

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ABD
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Oktay İmecik

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SERUM CRP,
PROKALSİTONİN VE PLAZMA D-DİMER SEVİYELERİ**

Dr. Habibe KÖYLÜ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Baykal TÜLEK

KONYA
2011

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
PKT	: Prokalsitonin
MR	: Manyetik Rezonans
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
18-FDG	: 18 - Floro Deoksi Glukoz
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
IASLC	: Uluslar arası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
UICC	: Uluslararası Kanser Karşıtı Birlik
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ELFA	: Enzime Bğlı İmmünofloresan
SUV max	: Standartize uptake değeri
VKI	: Vücut kitle indeksi
TAT 3	: Trombin Antitrombin 3 kompleks

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyoloji.....	5
2.3. Tarama ve erken tanı.....	6
2.4. Tanı.....	7
2.5. Evreleme.....	14
2.6.Tedavi.....	19
MATERYAL VE METOD	22
3.1. Hastalar.....	22
3.2. Çalışma Planı.....	22
3.3. Prokalsitonin ve Plasma D-Dimer Seviyelerinin Tespiti.....	22
3.4. CRP(C Reaktif Protein) Seviyesinin Tespiti.....	23
3.5. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	23
BULGULAR	23
TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	40
ÖZET	48
TEŞEKKÜR	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserlerin başında gelmektedir. Tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen en fazla ölüme yol açan kanserlerden biri durumundadır. Hastaların yaklaşık % 80'i tanı sırasında inoperabl evrede olup, 5 yıllık ortalama sağ kalım süresi % 5-10 olarak bildirilmektedir. Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli akciğer kanseri primer olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilirken, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin seçkin tedavisi cerrahidir. Akciğer kanserinde prognozu etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, performans durumu, ek hastalık varlığı, tümör histolojisi, tümör evresi, tedavi yöntemi prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. Tümör evresi, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Akciğer kanserli olguların uygun şekilde evrelendirilmesi, tedavi yönteminin seçimi ve prognoz açısından önemlidir. Cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda 5 yıllık sağ kalım oranı evre IA için % 67, evre IIA için % 55 ve evre IIIA için % 23 olarak bildirilmektedir. Bu sağ kalım oranı evre IIIB olgularda ise sadece % 3-7'dir. Evrelemede TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Akciğer kanserli olguların klinik olarak evrelendirilmesinde göğüs radyografisi, bronkoskopi, göğüs ve üst batin bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin kullanımda yapılan tetkiklerdir. Mediastinoskopi, magnetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemeleri de klinik evreleme amacı ile kullanılan diğer yöntemlerdir. Patolojik evreleme ise torakotomi bulguları ile cerrahi materyalin patolojik incelemesine göre yapılmaktadır. Klinik ve patolojik evrelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik ve patolojik evreler arasında yüksek oranda uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. Bu uyumsuzluk gerek T, gerekse de N faktörü için bildirilmektedir. Çoğu çalışmada, klinik ve patolojik evre arasındaki uygunluk oranı % 50'den daha düşük bulunmuştur.

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu, mekanizması tam bilinmemekle birlikte sıklıkla malignitelerle ilişkilidir. D-dimer fibrin yıkımının stabil son ürünüdür ve fibrin formasyonu ve fibrinolizis d-dimer seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Akciğer kanserli olgularda yüksek d-dimer seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve metastatik olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir

C reaktif protein (CRP) ağırlıklı olarak hepatositlerce üretilen, en önemli akut faz proteinlerinden biridir. Malign hastalıkların patogenezi ve gelişimleri akut ve kronik inflamatuvar durumlarla yakından ilişkilidir. Operasyon öncesi yüksek CRP seviyelerinin kolorektal, özefageal, hepatik ve renal hücreli kanserlerde anlamlı prognostik belirleyici oldukları saptanmıştır. Akciğer kanserli olgularda yapılan çalışmalarda ise yüksek CRP düzeylerinin tümör büyüklüğü ve lenfovasküler invazyonla ilişkili olduğu ve negatif prognostik faktör olduğu saptanmıştır.

Kalsitoninin prohormonu olan prokalsitonin (PKT) yarılanma ömrü 24–30 saat olan stabil bir proteindir. Oluşum yolu ve kökeni tam bilinmemekle birlikte karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücrelerde üretildiği düşünülmektedir. Son yıllarda PKT ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda PKT'nin; şok, bakteriyel enfeksiyon, akut pankreatit, pnömoni, transplantasyon ve maligniteler gibi çeşitli klinik durumların tanı ve tedavi yaklaşımlarında yararlı olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda plazma d-dimer, serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin hastalardaki sigara öyküsü, TNM evresi, tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, histopatoloji, PET SUVmax değeri gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artarak günümüzde kadında ve erkekte en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (1). Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda, 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran > 40/100000 olarak bildirilmiştir (2). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (3).

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkekte en sık görülen ikinci kanserdir. Tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 2002 yılında 169500, 2004 yılında 173770 ve 2006 yılında 174470 olduğu tahmin edilmektedir (4–6).

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

Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24–36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (10).

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

sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (12).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir (10). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5–10 dolayında) sıklığı daha azdır (12,13). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (14). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (11). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir (12).

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

Tablo 1. Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı

EVRE	%
Evre 1	5,6
Evre 2	7.7
Evre 3A	14.2
Evre 3B	32.1
Evre 4	40.4

2.2. ETYOLOJİ

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

İrk: Zencilerde daha sık görülmektedir.

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

Mesleki ve Çevresel Faktörler:

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

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

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

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

Non-neoplastik akciğer hastalıkları: Akciğer kanser riskinin tüberküloz, pulmoner fibrozis (örn. silikozis), kronik bronşit ve amfizemi olan hastalarda arttığı bildirilmektedir. Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskobik olarak epitelyal hiperplazi saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir (22,11).

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

Akciğer kanserli kadın hastaların ailelerini kapsayan bir çalışmada; sigara içmemiş, pozitif aile öyküsü olanlarda akciğer kanseri saptanma oranı %5.7; sigara içmiş, negatif aile öyküsünde %15.1, sigara içmiş ve pozitif aile öyküsünde %30 bulunmuştur.(24) Artmış akciğer kanser riski için diğer bir gösterge de Glutasyon 5-transferaz gen polimorfizmidir (GST- μ izoenzimi) (25).

2.3. TARAMA VE ERKEN TANI

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

2.4. AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Semptom ve Bulgular:

Akciğer kanserli hastaların % 90'ından fazlası başvuru sırasında yakınma tanımlar. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece % 6'sının yakınmasız olduğu, % 27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32'sinin ise metastaz düşündüren yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir (27). Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır (28,29).

1. Primer Tümör ile İlişkili Yakınma ve Bulgular:

Öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi en sık saptanan primer tümörle ilişkili yakınmalardır. Tümör hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak stridor, lokalize ronküs, atelektazi, pnömoni, apse gibi bulgulara neden olabilir. Bu durumda, bu klinik tablolarla ilişkili yakınma ve bulgular ortaya çıkabilir (28,29).

2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Yakınma ve Bulgular:

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt uzanım ve lenfatik yayılıma bağlı olarak oluşur. Bu yayılım sonucu sinirler, göğüs duvarı ve plevra, vasküler yapılar ve toraks içi organlar tutulur. Sinir tutulumu sonucu ses kısıklığı, diyafragma paralizisi, Horner Sendromu, kolda güçsüzlük, el kaslarında atrofi, göğüs duvarı ve plevra tutulumu sonucu göğüs ağrısı, plörezi ve buna bağlı nefes darlığı, vasküler yapıların tutulumu sonucu Vena Kava Superior Sendromu, kalp tamponadı ve özafagus tutulumu sonucu disfaji gibi yakınmalar ve bulgular meydana gelebilir (28, 29, 30).

3. Toraks Dışı Metastazlara Bağlı Yakınma, Bulgu ve Laboratuar Testleri

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü başvuru sırasında toraks dışı yayılıma bağlı yakınma ve bulgulara sahiptir. Uzak metastazların en sık olduğu bölgeler kemikler, karaciğer, beyin, böbreküstü bezleri, deri ve lenf bezleridir (29). Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum ve alkalin fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündüren bulgulardır. Böbreküstü bezine metastazı düşündürecek spesifik bir yakınma veya bulgu yoktur. Serum transaminaz düzeylerinde yükseklik, epigastrik bölgede hassasiyet ve ağrı, iştahsızlık varlığında karaciğer metastazı düşünülmelidir. Beyin metastazı, başvuru sırasında hastaların % 10'unda saptanır. Baş ağrısı, bulantı-kusma, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, denge kusuru,

konfüzyon beyin metastazlı hastalarda saptanan bulgu ve yakınmalardır. Kilo kaybı ve anemi gibi bulgular uzak organ metastazı düşündürecek diğer bulgulardır (28,29).

4. Paraneoplastik Sendromlar:

Bu bulgular akciğer kanserli hastaların % 10'undan fazlasında görülür. Paraneoplastik sendromlar, metastatik hastalık veya primer tümörle direkt ilişkisi olmayan bulgu ve yakınmaları kapsar. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz ADH salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Eaton-Lambert Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet (hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, SLE, polimiyozit), cild (Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (DIC, tromboflebit vb.), diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir (28,29,30). Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınma ve bulguların sıklığı tablo 1'de özetlenmiştir (29).

Tablo 2. Akciğer kanserli hastalardaki yakınma ve bulguların sıklığı

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

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

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok rehber tarafından önerilen yöntemdir. Toraks BT' de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özofagusu veya karinayı tutup/tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Yine BT'de göğüs duvarı tutulumu T2 ile T3 arasında kesin ayırım yapılamayabilir (31). Toraks BT' de kısa eksen çapı 1.0 cm'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır, ayrıca tersine büyümüş bir mediastinal lenf nodu %30 oranında malign değildir (32,33). Karaciğer ve adrenal bezlere metastaz sık olduğundan Toraks BT çekilirken tetkike üst abdominal BT de dahil edilmelidir.

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

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. PET taramasında en sık floro-deoksi glukoz (FDG) kullanılmaktadır.

KHDAK'lerinde FDG-PET kullanımı:

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

Skvamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glukoz kullanırlar. Bronkioloalveoler kanserler, karsinoidler ve müsinöz kanserler düşük glukoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir (34). En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, koksidiomikoz, aspergillus gibi granulatöz infeksiyonlar ve sarkoidoz gibi nonenfeksiyöz granulatöz hastalıklardır.

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78–80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir (35).

Hiler lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'in BT'den üstün olduğu ortaya konmuştur. BT ve FDG-PET'in birlikte kullanılması durumunda lenf nodlarının evrelemesinde en yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmaktadır. KHDAK'lerinde özellikle adrenal ve kemik metastazların ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. FDG-PET ile yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünde kemik metastazı tespit edilmiştir ve bunların %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (36).

