

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
REZEKSİYON ÖNCESİ ve SONRASINDA, SERUM ENDOKAN
ve VEGF DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mesut Melih ÖZERCAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2021**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
REZEKSİYON ÖNCESİ ve SONRASINDA, SERUM ENDOKAN
ve VEGF DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mesut Melih ÖZERCAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rıza DOĞAN**

**ANKARA
2021**

ETİK KURUL ONAY SAYFASI

‘Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Rezeksiyon Öncesi ve Sonrasında, Serum Endokan ve VEGF Düzeylerinin Karşılaştırılması’ başlıklı proje önerisi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na 23 Haziran 2020 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2020/09-37 karar numarası ile etik onayı alınmıştır.

ONAY

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Rezeksiyon Öncesi ve Sonrasında, Serum Endokan ve VEGF Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Araş. Gör. Dr. Mesut Melih ÖZERCAN

Bu çalışma, 3 Şubat 2020 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı akademik kurul toplantısında, 19185188- 000 sayılı karar ile, Araş. Gör. Dr. Mesut Melih ÖZERCAN'ın uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı onayına sunulmuştur.

Prof. Dr. Rıza DOĞAN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Metin DEMİRCİN

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Erkan DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bu çalışma, 8 Temmuz 2020 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 65420943-900 sayılı kararı ile Araş. Gör. Dr. Mesut Melih ÖZERCAN'ın uzmanlık tezi olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bülent ALTUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Türkiye'nin en köklü üniversite hastanelerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nin Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde uzmanlık eğitimi almış olmanın mutluluğu ve gururunu taşımaktayım.

Çalışma disiplini, titiz hasta değerlendirmesi ve bilgisiyle ufkumu aydınlatan, eğitimimin her safhasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rıza Doğan'a

Eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin Demircin'e,

Eğitimim süresince bilgi, deneyim ve emeklerini esirgemeyen, hoşgörüsüyle her zaman bana yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Erkan Dikmen'e,

Varlıklarıyla bana güven veren, eğitimime katkılarını asla unutamayacağım sevgili abilerim Doç. Dr. Ulaş Kumbasar ve Uzm. Dr. Serkan Uysal'a,

Tezime yapmış olduğu çok değerli katkılarından ve sonsuz destek ve anlayışından dolayı Mikrobiyoloji anabilim dalından Sayın Prof. Dr. Zeynep Sarıbaş'a,

İstatistikle ilgili bütün sorularımı sabırla cevaplayan, her konuşmamızda ufkumu genişleten sevgili dostum Biyokimya anabilim dalından Dr. Ahmet Yalçınkaya'ya

Asistanlık süresince, zorlukları, sevinci, heyecanı, üzüntüyü birlikte yaşadığımız, her zorluğu beraber çalışarak aştığımız değerli meslektaşlarım, sevgili dostlarım, Dr. Yiğit Yılmaz ve Dr. Burcu Ancın'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünün; eğitimime ve hayatıma sonsuz katkılarda bulunan saygıdeğer öğretim üyelerine ve dost olarak kazandığım tüm uzman ve asistanlarına,

Tezime olan destekleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve asistanlığım boyunca kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan babam Ahmet Şinasi Özercan, annem Figen Özercan ve sevgili kardeşlerim Dr. M. Büşra Özercan ve M. Semih Özercan'a,

Varlıklarıyla hayatıma ayrı bir boyut kazandıran sevgili oğullarım Efe Mirza Özercan ve Ali Kerem Özercan'a

Ve son olarak sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Seçil Özercan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

ÖZERCAN M.M., Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Rezeksiyon Öncesi ve Sonrasında, Serum Endokan ve VEGF Düzeylerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Akciğer kanseri; dünya genelinde en çok tanı alan ve kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alan kanserdir. Mevcut damarlardan yeni kan damarlarının büyümesi olan anjiyogenez, tümör gelişimi, progresyonu ve metastazında kritik öneme sahiptir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezin ana mediatörüdür, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) serum seviyelerinin yükselmesinin kötü prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Endotel hücrelerine spesifik solubl bir proteoglikan olan endokanın bazı kanserlerde tanı ve prognoz tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamıza 38 akciğer kanseri hastası ve 29 benign (kontrol hastası) olmak üzere toplam 67 hasta dahil edildi. Hasta grubunda preoperatif ortanca serum VEGF değerleri 92.38 pg/dl bulundu, ve kontrol grubuna göre (57.14 pg/dl) anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.001$). Hasta grubunda cerrahi sonrasında 1. 7. ve 30. günlerde serum VEGF düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü tespit edildi ($p < 0.001$). Hasta grubunda preoperatif serum endokan ortanca değeri 379.82 pg/dl bulundu, ve kontrol grubuna (562.68 pg/dl) kıyasla anlamlı fark görülmedi ($p = 0.160$). Rezeksiyon sonrasında 1. 7. ve 30. günlerde alınan serum endokan değerlerinin ise anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p < 0.001$). Literatürde erken evre KHDAK'de serum endokan ve VEGF düzeylerini rezeksiyon öncesi ve sonrası karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamıza göre serum VEGF düzeylerinin akciğer kanseri taraması ve takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilemeyen serum endokan düzeylerinin ise; akciğer kanseri taramasında ve takibinde kullanılması konusunda yeterli bulgu ve kanıt olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), endokan, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Destekleyen Kuruluş: T.C. Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HÜBAP), Tez Projesi, Proje No: TTU-2020-18824

ABSTRACT

OZERCAN M.M., Comparison of Serum Endocan and VEGF Levels in Non-Small Cell Lung Cancer Before and After Resection, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thoracic Surgery Proficiency Thesis, Ankara, 2020. Lung

cancer is the most widely diagnosed cancer worldwide and the leading cause of cancer deaths. Angiogenesis, which means the growth of new blood vessels from existing vessels, is critical in tumor development, progression and metastasis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the main mediator of angiogenesis, and it has been shown that increased serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC) are associated with poor prognosis. Additionally, studies demonstrate that endocan, a soluble proteoglycan specific to endothelial cells, can be used in the diagnosis and prognosis of some cancers. A total of 67 patients (38 lung cancer and 29 benign patients) were included in our study. The preoperative median serum VEGF values in the patient group was 92.38 pg/dl, and it was significantly higher than the control group (57.14 pg/dl) ($p = 0.001$). Serum VEGF levels were found to decrease on the 1st, 7th and 30th days after surgery in the NSCLC group ($p < 0.001$). The pre-operative median serum endocan value in the patient group was 379.82 pg/dl, and there was no significant difference compared to the control group (562.68 pg/dl) ($p = 0.160$). Serum endocan values measured on the 1st, 7th and 30th days after surgery were found to increase significantly ($p < 0.001$). In the literature, there is no study demonstrating serum endocan and VEGF levels before and after resection in early stage NSCLC. We think that serum VEGF levels can be used as a biomarker for lung cancer screening and follow-up. In terms of serum endocan levels, which were similar between patients and controls, it appears that there is not enough evidence to suggest use as a marker of screening or follow-up in patients with lung cancer.

