

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akciğer Kanserli Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı ve
Platelet-Lenfosit Oranı ile PET-BT Parametreleri
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fırat Dağtekin

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin Tamer Elkıran

MALATYA -2017

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akciğer Kanserli Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı ve
Platelet-Lenfosit Oranı ile PET-BT Parametreleri
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fırat Dağtekin

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emin Tamer Elkıran

MALATYA -2017

TEŞEKKÜR

Bana önce hekim ünvanını kazandıran tıp fakültesi hastanesinde daha sonra uzman ünvanını kazanmak için çalışmak ilk günler heyecan ve mutluluk verici olmakla birlikte son anlara yaklaştıkça hüznün de bu duygular arasında yerini aldı. Mensubu olduğum bu aileden ayrılacak olmak gerçekten üzücü.

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgilerimi aktarma hususunda kendisini sürekli geliştiren ve bana da bu bağlamda yol gösteren bütün İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim. Tez yazma aşamasında odasına ne zaman gitsem beni büyük bir kibarlıkla karşılayan, hastaları mağdur etmeden ve bana en iyi şekilde yardımcı olan tez danışman hocam ve bölüm başkanımız Prof Dr Emin Tamer Elkıran'a, en başından en sonuna kadar büyük bir sabırla her sorumu cevaplayan, tezime büyük katkısı olan, hakkını ödeyemeyeceğim, akademik kişiliği ile örnek teşkil eden erişkin endokrinoloji ve metabolizma fellowu Uzm Dr Ömercan Topalođlu'na, PET parametreleri ile ilgili ölçümleri kendi zamanlarından feragat ederek büyük bir özveri ile yapan nükleer tıp uzmanı Uzm Dr Aylin Çomak ve göğüs hastalıkları uzmanlığını aldıktan sonra kariyerine nükleer tıp uzmanı olarak devam etmeye karar veren kıymetli ablam Uzm Dr Müge Otlı Karadağ'a, kendi iş yüklerinin yanında tezime vakit ayırabilmem için bana yardımcı olan asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İster hekim ister başka bir meslekten olsun, bir insanın yetişmesinde şüphesiz en büyük rol aileye düşmektedir. Sadece öğretim hayatımda değil, tüm zor günlerimde yanımda olarak destek veren ve tüm mutlu günlerimde yanımda olarak sevincimi katlayan aileme teşekkür eder, başta kendi anne ve babamın olmak üzere bütün anne-babaların ellerinden öperim.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PET-BT	Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
NLO	Nötrofil lenfosit oranı
PLO	Platelet lenfosit oranı
BT	Bilgisayarlı tomografi
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
FEV₁	Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm
TTİA	Transtorasik iğne aspirasyonu
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografi
18-FDG	18-Fluoro-deoksi-glukoz
SUV	Standardize edilmiş tutulum değeri
ROI	İlgi alanı
SUV_{mean}	Ortalama standardize tutulum değeri
SUV_{max}	Maksimum standardize tutulum değeri
PVE	Parsiyel volüm etkisi
PVC SUV	Parsiyel volüm etkisi düzeltilmiş standardize tutulum değeri
VAM	Video yardımcıli mediastinoskopi
VATS	Video yardımcıli torasik cerrahi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
AIS	Adenokarsinoma in situ
MİA	Minimal invaziv adenokarsinom
LPA	Lepidik predominant adenokarsinom
TNM	T (tümörün durumu), N (bölgesel lenf nodları), M (metastatik tutulum)
IALT	The International Adjuvant Lung Cancer Trial
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
EGFR	Epidermal growth faktör reseptör

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
EGFR	Epidermal büyüme faktör reseptörü
EGFR TKI	Epidermal büyüme faktör reseptörü tirozin kinaz
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz reseptörü



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. 2015 DSÖ Akciğer kanseri sınıflaması

Tablo 2. IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik bilgileri

Tablo 4. Yaş ve kantitatif PET parametreleri ile NLO ve PLO arasındaki korelasyon

Tablo 5. KHDAK ve KHAK altgrupları arasında yaş, hemogram ve kantitatif PET parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6. KHDAK ve KHAK'li hastalarda NLO ve PLO ile yaş, hemogram ve kantitatif PET parametreleri arasındaki korelasyon



ÖZET

Akciğer kanseri, Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre Dünya'da kanser türleri arasında erkeklerde en sık ölüme neden olan birinci, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür. Dünya genelinde her yıl tahmini olarak 1 milyonun üzerinde yeni olgu görülmektedir. Son yıllarda teknolojinin de gelişmesi ile preoperatif evrelemede görüntüleme yöntemleri ile daha net ve doğru sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Pozitron emisyon tomografi – bilgisayarlı tomografi (PET-BT) bu görüntüleme yöntemleri arasında artan sıklıkla kullanılmaktadır. Son zamanlarda tam kan parametrelerinden olan nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda NLO ve PLO'nun PET-BT parametreleri ile ilişkisini ve NLO ve PLO değerlerinin akciğer kanserinde PET-BT parametrelerini predikte ettirici bir öneme sahip olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2013 – Şubat 2017 tarihleri arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan, klinik, laboratuvar, patolojik verileri elektronik sistemde kayıtlı olan, PET-BT görüntülemesi tedavi başlamadan çekilen ve sistemde görüntüleri ve raporları kayıtlı olan 98 hasta dahil edildi. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan gruplar arasında PLO ve NLO açısından fark saptanmadı. Tanı tipi göz önüne alınmadığında tümör maksimum standardize tutulum değeri (SUV_{max}) ve ortalama standardize tutulum (SUV_{mean}) değerleri erkeklerde anlamlı yüksek saptandı ($p= 0.026$). KHDAK olan hasta grubunda NLO ile tümör boyutu arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,275$, $p= 0.006$). NLO ve PLO değerleri ile hem karaciğer SUV_{max} (sırasıyla $p: 0.028$, $r: -0.236$; $p: 0.021$, $r: -0.247$) hem de karaciğer SUV_{mean} (sırasıyla $p: 0.007$ $r: -0.289$; $p: 0.008$, $r: -0.282$) değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişki tespit edildi. KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{max} arasında negatif bir ilişki (sırasıyla $r=-0.236$, $p=0.028$; $r: -0.247$, $p: 0.021$) saptanırken KHAK'li grupta anlamlı korelasyon yoktu. KHDAK'li grupta aort SUV_{mean} ile NLO ve PLO arasında negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0.219$, $p=0.042$; $r: -0.240$, $p: 0.025$). KHAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile aort SUV_{max} arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KHDAK'li hasta grubunda tümör/aort SUV_{max} oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p: 0.032$). Çalışmamızda NLO ve PLO ile tümör/aort SUV_{max} ve SUV_{mean} arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Her iki grupta da NLO ve PLO ile tümör/aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, PET-BT

ABSTRACT

According to the report of the World Health Organization, lung cancer is the first type of cancer in the world that causes death most often in males and the second in females. As an estimate, 1 million new cases are seen every year worldwide. With the development of technology in recent years, more accurate and clearer results have been obtained with preoperative imaging methods. Positron emission tomography - computerized tomography (PET-CT) is increasingly used among these imaging modalities. Recently, neutrophil to lymphocyte ratio (NLO), platelet to lymphocyte ratio (PLO), which are complete blood parameters, are considered as indicators of inflammation.

We aimed to investigate the association of NLO and PLO with PET-CT parameters in our study and whether NLO and PLO values have a predictive value for PET-CT parameters in lung cancer.

Ninety-eight patients with pathologically diagnosed lung cancer between January 2013 and February 2017, who were enrolled in clinical, laboratory and pathological electronic systems and who had taken PET-CT imaging before the treatment and whose images and reports were recorded in the Oncology Clinic of Inonu University are included to our study. In our study, there was no difference for PLO and NLO values between patients with nonsmall cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). When the type of diagnosis was not considered, the values of tumor maximum standardized uptake value (SUV_{max}) and mean standardized uptake value (SUV_{mean}) were found higher in male patients and this height was statistically significant ($p = 0.026$). A statistically significant correlation was found between NLO and tumor size in the NSCLC patient group ($p = 0.006$, $r = 0.275$). There was a significant negative correlation between NLO and PLO values with both liver SUV_{max} ($p: 0.028$, $r: -0.236$; $p: 0.021$, $r: -0.247$ respectively) and liver SUV_{mean} ($p: 0.007$, $r: -0.289$; $p: 0.008$, $r: -0.282$ respectively). As a negative correlation was found between NLO and PLO and liver SUV_{max} in patients with NSCLC ($p: 0.028$, $r = -0.236$, $p: 0.021$, $r: -0.247$, respectively), there was no significant correlation in the group with SCLC. There was a negative correlation between aort SUV_{mean} with NLO and PLO in the NSCLC group ($p: 0.042$, $r: -0.219$; $p: 0.025$, $r: -0.240$ respectively). No statistically significant relationship was found between NLO and PLO with aort SUV_{max} in patients with SCLC tumor/aort SUV_{max} ratio was significantly higher in patients with NSCLC ($p: 0.032$). There was no significant relationship between NLO and PLO with tumor/aort SUV_{max} and SUV_{mean} in our study. There was no statistically significant correlation between NLO and PLO with tumor/aort SUV_{max} in both groups.

Keywords: Lung cancer, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, PET-CT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKCİĞER KANSERİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk faktörleri	2
2.1.2.1. Sigara	2
2.1.2.4. Radon	3
2.1.2.2. Yaş	3
2.1.2.7. Beslenme	4
2.1.2.3. Cinsiyet	4
2.1.2.6. Asbestoz	4
2.1.2.5. Mesleki Maruziyet	4
2.1.2.9. Aile öyküsü	5
2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	5
2.1.3 Tanı	6
2.1.3.1 Radyografi	8
2.1.3.3 Bronkoskopi	8
2.1.3.2 Balgam Sitolojisi	9
2.1.3.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA)	9
2.1.3.6 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	10
2.1.3.5 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.3.7 Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)	10
2.1.3.8 Mediastinoskopi	12
2.1.3.9 Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery - VATS)	13
2.1.4 Histopatoloji	13
2.1.4.2 Akciğer adenokarsinomunda yeni sınıflama	16
2.1.5 Evreleme	17

2.1.5.1 Tümör (T).....	17
2.1.5.2 Lenf Nodu (N).....	18
2.1.5.3 Metastaz (M).....	18
2.2 Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Platelet-Lenfosit Oranı.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	27
BULGULAR	29
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR.....	43



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızın önemli hastalıklarından biri olan akciğer kanseri, 20. yüzyıldan önce oldukça nadirdi ve tıbbi literatürde tanımlanmış 400'den daha az vaka mevcuttu. 20. yüzyılın ortalarında, akciğer kanseri Kuzey Amerika ve Avrupa'da erkeklerde prostat kanserinden 3 kattan daha fazla, kadınlarda ise meme kanserinden neredeyse 2 kat daha fazla ölüme neden olarak kanser ilişkili ölümlere öncülük eden epidemik bir hal almıştır (**kaynak düzelt**) (1) (2). 20. yüzyılın ortalarında tütün kullanımının sağlık üzerine etkisi ile ilgili United States Surgeon General'in raporuna göre tütün tüketimi, akciğer kanserinin birinci nedenidir. Raporun devamına göre Kuzey Amerika ve Avrupa'da tütün kullanımı azalmaya başlamıştır ve bununla birlikte akciğer kanseri insidansı da düşmüştür (2). Tütün tüketimi dünya genelinde birincil sebep olmaya devam etse de Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı akciğer kanserli hastaların %60'ı on yıldan uzun süredir bırakmış eski kullanıcıların (hayatı boyunca 100'den fazla içmiş ve 1 yıldan uzun süredir bırakmış) ya da daha önce hiç içmeyenlerin (hayatları boyunca 100'den az içmiş) arasından çıkmaktadır. Akciğer kanseri tanısı alan her 5 kadından ve her 12 erkekten biri hiç sigara içmemiştir (2).

Akciğer kanseri, dünya genelinde sıklığı artmakta ve kanser ilişkili ölümlerin de başında gelmektedir. Her kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de erken tanı ciddi önem arz etmektedir. Tanısı konulan hastada da hastalığın evresi tedavi modalitesini ve süreci oldukça etkilemektedir. Evreleme aşamasında PET-BT kullanımı da yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen NLO ve PLO ile PET-BT parametreleri arasında ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünya genelinde insidansı ve mortalite oranı en yüksek kanser türüdür (3). Akciğer kanseri dünyada kanser vakalarının %12.8'ini oluşturmakta ve kanser ölümlerinin de %17.8'inden sorumlu tutulmaktadır (4). Tanı konulan hastaların 5 yıllık sağkalımı, 1974-1976 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında biraz yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (5). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da sürdürülen sigara karşıtı kampanyalar sonuç vermiş, akciğer kanseri görülme sıklığı 20. yüzyılın sonlarına doğru erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Diğer taraftan kadınlarda sigara kullanımında artış söz konusudur ve bu sebeple hem Doğu Avrupa ülkelerinde hem ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (6).

Ülkemizde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların kayıt altına alındığı kanser kayıt sistemi göre akciğer kanseri görülme sıklığı 11.5/100.000'dir (7). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Savaş Daire Başkanlığı 2012 yılında akciğer kanseri ile ilgili veriler yayınlamıştır. Buna göre akciğer kanserinin yaşa standardize insidansı erkeklerde %60,4 olarak bulunurken kadınlarda %9.3 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar göz önünde bulundurulduğunda akciğer kanseri Türkiye'de tüm kanserler arasında erkeklerde %21.8 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda ise %4.9 ile beşinci sırada görülen kanser türüdür (8).

Akciğer kanseri 40 yaşından önce nadiren görülmektedir ve 80 yaşına kadar yaş ile birlikte oranı artmakta ve 80 yaşından sonra da giderek azalmaktadır. Akciğer kanserinin hayat boyunca görülme oranı erkeklerde %8 ve kadınlarda ise %6'dır (2).

2.1.2. Risk faktörleri

Etyolojik nedenler ve epidemiyolojik veriler ile akciğer kanserinin önemli ölçüde önlenebilir bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur. Çünkü bu hastalığın gelişiminde tütün ürünlerinin kullanımı etkisi çok büyüktür. Meslek, hava kirliliği ve radyasyon gibi sebepler de sıralanan önemli nedenleri oluşturmaktadır. Bunların dışında geçirilmiş akciğer hastalığına bağlı oluşan sekel, kişinin beslenme alışkanlığı, viral enfeksiyonların etkisi, cinsiyet, immunolojik faktörler ve kalıtımın da etyolojide rol alabildiği belirtilmektedir (9,10).

2.1.2.1. Sigara

Sigara, akciğer kanserinin patogenezinde %90-95 oranında sorumludur. Bu anlamda akciğer kanseri etkeni bilinen az sayıdaki kanserlerden birisidir. Tüm dünyada her 1 dakikada 10

insanın ölümüne sebep olmakla birlikte sigara bağımlısı olan her iki insandan birinin ölüm sebebi olmaktadır [10].

Akciğer kanseri gelişme riski, sigara içenlerde içmeyenlere göre ortalama 10 kat daha fazladır. (11). Uzun süredir sigarayı bırakmış olanların hiç içmemiş olanlara göre akciğer kanseri olma riskleri daha fazla olmakla birlikte sigarayı bırakma süresinin uzamasıyla mevcut risk düşmektedir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti de akciğer kanseri risklerinden biridir (2). Yapılan çalışmalarda, pasif sigara içiciliğinin de akciğer kanseri etyolojisinde yerinin olduğu ve akciğer kanseri gelişme riskini sigara kullanmayanlara göre %20 artırdığı gösterilmiştir (12,13). Bireyin eşi sigara kullanıcısı ise kişinin kendisinde akciğer kanseri gelişme riski ortalama %30 artmıştır ve eğer eşinden dolayı 80 paket/yıl ya da daha fazla pasif içiciliğe maruz kalmışsa risk %80'lere çıkmaktadır (14).

Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde kadınların sigara içiciliği oranı gelişmemiş ülkelere kıyasla daha fazladır. Dünya genelinde yaklaşık olarak her 2 erkektekenden biri sigara içicisi iken her 10 kadından biri sigara bağımlısı olduğu düşünülmektedir (14,15). Günde tüketilen sigara miktarı ve içilen yıl ne kadar fazla ise akciğer kanseri gelişme riski de o denli yüksektir (13,16). Sigara içiciliğinin genç yaşta başlanması başlaması, içilen sigaranın filtresiz ve katran miktarının yüksek olması da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (13,16).