Balgam Sitolojisi:

Akciğer kanseri tanısında kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir. Tanı için en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Yöntemin sensitivitesi % 42- 97, spesifitesi % 66–100 olarak bildirilmektedir. Ortalama sensitivite değeri, santral lezyonlarda % 71, periferik lezyonlarda % 49 olarak rapor edilmiştir. Tanı oranı tek örnek için % 68, iki örnek için % 78 ve üç örnek için % 85 olarak ölçülmüştür (37).

Bronkoskopi:

Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Santral tümörlerin tanısında yüksek tanı değerine sahiptir. Bu tümörlerin tanısında kullanılan tanısal işlemler bronşiyal yıkama, fırçalama, bronkoskopik biyopsi ve bronkoskopik iğne aspirasyonudur. Santral tümörlerin tanısında bronkoskopik tanısal işlemlerin sensitivitesinin değerlendirildiği bir meta analizde sensitivite değeri endobronşiyal biyopsi için % 74, fırçalama için % 59 ve bronşiyal yıkama için % 48 olarak ölçülmüştür. Bronkoskopik iğne aspirasyonu için % 23 ile % 90 arasında değişen sensitivite değeri bildirilmiştir (37). Bir başka çalışmada ise sensitivite değeri bronkoskopik biyopsi için % 82,7, fırçalama için % 68,4, endobronşiyal iğne aspirasyonu için % 68,6 ve bronşiyal yıkama için % 31,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tanısal işlemler kombine edildiğinde bronkoskopinin tanı değeri % 89,8 olarak bulunmuştur (38). Periferik lezyonların tanısında kullanılan yöntemler transbronşiyal biyopsi, fırçalama, bronkoalveolar lavaj veya bronşiyal yıkama ve transbronşiyal iğne aspirasyonu olup bu işlemler için bildirilen ortalama sensitivite

değeri sırasıyla % 46, % 52, % 43 ve % 67'dir. Bu yöntemler birlikte uygulandığında sensitivite değeri % 69 olarak ölçülmüştür (37).

Otofloresan Bronkoskopi:

Otofloresan bronkoskopinin, beyaz ışık bronkoskopi kullanarak yakalanmaları güç olan ciddi displazi ve karsinoma in-situ gibi preinvazif lezyonları saptamada daha hassas bir yöntem olduğu gösterilmiştir (36). Tedavi edilmiş preinvaziv akciğer kanserli (Evre 0) hastaların 5 yıllık yaşam süresi %90'dan fazladır (39).

Transtorasik İğne Aspirasyonu ve Kesici Biyopsi:

Çeşitli radyolojik yöntemlerin rehberliğinde uygulan bu yöntemler, özellikle periferik lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu iki yöntemin tanı değerinin kıyaslandığı çalışmalarda benzer sensitivite değerleri rapor edilmiştir (36). Arslan ve arkadaşları (41), ince iğne aspirasyonunun malign lezyonlardaki tanı değerini % 88 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yanlış pozitif tanı oranı % 0 olarak ölçülmüştür.

Plevral sıvı aspirasyonu/plevral biyopsi: Plevral efüzyon, akciğer kanserli olguların yaklaşık % 50'sine eşlik eden bir bulgudur. Torasentez ve plevra biyopsisi, plevral efüzyonların tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Torasentez ve plevra biyopsisi için bildirilen tanı değerleri sırasıyla % 50–60 ve % 46 olarak bildirilmektedir (28). Adenokanserlerde sitolojik tanı diğer tip tümörlere göre daha yüksektir. Birlikte uygulandığında tanı oranı artar.

Video eşliğinde torakoskopi (VATS): Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortikopulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (41).

Mediastinoskopi ve Anterior Mediastinotomi:

Mediastinoskopi trakea, karina, v.cava superior komşuluğundaki lezyonların tanısı , üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, anterior subkarinal, supraaortik, lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (42).

Lenf bezi biyopsisi:

Supraklavikuler bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Pozitif ise inoperabilite kriteridir (28).

Torakotomi:

Tanı ve rezeksiyon amacıyla yapılabilmektedir.

Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması:

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (43). Aşağıda malign epitelyal tümörlerin sınıflaması verilmiştir.

Tablo 3: Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (DSÖ, 2004)

Malign Epitelyal tümörler

Skvamöz hücreli karsinom
Papiller
Berrak hücreli
Küçük hücreli
Bazaloid
Küçük hücreli karsinom
miyofibrastik tümör
Kombine küçük hücreli karsinom
Adenokarsinom
Adenokarsinom ,mikst tip
Asineradenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Taslı yüzük adenokarsinom
Bronkioloalveoler
Non-müsinöz
Müsinöz
Miks müsinöz ve
Non-müsinöz Papillomalar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Müsinöz(kolloid) karsinom
Müsinöz kistadenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Büyük hücreli karsinom

Mezenkimal Tümörler

Malign Mezenkimal Tümörler
Epiteloid hemanjionendotelyoma
Anjiyosarkom
Plöropulmoner blastom
Kondroma
Konjenital peribronsiyal
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Sinovyal sarkom
Bifazik
Monofazik
Pulmoner arter sarkoması
Pulmoner ven sarkoması
Benign Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli papillom
Ekzofitik
Ters yerlesimli
Glandüler papilloma
Adenomalar
Alveoler adenoma
Papiller adenoma
Tükrük bezi tipi adenom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom adenomu	Mükoz gland
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Pleomorfik adenomu
Bazaloid karsinom	Digerleri
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Müsinöz kistadenom
Berrak hücreli karsinom	Lenfoproliferatif tümörler
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	MALT tipi B hücre lenfoması
Adenoskuamöz karsinom	Diffüz büyük B hücreli
lenfoması	
Sarkomatoid karsinom	Lenfomatoid granülomatosiz
Pleomorfik karsinom	Langerhans hücreli
histiyositozis	
İğ hücreli karsinom	Çesitli tümörler
Dev hücreli karsinom	Hamartoma
Karsinosarkom	Sklerozan hemanjiom
Pulmoner blastom	Berrak hücreli tümör
Karsinoid tümörler	Germ hücreli tümör
Tipik karsinoid	Teratom, matür
Atipik karsinoid	İmmatür
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Diger germ hücreli
tümörler	
Mukaepidermoid karsinom	İntrapulmoner blastom
Adenoid kistik karsinom	
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	

2.5. EVRELEME

Akciğer kanserli olgular değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelendirilmeler yapılmaktadır. Evrelendirme çeşitleri tablo-1'de gösterilmektedir (44,45).

Tablo 4. Evrelendirme çeşitleri

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

Malign tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan TNM evrelendirme sisteminin ilk prensipleri 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konulmuştur. 1966 yılında International Union Against Cancer (UICC) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi, akciğer kanserli olguların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılmasını önermişlerdir (46). 1973 yılında American Joint Committee for Cancer

Staging (AJCC) tarafından TNM evrelendirme sisteminin genel kuralları kullanılarak, akciğer kanseri yeni sistemle evrelendirilmiştir (46). Bu evreleme sistemine göre, akciğer kanseri sınıflaması, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere, 3 evreye ayrılmakta idi. Ayrıca T4 ve N3 bulunmamakta idi. 1986 yılında akciğer kanser evrelemesinde revizyon yapıldı ve evreleme sistemine T4 ile N3 eklendi ve evreleme sistemine “evre 4” ilave edildi. Evre 3 ise, 3A ve 3B olarak iki alt gruba ayrıldı. Önceki evrelendirmeye göre, evre 1 olarak kabul edilen T1N1M0 ise evre 2 olarak kabul edildi (47). 1992 yılında yapılan düzenlemede, primer tümör ile aynı lobda bulunan satelit nodülün T kriterini bir derece arttırmasına, aynı akciğerde olan ancak başka bir lobda bulunan satelit nodülün ise T4 olarak değerlendirilmesine karar verildi (48). Akciğer kanseri evrelendirilmesinde son olarak AJCC ve Union Internationale Contrele Cancer tarafından, 5319 olgunun veri tabanı esas alınarak yeniden düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayınlandı (49). Yeni evrelemede yapılan değişiklikler şunlardır:

- Evre 1 olgular, 1A ve 1B olarak ikiye ayrıldı,
- Evre 2 olgular, 2A ve 2B olarak ikiye ayrıldı,
- T3N0M0 olgular evre 2B'ye alındı,
- Aynı lobdaki satelit nodül T4 olarak kabul edildi,
- Aynı akciğerin diğer lobundaki satelit nodül M1 olarak kabul edildi.

Son olarak IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında malign tümörlerin 7. TNM sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007 'de Güney Korede gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı. Temmuz 2009'da San Francisco'da kabul edildi. Yeni TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda değişiklik yapılmadı (50). Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

T (Primer tümör)

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

T0:Primer tm bulgusu yok

T1: Tm 3 cm'den küçükve akciğer veya visseral plevra ile çevrili Bronkoskopide lobar bronşa proksimal invazyon bulgusu yok

1a:Tm 2 cm'den küçük

1b:Tm 2–3 cm

T2:Tm 3 cm'den büyük 7 cm' den küçük veya karinaya 2 cm uzakta lobar bronş içinde visseral plevrayı invaze etmiş aynı taraf akciğerin tamamını etkilemeyen atelektazi veya pnömoni

2a: 3–5 cm

2b:5–7 cm

T3: Tm 7 cm'den büyük veya göğüs duvarı (süperior sulkus dâhil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikardı invaze etmiş veya bronkoskopide karinayı invaze etmeden 2 cm'den daha yakın veya aynı taraf akciğerin tamamını tutan atelektazi veya pnömoni

Primer tm ile aynı lobda nodül veya nodüller

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

Aynı taraf akciğerde farklı lobda nodüller

N (Bölgesel lenf bezleri)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş

No: Bölgesel lenf nodu yok

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

N2:İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu

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

M (Uzak metastaz)

Mo: Uzak metastaz yok

M1:Uzak metastaz

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

M1b:Uzak metastaz

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

Aynı lobda satellit nodül T4'ten T3'e,

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

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

Karşı akciğerde nodül-ler M1a

Toraks dışı uzak organ metastazı M1b olarak değerlendirildi.

Tablo 5. TNM Evrelemesi

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 ^{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{Pl Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Yapılan TNM evrelemesi son yıllara kadar KHDAK ile ilişkili idi.

Küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) değerlendirilmesinde ise, sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı bir evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda KHAK olgularının evrelemesi için de TNM sisteminin kullanılması önerilmektedir (51, 52)

Evrelemede Özel Durumlar:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.

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

Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir

2.6. TEDAVİ

KHDAK' NDE TEDAVİ

Evre 0 (İn-sutu karsinom) :

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

Evre 1A-1B:

Genel olarak evre 1 ve evre 2 hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi şanstır. Anatomik olarak uygunsuz ve negatif sınır elde edilebilecekse akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir (sleeve lobektomi veya daha geniş rezeksiyon) ve birlikte sistematik örnekleme ya da tam disseksiyon şeklinde mediastinal lenf bezi disseksiyonu yapılmalıdır (53,54). Tam rezeksiyon yapıldıysa, postoperatif RT/KT önerilmez. Cerrahi sınır pozitif (R1) ise, tamamlayıcı cerrahi uygulanabilir. Cerrahi sınır pozitif ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda, postoperatif RT uygulanır. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda RT önerilir (55).