Keywords: Non small cell lung cancer (NSCLC), endocan, vascular endothelial growth factor (VEGF)

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit,
Project Number: TTU-2020-18824

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY SAYFASI.....	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.2. Akciğer Kanserinin Epidemiyoloji	4
2.3. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi.....	6
2.3.1. Sigara ve Tütün Ürünleri Kullanımı	7
2.3.2. Mesleksel ve Çevresel Karsinojenler	7
2.3.3. Genetik Faktörler	8
2.3.4. Non-Neoplastik Akciğer Hastalıkları.....	8
2.3.5. Diğer Nedenler	8
2.4. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması	9
2.4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	11
2.4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	12
2.5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme	13
2.5.1. TNM Sistemine Göre Evrelendirme	16
2.6. Akciğer Kanserinde Tanı	16
2.6.1. Semptom ve Bulgular.....	16
2.6.2. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri.....	20
2.6.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri	21
2.7. Akciğer Kanserinin Tedavisi.....	23
2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi	23
2.7.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi	29
2.8. Anjiyogenez	30

2.8.1. Anjiyogenez Modelleri	32
2.8.2. Tümör Anjiyogenezi	34
2.8.3. Kanser Tedavisinde Kullanılan Anjiyogenez İnhibitörleri	36
2.8.4. Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan Anjiyogenez İnhibitörleri	37
2.9. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	38
2.10. Endotel Spesifik Molekül-1 (Endokan)	43
2.10.1. Endokanın Patofizyolojik Önemi.....	45
2.10.2. Endokan ve Solunum Sistemi	46
3. BİREYLER ve YÖNTEM	48
3.1. Etik Kurul Onayı.....	48
3.2. Olguların Seçimi	48
3.3. Verilerin Toplanması	49
3.4. Serum Örneklerinin Toplanması	49
3.5. VEGF ve Endokan Seviyelerinin ELİSA Yöntemi İle Ölçülmesi	50
3.5.1. VEGFA Çalışma Protokolü	50
3.5.2. Endokan Çalışma Protokolü.....	50
3.6. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	87
7. KAYNAKLAR	92
EKLER.....	106
EK-1 Etik Kurul Onay Belgeleri.....	106
EK 2 Özgeçmiş	109

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADC	Adenokarsinom
ADH	Antidiüretik Hormon
AKT	Protein Kinaz B
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsino-Embriyogenik Antijen
CM	Santimetre
CRP	C Reaktif Protein
CSC	Kanser Kök Hücrelerinin
CYFRA 21-1	Sitokeratin Fragmanı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	Endobronşial Ultrasonografik Endoskopi
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERK	Ekstrasellüler Sinyal İle Düzenlenen Kinaz
ESM-1	Endotel Hücrelerine Spesifik Molekül-1
EUS-NA	Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İğne Aspirasyonu
FDG	Fluorodeoxyglucose
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GR	Gram
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF-1/PVHL	Hipoksi İle İndüklenen Faktör / Von Hippel-Lindau Protein
IASCLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü I
IHC	İmmunhistokimya
IL-1 β	İnterlökin 1 β
IL-8	İnterlökin 8
İNTERFERON γ	İnterferon Gama
KDA	Kilodalton
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	Kemoradyoterapi
LCC	Büyük Hücreli Karsinom
LFA-1	Lenfosit Fonksiyonu İle İlişkili Antijen-I
M	Metastaz Varlığı
MMP	Matriks Metalloproteinazlar
MVD	Ortalama Damar Dansitesi
N	Lenf Nodlarının Tutulum Durumu
NET	Nöroendokrin Tümör
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa-B
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	Nitrik Oksit
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PAS	Periodik Asit Schiff
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PD-L1	Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı I
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PI3K	Fosfoinozitol-3 Kinaz
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
RT	Radyoterapi
SCC	Skvamöz Hücreli Karsinom
SCCA	Skvamöz Hücreli Karsinom Antijeni
SIRS	Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu
T	Primer Tümörün Boyutu Ve Komşu Yapılarla İlişkisi
TGF α-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü α-β
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-α
TTİİA	Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFA	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü A
VEGFR2	Vegf Reseptörü 2
VPF	Vasküler Permeabilite Faktörü
VWF	Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Dünyadaki kanser insidans ve mortalite verileri	5
2.2.	2018 yılında Türkiye'de en sık görülen kanserler ve mortaliteleri	6
2.3.	IASCLC tarafından kullanılan Mountain-Dresler lenf nodu haritası	15
2.4.	Evre I akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi	24
2.5.	Evre II akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi	25
2.6.	Süperior sulkus tümörlerinde tedavi algoritması	26
2.7.	Evre IIIA akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi	27
2.8.	Evre IIIA, IIIB akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi	28
2.9.	Mevcut damarlardan yeni damar oluşumuna neden olan anjiyogenez ve mekanizmaları	31
2.10.	Yeni damar oluşumundaki mekanizmalar	34
2.11.	Tümör anjiogenezinin şematik gösterimi	35
2.12.	Normal koşullar altında VEGF'nin anjiyogenez ile ilişkili görevleri	40
2.13.	Tümörlerde görülen ana VEGF salınım mekanizmaları	41
2.14.	Endokanın moleküler yapısı	44
4.1.	Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum VEGF değerleri	53
4.2.	Hasta grubunda VEGF değerlerinin zaman bağımlı değişimi	54
4.3.	Hasta grubunda serum endokan değerlerinin zaman bağımlı değişimi	55
4.4.	KHDAK hastalarında 8. TNM evrelemesine göre T dağılımları	69
4.5.	KHDAK hastalarında 8. TNM evrelemesine göre N dağılımları	72