2.1.2.2. Yaş

Tüm akciğer kanseri vakalarının %5-10'unu 50 yaşından genç olgular oluşturmaktadır (17). Bu yaş grubunda görülen akciğer kanserleri incelendiğinde en sık subtipin adenokanser olduğu görülmüştür ve genellikle aile öyküsü birlikteliği vardır. Akciğer kanserinin insidansı yaşla birlikte artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmakta ve görülme oranı 80 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Akciğer kanseri tanısı koyma yaşı genel olarak 50-80 arasındadır (14).

2.1.2.3. Beslenme

Birçok kanser türünde olduğu gibi akciğer kanserinde de sağlıklı yaşam ve beslenme koruyucu bir etkiye sahipken tam tersi zarar verici bir etkiye sahiptir. Sağlıklı yaşam ve beslenmenin kansere bağlı ölümleri yaklaşık 1/3 oranında azaltabileceği tahmin edilmektedir (18). Sebze ve meyvelerin, içerdikleri antioksidan ve vitaminlerden dolayı genel olarak kanserden koruyucu olduğu bilinmektedir ve bu hususta bilinen en önemli koruyucu ise β karotenlerdir. Günlük aldığı gıdalarda β -karoten/retinol miktarı yüksek olan kişilerle düşük olan kişiler karşılaştırıldıklarında miktar olarak fazla alan kişilerde akciğer kanseri riskinin 0.59'a düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur(14).

2.1.2.4. Cinsiyet

Günlük tütün tüketiminin miktarı ve hastaların yaşlarının göz ardı edildiği birçok çalışma, akciğer kanserine yakalanma oranının sigara içen kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. (14,19,20).

Diğer taraftan son zamanlarda aynı miktar, sürede sigara kullanan kadın ve erkekler arasında yapılan çalışmalarda akciğer kanserine yakalanma riskinin benzer olduğuna dair veriler yayınlanmıştır (21). Türkiye’de kadınlarda sigara içme prevalansı erkeklere göre düşük olsa da kadın cinsiyet için en önemli sorun çevresel sigara dumanı maruziyetidir. Sigara içmemesine rağmen çevresel sigara dumanına maruz kalan bir kadında akciğer kanserine yakalanma riski hiç sigara içmeyenlere kıyasla %27 daha fazla saptanmıştır (22).

Cinsiyet açısından ortak risk faktörlerinin haricinde kadınlara özgü risk faktörleri de olabilir. Kadınlarda akciğer kanserleri alttiplerinden adenokarsinom gelişiminde dışarıdan alınan ya da endojen östrojen maruziyetinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23). Östrojen tedavisi gören kadınlarda adenokarsinom riskinin arttığını, erken yaşta menapoza giren kadınlarda ise bu riskin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23).

2.1.2.5. Asbestoz

Isıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan bir mineral olan asbest, gemi, uçak, otomobil ve inşaat sanayilerinin yanı sıra tekstil endüstrisinde de kullanılmaktadır. Asbestin doğada bulunan türlerinden amfibol geçmişte oldukça yaygın olarak kullanılmış, daha sonra asbestozis, akciğer kanseri, malign mezotelyoma gibi kanserlerine neden olduğu gösterilmiştir (24). Asbest maruziyeti olan bir kişi aynı zamanda sigara da içiyorsa akciğer kanseri riski daha da artmıştır (25).

2.1.2.6.Radon

Uranyumun ve radyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan radon gazıyla ilişkili risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonu ile ilişkilidir. Akciğer kanserinin ikinci en sık nedeninin radon olduğu gösterilmiştir(26).

2.1.2.7.Mesleki Maruziyet

Birtakım ajanlar mesleki maruziyet nedeniyle akciğer kanserine neden olabilmektedir. Akciğer kanseri mesleklerle ilgili olarak ortaya çıkan kanserler arasında en sık görülen türdür. Arsenik, krom, nikel gibi çok sayıda metale, mesleki maruziyet durumunda artmış risk mevcut iken katran ve is içeren ortamlarda çalışan işçilerde risk özellikle artmıştır. Asbest maruziyeti mesleki risk faktörleri arasında en önemlisidir. Asbeste mesleki sebeple maruziyet akciğer

kanseri riskini 5 kat artırmaktadır ve eğer kişi bu maruziyete ek olarak sigara içicisi ise risk 100 katına kadar artmaktadır (25). Tekstil işçileri arasında yapılan bir çalışmada asbestin akciğer kanseri riskini 10 kat arttırdığı; izolasyon işçilerini kapsayan başka bir çalışmada ise 7 kat risk artışına yol açtığı gösterilmiştir (27). Mesleksel radon maruziyeti de akciğer kanseri riskini ciddi oranda arttırmaktadır ve bu artmış riskin 20 kat olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (14).

2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir ve bu durum göz önüne alındığında tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skatris bırakan hastalıklarda, akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (14). Akciğer kanseri gelişme riski akciğer tüberkülozu geçiren bireylerde geçirmeyenlere göre 8 kat arttığını gösterilmiştir (14).

2.1.2.9. Aile öyküsü

Akciğer kanseri tanısı konulan bir hastanın akrabalarında sigara içiminden bağımsız olarak akciğer kanseri gelişme riski 2.4 kat artmıştır (14). Akciğer kanseri tanısı almış bir kişinin aile bireylerinden birinde de akciğer kanseri olması durumunda sağkalım ve mortalite daha kötüdür (28).

2.1.3 Tanı

Her hastalıkta olduğu gibi anamnezin ayrıntılı bir şekilde alınması ve fizik muayene ilk yapılması gerekenlerdir. Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası kliniğe farklı semptomlarla başvurmaktadır ve bu semptomlar tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkilerine bağlıdır.

Akciğer kanseri şüphesi olan hastaların en sık görülen şikayetlerinden biri öksürüktür. Öksürük her 4 hastanın 3'ünde görülebilmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı uzun süredir sigara içtikleri için öksürük ve balgam, bu kişiler için şikayet sebebi olmaktan çıkmış, normal ve doğal bir durum haline gelmiştir. Bu yüzden de tanı gecikmektedir. Bu noktada hekim öksürüğün ve balgamın karakterini iyi sorgulamalı, son zamanlarda olan değişiklikler şüphe uyandırmalıdır (29).

Hastalar bazen sadece hemoptizi şikayeti ile başvurabilirler. Miktar olarak az veya çok olmakla birlikte balgamla karışık olabileceği gibi parlak kırmızı renkli de olabilir (30). Hastaların %26-60'ında nefes darlığı şikayeti mevcuttur. Nefes darlığının muhtemel sebepleri kitlenin havayolunda oluşturduğu obstrüksiyon veya dıştan bası yapması, atelektazi, obstrüksiyona neden olan pnömoniler başta olmak üzere diğer hastanın kliniğine göre diğer sebepler de düşünülmelidir (29).

Göğüs ağrısı da ilk başvuru anında %20-45 oranında sıkça görülmektedir. Ağrının karakteri hekime yol gösterebilmektedir. Mesela göğüs duvarından kaynaklanan ağrılar genellikle künt ve yüzeysel iken hastanın bıçak saplanması şeklinde tarif ettiği ağrılar plöretik ağrıyı düşündürür (31).

Ayrıntılı fizik muayene tanı yolunda atılacak en önemli adımlardan biridir. Örneğin mediastende kitlesi olan bir hastada servikal ya da aksiller lenf nodunun tespit edilmesi daha kolay ulaşılabilir bir yerden biyopsi alınmasına imkan sunacaktır ve çok daha invaziv işlemlerin yapılmasına gerek bırakmadan tanı konulmasını sağlayabilir.

Toraks apeksinde perküsyonda submatite ya da matite alınması pancoast tümörünü akla getirmelidir. Bu hastalarda ayrıca ptosis, myosis, enoftalmus ve anhidrozis bulgularından oluşan Horner Sendromu da görülebilir. Göz kapaklarında ve yüzde ödem, boyunda pelerin tarzında şişlik, göğüs üst bölümlerinde ve üst ekstremitelerde yüzeysel venlerin belirginleşmesi vena kava superior sendromunda görülmektedir.

Akciğer kanserinin radyografik bulguları, direkt ve indirekt bulgular olarak 2 ayrı grupta değerlendirilmektedir. Direkt bulgular arasında kitle, nodül ya da infiltratif lezyonlar bulunurken, indirekt bulgulara ise tedaviye dirençli pnömoni, atelektazi, plevral mayi gibi bulgular olabilir. Akciğerde tespit edilen dansiteler çap büyüklüklerine göre adlandırılmaktadırlar. Çapı 3 cm'den

kısa yuvarlak veya oval şeklinde ise nodül, 3 cm' den büyük olanlara ise kitle adı verilir. Görüntülemelerde tek ve 2 cm'den küçük olarak saptanan nodüllerin ayırıcı tanısına çok geniş grupta lezyonlar girmektedir. 2 cm'den büyük nodüllerin malign olma ihtimali yüksektir. Nodülün çapı büyüdükçe 5 yıllık sağkalım oranı azalmaktadır (32).

Bir nodülün kanser olup olmadığının kesin olarak anlaşılması sitoloji veya histolojik değerlendirme ile mümkündür. Bununla birlikte nodülün şekli, kenar özellikleri, kalsifikasyon alanlarının olup olmaması ve büyüme hızı gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında fikir verebilir. Büyüme hızı nodülün malign-benign ayırımında önemli ölçütlerden biridir. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi enfektif süreçleri akla getirmektedir. On sekiz ay takip edilmesine karşın büyüme göstermeyen lezyonlar genellikle benigndirler (32).

Görüntülemelerde tümörün kavitasyonu, yerleşimi, duvar kalınlığı, kalsifikasyon içerip içermemesi, dansitesi önem arz etmektedir. Her 5-10 periferik karsinom olgusundan birinde kavitasyon gözlenmektedir. Akciğer kanserinin histolojik alttipleri arasında en fazla kavitasyon gösteren tümör tipi skuamoz hücreli karsinomlardır ve kavitasyonu en iyi gösteren görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Duvar kalınlıkları ortalama 8 mm olmakla birlikte 15 mm'den fazla duvar kalınlığı olan kavitelerde ilk olarak malignite ekarte edilmelidir (32).

Kalsifikasyonlar genel olarak granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmektedir. Kalsifikasyonun karakteri benign ya da malign olduğu hakkında fikir vermektedir. Santral, lameller, diffüz, ve popcorn kalsifikasyonlar yüksek olasılıkla benigndir. Kalsifikasyonlar lezyonun dış kısmında yerleşim gösteriyorsa, noktasal yapıya sahipse ve akciğer kanseri akla gelmelidir (33)

Tespit edilen nodülün çapı 1-3 cm arasında ise ayırıcı tanı yapılabilmesi için mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Santral yerleşim gösteren akciğer tümörlerinin çoğunu skuamoz veya küçük hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. En bariz radyolojik bulgularından biri hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve nadiren de BT'lerde yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabilmektedir. Hiler kitleler de vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Dinamik anjio protokolüne uygun olarak çekilen spiral BT, hilustaki bu durumun netleşmesinde büyük katkı sağlamaktadır.

Tanı alan hastalara tam kan sayımı ile birlikte serum biyokimya testleri yapılmalıdır. Serum biyokimyası albumin, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, total bilirubin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum değerlerini içermelidir. Her hastada elektrokardiyografi çekilmelidir. Ek bir patoloji düşünülmüyorsa akciğer kanseri açısından diğer testlerin rutin olarak yapılması

gerekmemektedir. Akciğer kanserinin varlığını ortaya koyması, evrelemesini yaparken yardımcı olması ya da progresyonu hakkında fikir verebilmesi amacıyla birçok madde araştırılmıştır. Akciğer kanseri tanısının erken evrede konulmasını mümkün kılan ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgülük ve duyarlılık açısından bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (33,34).

2.1.3.1 Radyografi

Akciğer grafisi, ucuz, kolay ulaşılabilir ve yorumlanabilir olması açısından akciğer kanserinin tanınmasında önemli bir role sahiptir. Semptomu olmayan bireylerde akciğer grafisindeki anormal bulgular akciğer kanseri varlığı açısından ilk ipucu olabilir. Bu yüzden her hastada arka-ön ve yan akciğer grafisi istenmelidir ve hastanın eski grafileri varsa mutlaka karşılaştırılmalıdır.

Atelektazi ya da konsolidasyon, akciğer kanserli hastalarda görülebilmektedir. Akciğer grafileri, akciğer kanserinin histolojik alttipini belirlemede fikir verebilmekle birlikte kesin bir yarar sağlamaz. Örneğin kavitasyon, skuamöz hücreli karsinom lehine bir bulgudur. Bu kavitasyonlar genellikle periferik yerleşimli olup duvarları kalın ve sınırları düzensizdir. Masif lenfadenopati ve direkt mediasten invazyonu küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK)'de ise daha büyük lenfadenopatiler ve direkt mediasten invazyonu izlenebilmektedir. Ayrıca KHAK'lerde %78 oranında kitle hilusa bitişik ya da içindedir (35).

2.1.3.3 Bronkoskopi

Akciğer kanserlerinin tanısında önemli ve en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biri olmakla birlikte tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Periferik yerleşimli lezyonlarda uygulanabilirliği ve tanısal değeri düşük olmasına rağmen santral yerleşimli tümörlerde başarı şansı yüksektir. İşlem esnasında görülebilen lezyonlardan alınan forseps biyopsinin tanısal duyarlılığı %74'tür. Lavaj ve fırçalama ise sırası ile %48 ve %59'la daha düşük bir tanısal duyarlılığa sahiptir (36). Hastaların %20'sine başka bir tanısal işleme gerek kalmadan sadece bronkoalveolar lavaj ile tanı konulabilmektedir (37). Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Bir çalışmada 3 ile 5 biyopsi alınan hastalarda tanı duyarlılığı %90-100, özgülüğü %62-95 olarak bildirilmiştir (38). Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşüktür fakat floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. Periferik lezyon boyutu 2 cm'den küçük ise duyarlılık %34, 2 cm'den büyük ise %63'tür (1).

2.1.3.2 Balgam Sitolojisi

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda kolaylıkla alınabilir olması açısından önemlidir. Tanının doğruluk oranı tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlıdır. Tümör dokusunun santral yerleşimli olması balgamın tümoral örnek içermeye ihtimalini ve dolayısı ile de tanı konulma olasılığını artıracaktır. Balgam örneğinin kan içermesi, zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV₁)'ün düşük olması da tanı duyarlılığını arttıracak sebepler arasında sayılmaktadır. Balgam sitolojisinin akciğer kanserindeki tanı duyarlılığı %20-90 arasındadır (17,39). Örnek sayısı arttıkça doğru tanı oranının da arttığı bildirilmektedir. Balgam sitolojisi tanısal olmasa ya da negatif olsa dahi klinik şüphe mevcutsa ileri tetkiklere geçilmelidir (17).

2.1.3.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA)

Periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde, ultrasonografi, floroskopi ya da BT eşliğinde uygulanabilir. Eğer lezyon periferik yerleşimli ise tanı duyarlılığı açısından fiberoptik bronkoskopiye göre üstündür. Lezyon göğüs duvarına yakın ise görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilebilirken mediastinal veya akciğer parankim içindeki lezyonlara BT kılavuzluğunda planlanır. Aspirasyon yapılırken patoloji uzmanının da işlemin başında olarak değerlendirme yapması sonucu etkilemektedir (40). Tanı duyarlılığı BT eşliğinde %92, floroskopi eşliğinde ise %88'dir. Yalancı pozitiflik oranının %1-2 gibi çok düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu nedenle pozitifliği kanser tanısı için oldukça güvenilirdir (41).

2.1.3.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Mediasten lenf nodları, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi vermesi, tek plan göğüs grafilerine göre akciğer parankiminde 10 mm'den küçük nodülleri saptama duyarlılığının yüksektir. Ayrıca mediasten lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptamada belirgin farklılığı BT'nin kullanımını rutin hale getiren özelliklerinden biridir. Her hastada akciğer grafisi ayrıntılı bir şekilde değerlendirildikten sonra şüpheli bulguların ve mediasteninin daha iyi değerlendirebilmesi amacıyla kontrastlı toraks BT istenmelidir. BT'nin magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre daha başarılı olduğu nokta akciğer apikalindeki lezyonları daha iyi göstermesidir. Endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopi, BT'ye göre daha başarılıdır (42). Akciğer kanseri evrelemede de yaygın olarak kullanılan BT'de saptanan nodülün kanser olma olasılığı ile çapı arasında doğru orantı mevcuttur. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20'si kansere bağlıdır. 2 cm veya altındaki nodüllerin

yaklaşık %40-45'i kansere bağlı iken, nodülün çapı 3 cm'den büyük ise %80-95'i kansere bağlıdır (43).