Evre 2A-2B:

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

Adjuvan kimyasal tedavi; yararı konusunda güçlü deliller var, ancak devam eden çalışmaların da sonuçlarını beklemekte yarar vardır (56).

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

Tam rezeksiyon yapılan N1pozitif hastalarda adjuvan RT lokal rekürrensi azaltır ancak yaşamı uzatmaz, rutin önerilmez (57). Erken evre akciğer kanserinde klinik araştırmalar dışında neoadjuvant KT uygulanması yönünde yeterli veri yoktur. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanabilir.

Evre 3A:

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

yapılmasıdır. Evre 3A ve histolojik olarak N2'si olan hastalar teknik açıdan rezek edilebilecekse preoperatif kemoterapiden sonra opere edilebilir (58,59). Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (59).

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

Evre 3B:

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

Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellidler dışında) cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir (58).

Kontralateral mediastinal nodları bulunan grup (T1–3, N3): Cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir, fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda ek tetkiklerle patolojik olarak doğrulama gerekir (60,61). Ek olarak PET ve beyin MR 'ı da tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Eğer bu tetkiklerin sonuçları pozitif ise eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

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

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

Evre 4:

Performans durumu iyi olan evre 4 hastalığı bulunan hastalar kemoterapiden, özellikle platin bazlı rejimlerden yarar görürler (62).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserine karşı etkili olan birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan , topotekan) ve gemstabin bulunmaktadır. Tedavi platinli rejim (tercihen sisplatin) veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır. 2 kür kemoterapi ile

objektif yanıt alınan ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta toplam 4 kür uygulanır. Her kemoterapi sonrası tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanır. Kemoterapi sonrası progresyon gözlenen ve performans skoru iyi olan hastalarda 2. basamak kemoterapi önerilir.

Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal radyoterapinin çeşitli doz ve fraksiyonasyonları ile kontrol altına alınabilir. Cerrahi uygulanmıyacak semptomatik beyin metastazlarında radyoterapi acilen yapılmalıdır.

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

Son yıllarda ilerlemiş akciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik spesifik tedaviler geliştirilmiştir (63,64). Bevasizumab (vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden bir rekombinant monoklonal antikordur) ve Erlotinib (epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan küçük bir moleküldür) gibi.

KHAK'NDE TEDAVİ

Tüm hastalarda kemoterapi tedavinin temel unsurudur. Başarılı cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda da adjuvan kemoterapi önerilir. En sık kullanılan kemoterapi başlangıç rejimi etoposid ve sisplatin'dir. Yanıt oranı, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından kemoterapi ve toraks radyoterapisi sadece kemoterapiden daha üstündür (65). Günümüzde, sınırlı evre hastalıkta önerilen standart tedavi kemoterapi (etoposid- sisplatin) ve eşzamanlı torasik radyoterapidir.

KHAK'lerinin %3 kadarı çok sınırlı hastalıktır ve bunlarda cerrahi tedavi multimodal tedavinin bir parçası olabilir. Operasyon sırasında tanısı konulan ve mediastinal lenf nodu negatif olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (66).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Eylül 2009 – Temmuz 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı ile takip edilen 80 hasta ve benzer özelliklere sahip 20 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1- Histopatolojik olarak KHDAK tanısı alan
- 2-Yeni tanı almış hastalar
- 3-Kardiyak, renal ve karaciğer fonksiyonları normal olan

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 1- İkinci bir primer tümör öyküsü
- 2- İnflamatuvar hastalık öyküsü
- 3- Bakteriyel veya viral enfeksiyon öyküsü
- 4- Kemoterapi veya radyoterapi alma öyküsü
- 5- Antiinflamatuvar veya antikoagülan tedavi öyküsü

3.2.Çalışma Planı:

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı. Uygulanması planlanan işlemler konusunda bilgilendirilen her hastadan ve sağlıklı kontrolden gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarını bildiren yazılı onayları alındı.

Çalışma öncesi hastalardan anamnez alındı, ECOG performans skalasına göre performansları değerlendirildi ve vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol grubundan steril şartlarda venöz kan alındı. Vakumlu jelli tüplere alınan kan, 4200 rpm'de 10 dak. santrifüj edilerek serum kısmı alındı. Serum ependorf tüplerde çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

3.3. Prokalsitonin ve Plazma d-dimer Seviyelerinin Tespiti:

Çalışma Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Araştırılması planlanan prokalsitonin ve plazma d-dimer seviyelerini tespit etmek için ELFA yöntemi kullanıldı. Çalışma öncesine kadar -20

°C'de bekletilen serumlar oda ısısına getirildi. Daha sonra her bir örnek için 100 µl serum alınıp çalışma striplerine dağıtıldı. Stripler VIDAS'a (biomerieux, Fransa) yerleştirilip değerlendirildi.

3.4. CRP (C Reaktif Protein) Seviyesinin Tespiti:

Çalışma Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Araştırılması planlanan CRP seviyesini tespit etmek için Nefelometri yöntemi kullanıldı. Çalışma öncesine kadar -20 °C'de bekletilen serumlar oda ısısına getirildi.. Daha sonra her bir örnek için 100 µl serum alınıp çalışma örnek küvetlerine dağıtıldı. Örnekler Dade Behring Nefelometre cihazına yerleştirilip değerlendirildi.

3.5. Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi:

Hasta ve kontrol grubuna ait 4 temel ölçümü (bağımlı değişkenler CRP, prokalsitonin, d-dimer) etkileyen demografik ve diğer değişkenlerin düzeylerindeki farklılık test edilmiştir. Bağımlı değişkenlerin normal dağılıma sahip olamaması sebebiyle parametrik olmayan analiz yöntemleri uygulanmıştır. K- bağımsız grup düzeyinin test edilmesinde Kruskal-Wallis H testi ve 2-bağımsız grup düzeyinin testinde ise Mann-Whithney U testi uygulanmıştır.

Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin düzeyinin belirlenmesinde ve test edilmesinde yine değişkenlerin normal dağılıma sahip olmaması sebebiyle Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Bu analizler ve grafikler SPSS 15,0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Okuyucu yorumlamaları için test sonuçlarına ait p-değerleri tablolarda verilmiş ve yapılan yorumlar 0.05 anlamlılık düzeyine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 80 hasta ve 20 sağlıklı kontrol alındı. Demografik özellikler incelendiğinde VKİ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($t=1.260$, $p=0.212$). Benzer şekilde grupların cinsiyet durumları ve yaş ortalamaları arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır ($t=-0.531$, $p=0.597$).

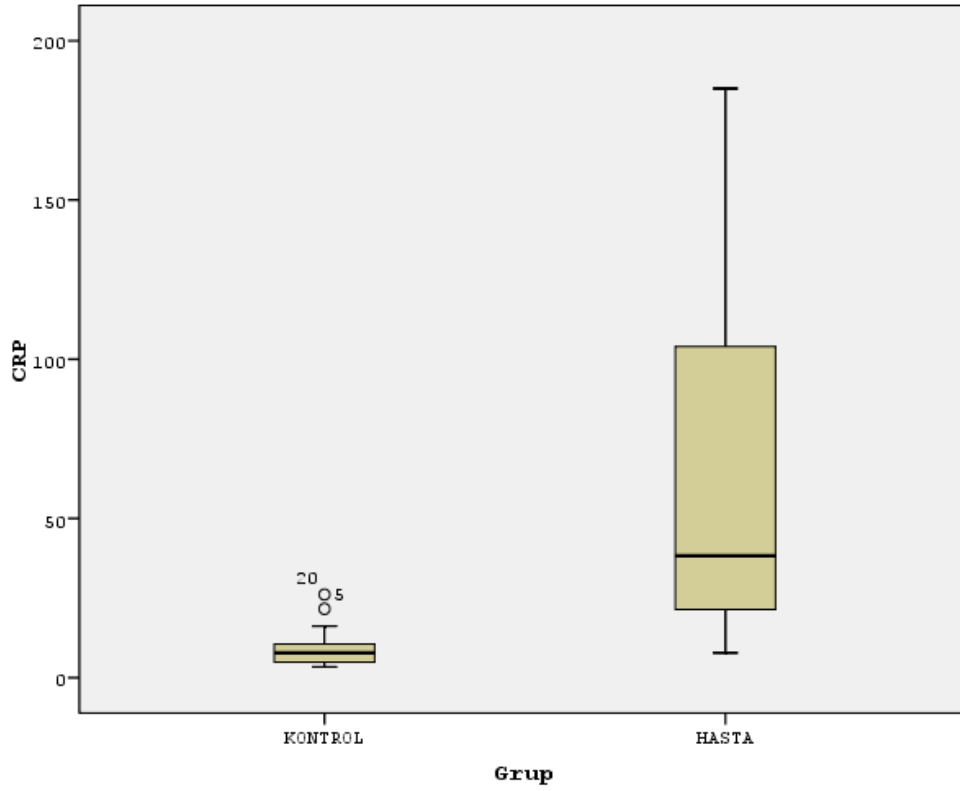
Diğer taraftan, ortalama sigara tüketimi hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur ($t=-2.554$, $p=0.015$).

Tablo 6. Grupların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BMI ve sigara içme durumu)

		Kontrol (ortalama \pm SS)	Hasta (ortalama \pm SS)	p değeri
Yaş (yıl)		61,1 \pm 9,5	62,39 \pm 9,7	p = 0.59
Cinsiyet n (%)	Kadın	1 (% 5)	9 (% 11,2)	p = 0.405
	Erkek	19 (% 95)	71 (% 88,8)	
VKİ		25,09 \pm 2,1	24,2025 \pm 4,7	p = 0.12
Sigara		31,4 \pm 19,6	45,2 \pm 27,9	p = 0.015

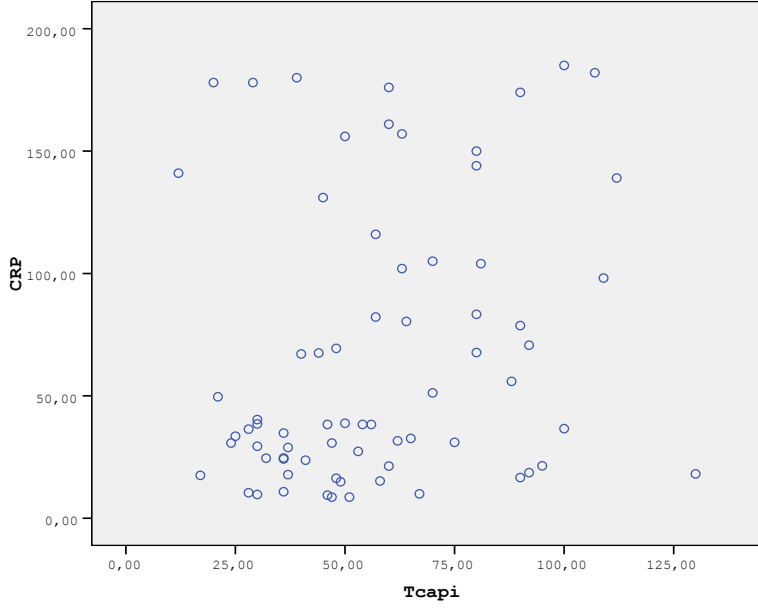
Serum CRP sonuçları

Şekil 1’de görülebileceği gibi hasta grubunda CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla 9.25 ve 67.10 $p < 0.001$). Hasta grubu yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içme durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi ve evresi (T, N, M evreleri ayrı ayrı değerlendirilerek) gibi demografik ve klinik verilere göre alt gruplara ayrıldığında CRP sonuçları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 7).