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa	
2.1.	Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması	10
2.2.	Önerilen T, N ve M tanımlamaları	14
2.3.	T, N ve M faktörlerine göre evrelerin tayini	16
2.4.	Anjiyogenik faktörler ve Endojen anjiyogenez inhibitörleri	32
2.5.	FDA onaylı anjiyogenez inhibitörlerinden bazıları	36
4.1.	Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş durumuna göre dağılımları	52
4.2.	Preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki düzeylerinin karşılaştırılması	53
4.3.	Hasta grubunda bir aylık takipte serum VEGF ve endokan değerlerinin zaman bağımlı analizleri	55
4.4.	Hasta grubunda Preoperatif ve Postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması	56
4.5.	Kontrol grubunda Preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması	56
4.6.	Hasta grubunda preoperatif serum Endokan ve preoperatif serum VEGF değerlerinin klinik ve laboratuvar özellikleriyle korelasyonları	57
4.7.	Hasta grubunda post-operatif 30. gün serum endokan ve post-operatif 30. gün serum VEGF değerlerinin klinik ve laboratuvar özellikleriyle korelasyonları	58
4.8.	Akciğer kanseri hastalarının neo-adjuvan kemoterapi alıp almamasına göre kıyaslaması	59
4.9.	Akciğer kanseri hastalarında Sigara kullanımı ile Preoperatif ve Post-operatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması	60
4.10.	Kontrol grubunda Sigara kullanımı ile Preoperatif ve Post-operatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması	60
4.11.	Hasta grubunda Diyabetes Mellitusu olan ve olmayan hastaların serum Endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	61
4.12.	Kontrol grubunda Diyabetes Mellitusu olan ve olmayan hastaların serum Endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	61
4.13.	Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının serum Endokan ve VEGF düzeyleri açısından değerlendirilmesi	62
4.14.	Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan kontrol grubu hastaların serum Endokan ve VEGF düzeyleri açısından değerlendirilmesi	63

4.15.	Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri	63
4.16.	Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan kontrol grubu hastalarının preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	64
4.17.	Hasta grubunda hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların preoperatif ve post-operatif 30.gün serum endokan ve VEGF değerlerinin kıyaslanması	64
4.18.	Kontrol grubundaki hastaların hipertansiyona göre ayrıldığında preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	65
4.19.	KHDAK hastalarında tümörlerin histopatolojik tipine göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	67
4.20.	Skuamöz hücreli akciğer kanseri ve skuamöz hücreli olmayan akciğer kanserlerin serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	68
4.21.	KHDAK hastalarında T durumuna göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	70
4.22.	KHDAK hastalarında plevra invazyon durumuna göre hastaların preoperatif serum endokan ve VEGF değerleri	71
4.23.	KHDAK hastalarında N durumuna göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi	73

1. GİRİŞ

Günümüzde dünyadaki ölümlerin çoğundan bulaşıcı olmayan hastalıklar sorumludur. 21. yüzyılda kanser ölümleri; bütün yaşam beklentisinin önündeki en büyük engel olarak tahmin edilmektedir. 2018 yılında dünya genelinde toplamda 18 milyon yeni tanı kanser hastası ve 9.6 milyon kansere bağlı ölüm tespit edilmiştir (1). Dünya genelinde en çok tanı alan kanser, toplam vakaların %11.6'sı ile akciğer kanseridir. Ve gene akciğer kanseri; toplam kanser ölümlerinin %18.4'ünü oluşturarak her iki cinsiyette en ölümcül kanser olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikler, akciğer kanseri genetiği alanındaki ilerlemeler, akciğer kanseri kontrolünde immun sistemin rolü ve akciğer kanseri tedavi seçenekleri nedeniyle; son on yılda akciğer kanseri epidemiyolojisi ve önlenmesinde dikkate değer değişiklikler meydana gelmiştir. Bu gelişmelere rağmen akciğer kanseri tüm dünyada erkekte ve kadında en ölümcül kanser türü olmaya devam etmektedir (2).

Akciğer kanseri genel olarak; küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %15' ini oluştururken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri %85' ini oluşturur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sıklık sırasına göre adenokarsinom, skuamöz hücreli kanser ve büyük hücreli kanser olarak alt gruplara ayrılırlar. Aynı alt gruplarda bile histolojik ve moleküler düzeyde farklılıklar mevcuttur (3).

Akciğer kanseri evrelemesinde primer tümörün boyutu ve komşu yapılarla ilişkisi (T), bölgesel lenf nodlarının tutulum durumu (N) ve metastaz varlığı (M) kullanılmaktadır. Tümörün anatomik özellikleri ve benzer sağkalımlarına bakılarak evresinin tanımlanması, klinisyenler için tedavi belirlemedeki en önemli basamaktır. Tedavi planı, prognoz ve klinik araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılması gibi terapötik işlemlerin kolaylıkla anlaşılabilmesini sağlar (4).

Akciğer kanserinin 5 yıllık sağkalımı 2011 yılında %15.6 olarak bildirilirken, 2019 yılında bu oran %19.4'e yükselmiştir. Akciğer kanseri sağkalımındaki iyileşmenin; sigara kullanımındaki azalmalara, erken evre hastalık için artan torakoskopik ameliyatlara, stereotaktik radyoterapilere ve ileri evre hastalık için daha iyi tedavilere (hedefe yönelik tedavi ve immünolojik tedaviler) bağlı olduğu düşünülmektedir (5).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) sitotoksik kemoterapiye duyarlı değildir ve ilk yanıtta sonra hastaların çoğunda tirozin kinaz inhibitörlerine karşı hızla direnç gelişir (6). Mevcut damarlardan yeni kan damarlarının büyümesi olan anjiyogenez, tümör gelişimi, progresyonu ve metastazında kritik öneme sahiptir. Akciğer kanseri hastalarında yüksek anjiyogenez düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Tümör tedavisindeki ilerlemelerin yeni yaklaşımlar gerektirdiği apaçık ortadadır ve son araştırmalar, hedefe yönelik moleküler tedavilere odaklanmıştır. Tümör gelişimini engellemek için anahtar strateji, tümörün gelişimi için gerekli besin ve oksijeni sağlayan anjiyogenezin inhibisyonudur. Bu nedenle son zamanlarda bir dizi anti-anjiyogenik ajan geliştirilmektedir (8).

Anjiyogenez için en önemli büyüme faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilen monoklonal antikor olan bevacizumab'ın KHDAK'lı hastalarda tümör yanıtını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Hem tümör hücrelerini hem de vasküler endotel hücrelerini hedefleyen hedefe yönelik ajanlar, özellikle akciğer kanserinin progresyonu ve metastazı sırasında anjiyogenezin kritik rolleri nedeniyle ek tedavi etkinliği sağlayabilir (9).

Vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA), anjiyogenezin ana mediatörüdür. Ek olarak VEGF, tümöral büyümeye ve tümörlerin metastazına katkıda bulunur. Akciğer kanserinde aşırı VEGF ekspresyonu ve/veya yüksek VEGF serum seviyeleri bildirilmiştir (10). Ancak literatürde erken evre akciğer kanserinde rezeksiyon öncesi ve sonrasında VEGF serum değerlerini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur (11-13).