2.1.3.6 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Normal dokularla tümör dokusu arasındaki yoğunluk farkını belirleyebilme özelliğinden dolayı hastalığın yayılımı konusunda toraksın bazı bölümlerinde BT'ye üstünlüğü olabilmesine rağmen akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde rutin olarak MR kullanımını önerilmemektedir. Yoğunluk farkını daha iyi saptadığından göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterebilir. Superior sulkus tümörleri ve brakial plexus invazyonu şüphesi durumunda kullanılabilceği belirtilmektedir. Özellikle beyin metastazlarını göstermede BT'ye göre üstündür (44).

2.1.3.7 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Akciğer kanserinde tanı ve evrelemeye önemli katkılar sağlayan pozitron emisyon tomografi (PET)'de görüntüleme modalitesi anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak hücrelerin biyolojik aktivitesine bağlıdır. PET, radyoaktif işaretli moleküller uygun yolla ve genellikle de intravenöz olmak suretiyle vücuda verilmesi ve vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Görüntüleme için Oksijen-15, Karbon-11, Galyum-68, Azot-13, Rubidyum-82 gibi radyoaktif maddeler kullanılmakla birlikte en çok Flor-18 işaretli bileşikler kullanılmaktadır.

Sağlıklı hücrelere kıyasla malign hücrelerde glukoz transportu belirgin olarak artmıştır. Bu metabolik aktivite artışı PET'te glukozun radyoaktif analogu olan 18-Fluoro-deoksi-glukoz (18-FDG) kullanılarak ortaya konulabilmektedir. Malign dokuda heksokinaz aktivitesi artmıştır. 18-FDG intravenöz verildikten sonra hemen fosforile edilir fakat metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. PET, hücre içindeki metabolize edilemeyen 18-FDG-6 fosfat miktarını ölçmektedir. Tümoral dokudaki FDG düzeyi, plazma glukoz düzeylerinden etkilenmektedir ve plazma glukoz düzeyi yüksek olduğunda tümoral FDG tutulumu azalmaktadır. Bundan dolayı en az 4 saatlik açlık ile birlikte plazma glukoz düzeyinin 150-200 mg/dl olması gerekmektedir. Mediastinal metastazlarda ise azami duyarlılığı yakalayabilmek için en az 12 saatlik açlık önerilmektedir. FDG böbrek tübüllerinde normal glukoz gibi işlem görmez ve büyük oranda filtrasyonla vücuttan atılır. İntravenöz verilen FDG'nin yaklaşık yarısı üçüncü saatte ekskresyonla atılmış olur. Vücutta doğal olarak bazı bölge ve organların FDG tutulumları fazladır. Örneğin beyin besin maddesi olarak temelde glukoz kullandığı için beyin metastazlarını göstermede duyarlı değildir. Tüberküloz, sarkoidoz, abse, romatoid nodül gibi inflamatuvar hadiselerde metabolizma artacağından dolayı iltihabi reaksiyonun olduğu bölgelerde FDG tutulumu artmaktadır. Egzersiz

sonrası bir süre kas dokusunda, kemoterapiyi takip eden birinci ayda kemik iliğinde, granülosit üretimini uyaran ajanların kullanımında dalak ve kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlemlenmektedir (45).

Standardized Uptake Value (SUV), bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren standardize edilmiş tutulum değeridir. Bu değer malign ya da benign ayrımını değerlendirmede kullanılmaktadır. Enjekte edilen FDG dozu, vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre standardize edilerek farklı hastalardaki FDG düzeyi arasında bir standardizasyon sağlanmıştır. SUV değeri, hesaplama yapılan vücut kısmında ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen FDG dozuna oranıdır. Hesaplanan SUV değeri, monitör üzerinde seçilen ilgi alanına (regions of interest, ROI) göre belirlenmektedir. Bu çalışma yapılacak alan ROI olarak ifade edilir. ROI tümörün tamamı için 33 seçildiğinde ortalama SUV değeri olarak ifade edilir (SUV_{mean}). FDG aktivitesinin en yoğun olduğu alan seçildiğinde ise maksimum SUV (SUV_{max}) olarak ifade edilir.

PET’te birtakım sebepler SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Bu sebeplerden biri de tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi parsiyel volüm etkisidir (Partial volume effect-PVE). PVE, hem cihaza hem tümöre bağlı sebeplerden kaynaklanabilir. Cihaza bağlı nedenler arasında dedektörün sayısı, türü ve yerleşimi, görüntü oluşturmadaki çözünürlük gücü, ve kullanılan yazılımın niteliği gibi sebepler vardır. Tümör sınırlarının net olmaması ölçümlerin gerçekte olduğundan farklı çıkmasına neden olabilir. Birçok görüntüleme cihazında olduğu gibi solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu ile olan ilişkisi PVE’ye neden olan başlıca parametreler arasındadır. Bu sebeple parsiyel volüm etkisi düzeltilmiş SUV (Partial volume corrected SUV, PVC SUV) kullanılması daha doğru sonuçlar verdiği için dolayı daha uygun olduğu belirtilmektedir. Bu hususa birçok farklı yöntem kullanılmasına rağmen hala bir fikir birliği sağlanamamıştır (46).

Akciğer kanserinin tanısında ve evrelemesinde hem BT hem de PET’in yeri büyüktür. PET, akciğer kanserlerinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasına karşın anatomik lokalizasyon konusunda yetersizdir. PET-BT bu iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş bir görüntüleme sistemidir. PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevleri hakkında bilgi edinilmektedir. Bu bilgiler BT’de elde edilen anatomik görüntülerle birleştirilmekte ve böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkta saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmektedir. Aynı zamanda boyut ve karakterlerinin anlaşılması da mümkün olabilmektedir.

Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi PET’in en önemli endikasyonlarından biridir. Soliter akciğer nodüllerinin ayırıcı tanısı için çekilen PET-BT’de SUV değeri 2.5’in

üzerinde hesaplanmışsa bu durum malignite lehine kabul edilmektedir (47). Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda PET ile ilgili çalışma mevcuttur. PET-BT ameliyat öncesi evrelemede de kullanılmaktadır. Nüks durumunun olup olmadığının takip edilmesi ve varsa ortaya konulmasının yanı sıra tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinik yararı olduğu ileri sürülmektedir (48). 2512 hastayı içeren bir meta-analizden elde edilen veriler PET-BT'nin malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki üstünlüğünü ortaya koymuştur. Bu meta-analize göre duyarlılık %96 ve özgüllük %80 olarak bulunmuştur (49). Nodülün çapı 8-10 mm'den küçük ise PET-BT'nin duyarlılığı düşmektedir (50).

Mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesinde ve metastatik olanlarının tespitinde PET'nin, BT'ye göre daha üstün olduğu belirtilmektedir. Özellikle 9 mm'den büyük lenf nodlarındaki pozitiflik anlamlıdır ve gerçek pozitiflik oranı yüksektir. Lenf nodlarının evrelemede PET-BT, tek başına PET'e kıyasla daha üstün bulunmuştur. PET-BT ile tek başına BT, tek başına PET'i karşılaştırılan çalışmanın sonucuna göre PET-BT ile diğerlerine göre daha doğru sonuçlara ulaşılmıştır (51,52).

Ekstratorasik metastazların da saptanmasında da olanak sağlamaktadır. PET sayesinde uzak metastazlar saptanılarak ve daha doğru evrelendirme yapılarak daha doğru tedavi verilmesi sağlanabilmektedir. Kemik sintigrafisine göre PET'in kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığının daha iyidir (53).

Tedaviye yanıt durumunun değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır. Ayrıca erken dönemde hastalığın tedaviye cevap verip vermediğinin gösterilmesinde, cevap vermediyse alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirilebilir. Tedavi sonrası FDG tutulumunun normale gelmesi ise tam yanıt olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar FDG tutulumunun yüksek tümör dokusunun proliferasyon kapasitesinin de yüksek olduğunu olduğunu ve buna bağlı olarak prognozda da doğru orantılı şekilde kötü olacağını ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır (54).

2.1.3.8 Mediastinoskopi

Tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapma mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonlarıdır. Akciğer kanserli hastalarda mediastinoskopinin tanı duyarlılığını %95, özgüllüğünü %100 ve yalancı negatiflik oranı %4.3 olarak bildirilmiştir (55). Video yardımcı mediastinoskopi (video assisted mediastinoscopy-VAM), direkt görüntü sağlamasının yanında monitör görüntüsü de sağlayan bir uygulamadır. Akciğer kanseri evreleme aşamasında görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulum varsa invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak BT ve PET'in tespit edebileceği kadar büyük boyutlu lenf nodları olmadığında invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Eğer

tümör periferik yerleşimli ve aynı zamanda evresi I ise, PET’te de mediastinal lenf nodu tespit edilmemiş vakalarda invaziv evrelemeye gerek olmayabilir (56).

2.1.3.9 Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS)

Hem göğüs yan duvarı hem mediastinal yüzeyin dahil olduğu tüm plevral boşluklar izleme ve değerlendirilebilir. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak tanır. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilebileceği gibi ameliyat öncesi değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek biyopsi alınmasına olanak sağlar ve bu şekilde hastalara gereksiz cerrahi yapılmayabilir. Sitolojinin negatif olmasına rağmen malign plevral efüzyon şüphesinin devam ettiği durumlarda da VATS kullanılabilir (57).

2.1.4 Histopatoloji

Daha önce 1981, 1999 ve 2004 yıllarında akciğer kanseri ile ilgili sınıflandırmalarını yayınlayan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son olarak 2015 yılında yeni sınıflandırmasını yayınlamıştır (58,59). Son on yılda akciğer kanseri genetiği ve tedavisindeki çarpıcı gelişmelerden dolayı DSÖ’nün son sınıflandırması ile 2004 yılındaki sınıflandırması arasında kayda değer değişiklikler mevcuttur. DSÖ 2015 sınıflaması ile 2004 sınıflaması karşılaştırıldığında birçok majör değişiklik mevcutken, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS)’nin yayınladığı adenokarsinom sınıflandırmasında sadece minör adaptif değişiklikler söz konusudur (60).

DSÖ 2004 ve 2015 sınıflandırmaları arasındaki en büyük değişiklikler

- 1- Rezeke edilen dokudan immunohistokimya yönteminin kullanılması,
- 2- İleri evre akciğer kanserli hastalarda bireysel tedavi stratejilerini mümkün kılan genetik çalışmalar,
- 3- Küçük biyopsi ve sitolojiler için 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflandırmalarının da önerdiği yeni bir sınıflandırma,
- 4- 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflandırmasının önerdiği gibi akciğer adenokanserine tamamen farklı bir yaklaşım,
- 5- Açık morfolojik ya da immunohistokimyasal farklılaşmanın olmaması nedeniyle tanı konulmasında kısıtlılık olan büyük hücreli karsinomun alttiplere ve farklı kategorilere yeniden sınıflandırılması,
- 6- Skuamöz hücreli karsinom keratinize, nonkeratinize, basaloid alttiplere ayrılması ve nonkeratinize olan alttipinde skuamöz farklılaşmanın immunohistokimyasal kanıtının gerekmesi,
- 7- Nöroendokrin tümörler tek bir kategoride toplanmıştır.

- 8- Skleroze hemanjiom ifadesi skleroze pnömositom olarak deęiştirilmiř ve bu tümör adenom kategorisine geçirilmesi,
- 9- Hamartomun adının pulmoner hamartom olarak değiştirilmesi
- 10- Lenanjioleiomyomatozis, benign PEComa ve malign PEComa'yı içeren PEComatöz tümörler adında yeni bir grup oluşturulması,
- 11- Pulmoner miksoid sarkom tanısında EWSR1-CREB1 translokasyonunun gösterilmesi gerekliliği,
- 12- Miyoeptelyoma ve myoeptelyal karsinom için EWSR1 gen rearanjmanının gösterilmesi gerekliliği,
- 13- Germ hücreli tümör, intrapulmoner timoma, melanoma ve meningioma gibi ektopik orijinli tümörler için yeni bir grup oluřturulması.



Tablo 1. 2015 DSÖ Akciğer kanseri sınıflaması

Histolojik Tip ve Subtipler	
Epitelyal Tümörler Adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv musinöz adenokarsinom Mikst invaziv musinöz ve Nonmusinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Nonmusinöz Musinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Nonmüsinöz Musinöz Skuamöz hücreli karsinom Keratinize skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skuamöz hücreli karsinom a in situ Nöroendokrin tümör Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid tümör Atipik karsinoid tümör Preinvaziv lezyon Diffüz idiyomatik pulmonar nöroendokrin hücreli hiperplazi Büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğsi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Diğer ve sınıflandırılmamış karsinomlar Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinom Tükrük bezi-tip tümör Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-myoepitelyal karsinom Pleomorfik adenom	Epitelyal Tümörler (devamı) Papillomlar Squamous cell papillom Eksofitik Ters yerleşimli Glandüler papillom Mikst skuamöz and glandüler papillom Adenomlar Skleroze pnömositom Alveolar adenom Papiller adenom Musinöz kistadenom Mukoz gland adenom Mezenkimal Tümörler Pulmonar hamartom Kondroma PEComatöz tümörler Lenfanjioleiomyomatozis PEComa, benign Berrak hücreli tümör PEComa, malign Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör Diffüz pulmonaer lenfanjiomatozis Inflamatuar myofibroblastik tümör Epiteloid hemanjiendothelyoma Pleuropulmoner blastoma Synovial sarkom Pulmoner arter intimal sarkom EWSR1-CREB1 translokasyonlu Pulmoner miksoid sarkom Myoepitelyal tümör Myoepitelyoma Myoepitelyal karsinom Lenfohistiositik Tümörler Mukoza ilişkili ektranodal marjinal zon lenfoma Lenfoid doku (MALT lenfoma) Diffüz büyük hücreli lenfoma Lenfomatoid granülomatozis İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı Ektopik Orijinli Tümörler Germ hücreli tümörler Matür teratom İmmatür Teratom İntrapulmoner timoma Melanom Meningiom Metastatik Tümörler

2.1.4.2 Akciğer adenokarsinomunda yeni sınıflama

Şubat 2011’de IASLC, ATS ve ETS tarafınca yeni bir sınıflandırma yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre akciğer adenokarsinomuna multidisipliner yaklaşımı önermektedir. Bu sınıflamanın hem operasyondan sonra elde edilen rezeksiyon materyallerini hem de küçük biyopsi ve sitoloji örneklerini içine alacak şekilde hazırlanmış olması önemlidir (61).

Tablo 2. IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması

Akciğer Adenokarsinomu Sınıflaması			
Preinvaziv lezyon -Atipik adenomatoz hiperplazi -Adenokarsinoma insutu -Nonmüsinöz -Müsinöz -Mikst müsinöz / nonmüsinöz	Minimal invaziv -Nonmüsinöz -Müsinöz -Mikst müsinöz / nonmüsinöz	İnvaziv -Lepidik predominant -Asiner predominant -Papiller predominant -Mikropapiller predominant -Müsin üreten solid predominant	İnvaziv varyantlar -İnvaziv müsinöz adenokarsinom -Kolloid -Fötal (düşük ve yüksek grade) -Enterik

Bu sınıflamada adenokarsinomun bronkoalveolar ve mikst subtipleri kaldırılmıştır. Tip 2 pnömosit ve/veya Clara hücrelerinin küçük çaplı (≤ 0.5 cm) lokalize proliferasyonunu tanımlayan atipik adenomatöz hiperplazi terimi eklenmiştir.

3 cm’den küçük ve zayıf lepidik büyüme gösteren tekil adenokarsinomlar adenokarsinoma in situ (AIS) olarak adlandırılmıştır. Kendisi 3 cm’den küçük olup invazyon odağı 5 mm’den ve lepidik predominant büyüme gösteren küçük soliter adenokarsinomlar minimal invaziv adenokarsinom (MIA) olarak adlandırılmıştır.

İnvaziv adenokarsinomlarda mikst subtip terimi yerine semikantitatif olarak baskın olan tip ile birlikte en az %5 oranında bulunan kısım da tanıya eklenecek şekilde adlandırma önerilmiştir. Önceden mikst tip olarak sınıflandırılan nonmüsinöz adenokarsinomlar için lepidik predominant adenokarsinom (LPA) teriminin kullanılması önerilmiştir.