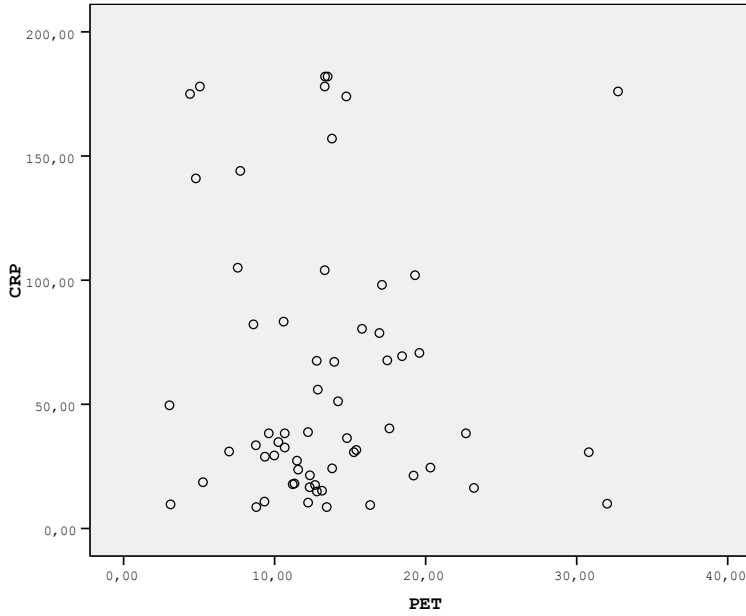


Şekil 1.Sağlıklı kontrol ve hasta grubunda serum CRP seviyeleri (sırasıyla 9.25 ± 5.99 ve 67.10 ± 58.29 , $p < 0.001$)

CRP'nin tümör çapı ve PET SUVmax değeri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı ve doğrusal ilişkilerin yüksek olmadığı gözlemlendi. CRP ve tümör çapı arasındaki ilişkinin sıfırdan yüksek olduğu belirlenmiş olmasına rağmen ilişki düzeyi çok düşük bulundu (Şekil 2). CRP ve PET SUVmax değeri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Şekil 3).



Şekil 2. Serum CRP ve tümör çapı arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile $r=0.249$, $p=0.037$



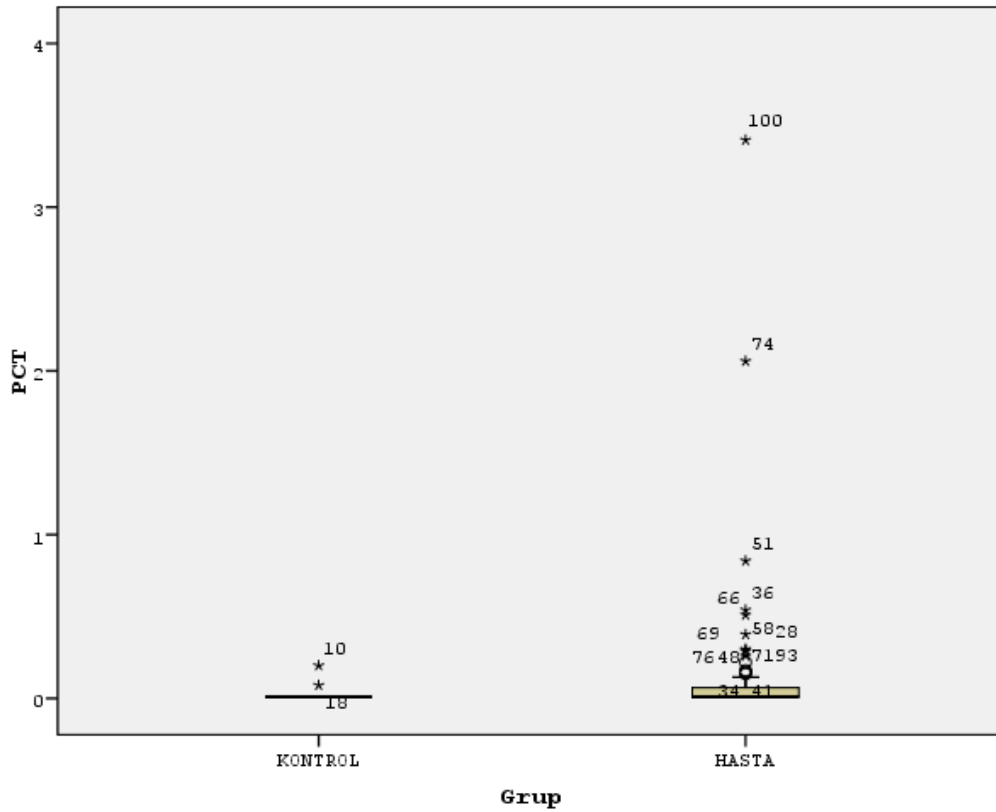
Şekil 3. Serum CRP ve PET SUV max değeri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile $r=0.035$, $p=0.787$

Tablo 7. Serum CRP seviyelerinin diğer parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	N	Ortalama	Std. Sapma	En düşük	Ortanca	En yüksek
YAŞ						
<65	47	55.85	51.29	7.79	35.60	185.00
65<	32	83.81	64.64	8.61	67.50	182.00
p-value		0.101				
CİNSİYET						
Bay	70	69.60	60.47	7.79	38.30	185.00
Bayan	9	48.21	34.58	9.69	49.60	116.00
p-value		0.574				
SIGARA						
İçmeyen	10	61.50	52.79	9.96	50.40	180.00
<30	14	67.51	68.87	7.79	36.60	185.00
30<	55	68.05	57.36	7.79	36.60	185.00
p-value		0.971				
VKI						
<16.5	2	49.60	-	49.60	49.60	49.60
16.6-18.4	9	84.17	74.15	9.40	38.30	180.00
18.5-24.9	34	63.78	58.10	8.61	34.15	185.00
25.0-29.9	25	65.66	57.47	8.62	38.40	182.00
29.9<	9	67.97	54.41	7.79	67.10	176.00
p-value		0.987				
TM ÇAPI						
<3 cm	13	60.99	61.37	9.69	36.40	178.00
>3 cm	60	68.03	55.84	8.61	38.55	185.00
p-value		0.716				
HIS-TIP						
Squamöz	51	62.13	58.00	8.62	32.10	185.00
Nonsquamöz	28	75.34	58.84	7.79	49.60	182.00
p-value		0.170				
EVRE						
1A	1	21.30	-	21.30	21.30	21.30
1B	2	32.25	11.38	24.20	32.25	40.30
2A	3	48.13	50.66	7.79	31.60	105.00
2B	4	73.60	65.05	9.40	67.50	150.00
3A	21	67.05	62.96	8.62	31.65	178.00
3B	19	71.89	66.67	8.61	30.70	185.00
4	29	69.26	53.83	10.80	44.20	182.00
p-value		0.719				
T						
T1A	1					
T1B	2	103.70	105.07	29.40	103.70	178.00
T2A	11	34.86	14.78	14.90	34.80	67.50
T 2B	14	48.93	37.19	7.79	31.15	116.00
T3	23	69.08	52.65	8.61	55.90	178.00
T4	28	84.08	71.80	8.62	44.20	185.00
p-value		0.543				
N						
N0	20	59.50	57.05	7.79	32.55	182.00
N1	4	102.73	46.34	51.20	116.00	141.00
N2	32	62.88	59.21	9.96	31.65	185.00
N3	23	75.30	60.32	8.61	61.50	182.00
p-value		0.349				
M						
M0	50	65.87	61.20	7.79	31.00	185.00
M1a	5	91.62	75.67	10.80	80.40	182.00
M1b	24	64.40	48.75	17.60	38.80	182.00
p-value		0.312				

Serum prokalsitonin sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu için prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Şekil 4). Hasta grubunda prokalsitonin seviyelerinin diğer demografik ve klinik parametrelerle ilişkisi Tablo 8’de gösterilmiştir.



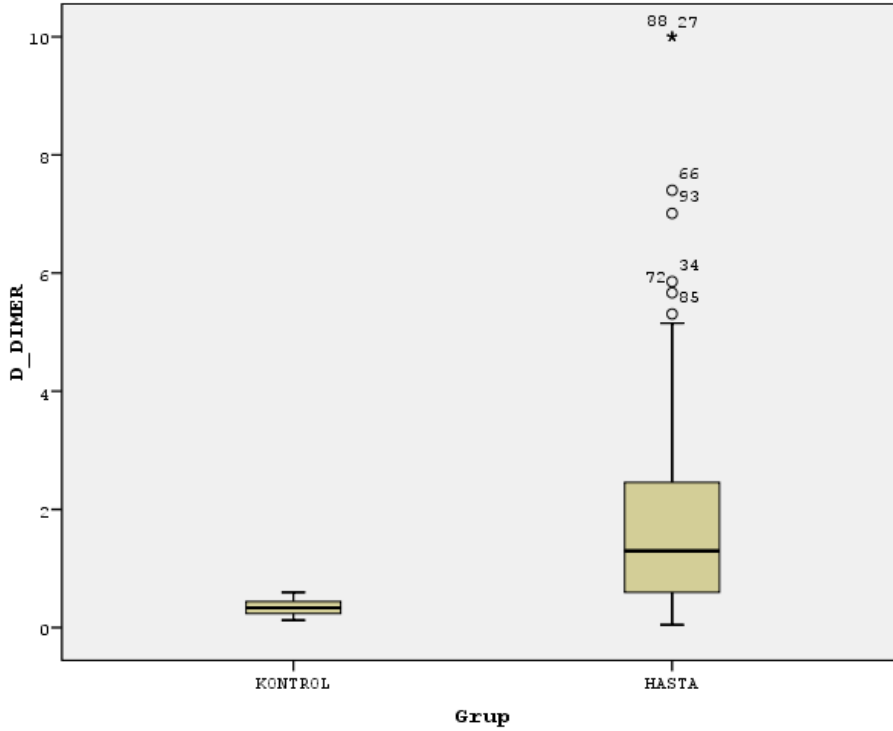
Şekil 4. Sağlıklı kontrol ve hasta grubunda serum prokalsitonin seviyeleri (sırasıyla 0.023 ± 0.044 ve 0.138 ± 0.457 $p=0.08$)