Endotel hücrelerine spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak bilinen endokan, ilk defa insan umbilikal veninde gösterilmiştir. Yapısal olarak endokan, tek bir dermatan sülfat zinciri taşıyan ve 50 kDa ağırlığında solubl bir proteoglikandır. Dolaşımda solubl bir proteoglikan olarak bulunan endokanın; akciğer kanseri, uterin kanserler, renal kanserler, hepatoselüler kanserler ve meme kanserlerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Tümörlerin prognozu, metastazı ve anjiyogenezin endokan ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Araştırmaların çoğu, endokan'ın tümör ilişkili inflamasyon ve anjiyogenez yollarını kullanarak tümör gelişimini düzenlediğini savunmaktadır (14).

Mevcut endokan merkezli çalışmaların çoğu tümörögenез ile ilişki ne odaklanmıştır. Endotelyal endokan ekspresyonunun, neoplastik hücreler tarafından VEGF üretimi tarafından uyarıldığı düşünöldüğünde, bu iki molekül birbiriyle sıkı bağlantı içerisindedir. Ayrıca, VEGF ekspresyonunu ve serum seviyelerini değeri lendiren bol miktarda literatürün aksine endokanın primer akciğeri kanseri ile ilişki sini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Primer akciğeri kanseri hastalarının serumlarından bakılan endokan değeri lerinin tümör boyutu ile ilişki li olması, endokanın; hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini göstermiştir (15). Daha sonraki çalışmalarda ise endokanın dokudaki ekspresyonu değerilendirilmiş ve patolojik spesmenlerdeki tümörlü doku ve hemen komşuluğundaki sağlıklı akciğeri dokusu karşılaştırılmıştır. Tümöral dokuda hem VEGF, hem de endokan ekspresyonları yüksek bulunurken; hemen distalindeki sağlıklı akciğeri dokusunda normal bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada endokan ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişki li olabileceğini savunulmuştur (16). Bu özelliklerinden dolayı endokan kanser tedavisinde yeni bir prognoz belirteci olabilir (14-16).

Çalışmamızda; erken evre küçük hücreli dışı akciğeri kanseri hastalarında; birbiriyle yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı sıkı bağlantıları olan VEGF ve endokan düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca, preoperatif serum VEGF ve endokan düzeylerinin; ameliyat sonrası düzeyleri ile karşılaştırılmasını planladık. Literatürde KHDAK olgularında endokan ve VEGF değeri lerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Erken evre küçük hücreli dışı akciğeri kanseri hastalarında serum VEGF ve endokan düzeylerinin klinik, patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişki sini gösteren, ayrıca cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası değeri lerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile akciğeri kanseri tedavisinde son yıllarda önem kazanan hedefe yönelik tedavilere, akciğeri kanseri patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

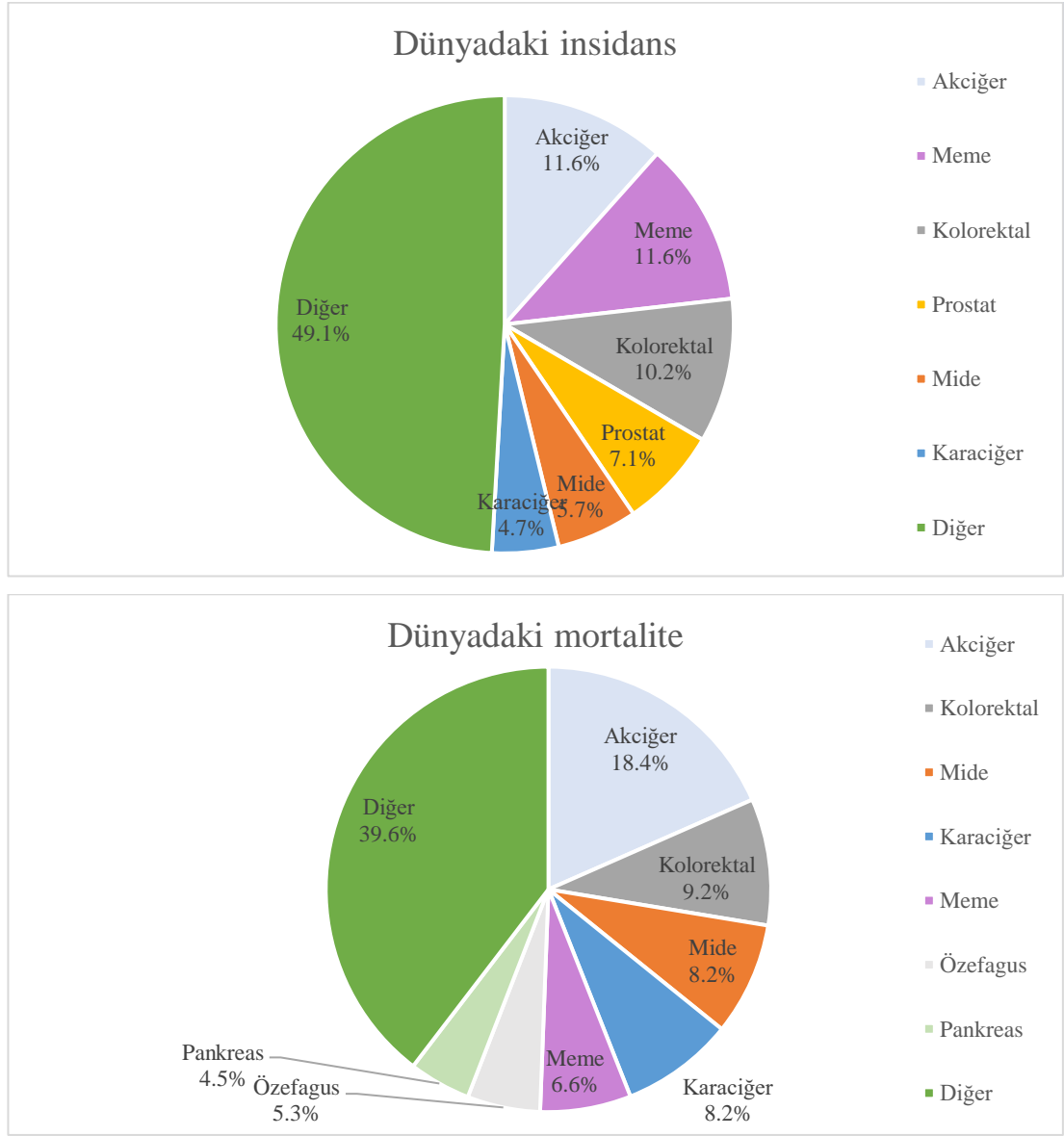
2.2. Akciğer Kanserinin Epidemiyoloji

Kanser dünya genelindeki major mortalite ve morbidite nedenidir. 2012 yılında tüm dünyada yaklaşık 14 milyon yeni tanı ve 8 milyon ölüm tespit edilmiştir. Kanser insidansı her geçen yıl artmaktadır. 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni tanı ve 13 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelebileceği hesaplanmaktadır (17).