Adenokarsinom tanılı hastalarda erken evrede dahi kötü prognoza sahip olması sebebi ile major bir histolojik subtip olarak agresif davranış gösteren “mikropapiller predominant adenokarsinom” teriminin kullanılması önerilmiştir.

Adenokarsinomun taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli histolojik varyantları bu sınıflamada kaldırılmış, müsinöz kistadenokarsinom, kolloid adenokarsinom grubuna dahil edilmiştir. Primer akciğer adenokarsinomları arasında oldukça az rastlansa da kolorektal adenokarsinomlar ile benzer morfolojik ve histokimyasal özelliklere sahip olmaları sebebi ile enterik adenokarsinom subtipi oluşturulmuştur.

2.1.5 Evreleme

Akciğer kanseri, yüksek insidans ve kötü prognozuna bağlı olarak kansere bağlı ölümlerde %28'lik bir oranla ilk sırada yer almaktadır (62).

Akciğer kanseri evrelemede primer tümör yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N) ve intratorasik veya uzak metastazı olup olmasını (M) değerlendirerek karar verilmesini sağlayan TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Bu evreleme uluslararası olarak da kabul edilen evreleme sistemidir. Evreleme sistemi ile standart oluşturularak, prognozun belirlenmesi, tedavinin planlanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi sağlanmıştır.

2.1.5.1 Tümör (T)

Primer tümörün boyutu ile ilgilidir. Uzun aksı ölçülen boyutunun haricinde tümörün invazyon derinliği, endobronşiyal lokalizasyonu ve satellit nodül durumuna göre belirlenir.

T1: Tümör dokusunun T1 evresine dahil edilebilmesi için öncelikle akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş olması, nodal veya ektranodal metastazı olmaması gerekmektedir. Bu şartlar sağlandıktan sonra tümörün uzun aksı 2 cm ve 2 cm 'den küçük tümörlerin evresi T1a kabul edilir. T1a evreli tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranları %77'dir. Mevcut kriterlerle, eğer tümörün uzun aksı 2 cm'den uzun fakat 3 cm'den kısa ise evre T1b'dir. T1b evreli tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranları ise %71 olarak bildirilmiştir.

T2: Tümör çapı 3 cm ve 7 cm arasında olan tümörler T2 olarak kabul edilirler. T2 evresi kendi içinde T2a ve T2b olarak 2'ye ayrılmaktadır. En büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 5 cm ya da 5 cm'den küçük tümörler T2a; 5 cm'den büyük ancak 7 cm'yi geçmeyen tümörler T2b olarak kabul edilmiştir. T2a evresinde 5 yıllık sağkalım %58 iken T2b'de bu oran %48 olarak bulunmuştur.

T3: 7 cm'den büyük tümörler T3 evresine dahil edilmiştir. Bu tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranı %35'tir. Tümör ile aynı lobda primer lezyonun boyutundan bağımsız satellit nodül varlığı T3 olarak kabul edilmektedir. Bu durumda 5 yıllık sağkalım oranı %28'e inmektedir.

Mediastinal plevra, diyafragma, frenik sinir, parietal perikard ve göğüs duvarının lokal tutulumu söz konusu ise tümör boyutuna bakılmaksızın tümörün T evresi 3 olmaktadır. Superior sulkus ve kosta harabiyeti yapmış tümörler; karınaya 2 cm'den kısa mesafede fakat karınayı tutmamış ve/veya tüm akciğerde atelektazi ya da pnömoniye yol açan tümörler T3 evresine dahil olup 5 yıllık sağkalım oranları %31'dir.

T4: Primer tümör ile aynı akciğerde olmasına karşın farklı lobda malign nodül olması T4 olarak kabul edilmektedir. Bu vakalar incelendiğinde 5 yıllık sağkalım %22 bulunmuştur. Eğer

tümör mediastene, karinaya, trakeaya, kalbe, büyük damarlara, özefagusa veya vertebra gövdesine lokal invazyon göstermiş ise boyut önemsenmeksizin T4 evresinde kabul edilmektedir (63).

2.1.5.2 Lenf Nodu (N)

Nodal evre torasik lenf nodlarında metastatik tutulum durumuna göre belirlenir.

N0: Herhangi bir lenf nodunda metastaz saptanmaması durumunda tümörün evresi N0'dır. 5 yıllık sağkalım oranı %42'dur.

N1: Primer tümör ile aynı tarafta olmak koşulu ile periferal ya da hiler zonlardaki lenf nodlarında metastatik tutulumun gösterilmesi N1 hastalık olarak kabul edilir. 5 yıllık sağkalım oranı %29'dur.

N2: Primer tümör ile ipsilateral subkarinal ya da mediastinal zon yerleşimli lenf nodlarında tutulum saptanırsa tümör N2 olarak kabul edilir. 5 yıllık sağkalım oranı %16'dur

N3: Primer tümörün karşı tarafında yerleşmiş hiler-interlobar, mediastinal, ya da periferal metastatik lenf nodları evre N3 olarak kabul edilmektedir. İpsilateral ya da kontralateral olması farketmeksizin skalen supraklavikuler veya skalen zonlardaki metastatik lenf nodları da evreyi N3 olarak belirler. 5 yıllık sağkalım oranı %7'dur (64).

2.1.5.3 Metastaz (M)

M evresi toraks içi veya dışı metastatik yayılımın mevcudiyetine göre belirlenir. T ve N evresinden bağımsız olarak metastaz varlığı evre 4 hastalık kabul edilir ve bu tümörlerin çok azı ameliyat edilebilirdir.

M0: Vücutta herhangi bir metastaz olmaması durumudur.

M1: M1a (toraks içi) ve M1b (toraks dışı) olmak üzere iki evreye ayrılmıştır. M1a evresi malign plevral efüzyon, plevral-perikardiyal yayılım ya da karşı akciğerde pulmoner nodül eşlik eden tümörleri içerir.

M1a evresindeki plevral yayılımı olan tümörlerde 1 yıllık sağkalım %36 iken 5 yıllık sağkalım oranı %2'dir. Karşı akciğerde metastatik nodülü olanlarda bu oranlar sırası ile %45 ve %3 olarak bulunmuştur.

M1b evresinde ise karaciğer, beyin, kemik gibi uzak organlara yayılım mevcuttur. M1b evresinde 1 yıllık sağkalım oranı %22 iken 5 yıllık sağkalım oranı %1'dir (65).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. KHDAK'li Hastalarda Adjuvan Tedavi

KHDAK, akciğer kanserlerinin %80-85'lik kısmını oluşturmaktadır. KHDAK'ların %25-30 tanı anında lokalize hastalıktır ve küratif amaçla ameliyat edilmektedirler. Tümör dokusu tam olarak rezeke edilmesine rağmen hastaların önemli bir kısmında lokal ya da sistemik nüks görülmektedir. Bu durum göz önüne alındığında tam rezeksiyon yapılan KHDAK'li hastalarda sağkalımı artırmak amacıyla adjuvan kemoterapi verilebilir.

KHDAK'li hastalarda adjuvan tedavi olarak sisplatin ile kombine kemoterapinin etkinliğini ortaya koyan üç tane faz III randomize çalışma yayınlanmıştır (66,67). Bu çalışmaların neticesinde tam rezeke edilmiş KHDAK'nde adjuvan kemoterapi standart tedavi haline gelmiştir.

Sağkalımı anlamlı olarak arttırdığını gösteren ilk çalışma The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)'dir ve 1867 hasta sayısı ile bu konudaki en büyük adjuvan kemoterapi çalışmasıdır. Hastalar sisplatin temelli kemoterapi kombinasyonu ve gözlem grubu olarak randomize edilmiştir. Hastaların operasyon şekillerine baktığımızda %64'ü lobektomi, %35'i pnömonektomi olmasına karşın %1'inden daha azı segmentektomi şeklinde opere edilmiştir. Histopatolojik tanı dağılımları,%47 skuamöz hücreli karsinom, %40 adenokarsinom, %13 ise büyük hücreli ve diğer alt tipler olarak sınıflandırılmıştır. Hastalar evrelerine göre sınıflandırıldığında %36.5'i evre I, %24.2'si evre II, %39.3'ü evre III idi. Adjuvan kemoterapi rejimi olarak sisplatin-etoposid, sisplatin-vinorelbin, sisplatin-vinblastin ve sisplatin-vindesin kullanılmıştır ve üç-dört siklus verilmiştir. İçlerinde en fazla kullanılan rejim sisplatin-etoposid olmuştur. Ortalama 56 ay takip sonrasında adjuvan kemoterapi verilen kolda genel sağkalım yüksek bulunmuştur. Beş yıllık hastaliksız sağkalım (%39.4'e karşı %34.3; p<0.03) ve genel sağkalım oranları (%44.5'e karşı %40.4; p<0.03) adjuvan kemoterapi alan grupta anlamlı üstün bulunmuştur (66). 7.5 yıllık takipler incelendiğinde ise kemoterapinin faydasının azaldığı tespit edilmiş ve kemoterapi alan kolda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmış ancak nükslerin azaldığı görülmüştür. Sağkalım yararı cinsiyet, tümörün histopatolojik tipi ve evresinden bağımsız bulunmuştur (68).

NCIC-CTC JBR-10 adlı çalışmada ise evre IB ve evre II KHDAK tanısı alıp tam rezeksiyon yapılan 482 hasta gözlem ve adjuvan kemoterapi kolu olarak 2'ye ayrılmıştır. Gözlem koluna 240 hasta, adjuvan kemoterapi koluna 242 hasta randomize edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 61, ve %65'i erkekti. Olguların %45'i evre IB, %55'i evre II idi. Çalışmanın sonunda adjuvan kemoterapi verilmesi genel sağkalım açısından üstün bulunmuştur. Gözlem kolunda ortalama genel sağkalım 73 ay iken adjuvan kemoterapi kolunda 94 ay olarak

gözlenmiştir. Beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında ise adjuvan kemoterapi kolunda %69, gözlem kolunda ise %54 olarak bulunmuştur (69). 9.3 yıllık izlem süresinin sonunda ortalama sağkalım süreleri değerlendirildiğinde kemoterapi alan kolda 6.8 yıl iken gözlem kolunda 3.6 bulunmakla beraber uzun süreli takip sonuçlarında adjuvan kemoterapinin olumlu etkilerinin sadece N1 hastalarda sınırlı olduğu görülmüştür (70).

Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) adlı çalışmaya 840 hasta dahil edilmiştir. Tam rezeksiyon yapılan hastaların %58'i lobektomi, %37'si pnömonektomi operasyonu geçirmiştir. Ortalama yaş 59 olup olguların %86'sı erkekti. Evrelere göre sınıflandırıldığında %36 hastanın evre IB, %24 hastanın evre II ve %39 hastanın evre III olduğu görülmüştür. Hastalar sisplatin-vinorelbin ve gözlem koluna randomize edilmiştir. Bu çalışmadan adjuvan kemoterapi verilmesinin sağkalıma anlamlı katkı sağladığı sonucu çıkmıştır. Adjuvan kemoterapi evre II ve evre IIIA olgularda 5 yıllık sağkalımı net %8.6, 7 yıllık sağkalımı ise net %8.4 arttırmıştır. 76 aylık izlem sonunda adjuvan kemoterapi kolunda ortalama sağkalım 65.7 ay iken gözlem kolunda 43.7 ay olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi alan evre I hastalarda ise yarar izlenmemiştir (67).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu opere edilmiş evre IA KHDAK hastalarına adjuvan kemoterapi önermemektedir. Evre II ve III hastalara adjuvan kemoterapi önermektedir. European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzu KHDAK için cerrahi sonrası evre IB ve primer tümörü 4 cm'nin üzerinde olan hastalara ve evre II ve III hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

2.1.6.2 KHDAK'li Hastalarda Neoadjuvan Tedavi

En son güncellenen TNM evreleme sistemine göre lokal ileri KHDAK evre IIIA ve evre IIIB'den oluşmaktadır. TNM evreleme sistemine göre evre III KHDAK heterojen bir gruptan oluşmaktadır ve bütün hastalara ortak bir tedavi yaklaşımı önerilmemektedir. Evre IIIB hastalıkta önerilen standart tedavi eşzamanlı kemoradyoterapi iken T1-2N2, T3N1-2, T4N0-1 gruplarını içeren evre IIIA'da farklı yaklaşımlar önerilmektedir.

Evre IIIA hastalarda primer olarak cerrahi mi yapılacağı yoksa cerrahi öncesi indüksiyon tedavisi mi uygulanacağı hususunda klinik olarak yol gösteren bir ayırım mevcuttur. Bu açıdan evre IIIA hastalık bulky ve non-bulky olarak ikiye ayrılmaktadır. Bulky hastalık ifadesi BT bulgularına göre yapılmaktadır. BT'de baskın mediastinel lenf nodunun en kısa çapının 2-3 cm'den büyük olması, çok sayıda küçük lenf nodları varlığı, ikiden daha fazla lenf nodu istasyonunda malign tutulum veya lenf nodunda ekstra kapsüller yayılımının kanıtının gösterilmesi

hastalığı bulky grubuna sokmaktadır (71,72). Evre IIIB ve bulky evre IIIA genel olarak inoperabil kabul edilmektedir. Bulky olmayan evre IIIA hastalığın ise rezeksiyon şansı vardır.

Lokal ileri KHDAK eğer rezektabl ise tedavide sadece cerrahi uygulanırsa prognoz oldukça kötüdür. Bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının incelendiği dört çalışma mevcuttur ve 5 yıllık sağkalım oranları %14 ile %30 arasında bulunmuştur (73,74). Bir çalışmada operasyon öncesi kemoterapi alanlar ile sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalar incelenmiştir. Sadece cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %15 iken neoadjuvan kemoterapi alan kol bu oran %36 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise indüksiyon kemoterapisi alan ve sadece rezeksiyon cerrahisi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %17 ve %0 bulunmuştur (75). 2005 yılında KHDAK tanısı olan hastalarda neoadjuvan kemoterapinin sadece cerrahi tedaviyle karşılaştığı 6 randomize çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde indüksiyon tedavisi eklenmesinin üstün olduğu sonucu çıkmıştır (76). 2010 yılında ise 13 kontrollü randomize çalışmanın metaanalizinde indüksiyon tedavisinin üstün olduğu sonucu çıkmıştır (77).

Lokal ileri KHDAK kanserinde indüksiyon kemoterapisi ile kemoradyoterapiyi karşılaştırmışlardır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada radyoterapi verilen grupta hastalısız sağkalım ve lokal kontrol daha iyi bulunurken genel sağkalımda iki grup arasında fark saptanmamıştır (78) Auperin ve arkadaşları 6 çalışmanın dahil edildiği ve 1205 hastayı içeren bir metaanalizde eş zamanlı kemoradyoterapinin genel sağkalımı anlamlı arttırdığı sonucuna ulaşmıştır. Bu metaanalizde 5 yıllık sağkalım kemoradyoterapi lehine %23.8'e karşı %18.1'dir Yine aynı çalışmada lokal bölgesel progresyonun azaldığı tespit edilmiştir (79).

Evre I-III hastalarda eşzamanlı ve ardışık kemoradyoterapi arasındaki farkı araştıran 2728 hastanın incelendiği bir metaanalize göre eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda ölüm riskinin azaldığı (%3'e %1.7) ortanca sağkalımın arttığı (15 aya 17 ay) saptanmıştır (80).

2.1.6.3 Metastatik KHDAK'li Hastalarda Kemoterapi

Metastatik KHDAK'de son yıllara kadar tedavi seçiminde çok fazla alternatif olmadığı için karar vermek kolaydı. Günümüzde ise moleküler hedefli tedavilerin bulunması ve onkogenetik yolların daha iyi anlaşılması farklı yaklaşımları doğurmuştur. Kemoterapi kararı verilirken hastanın genel performans durumu ve komorbid hastalıkları gibi faktörler göz önünde bulunduruluyorken günümüzde hem tedaviye başlarken hem de sonraki tedavi serilerini planlarken tümörün histolojik tipi ve önem arz eden mutasyonun olup olmaması da ciddi önem kazanmıştır.

KHDAK tedavisinde birinci seri kemoterapi olarak platin bazlı ikili tedavi rejimleri ile en iyi destek tedavisi verilen hastaların karşılaştırıldıkları çalışmalarda sağkalım, semptom ve hayat kalitesi yönünden kemoterapi üstün bulunmuştur (81,82).