Tablo 8. Serum prokalsitonin seviyelerinin diğer parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	N	Ortalama	Std. Sapma	En düşük	Ortanca	En yüksek
Yaş						
<65	47	0.07	0.15	0.01	0.01	0.84
65 ≤	32	0.22	0.69	0.01	0.01	3.41
p-value				0.840		
Cinsiyet						
Bay	70	0.14	0.48	0.01	0.01	3.41
Bayan	9	0.07	0.16	0.01	0.01	0.51
p-value				0.718		
Sigara						
İçmeyen	10	0.07	0.15	0.01	0.01	0.51
<30	14	0.06	0.11	0.01	0.01	0.39
30 ≤	55	0.16	0.53	0.01	0.01	3.41
p-value				0.592		
VKI						
<16.5	2	0.07	0.08	0.01	0.07	0.13
16.6-18.4	9	0.23	0.68	0.01	0.01	2.06
18.5-24.9	34	0.16	0.58	0.01	0.01	3.41
25.0-29.9	25	0.10	0.19	0.01	0.01	0.84
29.9 <	9	0.04	0.06	0.01	0.01	0.17
p-value				0.841		
Tm çapı						
<3 cm	13	0.06	0.10	0.01	0.01	0.30
>3 cm	60	0.16	0.52	0.01	0.01	3.41
p-value				0.979		
Histolojik tip						
Squamöz	51	0.11	0.31	0.01	0.01	2.06
Nonsquamöz	28	0.18	0.64	0.01	0.01	3.41
p-value				0.887		
Evre						
1A	1	0.01	-	0.01	0.01	0.01
1B	2	0.01	-	0.01	0.01	0.01
2A	3	0.01	-	0.01	0.01	0.01
2B	4	0.01	-	0.01	0.01	0.01
3A	21	0.22	0.73	0.01	0.01	3.41
3B	19	0.10	0.21	0.01	0.01	0.84
4	29	0.13	0.38	0.01	0.01	2.06
p-value				0.600		
T						
T1A	1	0.01	-	0.01	0.01	0.01
T1B	2	0.03	0.03	0.01	0.03	0.06
T2A	11	0.08	0.11	0.01	0.01	0.30
T 2B	14	0.18	0.54	0.01	0.01	2.06
T3	23	0.23	0.71	0.01	0.01	3.41
T4	28	0.07	0.17	0.01	0.01	0.84
p-value				0.924		
N						
N0	20	0.05	0.10	0.01	0.01	0.39
N1	4	0.04	0.06	0.01	0.01	0.13
N2	32	0.22	0.68	0.01	0.01	3.41
N3	23	0.11	0.21	0.01	0.01	0.84
p-value				0.792		
M						
M0	50	0.13	0.49	0.01	0.01	3.41
M1a	5	0.06	0.12	0.01	0.01	0.29
M1b	24	0.15	0.42	0.01	0.01	2.06
p-value				0.921		

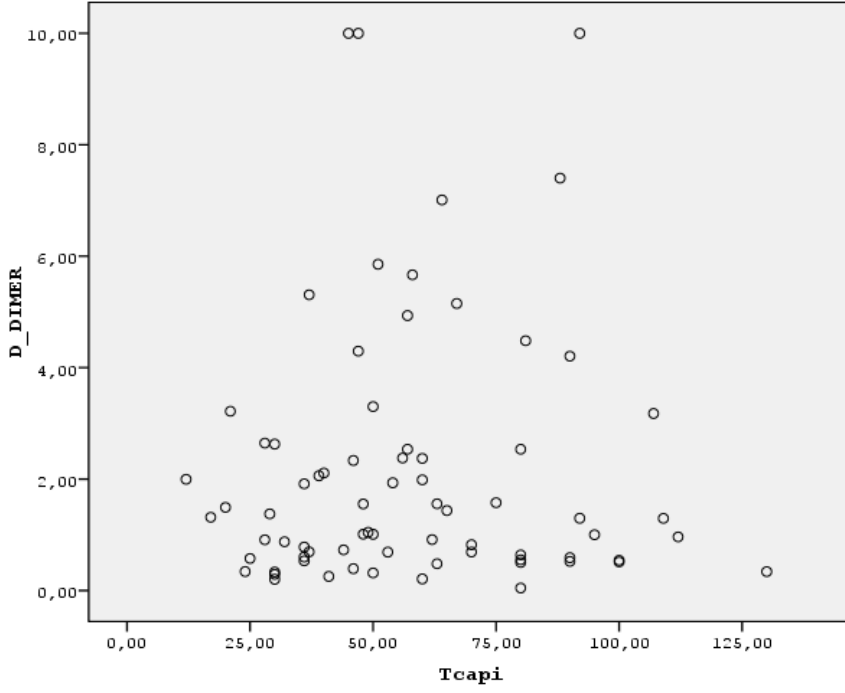
Plazma d-dimer sonuçları

Hasta grubunda plazma d-dimer seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla 9.25 ve 67.10 $p < 0.001$) (Şekil 7). Hasta grubu yaş, cinsiyet, BMI, sigara içme durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi ve evresi (T, N, M evreleri ayrı ayrı değerlendirilerek) gibi demografik ve klinik verilere göre alt gruplara ayrıldığında d-dimer sonuçları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

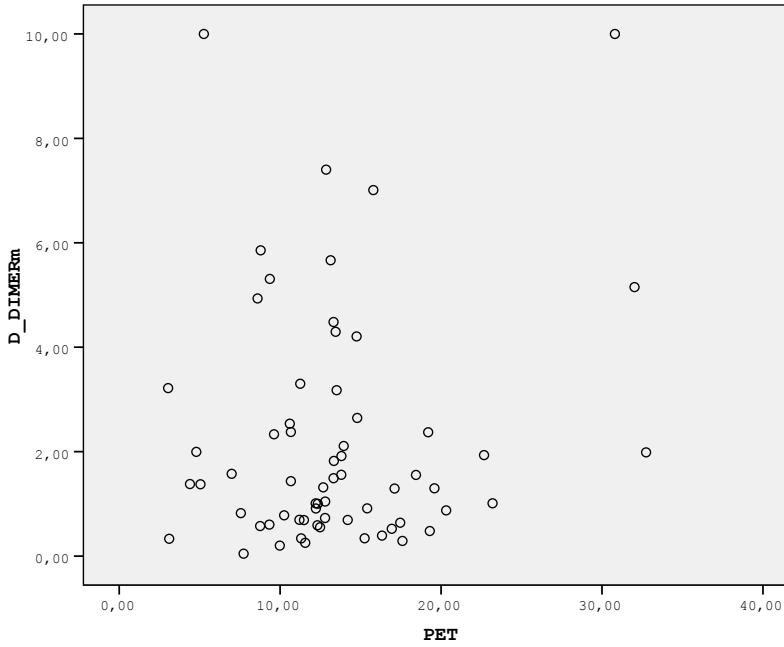


Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve hasta grubunda plazma d-dimer seviyeleri (sırasıyla 0.33 ± 0.12 ve 2.08 ± 2.27 $p < 0.001$)

Plazma d-dimer'in tümör çapı ve PET SUVmax değeri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı ve doğrusal ilişkilerin yüksek olmadığı gözlemlendi (Şekil 8, Şekil 9).



Şekil 6. D-dimer ve Tümör çapı arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile $r=0.024$, $p=0.843$



Şekil 7. D-dimer ve PET arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile $r=0.068$, $p=0.592$

Tablo 9. Plazma d-dimer seviyelerinin diğer parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	N	Ortalama	Std. Sapma	En düşük	Ortanca	En yüksek
Yaş						
<65	47	1.75	1.90	0.05	1.28	10.00
65<	32	2.61	2.70	0.20	1.37	10.00
p-value				0.228		
Cinsiyet						
Bay	70	2.03	2.26	0.05	1.29	10.00
Bayan	9	2.48	2.48	0.20	2.53	7.40
p-value				0.829		
Sigara						
İçmeyen	10	2.47	2.32	0.20	2.29	7.40
<30	14	2.08	1.48	0.29	1.83	5.86
30<	55	2.02	2.45	0.05	1.00	10.00
p-value				0.490		
VKI						
<18.5	2	1.88	1.88	0.55	1.88	3.22
18.6-23.9	9	2.06	3.08	0.05	1.37	10.00
24.0-29.9	33	2.30	2.66	0.21	1.00	10.00
30.0-40.0	26	1.95	1.75	0.34	1.34	7.01
40.1<	9	1.75	1.53	0.20	1.98	4.93
p-value				0.941		
Tm çapı						
1	13	1.33	1.02	0.20	1.31	3.22
2	60	2.33	2.52	0.05	1.29	10.00
p-value				0.293		
Histolojik tip						
Squamöz	50	1.91	2.24	0.05	1.00	10.00
Nonsquamöz	29	2.39	2.34	0.20	1.91	10.00
p-value				0.163		
Evre						
1A	1	1.32	-	1.32	1.32	1.32
1B	2	1.10	1.14	0.29	1.10	1.92
2A	3	0.86	0.04	0.82	0.87	0.91
2B	4	1.73	1.90	0.39	1.03	4.48
3A	20	2.47	3.05	0.20	1.16	10.00
3B	20	1.95	2.29	0.05	1.14	10.00
4	29	2.17	1.93	0.21	1.82	7.40
p-value				0.918		
T						
T1a	1	1.32	-	1.32	1.32	1.32
T1b	2	0.84	0.91	0.20	0.84	1.49
T2a	10	1.41	1.11	0.25	0.91	3.30
T2b	14	2.34	2.71	0.34	1.10	10.00
T3	23	2.24	2.64	0.05	1.29	10.00
T4	29	2.18	2.19	0.21	1.55	10.00
p-value				0.881		
N						
N0	20	1.67	1.83	0.29	0.84	5.86
N1	4	2.13	1.09	0.69	2.26	3.30
N2	32	2.47	2.88	0.20	1.33	10.00
N3	23	1.90	1.79	0.02	1.37	7.40
p-value				0.392		
M						
M0	50	2.03	2.47	0.05	1.02	10.00
M1a	5	3.01	2.98	0.32	1.82	7.01
M1b	24	2.00	1.67	0.21	1.74	7.40
p-value				0.609		

TARTIŞMA

Akciğer kanserinde tüm hastalar için beklenen 5 yıllık yaşam süresi sadece % 15'tir (67). Bununla birlikte küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kür için cerrahi rezeksiyon önerilir, ancak cerrahi için uygun hastaların seçiminde ikileme düşülmektedir. Bu seçim hastaların kardiyopulmoner rezervine ilave olarak büyük oranda TNM evrelemesine bağlıdır, ancak klinik TNM evrelemesi ile patolojik evreleme arasında zayıf korelasyon mevcuttur (49). Bununla birlikte tümör evresine ek olarak yaş, cinsiyet, performans durumu, ek hastalık varlığı, tümör histolojisi, tedavi yöntemi prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. Prognoz değerlendirilmesinde kolay uygulanabilen, hasta için minimal risk taşıyan, maliyeti düşük değerlendirme yöntemlerinin kullanılması çok önemlidir. Bu amaçla bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda serum CRP, prokalsitonin ve plazma d-dimer seviyeleri karşılaştırıldı ve hasta grubunda bu sonuçların, yaş, cinsiyet, BMI, sigara içme durumu, performans, hastalığın evresi, histolojik tipi gibi demografik ve klinik parametreler ile ilişkisine bakıldı. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum CRP ve plazma d-dimer seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Serum prokalsitonin seviyeleri için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Aynı zamanda bu üç parametrenin tümör çapı, PET tutulumu, histolojik tip, evre, BMI, sigara içme ve performans durumu ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmedi.

