodülde PET/BT'nin tanı değeri düşüktür. Yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.

2.7.1.5. Ultrason

Akciğerin anatomik yapısı sebebi ile ultrasonun direk akciğer görüntülemede kullanımı sınırlıdır. Plevral aralığı değerlendirmede, plevral efüzyon varlığını, miktarını, yoğunluğunu saptamada, ultrason eşliğinde torasentez yolu ile sitolojik örneklem alımı için kullanılabilir. Ayrıca plevral kalınlaşma, nodülasyon ve diafragmatik kalınlaşma görülebilir.

Malign infiltrasyon durumunda oluşan perikardiyel efüzyon varlığı saptanabilir. Batın içi metastazları ve lenf nodlarını saptamada, sürrenal bezi görüntülemede kullanılır. Akciğerde bulunan primer kitleden biyopsi alınmasını sınırlayan periferal yerleşim, vasküler yakınlık ya da invazyon durumlarında karaciğerde metastaz varlığında ultrason eşliğinde biyopsi alınabilir. Yine ultrason ile işaretlenerek lenf nodu biyopsisi yapılabilir.

2.7.2. Minimal İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.7.2.1. Bronkoskopi

Bronkoskopik görüntüleme tümörün lokalizasyonunu, yaygınlığını, histopatolojik tipini belirleme, operasyona uygunluğu açısından değerlendirme için kullanılabilir. İşlemin yapılacağı tümörün santral ya da periferik yerleşimine göre rijid ve fleksibl bronkoskop seçilebilir. Akciğer tümörleri radyolojik olarak santral yerleşimli ise daha çok rijid, periferik ise fleksibl fiberoptik bronkoskoplar (FFOB) tercih edilmektedir. FFOB'un genel tanı oranı %78, periferik lezyonlarda %73, santral olanlarda ise %80'dir(Akkoçlu). Tümör tanısını kesinleştimek ve patolojik tipini belirlemek için bronkoskopik lavaj örnekleri alınarak sitolojik inceleme ile, kitleden alınan biyopsi örnekleri de histopatolojik olarak değerlendirilir. Endobronşial kitle, mukozada ülserasyon ve submukozal infiltrasyonlar bronkoskop aracılığı ile direk görülebilmektedir. Ayrıca bronş düzeninin bozulması, bronşa dıştan bası ya da stenoz oluşumu ve mukozada eritem de malignite ile ilişkilendirilebilmektedir. Bronkoskopi

işlemi sırasında kanama, pnömotoraks, hipoksemi, kardiyak aritmi ve ölüme kadar gidebilen komplikasyonlar nadir de olsa görülebilmektedir(Arroliga and Matthay, 1993).

2.7.2.2. Endobronşial ultrasonografi

Endobronşial ultrasonografi (EBUS) mediastinal lenf nodlarını görüntüleme ve biyopsi ile örneklem alımı sırasında nodal oluşumun lokalizasyonunu net belirlemek ve uygun yerden örneklem almak için kullanılır. Endobronşial tümöral kitlelerin mukozal ve bronşial lümen dışı oluşumları değerlendirilir. Mediastinoskopiye kıyasla daha az invazif ve komplikasyon oranlarının daha az olması, işlem sırasında biyopsi alma olanağı sağlaması sebebi ile tercih edilir(Shannon *et al.*, 1996).

Bronkoskopide kullanılan iki ayrı ultrason tasarımı kullanılmaktadır. Linear EBUS probu mediastinal lenf nodları ve büyük santral kitlelerden transbronşial ince iğne aspirasyonu (TBİA) ile doku örneği almaya daha uydundur. Radial EBUS probu ile parankimal nodül ve kitlelerden TBİA ile biyopsi tercih edilir.

2.7.2.3. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) genellikle BT ya da ultrason eşliğinde torakal kitle ya da lenf nodu doku örneği alımı için kullanılır. Transvers eksende akciğer geçilerek aspirasyon ya da biyopsi hedeflenir. Sensitivitesi %74-90 arasındadır(Rivera, Mehta and Wahidi, 2013). %10-15 işlem sebebi ile pnömotoraks gelişimi ihtimali vardır(Wiener *et al.*, 2011).

2.7.3. Cerrahi Tanı Yöntemleri

2.7.3.1. Servikal mediastinoskopi

Servikal mediastinoskopi adından da anlaşılacağı gibi mediastinuma erişen cerrahi bir prosedürdür ve mediastinal evreleme aracıdır. Direk görüntüleme ve biyopsi alma olanağı sağlar. Görülen lenf nodunun bütün olarak diseksiyonuna olanak sağlar. Bu şekilde yapılan diseksiyon işlemine video yardımlı mediastinal lenfadenektomi denir. Sensitivitesi %78 ile %90 arasındadır(Silvestri *et al.*, 2013).

Standart mediastinoskopi ile pretrakeal (1. ve 3. istasyon) paratrakeal (2R, 2L, 4R, 4L istasyonları), anterior subkarinal (7. istasyon) ve hiler (10. istasyon) lenf nodlarına

rahatlıkla ulaşılabilir. Video-mediastinoskop eklenerek posterior subkarinal (7. istasyon) lenf nodu istasyonuna da erişilebilir. Anterior mediastinotomi yapılarak standart mediastinoskopi ile ulaşılamayan sub aortik (5. istasyon) ve para aortik (6. istasyon) lenf nodu istasyonlarından biyopsi alınabilir. Genişletilmiş servikal mediastinoskopi ise 5. Ve 6. istasyonlarda biyopsi alımına olanak sağlar(Mentzer *et al.*, 1997).

2.7.3.2. Video yardımlı torasik cerrahi

Video yardımlı torasik cerrahi (VATS) akciğerler, torasik kavite ve mediastinal yapılarının görüntülenmesini sağlar. Tümörün büyüklüğü, yaygınlığı, plevral nodül, sıvı ya da invazyon varlığı saptanabilir. Malign mediastinal lenf nodları görüntülenebilir. Cerrahi işlem sırasında tanı ve evreleme sağlar. VATS diğer yöntemlerle lenf nodu veya tümöral kitleye ulaşılamadığı ya da yeterli biyopsi örneği alınamadığı zaman tercih edilebilir. Tümörün lokalizasyonu wedge rezeksiyona uygun ise tanı ve tedavi amacı ile kullanılabilir. Sensivitesi %99 , negatif prediktif değeri % 96'dır(Silvestri *et al.*, 2013).

2.7.3.3. Torakotomi

VATS ve diğer yöntemler ile ulaşılamayan kitle ve lenf nodlarına tanı ve tedavi amaçlı uygulanır. Günümüzde non-invaziv ve minimal invazif görüntüleme yöntemlerinin giderek gelişmesi sebebi ile tanısal kullanımı giderek azalmaktadır.

2.7.4. Metastazdan Biyopsi İle Örnek Alımı

İntratorasik ya da ekstratorasik metastaz varlığında, metastazın bulunduğu organ ya da dokudan biyopsi alınarak patolojik tanı koyulabilir. Akciğer dışı mevcut olan kitlenin ikinci primer veya metastaz ayrımı yapılabilir.

2.7.5. Moleküler Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde özelliklede adenokarsinomlarda çok sayıda hedeflenebilir onkojenik sürücü mutasyonu saptanmıştır(Eberhardt *et al.*, 2015). Skuamöz hücreli karsinom içinde hedeflenebilir mutasyonlar belirlenmeye çalışılmaktadır ancak hiçbiri şu aşamada rutin uygulamaya geçmemiştir(Hammerman *et al.*, 2011). İmmünterapi

KHDAK' larda rutin uygulamaya girmiştir ve terapinin seçimi için programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-L1) araştırılması rutin patolojik değerlendirmede yerini almış durumdadır(Shim *et al.,* 2017). KHDAK' de hedefe yönelik tedaviler ile sağ kalım oranları arttığından moleküler inceleme önerilmektdir.

EGFR: Tirozin kinazların ErbB familyasının bir üyesi olan EGFR hücrelerde proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyal iletim yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörüdür(Lynch *et al.,* 2004). 7. Kromozom üzerindeki Egzon 19 (delesyon) veya Egzon 21(nokta mutasyonu) de mutasyon varlığında EGFR devamlı dimerize halde kalır ve hücreye sürekli bölünme ve apoptozdan kaçınma sinyalleri verilir. Real-time PCR yöntemi ile saptanarak tanı konulmaktadır.