Platin bazlı kombine tedavilerin tek ajan tedavilerle de kıyaslandığı çalışmalarda kombinasyon tedavileri gerek sağkalım gerek hayat kalitesi açısından üstün bulunmuş ve ilk seçim tedavide standart halini almıştır (83,84). Platin bazlı tedavi rejimlerinin de kendi aralarında karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Paklitaksel-karboplatin rejimi ile paklitaksel-sisplatin rejimlerini faz III randomize bir çalışmanın sonucuna göre sağkalım açısından sisplatin bazlı kombinasyonun üstün olduğunu gösterilmiştir. Sekiz çalışmanın değerlendirilen bir metaanalizde sisplatin bazlı tedaviye cevap oranının daha yüksek olduğunu fakat sağkalım açısından fark olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmanın altgrup analizinde 3. kuşak kemoterapide aynı ajanların sisplatin ve karboplatin ile kombinasyonları karşılaştırılmış, karboplatin kombinasyonları uygulanan hastaların sağkalım oranları anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (85).

Birinci seri tedavilerin süresi ve devam tedavilerinin yeri sorularına yanıt arayan iki büyük metaanalizde verilecek kemoterapinin 4-6 siklus verilmesiyle altı ve daha fazla verilmesi karşılaştırılmış, sağkalım faydası gösterilememiştir (86,87). Birinci seri tedavide kullanılan ajan devam tedavisinde kullanılabileceği gibi farklı bir ajanda kullanılabilir. Hastalara 4 kür gemsitabin-karboplatin verildiği bir çalışmada cevap alınan hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba beklemeden dosataksel tedavisi verilmiş diğer gruba ise progresyon saptandığında dosataksel tedavisi başlanmıştır. Sağkalım ajan değişikliği yapılan kolda daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak fark görülmemiştir (88).

İdame çalışmalarında bir çalışmada ise 4 kür platin bazlı tedaviyi takiben hastalar 2 kola ayrılmıştır. Birinci kola pemetrekset verilirken 2. kol izleme alınmıştır. Pemetrekset kolunda hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım süreleri anlamlı daha uzun saptanmıştır (89). SATURN adlı başka bir çalışmada ise yine 4 kür platin bazlı tedaviyi takiben hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba erlotinib diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Erlotinib kolunda hem genel sağkalım hem progresyonsuz sağkalım daha üstün bulunmuştur (90). Yapılan bu çalışmalar pemetrekset ve erlotinib tedavilerinin devam tedavisi olarak faydasını ortaya koymaktadır. Pemetrekset veya erlotinib “değiştirme”, pemetrekset ise “devam” idame tedavisi olarak Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

KHDAK’li hastaların yaklaşık %30’u ilk seri kemoterapiden sonra diğer seri kemoterapi tedavileri almaya adaydırlar. İkinci seri kemoterapi olarak yapılan randomize çalışmalarda dosetaksel, topetekan, vinflunin ve gefitinib ile karşılaştırılmış ve etkileri benzer bulunmuştur.

Nivolumab ve dosataksel'in karşılaştırıldığı 2 tane faz III çalışma mevcuttur (91,92). Bu çalışmalardan birinde platin bazlı kemoterapi alan skuamöz hücreli KHDAK hastalar ikinci seri kemoterapi için dosataksel ve nivolumab kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmanın neticesinde nivolumab ortanca sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve cevap oranı açısından üstün bulunmuştur. Diğer çalışma ise skuamöz olmayan KHDAK'li ve birinci seride platin bazlı kemoterapi alan hastalar arasında yapılmıştır. Bu çalışmada da ortanca sağkalım ve yan etki profili nivolumab lehine üstün bulunmuştur.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) tirozin kinaz inhibitörlerinin varlığının gösterilmesi klinik olarak yararı predikte etmektedir. Birçok randomize çalışmada, EGFR mutasyonu saptanan hastalara ilk seri kemoterapiye EGFR tirozin kinaz (EGFR TKI) inhibitörleri ile başlanması standart kombine kemoterapiye kıyasla cevap oranlarında, hayat kalitesinde ve progresyonsuz sağkalımda üstün bulunmuştur (93,94). KHDAK tanısı alan ve EGFR mutasyonu pozitif olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada erlotinib ve standart kemoterapiyi karşılaştırmışlardır. Çin'de yapılan bu çalışmanın bir benzeri EURTAC çalışması adı altında Batı da yapılmıştır. Her iki çalışmada da birinci seri kemoterapide erlotinib verilmesi progresyonsuz sağkalım açısından üstün bulunmuştur (95,96).

Afatinib, irreversible EGFR/HER tirozin kinaz inhibitörüdür ve birinci basamak tedavide sisplatin-pemetrekset ile karşılaştırıldığı bir çalışmada progresyonsuz sağkalım süresi afatinib alan hastalarda anlamlı uzun bulunmuştur (97).

Başka bir çalışmada EGFR mutasyonu pozitif olup ilk seri kemoterapide EGFR TKI verilmeyen hastalara ikinci seri olarak EGFR TKI verilmesi ile standart kemoterapi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hem cevap oranı hem progresyonsuz sağkalım EGFR TKI kolunda anlamlı üstün bulunmuştur (95,98). İlk seri kemoterapide EGFR TKI kullanan hastalarda ikinci seri olarak platin bazlı kemoterapilerin seçilmesi genel sağkalımı uzatmıştır.

KHDAK'li hastalarda prediktif önem taşıyan başka bir grup da anaplastik lenfoma kinaz reseptörü (ALK) pozitif olan gruptur. Enzim ilk olarak anaplastik büyük hücreli lenfomada tespit edildiğinden bu ad verilmiştir. PROFILE 1014 adının verildiği, yapılan bir çalışmada ALK translokasyonu pozitif hastalarda birinci seri kemoterapi olarak krizotinib ile pemetrekset + karboplatin ya da sisplatin rejimleri karşılaştırılmıştır. Platin bazlı kemoterapi grubunda tedavi sırasında progresyon tespit edilmesi durumunda krizotinib koluna geçilmesine müsaade edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım süresi açısından krizotinib kolu anlamlı üstün bulunmuştur (99). İkinci seri kemoterapi seçiminde fikir verecek faz III randomize çalışmalardan birinde birinci seri olarak platin bazlı kemoterapi almış ALK translokasyonu pozitif hastalar 2 gruba

ayrılmıştır. Birinci gruba krizotinib, diğer gruba ise dosataksel ya da pemetrekset verilmiştir. Gruplar arasında genel sağkalım açısından fark gösterilemese de ortanca progresyonsuz sağkalım açısından krizotinib kolu anlamlı üstün bulunmuştur. Genel sağkalım açısından fark gösterilememesinin sebebi ise dosataksel ya da pemetrekset verilen kolda progresyon durumunda krizotinib koluna geçilmesine izin verilmiş olmasıdır (100).

2.1.6.4. KHAK'li Hastalarda Kemoterapi

Yaklaşık 50 yıl kadar önce KHAK tedavisinde kombine tedavilerin başarısı görülmüş, 1980'lerden itibaren ise sisplatin bazlı kombine tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Platin içeren ve içermeyen tedavilerin etkinliğini inceleyen 3 metaanalizin birinde anlamlı fark bulunamamışken 2'sinde sağkalım yönünden platin içeren kemoterapilerin üstünlüğü saptanmıştır (101-103). Sisplatin-etoposid rejimi ile sisplatin-epirubisin-vinkristin rejimlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sınırlı evre hastalıkta ortanca sağkalım süresi sisplatin-etoposid alan grupta daha uzun bulunmuş ve 1980'lerden itibaren hem sınırlı hem yaygın evre KHAK'li hastaların tedavisinde standart haline gelmiştir (104).

Sisplatin yerine karboplatin kullanımının etkinliğini araştıran bir metaanalizde ortanca sağkalım ve yanıt oranı açısından anlamlı fark görülmemiştir (105). Sisplatin alan grupta nefrotoksisite daha fazla görüldüğünden böbrek hastalığı olan hastalarda karboplatin-etoposid rejimi tercih edilebilir sonucu çıkmaktadır (106).

Yaygın evre KHAK tedavisinde farklı tedavi seçenekleri denenmiştir. Bu farklı tedavi seçenekleri ile yanıt alma oranlarını artırmak, cevap ve sağkalım süresini uzatmak amaçlanmıştır. Bu amaçlarla hastalara farklı kemoterapi tedavilerinin arka arkaya verilmesi, doz miktarının değiştirilmesi klasik sisplatin-etoposid rejimine bir ajanın daha eklenmesi gibi birçok yöntem denenmiş fakat bilinen sisplatin-etoposid tedavisine üstünlük gösterilememiştir.

Sisplatin-irinotekan ve sisplatin-etoposid kollarına ayrılan yaygın evre KHAK'li hastalar takip edilmiş yanıt oranları, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım açısından sonuçlar benzer bulunmuştur (107). 671 yaygın evre KHAK'li hastanın alındığı bir çalışmada hastalar sisplatin-etoposid ve sisplatin-irinotekan kollarına ayrılmışlardır. Her iki kol arasında yanıt oranları, ortanca hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı fark bulunamamıştır (108).

NCCN ve ESMO kılavuzları yaygın evre KHAK'li hastaların tedavisinde platin-etoposid rejimini standart kemoterapi rejimi olarak kabul etmektedir. 4-6 siklus platin-etoposid kemoterapisi ile progresyonu olmayan hastalara idame kemoterapisi önerilmemektedir.

İkinci basamak kemoterapiler içinde ise FDA onayı alan tek kemoterapötik ajan topotekandır. 141 relaps KHAK'li hastanın dahil edildiği bir faz III çalışmada hastalar oral topotekan ve en iyi destek tedavisi gruplarına ayrılmışlardır. Topotekan verilen grupta ortalama sağkalım daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca topotekan kolunda %7 kısmi yanıt ve %44 stabil yanıt izlenmiştir (109).

İlk basamakta cevap alınan platin kombinasyonunun ikinci basamakta da verilmesine rechallenge adı verilmektedir ve bu tedavi şemasının da etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (110). NCCN kılavuzunda da birinci seri kemoterapiden 6 ay sonra görülen relapslarda ilk basamakta kullanılan kemoterapi rejiminin tekrar kullanılması önerilmektedir (111).

KHAK'li hastalarda yapılan çalışmalarda hedefe yönelik ajanların faydası gösterilememiştir. Fakat immün sistemin kanser hücreleri tarafından baskılandığının anlaşılması ile bu durumu ortadan kaldıracak ajanların tedavide kullanılması gündeme gelmiştir. Birçok kanser türünde immünoterapinin etkinliği gösterilmiştir ve KHAK'inde de araştırılmaktadır. Bu alanda geliştirilen ilk ilaç ipilimumabtır ve CTLA4'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Bir çalışmada yaygın evre KHAK'li hastalara paklitaksel-karboplatin tedavi rejiminin arkasına ipilimumab verilmiştir ve progresyonsuz sağkalım faydası gösterilmiştir (112).

2.2 Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Platelet-Lenfosit Oranı

Karsinomların birçoğu enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininde gelişmektedir ve son çalışmalar sistemik inflamatuvar cevabın kanser gelişmesi ve yayılmasında çok önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Salgılanması inflamasyon nedeniyle uyarılan farklı sitokinler DNA'ya da zarar vererek anjiogenezi ve tümör invazyonunu indüklerler. Tümör hücreleri nötrofil, monosit ve lenfositleri çeken farklı kemokinler sekrete ederler. Tümör gelişiminin ilk evrelerinde bu hücreler büyümeyi uyararak ve anjiogenezi sitümüle eden bir çevre oluştururlar. İnflamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir (113).

Yapılan çalışmalar KHDAK'li hastalarda lökosit ve nötrofil sayılarının arttığını göstermektedir (114). Periferik kandaki lökositler içinde en fazla sayıda olan nötrofiller tümör hücreleri ile savaşma görevini üstlenirse de salgıladığı birtakım büyüme faktörü proteazlar ve diğer moleküller ile tümör büyümesini sitümüle eden bir rol de oynamaktadır (115). Diğer bir taraftan da lenfositler tümör hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu engelleyerek organizmayı korumaktadırlar (116). Farklı büyüme faktörleri salgılayan plateletler, inflamasyonda doku rejenerasyonunda ve immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır (117).

Akciğer kanseri tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen erken tanı konusundaki durum yetersizdir. Bu nedenle akciğer kanserli hastalara daha iyi tanı koyabilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Tümör hücrelerindeki hipoksi, nekroz ve antiapoptotizten dolayı nötrofil ve lenfosit arasında bir dengesizlik oluşur. Akciğer kanserinin de dahil olduğu çeşitli karsinom hastalarında şimdiye dek yapılan birtakım çalışmalarda NLO ve PLO'nun hem inflamatuvar cevap takibinde hem sağkalımı predikte ettirme iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur (118-121). Bu değerler günlük pratikte de kolaylıkla bakılmakta ve ek bir maliyet oluşturmamaktadır (122,123). Bununla birlikte bu değerlerin teşhis ve yol gösterme konusundaki önemi henüz bilinmemektedir. Bu yüzden çalışmamızda akciğer kanseri tanısı patolojik olarak konulmuş hastaların NLO ve PLO değerlerinin PET parametreleri hakkında bir ön fikir verip veremeyeceğini araştırdık.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde yapılan power analizinde $\alpha=0.05$, $1-\beta(\text{güç})=0.80$ alındığında akciğer kanserli hastalarda nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı ile PET-BT parametreleri arasındaki ilişkinin $r=0.47$ olması için en az 96 hasta gerektiği hesaplandı. Çalışmamıza Ocak 2013 - Şubat 2017 arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran ve patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan 98 hasta dahil edildi. Çalışmaya patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan, tedavi öncesi laboratuvar, patolojik verileri elektronik sistemde kayıtlı olan, PET-BT görüntülemesi tedavi başlamadan çekilen ve sistemde görüntüleri ve raporları kayıtlı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri elektronik ve hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Klinik, laboratuvar, patolojik ve görüntüleme verileri eksik olan veya elektronik dosya sistemimizde bulunmayan, patolojik tanısı olmayan veya PET-BT görüntülemesi tedavi öncesi çekilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların patolojik tanısı konulurken bronkoalveolar lavaj, bronkoskopik biyopsi, transtorasik biyopsi ve cerrahi materyallerin sonuçları dikkate alındı.

Nötrofil, lenfosit, platelet sayıları ve yüzde oranları otomatik kan sayım cihazı Sysmex XN1000 ile bakıldı. NLO nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, PLO platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

^{18}F -FDG PET-BT çekimi öncesinde ölçülen kan glukoz seviyesi 200 mg/dL'nin altında olan hastalar karanlık ve sessiz odaya alındı. Hastalara intravenöz olarak 0.1 mg/kg FDG enjekte edildi. Enjeksiyondan ortalama 60 dakika sonra BT (140 keV, 35 mA, Siemens) ile ilk anatomik görüntüler alındı. Sonra verteksten uyluk ortasına kadar PET (Siemens Biograph mCT S(20) - 3R; Knoxville, TN, USA) görüntüleri alındı. PET görüntüleri 7-8 yatak pozisyonunda ve her pozisyon için 3 dakika olacak şekilde alındı. Veriler OSEM ile yeniden yapılandırıldı. Koronal sagittal ve transvers düzlemde elde edilen görüntüler yazılım programı (Syngo.via / VB10B software version / Siemens medical solutions inc) ile değerlendirildi. Aorta SUV değerleri torasik (inen) aortadan hesaplandı. Karaciğer SUV değerleri sağ lob 7 ve 8. segmentten 2 cm çaplı 2 farklı alanın ROI'si baz alınıp ortalama değer hesaplanarak bulundu.

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 22.0 yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde (%) kullanıldı. Nicel değişkenlerin verileri Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Testin sonucuna göre istatistiksel değerlendirme Mann-Whitney U Testi, Pearson ve

Sperman Korelasyon Testi ile yapıldı. Nitel değişken verilerinin değerlendirilmesinde ise Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Ocak 2013 – Şubat 2017 tarihleri arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan, klinik, laboratuvar, patolojik verileri elektronik sistemde kayıtlı olan, PET-BT görüntülemesi tedavi öncesi çekilen ve sistemde görüntüleri ve raporları kayıtlı olan 98 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 78'i (%79.59) erkek, 20'si (%20.41) kadındı. Hastaların yaş aralığı 27–82 olup, yaş ortalaması erkeklerin 62.29, kadınların 56.75, tüm hastaların 61.16 olarak bulundu. Erkek hastaların ortalama nötrofil sayısı $7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, kadınların $6.17 \times 10^3/\mu\text{L}$, tüm hastaların ise $7.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulundu. nötrofil sayısı erkek hastalarda en düşük değeri $3.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ en yüksek değeri $19.55 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken kadın hastalarda en düşük $3.12 \times 10^3/\mu\text{L}$ en yüksek $36.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı. Lenfosit değeri erkeklerde ortalama $2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, kadınlarda $1.78 \times 10^3/\mu\text{L}$, tüm hastaların ise $1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Lenfosit değeri erkeklerde en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $3.92 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken kadınlarda en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $3.07 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Platelet sayısı erkeklerde ortalama $301.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, en düşük $22 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek $586 \times 10^3/\mu\text{L}$, kadınlarda ise ortalama $294.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, en düşük $4.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek $481 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu.