Dünya genelindeki ölümlere bakıldığında kanser; iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sıradadır. Artış hızına bakıldığında 2060 yılında kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı alması muhtemeldir (18).

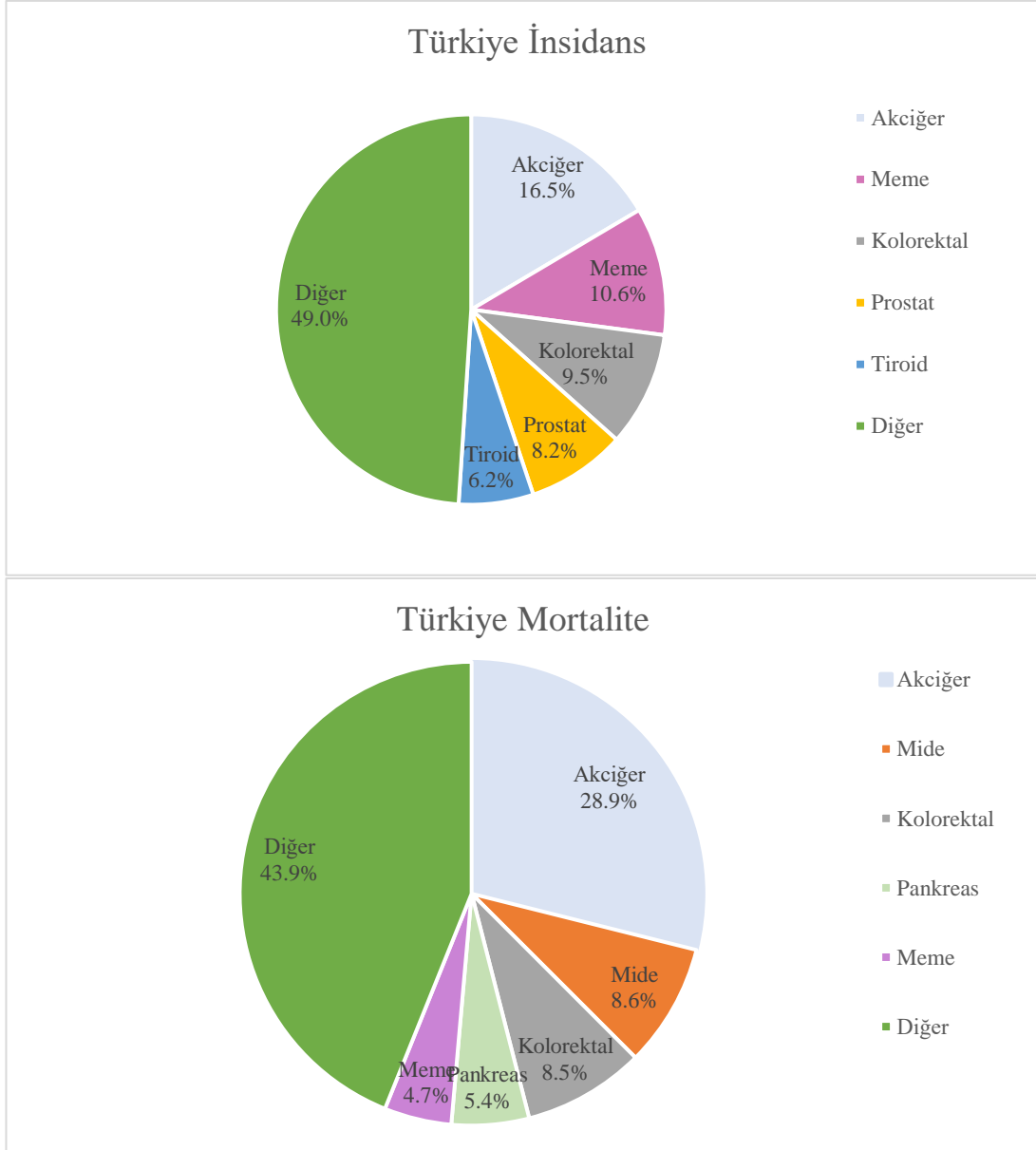
Akciğer kanseri bütün kanserler arasında en çok tanı alan ve en çok ölüme sebep olan kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 Globocan (Global Cancer Observatory) verilerinde bütün kanserlerin % 11.6'sı ve tüm ölümlerin %18.4'ü akciğer kanseridir. Akciğer kanserinden sonra her iki cinsiyette en sık görülen kanserler sırasıyla meme, kolorektal, ve prostat kanseridir. Mortalitede ise akciğer kanserini; kolorektal kanser, mide kanseri, ve hepatik kanser takip eder (1).

Cinsiyete göre bakacak olursak; erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanserlerdir. Mortalite açısından değerlendirildiğinde sıralama; akciğer kanseri, hepatik kanser ve mide kanseri şeklindedir. Kadınlarda ise en sık görülen ve en ölümcül kanser meme kanseridir. Meme kanserini görülme sıklığında kolorektal kanser ve akciğer kanseri, mortalitede ise akciğer kanseri ve kolorektal kanser takip eder(18).



Şekil 2.1. Dünyadaki kanser insidans ve mortalite verileri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Türkiye verilerine bakıldığında 2018 yılında yeni tanı alan 210 bin kanser hastasının 34 bini, yani %16.5'i akciğer kanseri hastasıdır. Akciğer kanseri insidansına cinsiyete göre bakıldığında ise erkeklerde bu oran %24.7 ile ilk sırada iken, kadınlarda %5.8 ile beşinci sırada yer almaktadır. Her iki cinsiyete bakıldığında ise dünya ile paralel olarak insidans sıralaması Akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser şeklindedir (19).



Şekil 2.2. 2018 yılında Türkiye’de en sık görülen kanserler ve mortaliteleri

2.3. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi

Bir dizi çevresel faktör ve yaşam tarzı etmenleri akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan en önemlisi sigara ve tütün ürünleri kullanımınıdır (20).

Amerika Birleşik Devletlerinde akciğer kanseri vakalarının %90’ı aktif sigara içicisidir. Karsinojenlere mesleki maruziyet yaklaşık %9-15 iken, radonun vakaların %10’undan sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Hava kirliliği ise vakaların sadece %1-2’sinden sorumludur (21).

2.3.1. Sigara ve Tütün Ürünleri Kullanımı

Sigara kullanımının akciğer kanserine neden olabileceği ilk defa 1912'de ortaya atılmıştır (22). Sigara içen her beş kişiden birinde akciğer kanseri görülmektedir (23).