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) translokasyonu, ALK tirozin kinazın sürekli aktivitesine yol açan onkojenik füzyonlara neden olur ve bu da hücrede proliferasyon ve migrasyon yeteneğini arttırarak hayatta kalabilmesini sağlar. %3-7 oranında görülmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH), reverse transkriptaz PCR (RT-PCR) ve immünhistokimyasal olarak tanı konulabilir. FISH ve RT-PCR ve immünohistokimyasal olarak tanı konulabilir(Soda *et al.,* 2007).

KRAS: KRAS ise (kirsten rat sarkom 2 viral onkojen homoloğu), epidermal büyüme faktörü (EGFR) ve mezenkimal epitel (MET) dahil olmak üzere birçok tirozin kinazdan büyüme sinyallerini ileten bir GTP'az ailesine aittir(Öz *et al.,2017*). KRAS mutasyonu kötü prognoz ve EGFR tedavisine ya da kemoterapiye dirençle ilişkili bulunmuştur(Korpanty *et al.,* 2014).

ROS-1: İnsan reseptör tirozin kinaz ailesine ait bir gendir. %1-2 oranında saptanan bir genetik değişikliktir(Bergethon *et al.,* 2012).

BRAF: %2-4 oranında görülmektedir. RAS gen ailesi üyesidir. Real-time PCR ile tanı konulur(Nguyen-Ngoc *et al.,* 2015).

RET: %1 sıklıkla görülen bir protoonkogendir(Öz *et al.,2017*).

MET: %4-5 sıklıkla görülür. Egzon 14'te mutasyon mevcuttur(Öz *et al.,2017*).

2.8 AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ VE PROGNOZ

2.8.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Ve Prognoz

Tedavi seçeneklerini belirlemek için evreleme önemlidir. Mediasten invazyonu olmayan evre 1-2 hastalarda cerrahi, sağ kalımı arttıran ve ya kür sağlayan en iyi tercihtir(Howington *et al.,* 2013). Operasyon planlanan hastalarda cerrahi öncesi kardiyopulmoner değerlendirme önemlidir. Özellikle 65 yaş üstü olgularda yaşa ve yaşam stiline bağlı komorbiditeler ve ek hastalık varlığı artmaktadır(Brunelli *et al.,* 2011). Akciğer kanserine yönelik cerrahi veya medikal tedaviler hastaların pulmoner ve kardiyovasküler sistemlerinde rezerve azalmasına sebep olabilmektedir. Bu yüzden tedavi öncesi hastalar ayrıntılı değerlendirilmelidir(Brunelli *et al.,* 2013).

2.8.1.1. Evre 1 ve 2 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi

Evreleme uygun bir şekilde yapılmalı, uygun olan hastalar cerrahi operasyon açısından değerlendirilmelidir. Lobektomi erken evre KHDAK'de ilk tercih edilen yöntemdir. Uygun hastalarda VATS açık cerrahiye tercih edilebilir. Lobektominin teknik sebeplerle yapılamadığı, proksimal yerleşimli tümörlerde pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir(Howington *et al.,* 2013). Erken evre KHDAK'de segmentektominin sağ kalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur(Ginsberg and Rubinstein, 1995). Skuamoz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile benzer sonuçlar saptanmştır(Veluswamy *et al.,* 2015)'(Koike *et al.,* 2016). Adeno karsinomun kötü prognozlu subtipleri mikropapiller ve solid olanlardır.

Erken evre hastada R0 (mikroskobik olarak cerrahi sınır negatif) rezeksiyon sınırı elde edilmesi durumunda en az altı adet lenf nodu istasyonunda örnekleme önerilmektedir. Örnekleme sağ yerleşimli lezyonlarda 4,7,10 numaralı, sol yerleşimli lezyonlarda 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir(Manser *et al.,* 2005). Evre 2 olgularda lenf nodu

diseksiyonu sağ kalıma katkı sağlarken, evre 1 hastalarda sağ kalıma etkisi gösterilememiştir(Darling *et al.,* 2011).

Cerrahi işlemi kabul etmeyen ya da mevcut olan komorbiditeleri sebebi ile cerrahi girişime uygun olmayan, periferik yerleşimli lezyonları olan olgularda stereotaktik radyoterapi (SRT) tercih edilen tedavi seçeneğidir. Beş yıllık lokal kontrol %90 civarında sağlanmaktadır(Louie *et al.,* 2015). Dört santimetre üzerinde evre 1B ve evre 2 hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu bulunmaktadır. Adjuvan kemoterapi seçiminde platin bazlı tedaviler önerilmektedir(Yılmaz, 2018).

2.8.1.2. Evre 3 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi

2.8.1.2.1. Rezeksiyona uygun evre 3 hastalık

Ayrıntılı evreleme ve değerlendirme ile intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon sonrası KT uygulanmalıdır. İnvaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmış T4N0 olgularda cerrahi sınırı temiz ise de operasyon sonrası adjuvan KT uygulanmalıdır(Ramnath *et al.,* 2013)'(Postmus *et al.,* 2017).

2.8.1.2.2. Rezeksiyona uygun olmayan evre 3 hastalık

Ana tedaviyi kemoradyoterapi oluşturur. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık uygulanabilir. Genel durumu uygun, komorbiditeleri az olan hastalarda genellikle eş zamanlı tedavi tercih edilir. Komorbiditesi fazla ve düşkün hastalarda kemoterapinin ardından definitif radyoterapi verilebilir. Sisplatinli kombinasyonlar kullanımına engel durum yok ise tercih edilen kemoterapi ajanlarıdır. İndüksiyon tedavisi sonrası kontrolde gerileme saptanan olgular cerrahi açısından yeniden değerlendirilebilir (Göğüs *et al.,* 2017).

Adjuvan, neoadjuvan veya konsolidasyon amaçlı immünoterapi PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinin henüz rutin uygulamada yeri olmamakla birlikte çalışmaları devam etmektedir(Göğüs *et al.,* 2017). Evre 4 hastalıkta çok önemli yeri olan hedefe yönelik tedavilerin evre 3 hastalık tedavisinde yeri yoktur (Huang *et al.,* 2016).

2.8.1.3. Evre 4 küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi

İleri evre hastalarda tedavinin hedefi yaşam kalitesini bozmadan sağ kalımı arttırmaktır. Bu hastalarda seçilecek tedavi hastalığın yaygınlığına, metastaz sayısı ve bölgesine, histolojik tipine, moleküler yolaklar ve sürücü mutasyonlarına bağlıdır. Moleküler genetik incelemesi negatif saptanan olgularda ilk tercih platin bazlı tedavilerdir. Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile tedavi modellerinde değişme ve sağ kalımda artma olmaktadır. Sürücü mutasyonu olmayan, PD L-1 düşük ya da orta seviye eksprese edilen olgularda tedavide başlanan kombinasyon kemoterapisinin en iyi destek tedaviye üstünlüğü kanıtlanmıştır(Yılmaz, 2018).

Uluslararası KHDAK tedavi kılavuzlarına göre evre 4 akciğer kanseri olgularında tanı anında EGFR mutasyonu varlığı tesbit edilmiş ise hedefe yönelik tedavi ajanları olan tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR-TKİ) Erlotinib, Gefitinib ve Afatinib başlanması önerilir. Moleküler inceleme öncesi platin bazlı tedavi başlanmış, klinik veya radyolojik yanıt alınmış ise 4-6 kür tamamlandıktan sonra hedefe yönelik tedavilere geçilmesi önerilmektedir. Klinik ya da radyolojik yanıt alınamayanlarda mevcut tedavi kesilerek hedefe yönelik tedavinin başlanması önerilir(Yılmaz, 2018).ALK mutasyonu pozitif KHDAK olgularda tedaviye crizotinib ve alectinib ile başlanabilir. Diğer kemoterapi rejimlerinin başlandığı olgularda hastanın kemoterapi cevabına göre rejim değişimi ya da devamı planlanabilir(Hanna *et al.,* 2017).