NLO ve PLO değerlerine baktığımızda NLO'nun ortalaması erkekte 3.6, kadında 3.59 idi. Erkekte ve kadında en yüksek ve en düşük değerler sırasıyla 1.27-8.76 ve 1.07-15.6 idi. PLO'nun ortalaması erkeklerde ve kadınlarda sırası ile 155.4 ve 160.2 olarak hesaplandı. En yüksek ve en düşük değerler erkek ve kadınlarda sırası ile 11.58-350 ve 2.39-508 olarak hesaplandı (Tablo 3).

PET-BT parametrelerini incelediğimizde erkeklerde tümör boyutunun ortalama 19.64 cm^2 en düşük 0.56 cm^2 , en büyük ise 94.08 cm^2 olduğu görüldü. Kadınlarda ise tümör boyutu ortalama 6.71 cm^2 , en küçük 0.63 cm^2 , en büyük 66.99 cm^2 olarak ölçüldü (Tablo 3).

Tümör SUV_{max} ve tümör SUV_{mean} değerleri ortalama olarak erkeklerde 16.8 ve 9.95 olarak hesaplanırken kadınlarda 14 ve 8.15 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda ise tümör SUV_{max} değeri 16.5, tümör SUV_{mean} değeri 9.65 olarak hesaplandı. Tümör SUV_{max} ve tümör SUV_{mean} değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Aort SUV_{max} ve aort SUV_{mean} değerleri ortalama olarak erkeklerde 2.4 ve 1.8 olarak hesaplanırken kadınlarda 2.35 ve 1.8 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda ise aort SUV_{max} değeri 2.4, aort SUV_{mean} değeri 1.8 olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları

	Cinsiyet			p değeri
	Erkek (n=78)	Kadın (n=20)	Tüm hastalar (n=98)	
	Ortalama (min - maks)			
Yaş	62.29 (27-82)	56.75 (29-75)	61.16 (27-82)	0.187
	Ortanca (min-maks)			
Kan sayımı (1/mm ³)				
Nötrofil	7.2(3.6-19.55)	6.17 (3.12-36.69)	7.04 (3.12-36.69)	0.147
Lenfosit	2.0 (0.8-3.92)	1.78 (0.5-3.07)	1.93 (0.5-3.92)	0.666
Platelet	301.5 (22-586)	294.5 (4.3-481)	301.5 (4.3-586)	0.531
NLO	3.60 (1.27-8.76)	3.59 (1.07-15.6)	3.60 (1.07-15.6)	0.634
PLO	155.4 (11.58-350)	160.2 (2.39-508)	157.92 (2.39-508)	0.975
PET parametreleri				
Tm boyutu (cm ²)	19.64 (0.56-94.08)	6.71 (0.63-66.99)	16.15 (0.56-94.08)	0.013*
Tm SUV _{max}	16.8 (2.4-48)	14 (1.3-36.5)	16.5 (1.3-48)	0.026*
Tm SUV _{mean}	9.95 (1.7-28.2)	8.15 (2.3-19.4)	9.65 (1.7-28.2)	0.044*
Aort SUV _{max}	2.4 (1.2-4.1)	2.35 (1.74.2)	2.4 (1.2-4.2)	0.724
Aort SUV _{mean}	1.8 (1-3)	1.8 (1-3.2)	1.8 (1-3.2)	0.794
KC SUV _{max}	3.2 (2-30)	3.2 (2-5.6)	3.2 (2-30)	0.560
KC SUV _{mean}	2.3 (1.5-4.3)	2.4(1.4-4.1)	2.3 (1.4-4.3)	0.655
Tm/Aort SUV _{max}	7.4 (1-24)	5.19 (0.54-20.28)	7.01 (0.54-24)	0.031*
Tm/Aort SUV _{mean}	5.97 (1.48-20.14)	4.37 (1.1-12.93)	5.66 (1.1-20.14)	0.047*
Tm/KC SUV _{max}	5.45 (0.58-19.2)	4.19 (0.39-15.87)	5.09 (0.39-19.2)	0.047*
Tm/KC SUV _{mean}	4.63 (1-14.1)	3.27 (0.92-10.78)	4.45 (0.92-14.1)	0.021*

Tm: Tümör, KC: Karaciğer, min: minimum, maks: maksimum, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, SUV_{mean}: Standardized uptake value mean, SUV_{max}: Standardized uptake value maximum, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

*:Erkek kadın arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Karaciğer SUV_{max} ve karaciğer SUV_{mean} değerleri ortalama olarak erkeklerde 3.2 ve 2.3 olarak hesaplanırken kadınlarda 3.2 ve 2.4 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda ise karaciğer SUV_{max} değeri 3.2, karaciğer SUV_{mean} değeri 2.3 olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tümör/Aort SUV_{max} değeri erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). Erkeklerde ortalama değer 7.4 iken kadınlarda 5.19 idi. Tüm hastalarda ise Tm/Aort SUV_{max} değeri 7.01 olarak bulundu. Tm/Aort SUV_{mean} değeri erkeklerde istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). Erkeklerde ortalama değer 5.97, kadınlarda ise 4.37 idi. Tm/KC

SUV_{max} ve Tm/KC SUV_{mean} değerleri de erkeklerde istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). Tm/KC SUV_{max}'ın erkeklerde ve kadınlarda ortalama değeri sırasıyla 5.45 ve 4.19'du. Tm/KC SUV_{mean}'in erkeklerde ve kadınlarda ortalama değeri sırasıyla 4.63 ve 3.27 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 4. NLO ve PLO ile yaş ve kantitatif PET parametreleri arasındaki korelasyon

	NLO		PLO	
	r	p	r	P
Yaş	-0.125	0.218	-0.144	0.157
Tm Boyutu	0.275	0.006*	0.243	0.016*
Tm SUV _{max}	-0.23	0.820	-0.60	0.554
Tm SUV _{mean}	-0.98	0.337	-0.079	0.437
KC SUV _{max}	-0.228	0.004*	-0.308	0.002*
KC SUV _{mean}	-0.265	0.008*	-0.231	0.022*
Tm/Aort SUV _{max}	0.053	0.606	0.047	0.646
Tm/Aort SUV _{mean}	0.001	0.994	0.051	0.617
Tm/KC SUV _{max}	0.116	0.255	0.105	0.305
Tm/KC SUV _{mean}	0.044	0.667	0.085	0.407

Tm: Tümör, KC: Karaciğer, min: minimum, maks: maksimum, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, SUV_{mean}: Standardized uptake value mean, SUV_{max}: Standardized uptake value maximum, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

*: NLO ve PLO ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisi olan değerler

Genel hasta popülasyonu olarak incelendiğinde NLO ve PLO ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon vardı (sırasıyla p: 0.128, r: -0.125; p: 0.157, r: -0.144). NLO ve PLO ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla p: 0.006, r: 0.275; p: 0.016, r: 0.243). NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki vardı (sırasıyla p: 0.820, r: -0.23; p: 0.554, r: -0.60). NLO ile Tm SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan kuvvetli bir negatif ilişki bulundu (p: 0.337, r: -0.98). PLO ile Tm SUV_{mean} arasında negatif ilişki vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.437, r: -0.079). NLO ile KC SUV_{max} ve KC SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla p: 0.004, r: -0.228; p: 0.008, r: -0.265). PLO ile KC SUV_{max} ve KC SUV_{mean} değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir ilişkisi vardı (sırasıyla p: 0.002, r: -0.308; p: 0.022, r: -0.231). NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki vardı (sırasıyla p: 0.606, r: 0.053; p: 0.646, r: 0.047). NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{mean} arasında ilişki yoktu (sırasıyla p: 0.994, r: 0.001; p: 0.617, r: 0.051). NLO ve PLO ile Tm/KC SUV_{max} arasında istatistiksel anlam taşımayan zayıf pozitif korelasyon vardı (sırasıyla p: 0.255, r: 0.116; p: 0.305,

r: 0.105). NLO ve PLO ile Tm/KC SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki saptandı (sırasıyla p: 0.667, r: 0.044; p: 0.407, r: 0.085). (Tablo 4)

Hastaların 87'si (%88.77) KHDAK, 11'i (%11.23) KHAK idi. KHDAK olan 87 hastanın 70 (%80.5) tanesi erkek, 17 (%19.5) tanesi kadındı. KHAK olan 11 hastanın 8'i (%72.7) erkek, 3'ü (%27.3) kadındı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ortalama nötrofil sayısı $6.89 \times 10^3/\mu\text{L}$, KHAK'li hastaların $7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, tüm hastaların ise $7.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulundu. Nötrofil sayısının KHDAK'li hastalarda en düşük değeri $3.12 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek değeri $19.55 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken KHAK'li hastalarda en düşük $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek $36.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı. Lenfosit değeri KHDAK'li ortalama $1.92 \times 10^3/\mu\text{L}$, KHAK'li hastalarda $2 \times 10^3/\mu\text{L}$, tüm hastaların ise $1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Lenfosit değeri KHDAK'li hastalarda en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $3.92 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken KHAK'li hastalarda en düşük ve en yüksek değeri sırasıyla 0.5 ve $3 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Platelet sayısı KHDAK'li hastalarda ortalama $312 \times 10^3/\mu\text{L}$, en düşük $22 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek $586 \times 10^3/\mu\text{L}$, KHAK'li hastalarda ise ortalama $282 \times 10^3/\mu\text{L}$, en düşük $214 \times 10^3/\mu\text{L}$, en yüksek $487 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu.

PET-BT parametreleri KHDAK'li hastalarda tümör boyutu ortalama 15.84 cm^2 en düşük 0.56 cm^2 , en büyük ise 94.08 cm^2 idi. KHAK'li hastalarda ise tümör boyutu ortalama 20.68 cm^2 , en küçük 0.63 cm^2 , en büyük 90 cm^2 olarak ölçüldü. Tümör SUV_{max} ve tümör SUV_{mean} değerleri ortalama olarak KHDAK'li hastalarda 16.7 ve 10.1 olarak hesaplanırken KHAK'li hastalarda 12.2 ve 7.2 olarak hesaplandı. Aort SUV_{max} ve aort SUV_{mean} değerleri ortalama olarak KHDAK'li hastalarda 2.4 ve 1.7 olarak hesaplanırken KHAK'li hastalarda 2.4 ve 1.8 olarak hesaplandı. Karaciğer SUV_{max} ve karaciğer SUV_{mean} değerleri ortalama olarak KHDAK'li hastalarda 3.2 ve 2.4 olarak hesaplanırken kadınlarda 3.2 ve 2.3 olarak hesaplandı. Ortalama Tm/KC SUV_{max} ve Tm/KC SUV_{mean} değerleri KHDAK'li hasta grubunda daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0.04; p:0.047). (Tablo 5)

Tablo 5. KHDAK ve KHAK altgrupları arasında yaş, hemogram ve kantitatif PET parametrelerinin karşılaştırılması

	Tanı Tipi			p değeri
	KHDAK (n=87)	KHAK (n=11)	Tüm hastalar (n=98)	
	Ortalama (\pm SD)			
Yaş	61.64(11.16)	57.36(11.12)	61.16(11.18)	0.188
	Ortanca (min.-maks.)			p değeri
Hemogram				
Nötrofil	6.89 (3.12-19.55)	7.2 (4.5-36.69)	7.04 (3.12-36.69)	0.306
Lenfosit	1.92 (0.8-3.92)	2 (0.5-3.0)	1.93 (0.5-3.92)	0.870
Platelet	312 (22-586)	282 (214-487)	308 (22-586)	0.870
NLO	3.57 (1.07-8.76)	4.5 (2.2-15.6)	3.60 (1.07-15.6)	0.114
PLO	157.69 (2.39-370)	164.61 (92.33-508)	157.92 (2.39-508)	0.640
PET parametreleri				
Tm boyutu (cm ²)	15.84 (0.56-94.08)	20.68 (0.63-90)	16.15 (0.56-94.08)	0.566
Tm SUV _{max}	16.7 (1.3-48)	12.2 (2.4-32.1)	16.5 (1.3-48)	0.007*
Tm SUV _{mean}	10.1 (1.7-28.2)	7.2 (2.4-18.6)	9.65 (1.7-28.2)	0.011*
Aort SUV _{max}	2.4 (1.2-4.2)	2.4 (1.4-3.3)	2.4 (1.2-4.2)	0.906
Aort SUV _{mean}	1.7 (1-3.2)	1.8 (1-2.3)	1.8 (1-3.2)	0.743
KC SUV _{max}	3.2 (2-8)	3.2 (2.7-30)	3.2 (2-30)	0.632
KC SUV _{mean}	2.4 (1.4-4.3)	2.3 (1.5-2.9)	2.3 (1.4-4.3)	0.756
Tm/Aort SUV _{max}	7.09 (0.54-24)	4.2 (1-11.07)	7.01 (0.54-24)	0.032*
Tm/Aort SUV _{mean}	5.7 (1.1-20.14)	4.15 (1.14-8.09)	5.09 (1.9-2)	0.110
Tm/KC SUV _{max}	5.43 (0.39-19.2)	3.1 (0.58-8.92)	5.09 (0.39-19.2)	0.004*
Tm/KC SUV _{mean}	4.52 (0.92-14.1)	3.43 (1-6.64)	4.42 (0.92-14.1)	0.047*

Tm: Tümör, KC: Karaciğer, min: minimum, maks: maksimum, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, SUV_{mean}: Standardized uptake value mean, SUV_{max}: Standardized uptake value maximum, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

*: Hastalar tanı tipine göre ayrıldıklarında istatistiksel olarak anlam taşıyan parametreler

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubunda NLO ile yaş arasında korelasyon yoktu (p: 0.999, r: 0.000). Aynı grupta, PLO ile yaş arasında, istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf bir korelasyon mevcuttu (p: 0.043, r: -0.218). KHAK'li hasta grubunda, NLO ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcutken (p: 0.021, r: 0.683), PLO ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p:0.0371, r: -0.299). KHDAK'li hasta grubunda NLO ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcutken (p: 0.000, r: 0.372) PLO ile tümör boyutu arasında korelasyon yoktu (p: 0.278, r: 0.117). KHAK'li grupta NLO ve PLO'nun tümör boyutu ile korelasyonu yoktu (sırasıyla p: 0.425, r: -0.269; p:0.808, r:0.083). KHDAK'li grupta NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} arasında korelasyon yoktu

(sırasıyla p: 0.630, r: 0.052; p: 0.231, r: -0.130). Aynı şekilde KHAK'li grupta da NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (sırasıyla p: 0.276, r: 0.361; p: 0.684; r: 0.139). KHDAK'li hastalarda NLO ve PLO ile Tm SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptandı (p: 0.905, r: -0.013; p: 0.271, r: -0.119). KHAK'li hasta grubunda NLO ile Tm SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon mevcuttu (p: 0.140, r: -0.474). KHAK'li grupta PLO ile Tm SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptandı (p: 0.747, r: 0.110). KHDAK'li grupta NLO ile aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon varken yine aynı grupta PLO ile aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla p: 0.148, r: -0.156; p: 0.040 r: -0.220). KHAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Aort SUV_{max} arasında istatistiksel anlamlı olan bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.871, r: 0.056; p: 0.721, r: 0.122). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf bir negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla p: 0.042, r: -0.219; p: 0.025, r: -0.240). KHAK'li grupta NLO ve PLO ile aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki bulundu (sırasıyla p: 0.417, r: 0.273; p: 0.547, r: 0.204). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf bir ilişki saptandı (sırasıyla p: 0.028, r: -0.236; p: 0.021, r: -0.247). KHAK'li grupta NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{max} arasında zayıf negatif bir korelasyon bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.438, r:-0.261; p:0.468, r: -0.245). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif zayıf bir korelasyon saptandı (sırasıyla p: 0.007, r: -0.289; p: 0.008, r: -0.282). KHAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{mean} istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.720 r: 0.123; p: 0.474, r: 0.242). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.280, r: 0.117; p: 0.749, r: -0.035). KHAK'li hasta grubunda da NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.161, r: -0.454; p: 0.999, r: -0.001). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.452, r: 0.082; p: 0.909, r: -0.012). KHAK'li hasta grubunda NLO ile Tm/Aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir ilişki saptandı (p: 0.027, r: -0.659). Yine aynı grupta PLO ile ile Tm/Aort SUV_{mean} istatistiksel olarak anlam taşımayan negatif zayıf bir ilişki bulundu (p: 0.725, r: -0.120). KHDAK'li grupta Tm/KC SUV_{max} arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.097, r: 0.179; p: 0.866, r: -0.018). KHAK'li hasta grubunda da NLO ve PLO ile Tm/KC SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p:

0.483 r: -0.237; p: 0.507, r: 0.224). KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Tm/KC SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir ilişki yoktu (sırasıyla p: 0.212, r: 0.135; p: 0.791, r: 0.029). KHAK'li grupta NLO ile Tm/KC SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı (p: 0.045, r:-0.612). Yine aynı grupta PLO ile Tm/KC SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p: 0.867, r: -0.057) (Tablo 6)



Tablo 6. KHDAK ve KHAK'li hastalarda NLO ve PLO ile yaş, hemogram ve kantitatif PET parametreleri arasındaki korelasyon

Parametreler	Tanı Tipi							
	KHDAK (n=87)				KHAK (n=11)			
	NLO		PLO		NLO		PLO	
	R	p	r	p	r	p	R	p
Yaş	0.000	0.999	-0.218	0.043	0.683*	0.021*	-0.299	0.371
Nötrofil	0.747*	0.000*	0.129	0.234	0.547	0.082	-0.241	0.475
Lenfosit	-0.549*	0.000*	-0.593*	0.000*	-0.335	0.314	-0.845*	0.001*
Platelet	0.273	0.011	0.567	0.000	-0.012	0.971	0.134	0.695
NLO	1	-	0.508	0.000	1	-	0.628	0.039
PLO	0.508*	0.000*	1	-	0.628	0.039	1	-
Tm Boyutu(cm ²)	0.372*	0.000*	0.117	0.278	-0.269	0.425	0.083	0.808
Tm SUV _{max}	0.052	0.630	-0.130	0.231	0.361	0.276	0.139	0.684
Tm SUV _{mean}	-0.013	0.905	-0.119	0.271	-0.474	0.140	0.110	0.747
Aort SUV _{max}	-0.156	0.148	-0.220	0.040	0.056	0.871	0.122	0.721
Aort SUV _{mean}	-0.219*	0.042*	-0.240*	0.025*	0.273	0.417	0.204	0.547
KC SUV _{max}	-0.236*	0.028*	-0.247*	0.021*	-0.261	0.438	-0.245	0.468
KC SUV _{mean}	-0.289*	0.007*	-0.282*	0.008*	0.123	0.720	0.242	0.474
Tm/Aort SUV _{max}	0.117	0.280	-0.035	0.749	-0.454	0.161	-0.001	0.999
Tm/Aort SUV _{mean}	0.082	0.452	0.012	0.909	-0.659	0.027	-0.120	0.725
Tm/KC SUV _{max}	0.179	0.097	-0.018	0.866	-0.237	0.483	0.224	0.507
Tm/KC SUV _{mean}	0.135	0.212	0.029	0.791	-0.612*	0.045*	-0.057	0.867

Tm: Tümör, KC: Karaciğer, min: minimum, maks: maksimum, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, SUV_{mean}: Ortalama standardize tutulum değeri, SUV_{max}: Maksimum standardize tutulum değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

*: Tanı tipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyan parametreler

TARTIŞMA

İmmün sistem vücudu birçok patojene karşı koruyan çeşitli mekanizmalardan oluşmaktadır (124-126). İmmün sistemin bir parçası olan retiküloendotelyal sistem (RES) lenf nodları, kemik iliği, karaciğer ve dalakta yerleşmiş olan ve patojenlere karşı savaşta önemli rol oynayan hücrelerden oluşmaktadır (127-129). RES, ilk olarak Aschoff tarafından 1924 yılında tanımlanmıştır. Monosit-makrofaj sistemi olarak da adlandırılmaktadır. En aktif retiküloendotelyal hücreleri içeren organlar karaciğer, dalak ve kemik iliğidir. Bu organlarda yerleşmiş hücreler inflamasyon ve immünitede çeşitli rol oynarlar. Bu sistemin her parçasının immünitede farklı görevleri mevcuttur. Örneğin; karaciğer kendi kan akımı sebebiyle yüksek bir antijenik yüke sahiptir ve patojenlerle lokal bir savaş mekanizması mevcuttur. Dalak hem humoral hem de hücrel immünitede rol oynarken, kemik iliği immün hücrelerin üretiminden sorumludur (130-132). Patojenlere karşı defans oluşturmakla birlikte, ölü hücrelerin ortadan kaldırılması, debrislerin temizlenmesi ve malign hücrelerin öldürülmesi bu retiküloendotelyal organların görevlerindedir. RES'in hücreleri fagositik özelliğe sahiptir ve dolayısıyla hareketli hücrelerdir. Fagositoz özellikleri, istenmeyen yabancı cisimleri içerisine alıp parçalayabilmelerine olanak verir. Hücrel ve adaptif immünitede kayda değer fonksiyonlara sahip olan bu hücreler, aynı zamanda tümörlere karşı geliştirilen defans mekanizmasında da yer alırlar.

Lökosit, lenfosit ve platelet gibi klasik hematolojik parametrelerin dışında son yıllarda farklı hematolojik ve serolojik parametreler, kanser hastalarında yapılan çalışmalarda önem kazanmıştır. NLO ve PLO bu parametrelerin en çok çalışılanlarından ikisidir. Kanser hastalarında ve kanser dışı çeşitli klinik durumlarda yapılan birçok çalışmada NLO ve PLO proinflammatuar belirteçler olarak ortaya çıkmıştır (133-135). Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, nötrofillerin ve plateletlerin tümör immünolojisinde farklı görevleri mevcuttur. Bu parametreler ile tümör kitlelerinin PET parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sınırlıdır.

Nötrofil lenfosit oranı subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilirken, PLO'nun da plateletlerden salgılanan mediyatörler nedeniyle inflamasyonun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (136,137). NLO'nun kardiyovasküler hastalıklar ve kanser için bir biyobelirteç ve prediktör olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmaktadır (122,123,133-135). Ayrıca, çeşitli çalışmalarda, NLO ve PLO'nun akciğer kanseri dahil çeşitli kanser türlerinde yaşam süresini tahmin ettirmede önemli birer belirteç olduğu gösterilmiştir

(118-121). Lökosit, nötrofil, NLO, platelet, PPV, PLO gibi hematolojik parametrelerin tümör kitlelerinin patolojik sonuçlarını predikte ettirmede rolünü araştıran bazı çalışmalar yayınlamıştır (138). Bu belirteçlere günlük pratikte kolayca ulaşılabilir. Bu nedenle çalışmamızda, akciğer kanseri tanısı olan hastalarda, tümör ve karaciğer SUV_{max} , SUV_{mean} değerleri ile NLO ve PLO arasındaki korelasyonu araştırdık.

Çalışmamızda KHAK ve KHDAK li gruplar arasında PLO ve NLO açısından fark saptanmadı. Nikolić ve ark. yaptığı bir çalışmada, akciğer kanseri olan hasta grubunda (n=388) kontrol grubuna göre (n=47) NLO ve PLO değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu NLO ve PLO'nun kanser hastalarında predikte ettirici bir değeri olduğunu gösterebilir. Ayrıca, aynı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde kanser hastalarının subtipleri arasında NLO ve PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (139). Çalışmamızda, NLO ile tümör boyutu arasında KHDAK'li hasta grubunda korelasyon mevcutken, KHAK'li grupta korelasyon yoktu. Her iki grupta da PLO ile tümör boyutu arasında korelasyon yoktu. Çalışmamızda KHDAK'li hasta grubunda, KHAK'li hasta grubuna kıyasla, tümör SUV_{max} değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p: 0,007). Sünnetçioğlu ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda patolojik subtipler arasında Tm SUV değerleri açısından fark saptanmıştır. Sünnetçioğlu ve ark. çalışmasında skuamöz hücreli akciğer kanseri olan hasta grubunda tümör SUV_{max} değerleri daha yüksek saptanmıştır (140). Bazı çalışmalarda, akciğer kitlesi olan hasta gruplarında, kitlenin SUV değerlerine göre kitlenin benign ya da malign olup olmadığı araştırılmıştır (141). Bryant ve ark. yaptığı bir çalışmada, SUV_{max} değerleri arttıkça akciğerdeki kitlenin malign olma olasılığının arttığını gösterilmiştir (142). Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada, benzer şekilde malign akciğer lezyonlarında benign lezyonlara göre SUV_{max} değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (143). Bazı çalışmalarda malignite için SUV_{max} eşik değeri 2.5 olarak önerilmiştir (144-147). Yi ve ark. SUV_{max} eşik değerini araştırdığı bir çalışmada eşikdeğer 3.5 olarak kabul edilmiştir (148). Lobrano ve ark. yaptığı ve benzer başka çalışmalarda ise, kantitatif PET parametrelerinin (SUV) malign - benign ayrımını predikte ettirmediği gösterilmiştir (149-152)

Çalışmamızda, NLO ve PLO ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon mevcuttu. Sürücü ve ark. yaptığı bir çalışmada, skuamöz hücreli özefagus kanseri (n=52) ve kontrol grubunu (n=52) dahil etmişler, NLO ve PLO değerleri ile SUV ve metabolik tümör hacmi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (139). Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde, kanserli hasta grubunda NLO ve PLO değerleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde NLO tümör hacmi ile koreleydi Ancak, özefagus

tümörlü hastaların NLO ve PLO derğerlerinin tümör SUV_{max} ile korele olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ise, NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} ve Tm SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki vardı. Çalışmamızdaki bulgular, tümör aktivitesini değerlendirmemizi sağlayan kantitatif PET parametreleri (Tm SUV_{max-mean}) ile tümöre karşı oluşan immün yanıtın göstergeleri (NLO-PLO) arasında, korelasyon yoktu. Tm SUV_{max-mean} ile NLO-PLO arasında korelasyon bulunmaması, baktığımız kantitatif PET parametrelerinin tümör aktivitesinin yeterli bir ölçümü sayılamayabileceğinin göstergesi olabilir. Çeşitli kanser görüntüleme çalışmalarında, tümöral kitlesi olan hastalarda malignite tanısını predikte ettirebilecek genel kabul görmüş SUV değerleri mevcut değildir. Ayrıca, yine bu bulgular, maligniteye karşı oluşan immün yanıtın tümör aktivitesi dışındaki faktörlerden de etkilenebileceğinin göstergesi olabilir. Çalışmamızdaki iki hasta grubunda da (KHAK, KHDAK), NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} arasında anlamlı korelasyon yoktu. KHAK ve KHDAK olan hasta grupları arasında, NLO ve PLO açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte, Tm SUV_{max} değerleri KHDAK olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, yine NLO ve PLO nun tümör aktivitesiyle doğrudan ilişki içinde olmadığını ve bu inflamatuvar-immün parametreleri etkileyen başka faktörlerin de olabileceğini desteklemektedir. Sünnetçioğlu ve ark. 57 akciğer kanseri hastasını dahil ettiği bir çalışmada, tümör kitlesinin SUV değerleri ile NLO veya lökosit sayısı arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (140).

Çalışmamızda, KHAK ve KHDAK olan hasta grupları arasında, karaciğer SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bural ve ark. yaptığı bir çalışmada, FDG PET görüntülemeye aktivite tutulumu göstermeyen pulmoner nodülü olan 39 hasta ve PET görüntülemeye uzak metastazı olan veya olmayan akciğer kanseri saptanan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, karaciğer dalak ve kemik iliğinde SUV_{mean} değerleri malign kanseri olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (p<0.05) (154). Bu çalışma bulgularına dayanarak, akciğer kanserli hasta grubunda artmış karaciğer SUV_{mean} değerleri, RES'in bir parçası olan karaciğerin maligniteye karşı artmış aktivite gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Bu artmış aktivite artışı, artmış glukoz kullanımına dolayısıyla artmış FDG tutulumuna yol açacaktır. Dolayısıyla RES'teki artmış aktivite PET görüntülemesi ile gösterilebilir. Çalışmamızda, akciğer kanserli olgular dahil edilirken, benign pulmoner nodüle sahip hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışmamızda KHAK ve KHDAK olan hasta gruplarında tümör SUV_{max-mean} açısından anlamlı fark saptanmasına rağmen, KC SUV_{mean-max} açısından fark saptanmaması, bir RES organı olan karaciğerin maligniteye karşı gösterdiği artmış

aktivitenin primer tümörün aktivitesinden ve patolojik tanıdan bağımsız olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızda, hem KC SUV_{max} hem de KC SUV_{mean} ile NLO ve PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon tespit edildi. Çalışmamızda, KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{max} arasında negatif bir ilişki saptanırken, KHAK'li grupta anlamlı korelasyon yoktu. Tüm hasta grubuna bakıldığında ortaya çıkan negatif korelasyonun KHDAK'li hasta grubundan kaynaklandığı görüldü. Sublinik inflamasyonun belirteçleri olan NLO ve PLO'nun her iki hasta grubunda da karaciğer SUV değerleri ile pozitif korelasyon göstermemesi, yine bir RES organı olan karaciğerin maligniteye karşı göstermiş olduğu artmış aktivitenin, diğer immün parametrelerden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. RES organlarındaki metastazlar da PET görüntüleme parametrelerinin değişmesine yol açabilir. Özellikle karaciğer ve dalak gibi solid RES organlarına olan metastazlar, kantitatif PET parametrelerinin kullanımında bu organların bireysel referans organlar olarak alınmasını zorlaştırmaktadır. Ancak hem Bural ve ark. yaptığı çalışmada hem çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılmadığı için metastazların SUV_{max-mean} değerleri üzerindeki etkisi hakkında fikir yürütülememektedir.

Benzer şekilde, birçok klinik çalışmada, tümör SUV ölçümlerini standardize edebilmek amacıyla PET'te tümör SUV değerleri, RES organlarının SUV değerleri ile oranlanabilir. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi, karaciğer ve dalak gibi solid RES organlarına olan metastazlar, kantitatif PET parametrelerinin kullanımında bu organların bireysel referans organlar olarak alınmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda NLO ve PLO ile Tm /KC SUV_{max} ve SUV_{mean} arasında istatistiksel anlam taşımayan zayıf pozitif korelasyon vardı. KHAK ve KHDAK hasta gruplarına ayrı ayrı bakıldığında, Tm/KC SUV oranları ile NLO veya PLO arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Kantitatif PET parametreleri değerlendirilirken, tümör SUV ölçümlerini standardize edebilmek amacıyla aort SUV değerleri sabit oran olarak kullanılabilir. Her hastada tümörün SUV ölçümünü etkileyen tümör dokusu dışındaki faktörlerin karaciğer SUV değerlerini de etkileyebileceği düşünüldüğünden bu oranlama klinikte yararlı olabilir. Kısacası, tümör/aort SUV oranı, hastanın tümör SUV ölçümünün bireyselleştirilmesini sağlayabilmektedir. KHDAK'li grupta aort SUV_{max} ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon (p: 0.148, r: -0.156) varken yine aynı grupta PLO ile aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf negatif bir korelasyon bulundu (p: 0.040 r: -0.220). KHAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile aort SUV_{max} arasında istatistiksel anlam taşıyan bir ilişki saptanmadı. KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile Aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı

olan zayıf bir negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla p: 0.042 r: -0.219; p: 0.025, r: -0.240). KHAK'li grupta NLO ve PLO ile aort SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki bulundu (sırasıyla p: 0.417 r: 0.273; p: 0.547, r: 0.204). Çalışmamızda NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{max} ve SUV_{mean} arasında anlamlı bir ilişki yoktu. KHDAK hasta grubunda Tm/aort SUV_{max} oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki grupta da NLO ve PLO ile Tm/aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Karaciğer dışındaki RES organlarının da maligniteye karşı oluşturulan immün yanıtta katkısı vardır. Çalışmamızda, karaciğer dışındaki RES organlarının SUV değerleri ölçüme alınmadı. Nam ve ark. yaptığı akciğer kanserli hastalarının incelendiği bir metaanalizde SUV_{max} dalak/karaciğer oranı ile nötrofil ve lökosit sayıları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (153).