Sigara dumanında 4000 kimyasal madde tespit edilmiş ve bunlardan 60 tanesi karsinojen olarak tanımlanmıştır. Sigara dumanında bulunan en güçlü karsinojenler polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), N-nitrözaminler ve aromatik aminlerdir. Fakat üçü de sigara dumanında az miktarda bulunurlar (sigara başına 5-200 ng). Daha yaygın bulunan karsinojenler ise aldehitler, benzen ve bütadin gibi uçucu organik bileşenlerdir (sigara başına 10-1000 ng) (24).

Sigaranın akciğer kanseri yapıcı etkisi; bir günde içilen sigara miktarı ve sigara içme süresi ile doğru orantılıdır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında sigara içmeye başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaraların katran ve nikotin miktarı ve filtresiz sigara kullanımı sayılabilir. Ortalama bir sigara kullanıcısında akciğer kanseri riski normal popülasyona göre on kat daha yüksektir. Bu oran ağır kullanıcılarda yirmi kata kadar çıkmaktadır (23, 25).

Sigarayı bırakmak akciğer kanseri riskini düşürmektedir. Sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra akciğer kanseri riski %80-90 oranında düşmektedir. Uzamış bırakma sürelerine rağmen hiç sigara kullanmayanlardaki akciğer kanseri riski daha düşüktür. Ayrıca sigarayı bırakmak akciğer kanseri nedeniyle tedavi olmuş hastalarda da fayda sağlamaktadır. Tedavi sonrasında sigara içmeye devam etmek mortaliteyi, tümör rekürrensini ve ikinci primer kanser gelişimini artırmaktadır (26, 27).

Pasif sigara kullanımı da, akciğer kanseri riskini 3.5 kat artırmaktadır. Pasif sigara kullanımında da aynı karsinojenlere maruz kalınmaktadır. Üstelik sigara dumanı filtreden geçmeden inhale edildiğinden daha yoğun maruziyet söz konusudur (28).

2.3.2. Mesleki ve Çevresel Karsinojenler

Akciğer kanseri riskini arttıran çok çeşitli karsinojenler mevcuttur. Bunlardan en iyi bilinenleri asbest ve radon'dur. Diğer etmenlerden bazıları arsenik, formaldehit, iyonize radyasyon, nikel, krom, demir-çelik, dizel-egzoz, berilyum, kadmiyum, vinil klorür'dür. Bu karsinojenlerden bir çoğu sigara ile sinerjistik etki göstererek akciğer kanseri riskini daha da arttırmaktadır (21, 28).

Mesleki maruziyette en önemli madde asbesttir. Özellikle maruziyetten yirmi yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Asbest maruziyetinde akciğer kanseri riski 5 kat artmıştır. Asbest sigara ile birlikte maruz kalındığında ise bu risk 92 kat artmaktadır (28).

Radon doğada bulunan uranyumun bozunma ürünüdür. Kayalarda ve toprakta yüksek miktarda bulunur. Ayrıca yapı malzemelerinde kullanıldığından ev ve işyerlerinde de bulunur. Yer altında çalışan maden işçilerinde radon maruziyetinin akciğer kanserini arttırdığı gösterilmiştir (28, 29).

Hava kirliliği de akciğer kanserinden sorumlu tutulmaktadır.. Ancak oran sanıldığı kadar yüksek değildir. Kentte yaşayanlar ile kırsal kesimde yaşayanlar arasında risk 1.2-2.3 kat daha fazladır (28, 30).

2.3.3. Genetik Faktörler

Ailede birinci derece yakınında akciğer kanseri olması riski artırmaktadır. Genetik etmenli akciğer kanserleri genellikle 50 yaşın altında görülürler. Ailede 50 yaş altında akciğer kanseri olması ve akciğer kanserli hasta sayısı arttıkça genetik risk artar (31).

2.3.4. Non-Neoplastik Akciğer Hastalıkları

Akciğerde bulunan fibrotik sahalardan kanser gelişme riski yüksektir. Sarkoidozda akciğer kanseri gelişme riski 3.5 kat yüksek bulunmuşken tüberküloza bağlı skarda kanser gelişme riski 8 kat yüksek bulunmuştur (28). İntersitisyel fibrozise neden olan hastalıklarda da risk artmıştır (32).

Amfizem ve kronik bronşit ile seyir gösteren Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), pnömoni ve tüberküloz gibi inflamatuvar hastalıklar da artmış akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Amfizemli hastalarda 2.44 kat, kronik bronşit hastalarında ise 1.47 kat artmış risk söz konusudur (33).

2.3.5. Diğer Nedenler

Diyet faktörünün akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bütün kanser türleri ele alındığında %30'undan beslenme faktörleri sorumludur. A, C ve E gibi antioksidan vitamin konsantrasyonlarının düşük olması akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. A vitamini hem bitkisel kaynaklardan (karotenoid) hem de hayvansal kaynaklardan (retinol) elde edilir. Özellikle bitkisel

kaynaklı olan β -karoten'in (en önemli karotenoid) koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (23).

Geçirilmiş radyoterapi (RT) ikinci primer akciğer kanseri için risk faktörüdür. Hodgkin lenfoma sonrasında RT alan hastalarda ikinci primer akciğer kanseri gelişme riskinin 2.6-7 kat arttığı bildirilmektedir (34).

Meme kanseri tedavisinden sonra RT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, RT alan hastaların ikinci primer akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (%0.23-%2.25) (35).

2.4. Akciğer Kanserin Histopatolojik Sınıflaması

Akciğer kanserinin sınıflandırılması ve alt tiplerinin belirlenmesi prognoz ve optimal tedavide oldukça önemlidir. DSÖ tarafından 2015 yılında yayınlanan akciğer kanserinin sınıflandırılması bu konuda temel alınan dünya çapında bir sınıflandırmadır. Bu sınıflama daha önceki sınıflamalara ek olarak gelişen immünohistokimyasal testleri, ışık mikroskopisi ve moleküler testler ile alt tiplendirmelerin yapılmasına ve ona uygun tedavi protokollerinin belirlenmesini kapsar (36).

Akciğer kanseri temel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluştururken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri kalan %85'ini oluşturur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri genel olarak adenokarsinom, skuamöz hücreli kanser ve büyük hücreli kanser olarak alt gruplara ayrılırlar. Aynı alt gruplarda bile histolojik ve moleküler düzeyde farklılıklar mevcuttur (3).