Mutasyon saptanmayan olgular performans skoruna göre değerlendirme yapılarak performans skoru 3-4 (ECOG performans skalası Tablo 9'da gösterilmiştir) olanlar destek tedavisi ile izleme alınır. Performans skoru 0-2 arasında olanlara platin bazlı kombinasyon tedavileri başlanır. Kemoterapi 4-6 küre tamamlandıktan sonra yapılan yanıt değerlendirmesinde, kısmı yanıt ya da stabil hastalık varlığında idame kemoterapi tedavisi verilir. Pemetrekset tercih edilen kemoterapi ajanıdır. Yeni saptanan EGFR mutasyonu varlığında erlotinib tedaviye eklenebilir. İlk seri kemoterapide bevacizumab alan olgularda bevacizumaba devam edilebilir. Progresyon saptanan olgularda performans skoru 0-2 arasında ise docetaksel,

nivolumab, pembrolizumab, nintedanib-docekatsel, ramucirumab-docekatsel, erlotinib tercih edilebilecek tedavi protokolleridir(Yılmaz, 2018)'(Hanna *et al.*, 2017).

Oligo metastatik hastalarda primer tümör rezeksiyona uygun ise görüntüleme yöntemleri ile ayrıntılı değerlendirilmeli ve operasyona engel komorbidite olmaması durumunda olgu cerrahiye yönlendirilmelidir(Detterbeck *et al.*, 2016). İzole beyin metastazı bulunan olgularda primer tümör operasyona uygun ve lenf nodu N0 veya N1 düzeyinde ise küratif tedavilerin ardından kraniyel radyoterapi gereklidir. Klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu N0 veya N1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evrelemenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT seçkin yaklaşımdır. Küratif tedavi sonrasında metakron özellikle beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı tesbitinde sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir(Yılmaz, 2018)'(Detterbeck *et al.*, 2016).

Tablo 9: ECOG performans skalası

SKOR	KARAKTER
0	Normal Aktivite, kısıtlılık yok
1	Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlılık, tamamen ayakta ve hafif iş yapabilir
2	Semptomatik ancak günlük işleri yapabilir
3	Günün yarısından çoğunda yataktadır ve günlük akiviteleri kısıtlıdır
4	Yatağa bağımlıdır.

2.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi

Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı ikiye katlanma süresi ve yüksek metastaz hızı gibi özellikleri sebebi ile genellikle tanı anında uzak metastaz yapmıştır ve cerrahiye uygun değildir. Cerrahi planlanacak hastalarda EBUS veya endoskopik ultrasonografi (EUS) ile klinik evreleme yapılmalıdır. Sınırlı hastalık diyebilmek için PET/BT ile hasta değerlendirilmeli ve kraniyel görüntülemesi yapılmalıdır. Hematolojik parametrelerinde sitopenileri saptanan hastalar kemik iliği infiltrasyonu açısından

kemik iliği aspirasyon biyopsisi (KİAB) ile değerlendirilmelidir (Yılmaz, 2018)'(Yu *et al.*, 2010).

Sınırlı hastalık terimi tek hemitoraksa sınırlı lezyonları tanımlar. Yaygın hastalık bir hemitoraksın dışına taşan, malign plevral ve perikardiyel efüzyona sebep olan hastalığı ifade eder. Kontrlateral mediastinal ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontrlateral hiler ve supraklavikuler lenf bezi yaygın hastalık kapsamındadır. Evrelemeye göre evre 1-3 küratif RT için uygundur ancak multipl nodül nedenli T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır(Yılmaz, 2018)'(Yu *et al.*, 2010)'(Jemal *et al.*, 2017).

Toraksa sınırlı hastalıkta küratif tedavi uygulanır. Sisplatin + Etopozid (platin bazlı tedaviler) tercik edilen ilk kombinasyon tedavisidir. Yaygın hastalığı olanlarda palyatif tedaviler tercih edilir. Kücük hücreli karsinomun her evresinde uygulanan tedavi sonrası kısmı ya da tam yanıt elde edilmesi durumunda beyin metastazlarını engellemek için kraniyel ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalıkta sistemik KT ile tama ya da tama yakın yanıt durumunda konsolidatif radyoterapinin tedavi etkinliği gösterilmiştir(Yılmaz, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onay alındı. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Onkoloji Kliniği tarafından Ocak 2016 -Haziran 2019 tarihleri arasında takip edilen ve akciğer kanseri tanısı olan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Başka organda malignitesi olup ikinci primer olarak akciğer kanseri tanısı alan, önceden akciğer kanseri olup nüks ile gelen, dış merkezde tanı alan ve tanı anında yapılan biyokimyasal testleri eksik olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Retrosepktif olarak PET/BT, kranial BT ve kranial MR, batın usg, kemik sintigrafileri ve yapılan diğer görüntülemeleri incelenen olgular TNM

8'e göre evrelendi. Patolojik tanısı kesinleşmiş olguların tanı anında yapılan hemogramlarında mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, mutlak monosit ve trombosit değerleri kayıt edildi.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit/nötrofil oranı (PLR) hesaplandı. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalar incelenerek belirlenmiş olan eşik değer NLR için 5,28 LMR için 2,07 ve PLR için 150 olarak alındı.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapılmıştır. Hastaların klinik ve genel özellikleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Analize dahil edilecek sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak) incelendi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Literatür taraması yapılarak elde edilen referans çalışmalara göre, akciğer kanserinin prognozunu öngörmede NLR, LMR ve PLR için önceden belirlenmiş optimal eşik değerler (cut-off) kullanılmıştır. Daha sonra çalışmaya dahil edilen tüm akciğer kanserli olguların hemogram parametreleri, çalışma dizaynına uygun şekilde, optimal eşik değerlerine göre dikotomize edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier testi ile gerçekleştirilmiştir. Sağ kalım karşılaştırmaları Log-Rank testi kullanılarak yapılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler enter metodu seçilerek Cox proportional hazards regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Tüm istatistik değerlendirmeler iki yönlü (2-sided) yorumlanmış olup sonuçlarının istatistiksel anlamlılığı açısından $p<0,05$ değeri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında takip ettiğimiz 309 akciğer kanseri olan hasta [erkek: 209(%90,3), kadın: 30(%9,7)] dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 63,9±9,6 (yaş aralığı: 30-89) olup sigara kullanma öyküsü bulunanları oranı %93,2 (n: 288) olarak gözlenmiştir. Tanı sırasında olguların %7,8'i evre-1 (n: 24), %12,6'sı evre-2 (n: 39), %36,9'u evre-3 (n: 114) ve %42,7'si evre-4 (n: 132) olarak saptanmıştır. En sık gözlenen histolojik tip %38,8 (n: 120) ile Adeno karsinom olup bunu %32,4 (n: 100) ile Squamoz hücreli karsinom izlemektedir. Klinik prezantasyon şekli de sorgulanan hastaların en sık rastlanan prezantasyon şeklinin %34 (n: 105) ile nefes darlığı olduğu gözlenmiştir. Tümör yerleşimi olarak %41,4 (n: 128) ile en sık saptanan lokalizasyon yeri sağ akciğer üst poldür. Genel klinik özellikleri özetleyen tanımlayıcı istatistikler tablo 10-12'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Genel ve klinik özelliklerin kısa özeti ifade edilmiştir.

	Sıklık(n)	**%**
Erkek	209	90,3
Kadın	30	9,7
Sigara (+)	288	93,2
Sigara (-)	21	6,8
Evre-1	24	7,8
Evre-2	39	12,6
Evre-3	114	36,9
Evre-4	132	42,7
Toplam	309	100

Tablo 11. Klinik prezantasyon şekli ve sıklıkları ifade edilmiştir.

Klinik prezatasyon	**Sıklık(n)**	**%**
Hemoptizi	14	4,5
Nefes darlığı	105	34
Göğüs-sırt ağrısı	58	18,8
Öksürük	92	29,8
Kilo kaybı	9	2,9
Diğer	31	10,0

Tablo 12. Tümör lokalizasyonuna göre dağılım gösterilmiştir.