Tümör dokusundaki koagülasyon ve fibrinolizisin aktivasyonu tam anlaşılamayan bir mekanizma ile tümör büyümesi, anjiogenezis ve metastaz ile ilişkilidir. Kanserli hastaların yarısında, metastatik hastalığı olan hastaların ise % 90'nda anormal koagülasyon parametreleri bulunur (68). Kanser hücrelerindeki onkojenik olaylar prokoagülan molekül seviyelerinin ve aktivitesinin artmasına yol açar ve böylece hiperkoagülabilitate, anjiogenezis ve tümör agresifliğine katkıda bulunur (69). Bu konuda yapılan deneysel modellerde antikoagülan tedavinin kanser hücrelerinin yayılmasını baskıladığı ve diğer sitotoksik ilaçlar ile birlikte kullanıldığında akciğer kanserinin bazı tiplerinde yaşam süresini olumlu etkilediği bildirilmiştir (70). Fibrin yıkımının son ürünü olan d-dimer fibrin formasyonu ve fibrinolize bağlı olarak artar. Yükselmiş plazma d-dimer seviyeleri akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olarak rapor edilmiştir (71, 72, 73). Bu çalışmada

sağlıklı kontrol grubu ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubunda plazma d-dimer seviyelerine bakıldı ve hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu ($p < 0.001$). Plazma d-dimer seviyelerinin yaş, cinsiyet, BMI, sigara içme durumu, tümör çapı, histolojik tip, tümör evresi gibi diğer parametrelerle ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

Altiay ve arkadaşları (71) 78 akciğer kanserli hastayı inceledikleri çalışmalarında hemostatik parametreler ile histolojik grup, kemoterapiye cevap, performans durumu ve kanser evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, sadece kemoterapiye cevap ve plazma d-dimer seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki rapor etmişlerdir. Yaptıkları univariate analizde tümör evresi, plazma d-dimer seviyeleri, fibrinojen, platelet sayımı, LDH, karnofsky performans skalasının yaşam süresinin belirteci olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda d-dimer'in tümör çapı ve PET SUVmax değeri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı ve doğrusal ilişkilerin yüksek olmadığı gözlemlendi.

Antonou ve arkadaşları (72) ileri evre veya inoperabl olan akciğer kanserli 57 hastada (38'i küçük hücreli dışı akciğer kanserli ve 9'u küçük hücreli akciğer kanserli) kemoterapi öncesi, kemoterapi sırasında ve sonrasında plazma d-dimer seviyelerine bakmışlar, Sonuçta tedaviye yanıt verenlerde d-dimer seviyelerinin düştüğünü, progresif hastalığı olanlarda arttığını rapor etmişlerdir. Böylece akciğer kanserli hastalarda plazma d-dimer seviyelerinin tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabileceğini ifade etmişlerdir

Taguchi ve arkadaşları (74) akciğer kanserli 70 hasta (49'u küçük hücreli dışı akciğer kanserli, 21'i küçük hücreli akciğer kanserli) benzer yaş grubunda 40 sağlıklı gönüllü ve benign akciğer hastalığı olan 25 hastada plazma d-dimer seviyelerini ölçmüşlerdir. Akciğer kanserli grupta plazma d-dimer seviyelerini sağlıklı gönüllü ve benign akciğer hastalığı olan grup ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar. Hasta grubunu da düşük d-dimerli (< 150 ng/ml) ve yüksek d-dimerli (> 150 ng/ml) olarak gruplandırmışlardır. Yaşam süresini d-dimer seviyeleri düşük olan grupta yüksek olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar. Düşük d-dimer seviyelerinin hem iyi prognoz hem de daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Seitz ve arkadaşları (75) 15'i küçük hücreli akciğer kanseri ve 32'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 47 hastayı inceledikleri çalışmalarında trombin – antitrombin 3 kompleksi (TAT), plasmin-alfa 2-antiplasmin kompleks (PAP), fibrin

yıkım ürünleri, d-dimer ve protrombin aktivasyon fragmanı seviyelerini araştırmışlardır. İlk örnekler antineoplastik tedavi öncesinde alınmış ve tedavi süresince hastalar takip edilmiş. Tam veya kısmi tümör remisyonu elde edilen hastalarda başlangıç trombin-antitrombin 3 kompleks ve d-dimer seviyelerinin elde edilmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu göstermişler ve artmış TAT 3 ve d-dimer seviyelerinin tümörün yayılımı ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Böylece yükselmiş trombin-antitrombin 3 ve plasma d-dimer seviyelerinin ileri hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Sadece küçük hücreli dışı akciğer kanserli 80 hastayı incelediğimiz bu çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artmış d-dimer seviyelerinin ileri evre ile ilişkisini saptamadık. Ancak bunun hasta sayımızın az olması ve hastaların evrelere göre dağılımının orantısız olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Ferrigno ve arkadaşları (76) çoğunluğu küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve sadece %19'na cerrahi tedavi uygulanan 343 hastayı incelemişlerdir. Yapılan univariate analizde uzamış protrombin zamanı, artmış d-dimer, platelet sayısı ve fibrinojenin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve yaşam süresinin bağımsız belirleyicisi olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak multivariate analizde pıhtılaşma faktörlerinin prognostik önemini teyit edememişlerdir. Bu sonuçlar erken hastalığı olan akciğer kanserli hastalarda koagülasyonun subklinik aktivasyonunu gösterir. Buna ek olarak, pıhtılaşma aktivasyonu olmasa da bağımsız olarak diğer prognostik faktörler, yaşam bir göstergesi olarak teyit edilmiştir.

Pavey ve arkadaşları (77) küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan ve cerrahi rezeksiyon geçiren 166 hastayı incelemişler, hem plasmada hem de tümör dokusunda yükselmiş d-dimer ve fibrinojen seviyeleri tespit etmişlerdir. Yükselmiş plasma fibrinojeninin azalmış yaşam süresi ile ilişkili olduğunu ve d-dimer ve fibrinojen seviyelerinin T ve M evresi ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Buccheri ve arkadaşları (78) 10 yıllık izlem ile 826 akciğer kanserli (296 epidermoid, 210 adenokanser, 93 küçük hücreli akciğer kanseri, 48 büyük hücreli ve 179 sınıflandırılmamış) hastayı kapsayan büyük bir seride yaptıkları çalışmalarında ortalama yaşam sürelerini yükselmiş ve normal d-dimer seviyeleri için sırasıyla 154 ve 308 gün ($p<0.01$) olarak bulmuşlardır. Böylece artmış plazma d-dimer seviyelerinin ilerlemiş hastalık evresi, kötü klinik ve biyokimyasal durum ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Ünsal ve arkadaşları (73) 58 akciğer kanserli hastayı(22'si epidermoid, 16'sı adeno kanser ve 20'si küçük hücreli akciğer kanseri) inceledikleri çalışmalarında herhangi bir tedavi almadan önce trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, antitrombin 3, fibrinojen ve d-dimer seviyelerine bakmışlar. Bu parametrelerin herhangi biri için histopatolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Ayrıca hastaları uzak metastazı olan ve olmayan olarak iki gruba ayırdıklarında uzak metastazı olanlarda plazma d-dimer seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte yüksek d-dimer ve düşük antitrombin 3 seviyelerinin kötü prognoz ve azalmış yaşam süresi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların tanı aşamasındaki plazma d-dimer seviyeleri değerlendirildi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak 5 yıllık yaşam süreleri, çalışma süresi kısa olduğu ve hastalar tanı sonrasında farklı merkezlerde tedavilerini sürdürdükleri için yüksek d-dimer seviyelerinin prognozla ilişkisi değerlendirilemedi. Uzun dönemde hastaların hangi tedavileri aldıkları ve prognoz durumları takip edilebilirse yüksek plazma d-dimer seviyeleri ile ilişkili olup olmadığı hakkında bir fikir yürütülebilir.

CRP ağırlıklı olarak hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteindir (79). IL1, IL2, TNF α ve TGF gibi proinflamatuvar sitokinler karsinogeneziste rapor edilmiştir ve bu sitokinlerin CRP üretimini stimüle ettiği bilinir. Bu da tümör hücrelerinin migrasyon, diferansiyasyon, proliferasyon ve mutasyonunu etkiler (80). Serum CRP seviyeleri hem bir risk faktörü olarak hem de prognostik parametre olarak değişik malignansilerde incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi yüksek serum CRP seviyelerinin özofageal (81), kolorektal (82), hepatik (83) ve renal hücreli kanserde (84) anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yüksek serum CRP seviyelerinin yalnızca ilerlemiş evrelerde değil operabl evrelerde de negatif bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte serum CRP seviyeleri ve prognoz arasındaki korelasyon için spesifik sonuçlar henüz tespit edilmemiştir (85). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum CRP seviyeleri karşılaştırıldı ve hasta grubunda serum CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hasta grubunda yüksek CRP seviyelerinin yaş, cinsiyet, BMI, sigara içme durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi ve evresi (T, N, M evreleri ayrıca değerlendirilerek) ile ilişkisine bakıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Hasta grubumuzda

CRP düzeyleri tümör çapıyla zayıf bir korelasyon gösterirken PET SUVmax değeri ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

Jones ve arkadaşları (85) 93 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada serum CRP değerleri ile tümör boyutu, patolojik TNM evresi ve tam rezeksiyon olasılığını karşılaştırmışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da serum CRP düzeylerinin tümör boyutuyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada yükselmiş serum CRP seviyelerinin ilerlemiş patolojik T evresi ile pozitif korele olduğu, ancak N evresi ile ilişkisinin olmadığını gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda her ne kadar sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda serum CRP seviyelerini artmış ve tm boyutuyla pozitif korele olduğunu bulduysak da bunun T evresi ilişkisini tespit edemedik.