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması**I. Epitelyal Tümörler**

- Adenokarsinom
 - Lepidik adenokarsinom
 - Asiner adenokarsinom
 - Papiller adenokarsinom
 - Mikropapiller adenokarsinom
 - Solid adenokarsinom
 - İnvaziv müsinöz adenokarsinom
 - Mikst invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom
 - Kolloid adenokarsinom
 - Fetal adenokarsinom
 - Enterik adenokarsinom
 - Minimal invaziv adenokarsinom
 - Nonmüsinöz
 - Müsinöz
 - Preinvaziv lezyonlar
 - Atipik adenomatöz hiperplazi
 - Adenokarsinoma in situ
 - Nonmüsinöz
 - Müsinöz
 - Skuamöz hücreli karsinom
 - Keratinize skuamöz hücreli karsinom
 - Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom
 - Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
 - Preinvaziv lezyonlar
 - Skuamöz hücreli karsinoma in situ
- Nöroendokrin tümörler
 - Küçük hücreli karsinom
 - Kombine küçük hücreli karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Karsinoid tümörler
 - Tipik karsinoid tümör
 - Atipik karsinoid tümör
 - Preinvaziv lezyon
 - Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
 - Büyük hücreli karsinom
 - Adenoskuamöz karsinom
 - Sarkomatoid karsinomlar
 - Pleomorfik karsinom
 - İğsi hücreli karsinom
 - Dev hücreli karsinom
 - Karsinosarkom
 - Pulmoner blastom
 - Diğer/Tanımlanmamış karsinomlar
 - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
 - NUT karsinom

- Tükrük bezi tipi tümörler
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Adenoid kistik karsinom
 - Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
 - Pleomorfik adenom
 - Papillom
 - Skuamöz hücreli papillom
 - Glandüler papillom
 - Mikst skuamöz ve glandüler papillom
 - Adenomlar
 - Alveoler adenom
 - Papiller adenom
 - Müsinöz kistadenom
 - Müköz gland adenomu

II. Mezenkimal tümörler

- Pulmoner hamartom
- Kondroma
- PEComatöz tümörler
 - Lenfanjioleiomyomatozis
 - PEComa, benign
 - Berrak hücreli tümör
 - PEComa, malign
- Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör
- Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
- İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- Epiteloid hemanjiomatozis
- Plöropulmoner blastom
- Sinovyal sarkom
- Pulmoner arterin intimal sarkomu
- Pulmoner miksoid sarkom(EWSR1-VREB translokasyonu)
- Miyoepitelyal tümörler
 - Miyoepitelyoma
 - Miyoepitelyal karsinoma

III. Lenfositik tümörler

- MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal-zon B hücreli
- Diffüz büyük hücreli lenfoma
- Lenfomatoid granülomatozis
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz
- Erdheim-Chester hastalığı

IV. Ektopik kökenli tümörler

- Germ hücreli tümör
 - Matür teratom
 - İmmatür teratom
- İntrapulmoner timoma
- Melanom
- Menenjiom, NOS

V. Metastatik tümörler

2.4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Adenokarsinom

Bütün akciğer kanserlerinin %30-50'sini oluşturur. Güncel serilerde en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Diğer tiplerle karşılaştırıldığında insidansı relatif olarak artmaktadır. Bu artışın 1960'lı yıllardan itibaren üretimi artan düşük katranlı sigaralardan kaynaklandığı öne sürülmektedir (37). Adenokarsinom(ADC) glandüler proliferasyon ve/veya müsin üretimi ile seyreden malign epitelyal bir tümördür. Adenokarsinomlar genellikle periferal yerleşimlidir. Ancak santral yerleşim gösterdiği de bildirilmiştir (Tüm adenokarsinomların %13'ü). Makroskopik olarak plevral çekinti, plevral buruşma ve plevrada gri renk sık görülür (38).

Günümüzde doku örnekleri sadece patolojik tanımlama için kullanılmamaktadır. Moleküler çalışmalar için de doku örnekleri saklanmakta ve bu çalışmaların sonucuna göre belirli bir hasta grubuna hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır (EGFR mutasyonları ve ALK translokasyonları) (36).

Histolojik tanı için; neoplastik gland formasyonu, pnömosit markır ekspresyonları (TTF-1 +/- napsin) veya intrasitoplazmik musin gereklidir. Glandüler proliferasyonun mimarisine göre asiner, papiller, mikropapiller, lepidik ve solid olarak alt tiplere ayrılmıştır. Pnömosit markır ekspresyonları ve müsin içerip içermemesi prognostik öneme sahiptir (36). Daha az görülen alt tipleri ise kribriform, kolloid, enterik ve fetal adenokarsinomlardır.

Adenokarsinom sınıflandırması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir önceki sınıflama ile karşılaştırıldığında en fazla değişen kanser türüdür. Bu farklardan en belirgin olanı, mikst tip adenokanser ve bronkoalveoler kanser tanımlamalarının artık kullanılmamasıdır. Lepidik terimi, intakt alveolar septalar boyunca non-invaziv büyümeyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Eski bronkoalveoler karsinom artık atipik adenomatoid hiperplazi (5 mm' den küçük preinvaziv lezyon), adenokarsinoma in situ (tümör hücrelerinin lepidik büyüme paterni göstererek çevre yapılara invazyon göstermemesi) ve minimal invaziv adenokarsinom (çoğunlukla lepidik büyüme paterni gösterir farklı olarak 5mm' den daha az invazyon mevcut) olarak sınıflandırılmaktadır (39).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Histolojik olarak keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprülerin gösterildiği malign epitelyal tümörlere skuamöz hücreli karsinom (SCC) denir (38). 1950’li yıllarda sigara içenlerde en sık görülen ve santral bronşlardan köken alan bir tümör olarak biliniyorken günümüzde tütün ürünlerin tüketiminin azalması ile birlikte ikinci en sık akciğer kanseri türüdür (40). Ayrıca periferik lezyon olarak da görülebilirler (41). 2015 yılında yayınlanan sınıflandırılmada keratinize, non-keratinize ve bazaloid tip olarak üç farklı alt gruba ayrılırlar (36). Kaviteye neden olan yoğun santral nekroz içerirler. Bronş duvarında lezyona neden olarak obstruktif pnömoni, distal pulmoner kollaps, atelektazi ve konsolidasyona neden olurlar. Periferik lezyonları da santral lezyonları taklit eder. Santral lezyonlar; mediasten, büyük damarlar ve perikard invazyonları, periferik olanlar ise göğüs duvarı gibi çevre dokulara invazyon yaparak ilerlerler (38).

Büyük Hücreli Karsinom

Büyük Hücreli Karsinom (LCC) son sınıflamada önemli değişikliklere uğramıştır. Eskiden KHAK, ADC ve SCC sitolojik ve karakteristik özelliklerini göstermeyen undiferansiye KHDAK şeklinde tanımlanırdı. Ancak halen bu tipe özgü bir histolojik tanımlama bulunmazken bazı LCC vakalarında immunhistokimyasal Napsin-A pozitifliği, moleküler testlerde EGFR mutasyonları ve elektron mikroskopisi ile clara hücre diferansiyasyonu gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde zayıf diferansiye olmuş ADC olarak tanımlanır (38). Genellikle belirgin nekroz içeren büyük periferik kitle ile prezente olur. Yeni sınıflandırma ile birlikte sıklığı %1’e kadar azalmıştır (42).