Tümör lokalizasyonu	**Sıklık(n)**	**%**
Sağ üst	128	41,4
Sağ orta	18	5,8
Sağ alt	37	11,9
Sol üst	46	14,9
Sol alt	24	7,8
Sağ hiler	28	9,1
Sol hiler	28	9,1

Üç yıllık takip süresi için histolojik alt tiplerine göre sağkalım analizi yapılmıştır. İki olgunun patoloji raporuna teknik nedenlerden dolayı ulaşılamamıştır. Tüm sağkalım ortanca süresi 13 ay olup en yüksek ortanca sağ kalım 17 ay ile adenokarsinomlu olgularda gözlenirken en düşük 5'er ay ile patolojisi kategorize edilemeyen ve karsinoid tümörlü hastalarda izlenmiştir ($p<0,05$). Ancak karsinoid tümörlü olgu sayısı sadece 2'ydi ve istatistik hesaplamasına dahil edilmedi. Bonferoni düzeltmesi yapıldıktan sonra istatistiksel yönden anlamlılığı yaratan farkı sınıflandırılamayan tümör ile adenokanser ($p<0,05$) ve skuamoz hücreli kanser ($p<0,05$) arasındaki ilişki

oluşturuyordu. Sınıflandırılamayan histolojik alt tipine sahip tümörlerde sağ kalım, adenokanser ve skuamoz hücreli kanser alt tipine göre belirgin şekilde düşüktü. Histolojik alt tiplerine göre sağ kalım sonuçları tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Histolojik tiplerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılması.

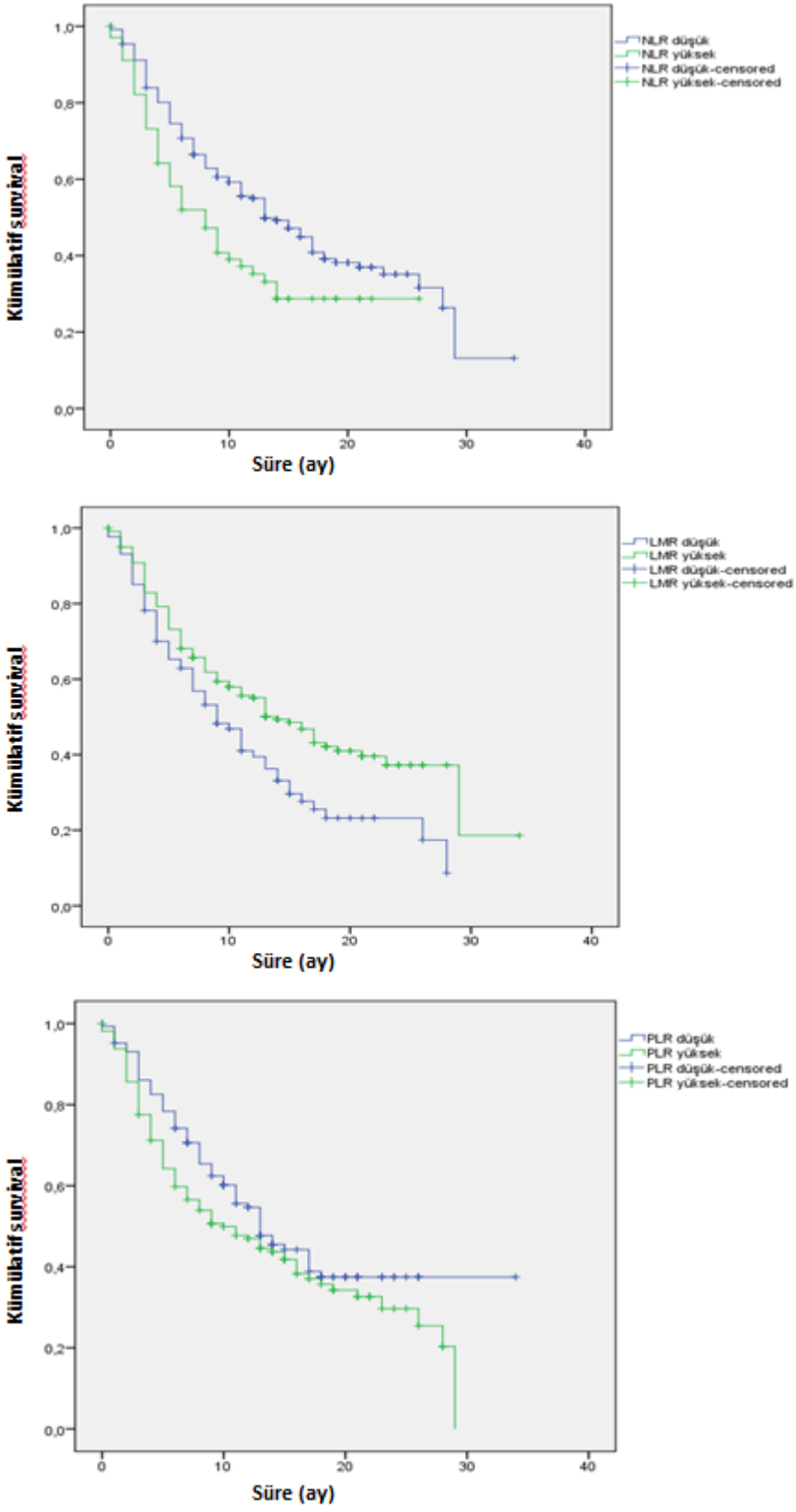
Histolojik alt tip	**n**	**Ortanca Sağkalım (ay)**	**%95 güven aralığı**		**p**
			Alt sınır	Üst sınır	
Adeno Ca	120	17	10,8	23,1	**<0,05**
Squamoz ca	100	13	8,6	17,3	
Büyük hücreli	6	13	5,1	20,8	
Sınıflandırılamayan	31	5	3,4	6,5	
Küçük hücreli	48	10	5,5	14,4	
Karsinoid tümör	2	5	-	-	
Tüm	**307**	**13**	**10,4**	**15,5**	

Araştırmamıza dahil ettiğimiz hastaları, önceki çalışmalar referans alınarak, tedavi öncesi NLR ve LMR sonuçları açısından sırasıyla <5.28 ve ≥ 5.28 ile <2.07 ve ≥ 2.07 ve PLR için ≤150 ve >150 olacak şekilde risk gruplarına ayırdık. İki olguda analiz için tüm verilere ulaşılamadı ve değerlendirmeye dahil edilmedi. İnflamatuar hemogram parametrelerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılması yapıldı ve NLR düzeyi eşik değerin üzerinde olan olgularda sağkalım daha kısa iken LMR düzeyi eşik değerin üzerinde olanlarda daha uzundu ve bu iki durum da istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). PLR düzeyine göre yapılan sağkalım analizinde ise eşik değerin üzerinde olanlarda sağkalım daha kısa iken bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,09). Bahsedilen analizler tablo-14 ve şekil-1'de özetlenmiştir.

Tablo 14. İnflamatuar hemogram parametrelerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılması.

Hemogram parametre		**n**	**Ortanca Sağkalım (ay)**	**%95 güven aralığı**		**p**
				Alt sınır	**Üst sınır**	
NLR						**0,006**
	Yüksek	68	8	5,2	10,7	
	Düşük	239	13	10,3	15,6	
LMR						**0,006**
	Yüksek	220	17	11	16,9	
	Düşük	87	9	6,3	11,7	
PLR						0,09
	Yüksek	161	10	6	13,9	
	Düşük	146	13	9,9	16,1	
Tüm		**307**	**13**	**10,4**	**15,5**	**<0,05**

Ayrıca, inflamatuar hemogram parametrelerinin takip edilen süre için (3 yıl) mortalite riskine etkisi "Cox proportional hazards regresyon" yöntemi kullanılarak değerlendirildi. NLR ve PLR için yapılan değerlendirmede, tedavi öncesinde eşik değerin üzerinde olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı olmasa da artmış mortalite riski ile ilişkili olarak saptandı (Sırasıyla, HR [Hazard Ratio]:1,32 ve 1,07, 95% Güven Aralığı: 0,88-1,98 ve 0,76-1,49, p: 0,17 ve 0,68). LMR için yapılan değerlendirmede ise tedavi öncesinde eşik değerin üzerinde olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı olmasa da azalmış mortalite riski ile ilişkili olarak saptandı (HR:0,75, 95% Güven Aralığı: 0,52-1,07, p: 0,11). Sonuçlar tablo 15'de özetlenmiştir.