Lee ve arkadaşları (86) pulmoner rezeksiyon geçiren 102 hastayı retrospektif olarak gözden geçirerek yüksek serum CRP seviyesi gibi bazı patolojik parametrelerin tümör hücre invazyonu ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada multivariate analiz ile operasyon öncesi CRP seviyelerinin cinsiyet, sigara içme durumu, histoloji, tümör boyutu, tümör nekrozisi, lenfovasküler ve plevral invazyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan multipl lineer regresyon analizinde ise maksimum patolojik tümör boyutu ve lenfovasküler invazyonun pre-operatif CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece operasyon öncesi bakılan serum CRP seviyelerininin bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli rezeksiyon geçiren hastalarda sadece tümör boyutu ve patolojik T evresi ile değil hastalığın progresyonunda kesin rol oynayan lenfovasküler invazyon ile de pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız ilk tanı aşamasındaki hastaları kapsadığından ve hastalarımızın tedavileri farklı merkezlerde yürütüldüğünden tedavi yanıtının ve prognozun yükselmiş serum CRP seviyesi ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Prokalsitonin kalsitoninin prohormonudur, 24-30 saat yarı ömürlü plasmada ex-vivo oluşan stabil bir proteindir (87). Prokalsitoninin gerçek oluşum yolu ve orijini hala bilinmemektedir (88). Ancak karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler tarafından üretildiği ileri sürülmektedir (87). Son zamanlarda yumuşak doku sarkomlu hastalarda in-vivo intravenöz rTNF α ve İL 6 verilmesinden ve karaciğer hücre kültüründe İL 6 ve rTNF α ilavesinden sonra prokalsitonin üretiminin stimüle edildiği, bu nedenle prokalsitoninin karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olabileceği ifade edilmektedir (89). Ayrıca prokalsitoninin makrofajların ürünü olarak salındığını

gösteren veriler mevcuttur. Normal metabolik şartlar altında prokalsitoninin plasma konsantrasyonu çok düşüktür. Ancak artmış prokalsitonin seviyeleri sepsis ve eşlik eden proinflatuar yanıt ile ilişkilidir (90). Çeşitli klinik çalışmalar şok (91), bakteriyel enfeksiyon (92), akut pankreatid (93), pnömoni (94), transplantasyon (95) ve malignensi (96) gibi klinik durumların tanı ve tedavisinde prokalsitoninin yararlı olduğunu göstermiştir.

Myeloid tiroid ca, küçük hücreli akciğer kanseri, karsinoid tümör, feokromasitoma, pankreas adacık hücreli tümörü gibi nöroendokrin tümörler artmış prokalsitonin seviyeleri gösterebilir ve bu tümörlerin klinik seyri ile elde edilen seviyeler arasında ilişki bulunabilir. Bu nedenle serum prokalsitonin seviyeleri kanser varlığı ve şiddeti için bir belirteç olarak kullanılabilir (96). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubunda serum prokalsitonin seviyeleri karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.085$).

Matzaraki ve arkadaşları (97) solid tümörlü (meme, akciğer, gastrointestinal, ürogenital ve primeri bilinmeyen) 43 hasta, 15 sağlıklı kontrol grubunu (grup A) içeren bir çalışma yapmışlardır. Hematolojik malignite, primer karaciğer kanseri, karaciğer yetmezliği, vücudun herhangi bir yerinde aktif viral veya bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar hastalık gibi serum prokalsitonin seviyelerini yükseltebilecek hastalığı olanları çalışma dışında bırakmışlardır. Hastaları metastazı olmayan (grup B), sınırlı (sadece karaciğer metastazı olan, grup C) ve yaygın metastazlı (grup D) olarak 3 gruba ayırmışlar ve sonuçta serum prokalsitonin seviyelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metastazın olup olmadığına bakılmaksızın her 3 grup hastada yüksek bulmuşlardır. Ayrıca metastatik hastalığı olanlarda ve özellikle yaygın metastazı olanlarda serum prokalsitonin seviyelerini belirgin şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Prokalsitonin seviyelerinin malign hastalıkların progresyonu için erken gösterge olabileceğini ancak karaciğer metastazının spesifik bir bulgusu olmadığını ifade etmişlerdir. Biz çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu arasında serum prokalsitonin seviyeleri açısından anlamlı fark bulamadık.

Giovanella ve arkadaşları (98) meme, baş ve boyun, over, servix ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan 447 hastayı incelemişlerdir. Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroendokrin tümör, medullar tiroid ca, sepsis, SIRS, böbrek yetmezliği öyküsü olanlar ve CRP seviyesi 5 ng/ml'nin üzerinde olanları çalışma

dışında bırakmışlardır. Ayrıca PET/CT kullanarak enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalık şüphesi olanları ekarte etmişlerdir. Sonuçta aseptik kanserli hastalarda serum prokalsitonin seviyelerinin yükselmediğini göstermişlerdir.

Enfeksiyon kanserli hastalarda hastaneye sık yatışlara, hastanede kalış süresinin uzamasına, akut organ yetmezliklerine (sepsis) sebep olmasına ve sonunda ölüme yol açmasına bağlı olarak önemli bir komplikasyondur. Bu durum büyük oranda kanserin kendisinden veya tedavisinden kaynaklanan immün supresyona bağlıdır (99, 100). Angus ve arkadaşları (101) 192.980 vakayı içeren ve altıda birinde altta yatan neoplastik hastalığı olan şiddetli sepsis hastalarını incelemişlerdir. Neoplastik hastalığı olanların diğer ağır sepsisli hastalara göre ölüm riskinin %30 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Enfeksiyonun klasik belirteçleri genellikle yanıltıcı olduğundan (çeşitli inflamatuvar hastalıklarda da yüksek seviyelerde bulunabileceğinden) kritik hastalarda enfeksiyon tanısı koymak zordur. Bir çok çalışmada sepsis tanı ve tedavisinin yönetimi için prokalsitoninin CRP 'den daha üstün bir belirteç olduğu gösterilmiştir (102-105). Kanserli hastalarda prokalsitoninin medikal tedavi süresince enfeksiyonun tespiti, yönetimi ve operasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonların erken belirlenebilmesi için faydalı olduğu kanıtlanmıştır (106-108). Ancak son zamanlarda farklı kanserlerde özellikle ileri evrelerde artmış serum prokalsitonin seviyeleri rapor edilmiştir. Böylece bu hastalarda enfeksiyonun bir belirteci olan prokalsitoninin rolü sınırlandırılmıştır (97).

Müller ve arkadaşları (109) dahili yoğun bakımda takip edilen 101 hastayı inceledikleri çalışmalarında serum CRP, prokalsitonin, IL 6 ve laktat düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonrasında bu parametrelerin sepsis tanısında faydalı olup olmadığını değerlendirmişler ve sonuçta yoğun bakım ünitesinde sepsise özgü belirteçlerden serum CRP, IL 6, laktat seviyeleri ile karşılaştırıldığında serum prokalsitonin düzeylerinin daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

Kallio ve arkadaşları (110) nötropenisi olmayan kanserli hastalarda enfeksiyonun tespiti, aynı zamanda gereksiz antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatışları önlemek için prospektif bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada serum prokalsitonin ve IL 8 seviyelerinin CRP seviyelerinden daha değerli olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Enfeksiyondan şüphelenilen ve Karnofsky performans skoru 40'ın üzerinde olan 92 kanserli hastayı incelemişlerdir. Bakteriyemi için iyi bir belirteç olan prokalsitoninin günlük pratikte büyük problem olan diğer

enfeksiyonlarda nadiren pozitif olduğunu göstermişlerdir. Aksine CRP ve IL 8 'in muhtemelen tümör yükünün etkisinden dolayı sepsis için bile kötü bir belirteç olduğunu rapor etmişlerdir.

Bayer ve arkadaşları (108) malign hastalığı olan ve antineoplastik tedavi gören 33 çocuk hastanın ateşli dönemlerini incelemişlerdir. Hastaları pozitif kan kültürü ve febril hastalığı olanlar, negatif kan kültürü ve lokalize bakteriyel ve mikotik enfeksiyonu olanlar, orijini bilinmeyen ateşi olanlar, viral enfeksiyonu olanlar ve kontrol grubu olmak üzere 5 grup şeklinde sınıflandırmışlardır. Lokalize enfeksiyonlu hastalarda prokalsitonin seviyelerinin düşük olduğunu, bu nedenle nötropenik çocuklarda lokalize bakteriyel ve mikotik hastalığın tespiti için CRP ve IL6'nın prokalsitoninden daha duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda serum CRP seviyelerini küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulmamıza rağmen prokalsitonin düzeyleri için anlamlı farklılık tespit edemedik. Çalışmaya alınacak hastaları belirlerken CRP ve prokalsitonin düzeylerini etkileyebilecek hastalığı olanlar (inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi) çalışma dışı bırakılmıştı. Böylece enfeksiyon bulguları olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda da serum CRP seviyelerinin yüksek bulunabileceğini, akciğer kanserli hastalarda enfeksiyon tanısında ve tedaviye cevabı değerlendirmede prokalsitonin düzeylerinin daha değerli olabileceğini tespit ettik.

Sonuç olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum CRP ve plazma d-dimer seviyelerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu tespit edilmiştir, ancak bu değerlerin prognozla ilişkisi ve daha önce gösterilmiş olan demografik ve klinik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerle enfeksiyonu olmayan akciğer kanserli olguların prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark bulunmayışı, akciğer kanserli hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden olan enfeksiyonların tanı ve takibinde serum prokalsitonin seviyesi ölçümünün CRP ölçümünden daha değerli olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940–58.
2. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391–400.
3. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21–43.
4. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2006*. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2006.
5. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15–36.
6. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8–29.
7. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993–1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
8. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37: 83- 92.
9. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
10. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım*. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17–22.
11. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15–34
12. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166–96.
13. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33: 203-11. 14) Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27: 107–18.
15. 21. Pavlakou G, Tsarouha A, Koza T, et al.: Lung Cancer: 10 years after. *Eur Res Journal ERS Annual Congress Abstracts Berlin, Germany, Sep 20–24 1997*, 113

- 16.** Rostmus PE: Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998, 1706–25.
- 17.** Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. Thorax 1990; 45: 951–956
- 18.** Barış İ: Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara 1987, 63–7
- 19.** Samet JM, Nero AV. Indoor radon and lung cancer. N Engl J Med 1989; 320: 591–594
- 20.** Carr DT, Holoye PT. Bronchogenic Carcinoma. Murray JF, Nadel JA, (eds.) Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1988, 5: 1174–1250.
- 21.** Novotny TE, Warner KE, Kendrick JS, et al. Smoking by blacks and whites: Socioeconomic and demographic differences. Am J Public Health 1989; 78:1187
- 22.** Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. Clin in Chest Med 2000; 21: 95- 106.
- 23.** Sellers TA, Bailey Wilson JE, Elston RC, et al. Evidence for Mendelian Inheritance in the pathogenesis of lung cancer. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1272.
- 24.** Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoli CM, et al. An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. Arch Intern Med 1988: 148:2609.
- 25.** Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, et al. The glutathione-S-transferase μ polimorfism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. Cancer Res 1993; 53: 2313.
- 26.** Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. Theguidelines. Chest 2003; 123: 83s-8s.
- 27.** Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003; 123: 97s-104s.
- 28.** Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1–37.
- 29.** Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003; 123: 97s-104s.