Bir çalışmada, akciğer kanserli hastalarda kemik iliğinde FDG tutulumunun, pulmoner nodülü olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(154). Ayrıca, malignitesi olan hastalarda, kemik iliği FDG tutulumunun serum sitokin ve CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda ortaya konmuştur(155-157). Bu bulgular kemik iliği FDG tutulumunun sistemik immün cevabı gösterdiğini düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalarda, RES organları ve maligniteye immün cevap değerlendirilirken, kemik iliği görüntülemesi de kullanılmıştır. Çalışmamızda, kemik iliği FDG tutulumu değerlendirmeye alınmamıştır.

Kanserli hastalarda, karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodları gibi immün organlarda meydana gelen fizyolojik değişimler bir süredir araştırma konusu olmaktadır. Bu fizyolojik değişimlerin görüntülenmesinde PET yanında farklı modalitelere de başvurulmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerindeki kantitatif parametrelerin, inflamatuvar belirteçler ile kıyaslandığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Daha yeni çalışmalar ile bu ilişkilerin aydınlatılması gerekmektedir.

Nötrofil lenfosit oranı ve PLO ile tümör SUV_{max} ve Tm/KC SUV_{max} değerleri arasında hem tüm hasta grubunda hem hasta altgruplarında anlamlı ilişki bulunmadı. Tümörün oluşturduğu subklinik inflamasyonun tümörün PET görüntülemesindeki kantitatif değerleriyle ilişkili olmadığını gösterdi. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda dalak ve kemik iliği SUV değerlerinin NLO ve PLO ile ilişkisi göz önünde bulundurulmadı. Tüm RES organlarının görüntüleme ile değerlendirileceği ileri çalışmalar bu konuyu aydınlatacaktır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda KHAK ve KHDAK li gruplar arasında NLO ve PLO açısından istatistiki fark saptanmadı.
2. Nötrofil lenfosit oranı ile tümör boyutu arasında KHDAK'li hasta grubunda pozitif korelasyon mevcut (p: 0.000, r: 0.372) iken, KHAK'li grupta korelasyon yoktu. Her iki grupta da PLO ile tümör boyutu arasında korelasyon yoktu.
3. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubunda, KHAK'li hasta grubuna kıyasla, tümör SUV_{max} değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p: 0,007).
4. Nötrofil lenfosit oranı ve PLO ile Tm SUV_{max} ve Tm SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon vardı. İki hasta grubunda da (KHAK, KHDAK), NLO ve PLO ile Tm SUV_{max} arasında anlamlı korelasyon yoktu.
5. KHDAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile karaciğer SUV_{max} (sırasıyla p: 0.028, r: -0.236; p: 0.021, r: -0.247) arasında anlamı negatif bir korelasyon saptanırken, KHAK'li grupta anlamlı korelasyon yoktu. Her iki hasta grubunda da karaciğer SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p: 0,632).
6. Nötrofil lenfosit oranı ve PLO ile Tm /KC SUV_{max} ve SUV_{mean} arasında istatistiksel anlam taşımayan zayıf pozitif korelasyon vardı. KHAK ve KHDAK hasta gruplarına ayrı ayrı bakıldığında, Tm/KC SUV oranları ile PLO veya NLO arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli grupta NLO ve PLO ile aort SUV_{max} arasında negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla p: 0.148, r: -0.156; p: 0.040, r: -0.220). KHAK'li hasta grubunda NLO ve PLO ile aort SUV_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
8. Her iki grupta da NLO ve PLO ile Tm/Aort SUV_{max} ve SUV_{mean} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. KHDAK hasta grubunda Tm/Aort SUV_{max} oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p: 0.032).

KAYNAKLAR

1. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. 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* 2013; **143**(5 Suppl): e142S-e65S.
2. Leora Horn CML, Johnson DH. Neoplasms of the Lung. In: D.L. K, S.L H, J.L. J, A.S. F, D.L. L, J. L, eds. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 19th Edition. 19 ed; 2015: 506-7.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**(2): 74-108.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; **52**(1): 23-47.
6. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N, eds. *Akciğer kanserleri Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti; 2001: 50-6.
7. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi 1993–1994. *TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı* 1997; **582**.
8. Şencan İ, Keskinç B. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015.
9. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; **41**(3): 245-58.
10. Schottenfeld D, Searle JG. The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turtisi AT, eds. *Lung Cancer Principles and Practice* Lippincott Williams&Wilkins 3rd Edition. Philadelphia; 2005: 3-24.
11. Wu-Williams A, Samet JM. Lung Cancer and Cigarette Smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of Lung Cancer*. New York: Marcel Dekker; 1994: 71-108.
12. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum* 2003; **5**: 139-45.
13. Mulshine JL. Reducing lung cancer risk: early detection. *Chest* 1999; **116**(6 Suppl): 493S-6S.
14. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; **7**: 1-35.
15. Ozlu T, Bulbul Y. Smoking and lung cancer. *Tuberk Toraks* 2005; **53**(2): 200-9.
16. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; **123**(1 Suppl): 21S-49S.
17. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; **166**(9): 1166-96.
18. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed* 2006; **77**(2): 118-23.
19. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005; **23**(14): 3175-85.
20. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; **274**(5286): 430-2.

21. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; **9**(7): 649-56.
22. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; **36**(5): 1048-59.
23. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi* 2002; **3**: 59-65.
24. Cortez BA, Machado-Santelli GM. Chrysotile effects on human lung cell carcinoma in culture: 3-D reconstruction and DNA quantification by image analysis. *BMC Cancer* 2008; **8**: 181.
25. Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, Mastrantonio M, Ferrante P, Iavicoli S. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer* 2008; **99**(1): 173-5.
26. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest P. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 29S-55S.
27. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943--1976. *Ann N Y Acad Sci* 1979; **330**: 91-116.
28. Ganti AK, Loberiza FR, Jr., Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009; **63**(1): 136-9.
29. Margolis ML. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill; 1998: 1759-81.
30. Akkaynak S. Göğüs Hastalıkları Temel Bilgiler ve Teşhis. 3 ed. Ankara: Yeni Desen Matbaası; 1969.
31. Hacıevliyagil SS. Akciğer kanserlerinde tanı ve klinik evrelendirme yöntemleri. *Türkiye Klinikler Tıbbi Onkoloji* 2016; **9**: 6-19.
32. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**(4): 319-29.
33. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroglu A, ed. *Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.
34. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J* 1994; **7**(1): 186-97.
35. McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; **23**(1): 123-36.
36. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 131S-48S.
37. Küpeli E. Tanısal bronkoskopi. In: Kaya A, Karadağ M, Özlü T, eds. *Göğüs Hastalıkları Propedötik*. İstanbul: Aves Yayıncılık Ltd. Şti.; 2014: 189-95.
38. Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopy in peripheral and central lesions. In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy*. 1 ed. New York: Raven Press; 1994: 135-40.
39. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta cytologica* 1987; **31**(2): 159-65.
40. Fırat P. Patolojik değerlendirme. In: Metintaş M, ZAmami A, Altın S, Selçuk T, eds. *Bronkoskopi*. 1 ed. Ankara: Başak Matbaacılık; 2008: 301-27.

41. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. In: Hastürk S, Yüksel M, eds. Akciğer Kanseri. 1 ed. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000: 57-77.
42. Kodallı N. Göğüs cerrahisinde görüntüleme yöntemleri. In: Yüksel M, Kalaycı G, eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2001: 49-63.
43. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. *TRD* 1997; 249-57.
44. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 178S-201S.
45. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999; **40**(9): 1407-13.
46. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007; **48**(6): 932-45.
47. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr., Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics* 1998; **18**(1): 5-20.
48. Cook GJ, Maisey MN. The current status of clinical PET imaging. *Clin Radiol* 1996; **51**(9): 603-13.
49. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; **28**(11): 1707-23.
50. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**(9): 1231-6.
51. De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; **17**(1): 23-32.
52. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; **236**(3): 1011-9.
53. Kruger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; **36**(11): 1807-12.
54. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; **43**(1): 39-45.
55. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1998; **13**(2): 196-9.
56. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; **132**(3): 202-20.
57. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW, eds. General Thoracic surgery, 6th ed. Philadelphia: Lippincott WilliamsWilkins; 2005: 314-26.
58. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press; 2004.
59. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Berlin: Springer; 1999.

60. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol* 2011; **6**: 244-85.
61. Pelosi G. 2011 IASLC/ATS/ERS International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. The new taxonomy of lung adenocarcinoma stemming from a multidisciplinary integrated approach novel pathology concepts and perspectives. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; **6**(2): 241-3.
62. Society AC. American Cancer Society. Cancer facts and figure. Atlanta (GA); 2012.
63. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007; **2**(7): 593-602.
64. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; **2**(8): 706-14.
65. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; **2**(8): 686-93.
66. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2004; **350**(4): 351-60.
67. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2006; **7**(9): 719-27.
68. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(1): 35-42.
69. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2005; **352**(25): 2589-97.
70. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(1): 29-34.
71. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 243S-65S.
72. Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC, American College of Chest P. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; **123**(1 Suppl): 202S-20S.
73. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *The Surgical clinics of North America* 1987; **67**(5): 1037-49.
74. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *The Annals of thoracic surgery* 1991; **51**(2): 253-61.
75. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 1994; **330**(3): 153-8.

76. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung cancer* 2005; **49**(1): 13-23.
77. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; **5**(4): 510-6.
78. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009; **75**(5): 1462-7.
79. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(13): 2181-90.
80. O'Rourke N, Macbeth F. Is concurrent chemoradiation the standard of care for locally advanced non-small cell lung cancer? A review of guidelines and evidence. *Clinical oncology* 2010; **22**(5): 347-55.
81. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; **20**(18 Suppl): 23S-33S.
82. Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F. Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 2013; **8**(3): e58466.
83. Lilenbaum RC, Herndon JE, 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**(1): 190-6.
84. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; **16**(7): 2459-65.
85. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; **22**(19): 3852-9.
86. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *European journal of cancer* 2009; **45**(4): 601-7.
87. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(20): 3277-83.
88. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(4): 591-8.
89. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; **374**(9699): 1432-40.
90. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2010; **11**(6): 521-9.

91. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(17): 1627-39.
92. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(2): 123-35.
93. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; **30**(10): 1122-8.
94. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* 2010; **362**(25): 2380-8.
95. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; **13**(3): 239-46.
96. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2011; **12**(8): 735-42.
97. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; **31**(27): 3327-34.
98. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; **105**(9): 595-605.
99. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; **371**(23): 2167-77.
100. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; **368**(25): 2385-94.
101. Amarasekera IU, Chatterjee S, Walters JA, Wood-Baker R, Fong KM. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; (8): CD006849.
102. Masciaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung cancer* 2000; **30**(1): 23-36.
103. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British journal of cancer* 2000; **83**(1): 8-15.
104. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; **20**(24): 4665-72.
105. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; **30**(14): 1692-8.
106. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; **24** Suppl 6: vi99-105.

107. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**(13): 2038-43.
108. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(15): 2530-5.
109. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**(34): 5441-7.
110. Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. *Lung cancer* 2011; **72**(3): 378-83.
111. Clinical practise guidelines in oncology for small-cell lung cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2016.
112. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; **24**(1): 75-83.
113. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420**: 860-7.
114. Kukulj S, Jaganjac M, Boranic M, Krizanac S, Santic Z, Poljak-Blazi M. Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer. *Medical oncology* 2010; **27**(2): 268-77.
115. Souto JC, Vila L, Bru A. Polymorphonuclear neutrophils and cancer: intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. *Medicinal research reviews* 2011; **31**(3): 311-63.
116. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015; **65**(2): 87-108.
117. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *European journal of internal medicine* 2013; **24**(5): 393-400.
118. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Scientific reports* 2015; **5**: 12493.
119. Peng B, Wang YH, Liu YM, Ma LX. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; **8**(3): 3098-106.
120. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2013; **14**(9): 5237-42.
121. Zhang H, Zhang L, Zhu K, et al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *PloS one* 2015; **10**(5): e0126496.
122. Kacan T, Babacan NA, Seker M, et al. Could the neutrophil to lymphocyte ratio be a poor prognostic factor for non small cell lung cancers? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014; **15**(5): 2089-94.

123. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer research* 2011; **31**(9): 2995-8.
124. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *The New England journal of medicine* 2000; **343**(2): 108-17.
125. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *The New England journal of medicine* 2000; **343**(1): 37-49.
126. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; **357**(9270): 1777-89.
127. McCuskey PA, Kan Z, Wallace S. An electron microscopy study of Kupffer cells in livers of mice having Friend erythroleukemia hepatic metastases. *Clinical & experimental metastasis* 1994; **12**(6): 416-26.
128. Stossel TP. Phagocytosis (first of three parts). *The New England journal of medicine* 1974; **290**(13): 717-23.
129. Stossel TP. Phagocytosis (third of three parts). *The New England journal of medicine* 1974; **290**(15): 833-9.
130. Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunological reviews* 2000; **174**: 5-20.
131. Kraal G. Cells in the marginal zone of the spleen. *International review of cytology* 1992; **132**: 31-74.
132. Lasser A. The mononuclear phagocytic system: a review. *Human pathology* 1983; **14**(2): 108-26.
133. Wang J, Jia Y, Wang N, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of translational medicine* 2014; **12**: 7.
134. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014; **234**(1): 206-13.
135. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer medicine* 2014; **3**(2): 406-15.
136. Akkaya E, Gul M, Ugur M. Platelet to lymphocyte ratio: a simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *International journal of cardiology* 2014; **177**(2): 597-8.
137. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2013; **17**(4): 668-9.
138. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; **106**(6): dju124.
139. Nikolic I, Kukulj S, Samarzija M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes. *Croatian medical journal* 2016; **57**(3): 287-92.
140. Sunnetcioglu A, Arisoy A, Demir Y, Ekin S, Dogan E. Associations between the standardized uptake value of (18)F-FDG PET/CT and demographic, clinical, pathological, radiological factors in lung cancer. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; **8**(9): 15794-800.
141. Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodule-a clinical review. *Quantitative imaging in medicine and surgery* 2013; **3**(6): 316-26.

142. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *The Annals of thoracic surgery* 2006; **82**(3): 1016-20.
143. Huang YE, Pu YL, Huang YJ, et al. The utility of the nonattenuation corrected 18F-FDG PET images in the characterization of solitary pulmonary lesions. *Nuclear medicine communications* 2010; **31**(11): 945-51.
144. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Seminars in nuclear medicine* 1998; **28**(4): 303-19.
145. Hain SF, Curran KM, Beggs AD, Fogelman I, O'Doherty MJ, Maisey MN. FDG-PET as a "metabolic biopsy" tool in thoracic lesions with indeterminate biopsy. *European journal of nuclear medicine* 2001; **28**(9): 1336-40.
146. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2006; **47**(3): 426-31.
147. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; **16**(3): 1075-84.
148. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2006; **47**(3): 443-50.
149. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007; **48**(2): 214-20.
150. Kwee TC, Cheng G, Lam MG, Basu S, Alavi A. SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013; **40**(10): 1475-7.
151. Lobrano MB, Hayman E, Dekelbaum M, Campeau R. Biopsy findings in PET/CT-positive lung lesions in a community hospital. *The Journal of the Louisiana State Medical Society : official organ of the Louisiana State Medical Society* 2005; **157**(6): 319-24.
152. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Han S, Poon FW. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung* 2013; **191**(6): 625-32.
153. Nam HY, Kim SJ, Kim IJ, Kim BS, Pak K, Kim K. The clinical implication and prediction of diffuse splenic FDG uptake during cancer surveillance. *Clinical nuclear medicine* 2010; **35**(10): 759-63.
154. Bural GG, Torigian DA, Chen W, Houseni M, Basu S, Alavi A. Increased 18F-FDG uptake within the reticuloendothelial system in patients with active lung cancer on PET imaging may indicate activation of the systemic immune response. *Hellenic journal of nuclear medicine* 2010; **13**(1): 23-5.
155. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Annals of nuclear medicine* 2009; **23**(7): 643-9.
156. Nunez R, Rini JN, Tronco GG, Tomas MB, Nichols K, Palestro CJ. [Correlation of hematologic parameters with bone marrow and spleen uptake in FDG PET]. *Revista espanola de medicina nuclear* 2005; **24**(2): 107-12.
157. Van de Wiele C, VandeVyver F, Debruyne C, Philippe J, van Meerbeeck JP. FDG uptake by the bone marrow in NSCLC patients is related to TGF-beta but not to VEGF or G-CSF serum levels. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008; **35**(3): 519-22.