Şekil 1. İnflamatuar hemogram parametrelerine göre sağkalım analizi ve karşılaştırılmasının grafikle yorumlanması

Tablo 15. İnflamatuar hemogram parametrelerinin mortalite üzerine olan etkileri

Hemogram parametre	Hazard Ratio	%95 güven aralığı		p
		Alt sınır	Üst sınır	
NLR	1,32	0,88	1,98	0,17
LMR	0,75	0,52	1,07	**0,11**
PLR	1,07	0,75	1,49	0,68

Hemogram parametreleri kendi aralarında korelasyon yönünden incelendi. Korelasyon matriksine bakıldığında NLR ile PLR arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilirken (r: 0,682, p<0,05) LMR ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon izlendi (r:-0,629, p<0,05). LMR ile PLR arasında ise anlamlı ve negatif korelasyon saptandı (r: -0,460, p<0,05). Bu bulgular tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. İnflamatuar hemogram parametrelerinin korelasyon analizi

			NLR	LMR	PLR
NLR					
	Korelasyon	katsayısı	1	-0,629	0,682
(r)			-	<0,001	<0,001
	p				
LMR					
	Korelasyon	katsayısı	-0,629	1	-0,460
(r)			<0,001	-	<0,001
	p				
PLR					
	Korelasyon	katsayısı	0,682	-0,460	1
(r)			<0,001	<0,001	-
	p				

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri en sık tanı koyulan kanserlerden biridir ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Son iki dekat içide sigara kullanım oranında azalma ve tarama yöntemlerinin kullanım sıklığındaki artışa dayalı olarak akciğer kanseri daha erken evrelerde tanı almakta ve kansere bağlı mortalite azalmaktadır(Siegel, Miller and Jemal, 2019). Geç bulgu vermesi ve tanı anında ileri evrede olması sebebi ile cerrahi tedavi yöntemleri, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilere rağmen beş yıllık sağ kalım oranları akciğer kanserinde %15'in altındadır(Li *et al.*, 2015).

İnflamatuar yanıtın apoptozisi engelleyerek ve anjiogenezi hızlandırarak tümoral gelişimin farklı evrelerinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda inflamatuar mikroçevre ile immün surveyans ve tümör tedavi cevabının ilişkili olduğu saptanmıştır(Grivennikov, Greten and Karin, 2010). Nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı ve platelet/lenfosit oranı tam kan sayımı ile elde edilen değerlere dayanır. Sistematik inflamuar cevabı gösteren kolay elde edilebilen parametreler olup kolon, mide ve akciğer kanserinde prognositik değeri bazı çalışmalar ile gösterilmiştir(Li *et al.*, 2017).

Nötrofiller antimikrobiyal etkinliğinden dolayı kısa ömürlü hücrelerdir. Tümör ilişkili nötrofiller (TAN) tümör progresyonunda genetik instabiliteyi tetikleyerek tümör büyümesini, anjiogenezi arttırdıkarı ve kanser hücrelerinin invaziv davranışlarını desteklediklerı için anahtar role sahiptir(Galdiero *et al.*, 2018). Lenfositer hücre aracılı immün regülasyonu sağlayan, rezidüel malign hücreleri ve mikrometastazları saptayıp yok eden hücrelerdir. Preoperatif lenfosit sayısı ile hastalıksız sağ kalım arasında pozitif bir ilişkinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur(Zhang *et al.*, 2013).

Tümör ilişkili makrofajlar ise (TAM) periferik kanda dolaşan monositlerden köken almaktadır ve inflamatuar mikroçevrede tümör progresyonuna neden olan etkenlerdendir. Tümör ilişkili nötrofiller gibi makrofajlar da ürettikleri büyüme faktörleri, anjiojenik faktörler ve salgıladıkları proteaz enzimleri sayesinde tümör proliferasyonunu uyarır, angiogenezi aktive eder, invazyona ve metastaza eğilimi arttırırlar(Balkwill and Mantovani, 2001). Plateletler ve solid tümör prognozu arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuşsa da altta yatan mekanizma hala tam olarak çözülememiştir. Damar duvarına yapışabilme ve anjiogenezi uyaracak vasküler endoteliyel büyüme faktörü (VEGF) ve platetletten üretilmiş endoteliyal büyüme faktörü (PDEGF) salgılayabilmesi tümör progresyonundan sorumlu tutulmaktadır(Yuan *et al.*, 2017).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı KHAK tanısı alan 139 hastadan oluşan çalışmasında NLR için cut-off değeri 4,55 olarak belirlenmiştir. 4,55 'ten büyük değerler yüksek NLR, 4,55 ve altı değerler düşük NLR olarak tanımlanarak hasta grubu 2'ye bölünmüştür. Yüksek NLR'ye sahip olgularda düşük NLR'ye göre ileri evre sıklığının arttığı ve hepatik metastaz oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada PLR için cut-off değeri 148 olarak belirlenmiş olup 148 üzeri yüksek PLR, 148 ve altı ise düşük PLR olarak iki gruba ayrılmıştır. Yüksek PLR grubunda ileri evre hastalık oranının daha fazla olduğu, kemik ve karaciğer metastazı oranının arttığı saptanmıştır. Yüksek NLR ve yüksek PLR gruplarının düşük NLR ve düşük PLR gruplarına göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Olgular sınırlı hastalık ve ileri evre hastalık olarak ikiye bölündüğünde her iki grupta da yüksek NLR kısa sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur(Liu *et al.*, 2017).

Lim ve arkadaşlarının KHDAK tanılı 4. evrede tanı almış 217 hastadan oluşan çalışmasında LMR ve platelet sayısı kombinasyonunun (COP-LMR) prognostik önemi araştırılmıştır. LMR eşik değeri ROC analizi yapılarak 2,47 olarak saptanmıştır. Platelet eşik değeri $30{,}05 \times 10^{4} mm^{-3}$ olarak ROC analizi ile hesaplanmıştır. Eşik değerlerine göre düşük LMR ve yüksek platelet sayısı olanlar 2 puan, yüksek LMR ve düşük platelet sayısı olanlar 0 puan diğer grup 1 puan olarak değerlendirilmiş ve analizi bu şekilde yapılmıştır. COP-LMR sağ kalımı ön gören önemli bir faktör olarak

saptanmıştır. COP-LMR skoru arttıkça sağ kalım süresinin ve progresyonsuz takip süresinin kısaldığı gösterilmiştir(J. U. Lim *et al.*, 2018).

Sakin ve arkadaşlarının ileri evre KHAK tanılı 113 hastadan oluşan çalışmasında NLR, PLR ve monosit/lenfosit oranı (MLR) incelenerek sağ kalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Her oran için ROC analizi yapılmış ve eşik değerleri NLR için 3, PLR için 150 olarak hesaplanmıştır. NLR ≥3 olan hastalarda sağ kalım anlamlı derecede kısa ve mortalite 2,2 kat artmış olarak hesaplanmıştır. PLR≥ 150 olan olgularda sağ kalım anlamlı derecede kısa iken mortalite 1,6 kat artmış saptanmıştır(Sakin *et al.*, 2019).

Suziki ve arkadaşlarının 252 ileri evre KHAK olgusundan oluşan çalışmasında NLR'nin prognostik önemi incelenmiştir. NLR eşik değeri 4 olarak belirlenmiştir. Yüksek NLR'ye sahip olgular (NLR>4) düşük sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur(Nicolas W. Cortes-Penfield, Barbara W. Trautner, 2017).

Bizim çalışmamızda NLR düzeyi eşik değerin üzerinde olan olgularda sağ kalım anlamlı derecede kısa olarak saptanmıştır. Yüksek NLR (NLR≥5,28) düzeyi kısa sağ kalıma sebep olan bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Fakat artmış NLR ile mortalite ilişkisi analiz edildiğinde yüksek NLR'li olgularda mortalite oranları artmış olarak saptanmış olsa da istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Birçok çalışma ile lenfositlerin anti-tümöral immünitede önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek NLR artan nötrofil sayısı ya da azalan lenfosit sayısını yansıtır dolayısıyla inflamtuar yolaklarda bozulmuş bir denge söz konusudur. Bu da yüksek NLR 'ye sahip olgularda rekürrens ve metastaz oranında artışı ve sağ kalım sürelerinde azalmayı açıklamaktadır(Deng *et al.*, 2017a).

PLR sistemik inflamatuar göstergelerden bir diğeridir. Bazı çalışmalar ile aktive plateletlerin ve koagulasyon sisteminin tümör metastazında kritik öneme sahip olduğu gösterilmiş olsa da hanüz tam mekanizması açıklanabilmiş değildir. Plateletlerden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek PLR artan platelet sayısı ya da azalan lenfosit sayısı demektir. Bozulan inflamatuar denge rekürens ve metastazlar ile ilişkili olabilir(Bambace and Holmes, 2011)(Gay and Felding-Habermann, 2011).