- 30.** Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56–63.
- 31.** Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 1992; 6:238-241.
- 32.** Bolleu E, Goei R, Hof Grootenboer BE, et al: Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 158-162.
- 33.** Gdeedo A, Van Schil P, Corthout B, et al : Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respr. J* 1997, 10: 1547-1551.
- 34.** Higashi K: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-714.
- 35.** Kumanlioğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.
- 36.** Marom EM: Staging non small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1994; 212:803–809.
- 37.** Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 115s-128s.
- 38.** Karahalli E, Yilmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely?. *Respiration* 2001; 68: 6114.
- 39.** Lam S, Mac Huiay C, le Riche JC, et al: Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000, 89:2468-2473
- 40.** Arslan S, Yilmaz A, Bayramgurler B, Uzman O, Unver E, Akkaya. E. CT-guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: Accuracy and complications in 294 patients. *Medical Science Monitor* 2002; 8: CR 493–7.

41. Landseurau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 554–8, 1993.
42. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB; eds. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000: 273–84.
43. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Volume 10, IARC Pres, 2004: 1-344.49)
44. Işıtmangil T, Balkanlı K: Akciğer kanserinde yeni evrelendirme sistemi, Akciğer Kanseri, ed. S. Hastürk-M.Yüksel 2000;6: 79–99
45. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. *Thoracic oncology*, Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 84–103
46. Pass HI. International staging system for lung cancer. *Lung Cancer*. Lippincott Williams and Wilkins, second edition. 2000; 591–601
47. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89: 225
48. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung. In:Beahrs OH, Hensen E, Hutter RVP, et al. Eds. *Manual for staging cancer*. Ed 4. Philadelphia: JB Lippincott, 1992
49. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–1717
50. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. *Chest*. 2009 Jul;136(1): 260–71. The new lung cancer staging system.
51. Naruke T. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997 (103): 242- 248
52. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF: Staging system of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 475–482
53. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons GeneralThoracic Surgery database:the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;135(2):247–54. Epub 2007 Dec 21.

- 54.** Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al Treatment of non small cell lung cancer stage 1 and stage 2: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-242S.
- 55.** Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages 1-3A resectable non-small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 2007;25(34):5506-5518. Epub 2007 Oct 22.
- 56.** Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350(4): 351–360.
- 57.** Postoperative radiotherapy in non small-cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Metaanalysis Trialists Group. Lancet 1998;352(9124): 257–63.
- 58.** Rush VW, Albain KS, Crowley J et al. Surgical resection of stage 3A and stage 3B non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105(1):97–104, discussion 104–106
- 59.** Bonomi P, Faber L, Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. Lung Cancer 1993;9:383-390.
- 60.** Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In Kaiser LR, Daniel TM eds. Thoracoscopic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153, 162.
- 61.** Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiovascular Surg 1982;83(1):31–36
- 62.** Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta analysis. Lancet 1993;342(8862):19–21
- 63.** Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2005;23(14):3235–3242.

- 64.** Sanler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonals in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.*2004;10(12):4258S–4262
- 65.** Pignon JP, Arrigiada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl Jmed* 1992;327:1618–1624.
- 66.** Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase 2 trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage 1–3 A small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101).*J Thorac Chardiyovasc Surg* 2005;129:977–983.
- 67.** Tanoue It, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology and carcinogenesis. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. *General thoracic surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippicott, Williams and Wilkins;2000. p. 1215–28.
- 68.** Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10: 457–484.
- 69.** Rak J, Milsom C, May L, Klement P, Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis :the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost* 2006;32: 54–70.
- 70.** Zacharski LR, Memoli VA, Constantini V, Wojtukiewicz MZ, Ornestein DL. Clotting factors in tumor tissue: implications for cancer therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:71–8.
- 71.** Altıay G, Ciftci A, Demir A, Kocak Z, Sut N, Tabakoglu E, Hatipoglu ON, Çağlar T. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol* 2007;19: 494–498.
- 72.** Antoniou D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, et al. Predictive value of d-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53: 205–210.
- 73.** Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yılmaz A. Prognostic significance of haemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med* 2004;98: 93–98.
- 74.** Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Yoshida M, Kobayashi H. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patient with lung cancer. *Thorax* 1997;52: 563–565.

75. Seitz R, Rappe N, Kraus M, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4: 249–254.
76. Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *Eur Respir J* 2001;17: 667–73.
77. Pavey SJ, Hawson GAT, Marsh NA. Impact of the fibrinolytic enzyme system on prognosis and survival associated with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12: 51–8.
78. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung cancer. *Cancer* 2003;97: 3044–3052.
79. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279(47):48487-90.
80. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357: 539–45.
81. Nozoe T, Saeki H, Sgumachi K. Significance of operative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg* 2001;182(2):197–201.
82. Nozoe T, Matsumoto T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335–8.
83. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:1856–64.
84. Miyata Y, Koga S, Nishikido M, Noguchi M, Kanda S, Hayashi T, et al. Predictive values of acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive acidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma. *Urology* 2001;58: 161–4.
85. Jones JM, McGinagle NC, McAnaspie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53: 97–101.
86. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Ahn SV, Chung KY. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and

lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2009; 63:106-110.

87. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.

88. Russvurm S, Wiedehold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 789–97.

89. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, et al. PCT is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 2): S153–8.

90. Müller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 396–404.

91. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 2):S148–52.

92. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000;28:1828–32.

93. Bertsch T, Richter A, Hofheinz H, Böhm C, Hartel M, Aufenanger J. Procalcitonin, a new marker for acute phase reaction in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir* 1997;382: 367–72.

94. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumour necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25: 607–13.

95. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000;28: 555–9.

96. Silva OL, Broder LE, Doppman JL, et al. Calcitonin as a marker for bronchogenic cancer: a prospective study. *Cancer* 1979;44: 680–4.

- 97.** Matzaraki V, Krystallenia I, Alexandraki, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, Giannakakis T, Karatzas S, Diamanti-Kandarakis E, Baltopoulos G. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis *Clinical Biochemistry* 40 (2007) 336–342
- 98.** Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ravani P, Ceriani L. Circulating procalcitonin in aseptic carcinoma patients: a specificity study with (18)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography as benchmark. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Aug;48(8):1055–6.
- 99.** Chanock S: Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993, 7: 771–793.
- 100.** Allegretta GJ, Weisman SJ, Altman A: Oncologic emergencies II. Hematologic and infectious complications of cancer and cancer treatment. *Pediatr Clin North Am* 2003, 32: 613–624
- 101.** Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001, 29: 1303–1310.
- 102** Mofidi R, Suttie S, Patil P, Ogston S, Parks R. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009;146: 72–81.
- 103** Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39:383–90.
- 104** Gendrel D, Reymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infec Dis J* 1999;18: 871–81.
- 105** Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin–6, and interleukin–8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–40
- 106.** Ito S, Sato N, Kojika M, Ygashi Y, Suzuki Y, Suzuki K, et al. Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infectious complications. *Eur Surg Res* 2005;37: 22–8.

- 107.** Montagnana M, Minicozzi AM, Salvagno GL, Danese E, Cordiano C, De Manzoni G, et al. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Lab* 2009;55: 187–92.
- 108.** Bayer L, Schoentube M, Dorrfel W. C-reactive protein, Il-6 and procalcitonin as infection parameters in children with oncologic diseases. *Klin Paediatr* 2000;21: 326–31.
- 109.** Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28: 977–83.
- 110.** Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin–8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36: 889–94.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda plazma d-dimer, serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin bakılması ve bu düzeylerin hastalardaki sigara öyküsü, TNM evresi, tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, histopatoloji, PET SUVmax değeri gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini saptamayı amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya dahil edilen 80 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta ve 20 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde serum CRP, prokalsitonin ve plazma d-dimer seviyelerine bakıldı.

Bulgular: Yaş, cinsiyet ve BMI parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$), ancak ortalama sigara tüketimi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum CRP ve plazma d-dimer seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), prokalsitonin seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Hasta grubundaki serum CRP, prokalsitonin ve plazma d-dimer seviyeleri ile sigara öyküsü, TNM evresi, tümör büyüklüğü, histopatoloji, PET SUV-max değeri gibi parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Diğer taraftan, Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan değerlendirmede CRP ve tümör çapı ($r=0.249$, $p=0.037<0.05$) ile arasındaki ilişkinin sıfırdan yüksek olduğu belirlenmiş olmasına rağmen ilişki düzeyinin çok düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Hasta grubunda serum CRP ve Plazma d-dimer seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına rağmen klinik ve demografik parametrelerle arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubu ve akciğer kanserli hasta grubu arasında serum prokalsitonin değerleri açısından fark bulunmayışı, prokalsitonin ölçümünün akciğer kanserli olgularda infeksiyonların belirlenmesinde CRP ölçümünden daha değerli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, prokalsitonin, CRP, d-dimer

ABSTACT

Background: In this study, plasma levels of d-dimer serum levels of procalcitonin and CRP in patients with non-small cell lung cancer, and that with a history of smoking, TNM stage, tumor location, tumor size, histopathology, such as PET SUVmax value was determine the relationship between clinicopathologic parameters.

Materials and Methods: Included in the study of the 80 non-small cell lung cancer patients and blood samples from 20 healthy control serum CRP, procalcitonin and plasma d-dimer levels were measured.

Results: Age, gender and BMI had no statistically significant difference between the two groups in terms of parameters ($p>0.05$), but significantly higher than the average cigarette consumption in patients ($p<0.05$). Non small cell lung cancer patients compared with the control group, serum CRP and plasma d-dimer levels were significantly higher in patients ($p<0.001$), procalcitonin levels showed no significant difference. The patient group, serum CRP, procalcitonin, and plasma d-dimer levels, smoking history, TNM stage, tumor size, histopathology, PET SUVmax value of parameters such as the relationship was not statistically significant. On the other hand, the evaluation of CRP and tumor size with the Spearman correlation coefficient ($r= 0.249, p=0.037$) with procalcitonin and PET ($r=0.311, p=0.013$) greater than zero is specified, although the relationship between the levels was very low.

Conclusion: In patients, serum CRP and plasma d-dimer levels were significantly higher than the control group, although there was no significant relationship between clinical and demographic parameters. The control group and patients with lung cancer lack of difference between the groups in terms of serum procalcitonin levels the measurement of procalcitonin in patients with lung cancer suggest that infections are more valuable in determining the measurement of CRP.

Keywords: Non small cell lung cancer, procalcitonin, CRP, d-dimer

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları bulunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kişilik ve bilimselliğini her zaman örnek aldığım Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Oktay İmecik'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Baykal Tülek'e

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Gök, Prof. Dr. Adil Zamani, Prof. Dr. Kürşat Uzun, Yrd. Doç. Dr. Turgut Teke, Yrd. Doç. Dr. Emin Maden, Yrd. Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya ve Uzm. Dr. Soner Demirbaş'a ve rotasyonlarda birlikte çalıştığım hocalarıma,

Her zaman destek ve sevgilerini hissettiğim asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire, laborant, röntgen teknisyeni, sekreter ve personel arkadaşlara,

Benim bugünlere gelmeme sabır, emek ve özveriyle büyük katkıda bulunan; anneme, babama, eşime ve bana sürekli moral kaynağı olan çocuklarıma,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Habibe Köylü