Bu çalışmada yüksek PLR' li olgular (PLR>150) ile düşük PLR' li olgular (PLR≤150) karşılaştırıldığında sağ kalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yüksek PLR kısa sağ kalıma sebep olan bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Mortalite ile ilişkisi analiz edildiğinde mortalite oranları yüksek PLR' li olgularda artmış olarak saptanmış olsa da istatiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHAK tedavi öncesi saptanan yüksek NLR düzeyi kötü prognoz ile ilişkili saptanırken, yüksek PLR ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır(Deng *et al.,* 2017b). Kasmann ve arkadaşlarının 65 KHAK tanılı olguyu içeren çalışmasında da yüksek NLR ve kısa sağ kalım arasında ilişki saptanırken PLR ile bu şekilde bir ilişki gösterilememiştir(Käsmann *et al.,* 2017). Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile de benzer sonuçlar bulunmuştur (Kang *et al.,* 2014). Xie ve arkadaşlarının KHAK tanılı olguları içeren çalışmasında NLR ileri evre olgularda, PLR ise sınırlı hastalık varlığında sağ kalım için bağımsız bir değişken olarak bildirilmiştir(Xie *et al.,* 2015).

Ortaya çıkan farklı sonuçların çalışmalarda incelenen akciğer kanser tanılı olguların sayısı, histolojik tipleri, evreleri, tercih edilen cerrahi ya da medikal tedavi çeşidi ve ya kullanılan PLR eşik değerinde olan farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kanser tedavilerinde yeni paradigma tedavi öncesi prognositik faktörlerin tanımlanarak hastalığın risk değerlendirilmesinin yapılmasıdır. NLR birçok çalışmada prognozu ön görme amacıyla odaklanılmış sistemik inflamatuar yanıtı yansıtan hematolojik parametredir. Tümör ilişkili monositler sistemik inflamatuar yanıtta rol alan diğer anahtar hücrelerdir. Yüksek LMR düzeyi ile bazı hematolojik maligniteler arasında prognostik ilişki saptanmıştır(Li *et al.,* 2014)(Jia *et al.,* 2019). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ile non-hematolojik maligniteler ile de ilişkisi gösterilmektedir. LMR'nin prognositik önemi kolorektal, pankreatik, üroteliyel karsinoma gibi kanserler için açığa kavuşmuştur. Akciğer kanseri için yapılan bazı çalışmalarda da prognositik önemi gösterilmiş ve düşük LMR düzeyleri ile kötü prognoz ve kısa sağ kalım ilişkili bulunmuştur(Wang *et al.,* 2019)(Minami, Ihara and Komuta, 2018) .

Hu ve arkadaşları tarafından cerrahi operasyon yapılan akciğer kanseri tanılı 1453 hastayı içeren çalışmada LMR ile prognoz arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada LMR eşik değeri ROC analizi yapılarak 3,68 olarak belirlenmiştir. Düşük LMR ile düşük sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş ve düşük LMR'ye sahip olgularda mortalite 1,5 kat artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca ileri yaş ve yüksek TNM evresinin de düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır(Hu *et al.,* 2014).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 370 metastatik akciğer kanseri tanılı olguda dolaşımda bulunan monosit sayısı, lenfosit sayısı ve LMR' nin prognoza etkisi karşılaştırılmıştır. Yüksek LMR, düşük monosit sayısı ve yüksel lenfosit sayıları artmış sağ kalım ve artmış progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca performans skoru 2' nin altında olanlarda ve KHDAK histolojik tipe sahip olgularda azalmış mortalite gösterilmiştir(Lin *et al.,* 2014).

Li ve arkadaşları Asyalı akciğer kanseri hastalarında LMR'nin prognositik önemini inceleyen araştırmaları tarayarak meta analiz yapmışlarıdır. Bu meta analizda veri tabanından 63 makale bulunmuş ve elemeler sonucu kriterlere uygun 8 makale

incelenmiştir. LMR eşik değeri çalışmalar arasında 2,62 ile 4,56 arasında değişmektedir. Düşük LMR düzeyi ile kısa progresyonsuz sağ kalım ilişkili bulunmuştur. Düşük LMR düzeyi, yüksek LMR düzeyine kıyasla önemli derecede kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Subgrup analizi yapıldığında KHDAK olgularında yüksek LMR ile sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım arasında olumlu bir ilişki gösterilmiştir. KHAK olgularda ise LMR' nin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile olumlu ilişkisini saptayan çalışmaların yanı sıra anlamlı bir ilişki bulunmamış çalışmalarda mevcuttur. Bu farklılık sağ kalım açısından LMR düzeyleri arasında fark saptayan çalışmada hastaların sınırlı evre hatsalık olmasına dayandırılmaktadır(Li *et al.*, 2017).

Bizim çalışmamızda LMR düzeyi eşik değerin üzerinde olan olgular LMR düzeyi eşik değerin altında olan olgular ile karşılaştırıldığında sağ kalım süreleri yüksek LMR'li olgularda anlamlı derece uzun bulunmuştur. LMR ve sağ kalıma etkisi açısından elde ettiğimiz sonuçlar akciğer kanseri tanı olgularda yapılan diğer çalışmalarda elde edilen bulgulara benzerlik göstermektedir. LMR için yaptığımız risk değerlendirmesinde LMR ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada yüksek LMR ve düşük PLR düzeyleri uzun sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek PLR ve düşük LMR düzeyleri kötü prognoz ve kısa sağ kalım ile ilişkilidir. PLR' nin sağ kalıma etkisi gösterilememiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları tek merkezde yapılmış olması, sadece tanı öncesi hemogram parametrelerinin analiz edilmiş olması ve literatürde çalışmamızda kullandığımız NLR, PLR ve LMR eşik değerlerinden farklı değerlerin de kullanılmış olmasıdır. Çalışmamızın dizaynı retrospektif planlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüme en sık neden olan kanserlerdendir. Tanı sonrası evreleme yapılması ve prognozun ön görülmesi tedaviye yön veren basamaklardır. Tarama, erken tanı ve tedavi stratejilerine rağmen lokal nüks ya da metastaz sebebi ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması, kanser takibinde yeni prognositik belirteç ihtiyacını doğurmuştur. Yapılan birçok çalışmaya rağmen prognositik değeri gösteren ümit verici bir belirteç henüz bulunamamıştır. Dolaşımda bulunan kanser hücrelerinin tespit edilmesi için yeni belirteç arayışları devam etmektedir. Bulunan yeni belirteçlerin tanı, tedavi ve prognozu belirlemede etkin olması hedeflenilmektedir. Bu calışmada, rutin klinik pratikte kullanılan hemogram parameterelerinin tanı, tedavi ve takipteki yeri incelenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular yüksek NLR ve düşük LMR değerlerinin kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu, PLR değerinin sağ kalıma etkisi olmadığını göstermektedir. Literatürde bu konuda yapılan çeşitli evre ve tedavileri içeren çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiş olanlar ile birlikte farklı sonuçlar elde edilen çalışmaların da bulunması sebebi ile NLR, PLR ve LMR' nin sağ kalım ve mortalite üzerine etkilerini aydınlatacak daha kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-3-ppt-pdf/metingorguner.pdf (Accessed: 16 January 2020).

Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi (2017).

Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (2006) 'Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi.', *Toraks Dergisi*, pp. 1–37.

Akkoçlu, A. *AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI, EVRELEME VE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME Erken Tanı*.

Alberg, A. J., Ford, J. G. and Samet, J. M. (2007) 'Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)', *Chest*. The American College of Chest Physicians, 132(3 SUPPL.), pp. 29S-55S. doi: 10.1378/chest.07-1347.

Arroliga, A. C. and Matthay, R. A. (1993) 'The role of bronchoscopy in lung cancer.', *Clinics in chest medicine*, 14(1), pp. 87–98. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8462250 (Accessed: 27 December 2019).

Athey, V. L., Walters, S. J. and Rogers, T. K. (2018) 'Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis.', *Thorax*, 73(12), pp. 1177–1181. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211596.

Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) 'Inflammation and cancer: back to Virchow?', *Lancet (London, England)*, 357(9255), pp. 539–45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.

Bambace, N. M. and Holmes, C. E. (2011) 'The platelet contribution to cancer progression.', *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 9(2), pp. 237–49. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x.

Bergethon, K. *et al.* (2012) 'ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(8), pp. 863–70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.

Biscarini, F. (2013) 'Organic electronics biosensors and transducers', (May). doi: 10.1148/radiol.2292021598.

Brunelli, A. *et al.* (2011) 'External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection.', *The Annals of thoracic surgery*, 92(2), pp. 445–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.095.

Brunelli, A. *et al.* (2013) 'ACCP', *Chest*, 143(5), pp. e166S-e190S. doi: 10.1378/chest.12-2395.

Bunn, P. A. (2012) 'Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment', *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 136(12), pp. 1478–1481. doi: 10.5858/arpa.2012-0295-SA.

Chute, C. G. *et al.* (1985) 'Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont', *Cancer*, 56(8), pp. 2107–2111. doi: 10.1002/1097-0142(19851015)56:8<2107::AID-CNCR2820560837>3.0.CO;2-T.

Dela Cruz, C. S., Tanoue, L. T. and Matthay, R. A. (2011) 'Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention.', *Clinics in chest medicine*, 32(4), pp. 605–44. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.

Darling, G. E. *et al.* (2011) 'Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial.', *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 141(3), pp. 662–70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.008.

Deng, M. *et al.* (2017a) ‘Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer?’, *Oncotarget*, 8(23), pp. 37200–37207. doi: 10.18632/oncotarget.16553.

Deng, M. *et al.* (2017b) ‘Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer?’, *Oncotarget*, 8(23), pp. 37200–37207. doi: 10.18632/oncotarget.16553.

Detterbeck, F. C. *et al.* (2016) ‘The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.’, *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11(5), pp. 651–665. doi: 10.1016/j.jtho.2016.01.025.

Dulmet-Brender, E., Jaubert, F. and Huchon, G. (1986) ‘Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma’, *Cancer*, 57(7), pp. 1358–1364. doi: 10.1002/1097-0142(19860401)57:7<1358::AID-CNCR2820570719>3.0.CO;2-B.

Dünya ve Türkiye’de Kanser (02.04.2012). Available at: https://www.saglik.gov.tr/TR,3278/dunya-ve-turkiyede-kanser-02042012.html (Accessed: 22 December 2019).

Dwamena, B. A. *et al.* (1999) ‘Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT.’, *Radiology*, 213(2), pp. 530–6. doi: 10.1148/radiology.213.2.r99nv46530.

Eberhardt, W. E. E. *et al.* (2015) ‘2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer’, *Annals of Oncology*. Oxford University Press, 26(8), pp. 1573–1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

Erasmus, J. J. *et al.* (1997) ‘Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

tomography.', *AJR. American journal of roentgenology*, 168(5), pp. 1357–60. doi: 10.2214/ajr.168.5.9129444.

Filosso, P. L. *et al.* (2011) 'Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis.', *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 74(1), pp. 25–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.01.030.

Galdiero, M. R. *et al.* (2018) 'Roles of neutrophils in cancer growth and progression', *Journal of Leukocyte Biology*. Wiley-Blackwell, pp. 457–464. doi: 10.1002/JLB.3MR0717-292R.

Gay, L. J. and Felding-Habermann, B. (2011) 'Contribution of platelets to tumour metastasis.', *Nature reviews. Cancer*, 11(2), pp. 123–34. doi: 10.1038/nrc3004.

Ginsberg, R. J. and Rubinstein, L. V. (1995) 'Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer', *The Annals of Thoracic Surgery*, 60(3), pp. 615–623. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-U.

Göğüs, T. *et al.* (2017) 'Derleme / Review The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications', *Dergisi*, 25(3), pp. 484–498. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2017.14362.

Grivennikov, S. I., Greten, F. R. and Karin, M. (2010) 'Immunity, Inflammation, and Cancer', *Cell*, pp. 883–899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

Hammerman, P. S. *et al.* (2011) 'Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer.', *Cancer discovery*, 1(1), pp. 78–89. doi: 10.1158/2159-8274.CD-11-0005.

Hanna, N. *et al.* (2017) 'Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary.', *Journal of oncology practice*, 13(12), pp. 832–837. doi: 10.1200/JOP.2017.026716.

Harris, J. E. *et al.* (2004) 'Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8.', *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7431), p. 72. doi: 10.1136/bmj.37936.585382.44.

Hillers, T. K., Sauve, M. D. and Guyatt, G. H. (1994) 'Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer.', *Thorax*, 49(1), pp. 14–9. doi: 10.1136/thx.49.1.14.

Hoffman, R. M. and Sanchez, R. (2017) 'Lung Cancer Screening', *Medical Clinics of North America*. Elsevier Inc, 101(4), pp. 769–785. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.008.

Howington, J. A. *et al.* (2013) 'Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.', *Chest*, 143(5 Suppl), pp. e278S-e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.

Hu, P. *et al.* (2014) 'Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study.', *PloS one*, 9(9), p. e108062. doi: 10.1371/journal.pone.0108062.

Huang, Q. *et al.* (2016) 'Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis.', *Chest*, 149(6), pp. 1384–92. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.017.

Jacobsen, M. M. *et al.* (2017) 'Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review', *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd, 112, pp. 156–164. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.011.

Jemal, A. *et al.* (2011) 'Global cancer statistics', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Wiley-Blackwell, 61(2), pp. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

Jemal, A. *et al.* (2017) 'Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-

2014, Featuring Survival', *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press. doi: 10.1093/jnci/djx030.

Jereczek, B. *et al.* (1996) 'Autopsy findings in small cell lung cancer.', *Neoplasma*, 43(2), pp. 133–7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843976 (Accessed: 24 December 2019).

Jia, T. *et al.* (2019) 'The prognostic significance of peripheral lymphocyte/monocyte ratio and PET-2 evaluation in adult Hodgkin's lymphoma', *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. NLM (Medline), 40(5), pp. 372–377. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.005.

Kadota, K. *et al.* (2014) 'The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: A conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype', *Modern Pathology*. Nature Publishing Group, 27(5), pp. 690–700. doi: 10.1038/modpathol.2013.188.

Kang, M. H. *et al.* (2014) 'The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer', *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 111(3), pp. 452–460. doi: 10.1038/bjc.2014.317.

Käsmann, L. *et al.* (2017) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Outcome in Limited Disease Small-cell Lung Cancer.', *Lung*, 195(2), pp. 217–224. doi: 10.1007/s00408-017-9976-6.

Kish, J. K. *et al.* (1989) 'Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites.', *Human pathology*, 20(11), pp. 1097–102. doi: 10.1016/0046-8177(89)90229-3.

Kocher, F. *et al.* (2015) 'Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry.', *Lung cancer (Amsterdam,*

Netherlands), 87(2), pp. 193–200. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.006.

Koike, Terumoto *et al.* (2016) 'Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer Presented at the Ninety-fifth Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery, Seattle, WA, April 25-29, 2015.', *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier USA, 101(4), pp. 1354–1360. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.048.

Korpanty, G. J. *et al.* (2014) 'Biomarkers that currently effect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1 and KRAS', *Frontiers in Oncology*. Frontiers Research Foundation, 4 JUL, pp. 1–26. doi: 10.3389/fonc.2014.00204.

Li, N. *et al.* (2015) 'Elevated serum bilirubin levels are associated with improved survival in patients with curatively resected non-small-cell lung cancer', *Cancer Epidemiology*. Elsevier Ltd, 39(5), pp. 763–768. doi: 10.1016/j.canep.2015.06.007.

Li, W. *et al.* (2017) 'Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis', *Oncotarget*, 8(66), pp. 110606–110613. doi: 10.18632/oncotarget.20574.

Li, Y.-L. *et al.* (2014) 'Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens.', *Annals of hematology*, 93(4), pp. 617–26. doi: 10.1007/s00277-013-1916-9.

Lim, J. U. *et al.* (2018) 'Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion', *PLoS ONE*, 13(7), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0200341.

Lim, W. *et al.* (2018) 'The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: Review of the changes and clinical implications', *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. AME Publishing Company, pp. 709–718. doi: 10.21037/qims.2018.08.02.

Lin, G. N. *et al.* (2014) 'Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet', *Medical Oncology*, 31(7). doi: 10.1007/s12032-014-0070-0.

Liu, D. *et al.* (2017) 'High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer', *BMC Cancer*. BMC Cancer, 17(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12885-017-3893-1.

Łochowski, M. *et al.* (2019) 'Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratio ratios in patients operated on due to non-small cell lung cancer', *Journal of Thoracic Disease*, 11(8), pp. 3377–3384. doi: 10.21037/jtd.2019.07.72.

Louie, A. V *et al.* (2015) 'Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons.', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 114(2), pp. 138–47. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.036.

Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging - UpToDate Available at: https://0212b6zbn-y-https-www-uptodate-com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/lung-neuroendocrine-carcinoid-tumors-epidemiology-risk-factors-classification-histology-diagnosis-and-staging?sectionName=Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia&search=lung cancer pathology&topicRef=4603&anchor=H2702659981&source=see_link#H2702659981 (Accessed: 22 December 2019).

Lynch, T. J. *et al.* (2004) 'Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.', *The New England journal of medicine*, 350(21), pp. 2129–39. doi: 10.1056/NEJMoa040938.

Manser, R. *et al.* (2005) 'Surgery for early stage non-small cell lung cancer.', *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), p. CD004699. doi: 10.1002/14651858.CD004699.pub2.

Mao, Y. *et al.* (2016) 'Epidemiology of Lung Cancer', *Surgical Oncology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 25(3), pp. 439–445. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.001.

Mazzone, P. *et al.* (2002) 'Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer', *Clinics in Chest Medicine*, pp. 137–158. doi: 10.1016/S0272-5231(03)00065-0.

Mentzer, S. J. *et al.* (1997) 'Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer', in *Chest*. American College of Chest Physicians, pp. 239S-241S. doi: 10.1378/chest.112.4_Supplement.239S.

Minami, S., Ihara, S. and Komuta, K. (2018) 'Pretreatment Lymphocyte to Monocyte Ratio as a Prognostic Marker for Advanced Pulmonary Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemotherapy.', *Journal of clinical medicine research*, 10(8), pp. 657–664. doi: 10.14740/jocmr3490w.

Mujoomdar, A. *et al.* (2007) 'Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases.', *Radiology*, 242(3), pp. 882–8. doi: 10.1148/radiol.2423051707.

Nguyen-Ngoc, T. *et al.* (2015) 'BRAF alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer', *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1396–1403. doi: 10.1097/JTO.0000000000000644.

Nicolas W. Cortes-Penfield, Barbara W. Trautner, R. J. (2017) '乳鼠心肌提取 HHS Public Access', *Physiology & behavior*, 176(5), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.

Oliver, J. (2013) '**済無**, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.

Öz, B. *et al.* (2017) '(Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler)'. doi: 10.5578/tcb.2017.027.

Paesmans, M. *et al.* (2015) 'Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data.', *The European respiratory journal*, 46(6), pp. 1751–61. doi: 10.1183/13993003.00099-2015.

Pagani, J. J. (1983) 'Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy.', *AJR. American journal of roentgenology*, 140(5), pp. 949–51. doi: 10.2214/ajr.140.5.949.

Parsons, A. *et al.* (2010) 'Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis.', *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, p. b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.

Peto, R. *et al.* (2000) 'Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: Combination of national statistics with two case-control studies', *British Medical Journal*, 321(7257), pp. 323–329. doi: 10.1136/bmj.321.7257.323.

Postmus, P. E. *et al.* (2017) 'Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*. Oxford University Press, 28, pp. iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.

Rami-Porta, R. *et al.* (2015) 'The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer', *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 10(7), pp. 990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.

Ramnath, N. *et al.* (2013) 'Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.', *Chest*, 143(5 Suppl), pp. e314S-e340S. doi: 10.1378/chest.12-2360.

Rivera, M. P., Mehta, A. C. and Wahidi, M. M. (2013) 'Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines', *Chest*, 143(5 SUPPL). doi: 10.1378/chest.12-2353.

Sakin, A. *et al.* (2019) 'The Relation between Hemogram Parameters and Survival in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer', *Oncology Research and Treatment*, 42(10), pp. 506–514. doi: 10.1159/000501595.

Samet, J. M. (1992) 'The health benefits of smoking cessation.', *The Medical clinics of North America*, 76(2), pp. 399–414. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30359-5.

Shannon, J. J. *et al.* (1996) 'Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society, 153(4), pp. 1424–1430. doi: 10.1164/ajrccm.153.4.8616576.

Shim, H. S. *et al.* (2017) 'Molecular testing of lung cancers', *Journal of Pathology and Translational Medicine*. Seoul National University, pp. 242–254. doi: 10.4132/jptm.2017.04.10.

Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2019) 'Cancer statistics, 2019', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Wiley, 69(1), pp. 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.

Silvestri, G. A. *et al.* (2013) 'Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer - Diagnosis and Management of Lung Cancer', *Chest*, pp. 211–250. doi: 10.1378/chest.12-2355.

Soda, M. *et al.* (2007) 'Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer', *Nature*, 448(7153), pp. 561–566. doi: 10.1038/nature05945.

Stellman, S. D. *et al.* (1997) 'Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking', *Cancer*, 80(3), pp. 382–388. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970801)80:3<382::AID-CNCR5>3.0.CO;2-U.

Stenbygaard, L. E., Sørensen, J. B. and Olsen, J. E. (1997) 'Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy.', *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 36(3), pp. 301–6. doi: 10.3109/02841869709001267.

Thomas, L., Kwok, Y. and Edelman, M. J. (2004) 'Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer.', *Current treatment options in oncology*, 5(1), pp. 51–62. doi: 10.1007/s11864-004-0006-6.

Travis, W. D. *et al.* (2015a) 'Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.', *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(9), pp. 1240–1242. doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.

Travis, W. D. *et al.* (2015b) 'Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.', *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(9), pp. 1240–1242. doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.

Veluswamy, R. R. *et al.* (2015) 'Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(30), pp. 3447–53. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6624.

Wang, Y. *et al.* (2019) 'Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte

Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis', *Oncology Research and Treatment*, 42(10), pp. 523–530. doi: 10.1159/000501726.

Wiener, R. S. *et al.* (2011) 'Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: An analysis of discharge records', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 155(3), pp. 137–144. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003.

Xie, D. *et al.* (2015) 'Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers', *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 10(8), pp. 1213–1220. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.

Yılmaz, Ü. (2018) 'Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları Treatment Approaches in Lung Cancer', *Nuclear Medicine Seminars*, 4, pp. 32–38. doi: 10.4274/nts.

Yu, J. B. *et al.* (2010) 'Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.', *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(2), pp. 215–9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181cd3208.

Yuan, C. *et al.* (2017) 'Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort', *Thoracic Cancer*, 8(4), pp. 350–358. doi: 10.1111/1759-7714.12454.

Zhang, J. *et al.* (2013) 'Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer.', *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 30(1), p. 352. doi: 10.1007/s12032-012-0352-3.

Zhou, T. *et al.* (2017) 'Serum low-density lipoprotein and low-density lipoprotein expression level at diagnosis are favorable prognostic factors in patients with small-

cell lung cancer (SCLC)', *BMC Cancer*. BMC Cancer, 17(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12885-017-3239-z.

EK. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: **Fatma DİNDAR ÇELİK**

Doğum yeri ve tarihi**: KIRCAALİ 15.07.1985**

Uyruğu: **TC**

Medeni durumu: **Evli**

İletişim adresi ve telefonu: **fatmadindar@gmail.com 0544 855 31 25**

Yabancı dili: **İngilizce**

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fak. EAH. İç Hastalıkları AD. 2015-2020

Marmara Üniv. Pendik EAH Aile Hekimliği AD 2013-2015

Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi 2011-2015

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2004-2010

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2015-2020: Araştırma Görevlisi

2013-2015: Araştırma Görevlisi

2010-2013: Pratisyen Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2015-2020: Sakarya Üniversitesi Tıp Fak. Eah.

2013-2015: Marmara Üniv. Pendik Eah.

2010-2013: Sakarya Kadın Doğum Ve Çocuk Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/ 19
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Yrd. Doç. Dr. Ceyhun VARIM
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 05.02.2016 tarihli 30 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz **"Akciğer Kanserli hastalarda hemogram parametrelerinin tanı, prognoz ve tedavideki yeri"** isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
25.../.02./20.16

Zeynep ÇEBİ
Etik Kurulu Sekr.

Evrakı Doğrulamak İçin : http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE6E35KN5