2.4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %15’ini oluştururlar. Lenf nodu ve diğer organlara kolaylıkla metastaz yaparlar ve çok hızlı büyürler. Bu nedenle oldukça sınırlı sayıda hasta cerrahiye aday olur. Hastaların %90’ından fazlası sigara içicisidir ve içilen sigara miktarı ve süresi arttıkça risk artar (43). Cerrahi tedavinin mümkün olduğu lokalize evrede nadiren tanı alırlar. Genellikle tanı anında uzak metastazları vardır. Bu nedenle klasik TNM evreleme sistemi kullanılmaz. Sınırlı ve yaygın

hastalık olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sınırlı hastalık tek bir hemitoraks tutulumu ve/veya aynı tarafta mediastinal ya da hiler lenf nodlarının tutulumu olarak tanımlanırken, bunun dışındaki hepsi yaygın hastalık olarak tanımlanır (44). Küçük hücreli akciğer kanseri kemoterapiye oldukça duyarlıdır. Sınırlı hastalıkta ve uygun hastalarda cerrahi ve radyoterapi verilirken, yaygın hastalıkta tedavi kemoterapidir (45).

2.5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme

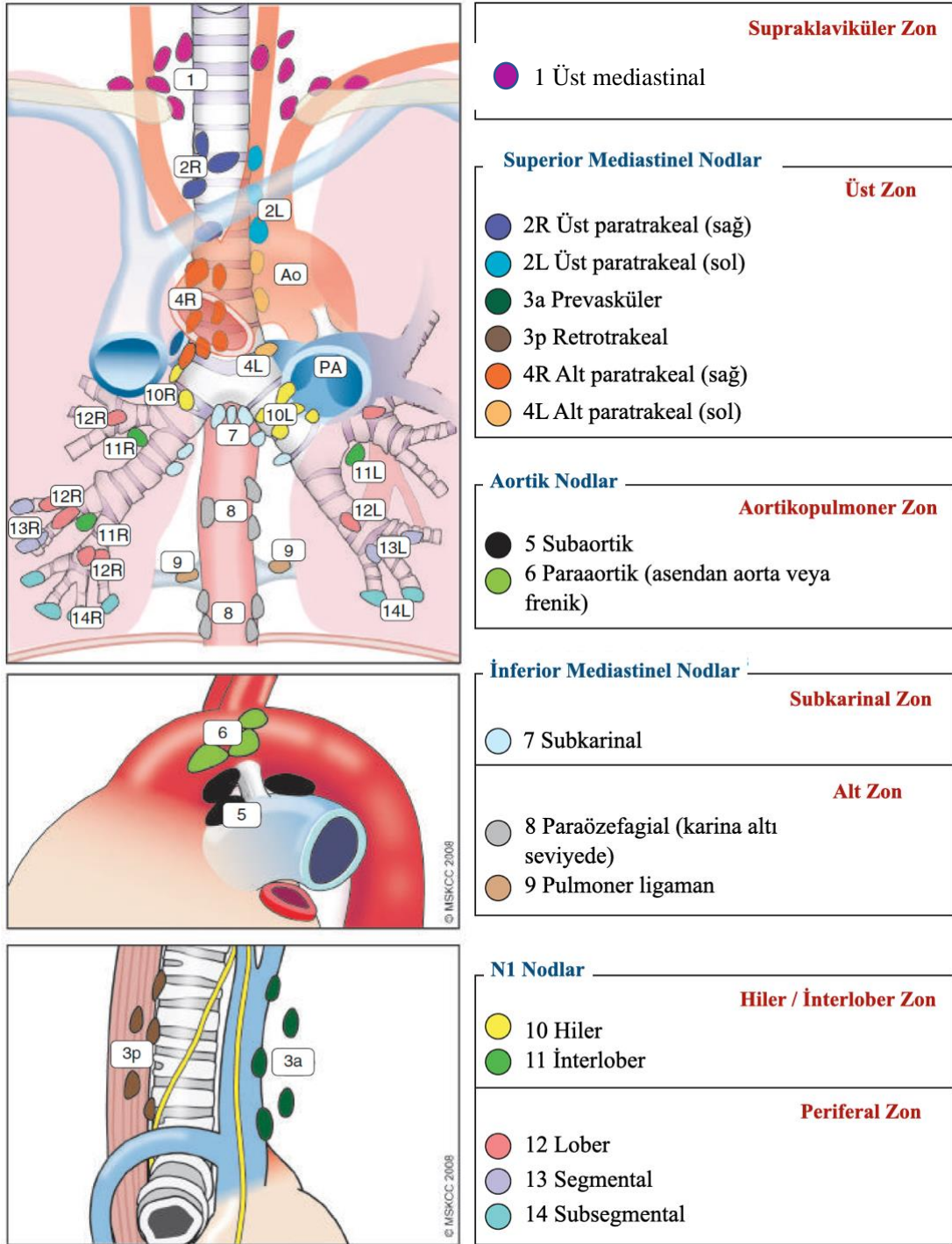
Tümörün anatomik özellikleri ve benzer sağkalımlarına bakılarak evresinin tanımlanması, klinisyenler için tedavi belirlemedeki en önemli basamaktır. Tedavi planı, prognoz ve klinik araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılması gibi terapötik işlemlerin kolaylıkla anlaşılabilmesini sağlar. Klinisyenler en iyi tedavi planı için hastalığın klinik evresini en doğru bir biçimde hesaplayabilmelidir (4).

Akciğer kanseri evrelemede primer tümörün boyutu ve komşu yapılarla ilişkisi (T), bölgesel lenf nodlarının tutulum durumu (N) ve metastaz varlığı (M) kullanılmaktadır. Günümüzde en günceli Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından 16 ülke, 35 merkez, 94.708 hastayı kapsayan 2016 yılında geliştirilen sekizinci TNM evrelemesi kullanılmaktadır. 8. TNM evrelemesi Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (46).

Tümör boyutu T faktörünün esas belirleyicisidir. Komşu organ invazyonları ve ek tümöral nodül varlığı gibi özellikler de belirleyicidir. N faktörü ise bölgesel lenf nodu tutulumunu gösterir. IASLC tarafından kullanılan Mountain-Dresler lenf nodu haritası Şekil 2.3.'te sunulmaktadır (47). M faktörü ise metastazları belirlemektedir.

Tablo 2.2. Önerilen T, N ve M tanımlamaları

T: Primer tümör	
Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği, Malign hücrelerin balgam ya da bronşial lavajda gösterildiği, ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Akciğer veya visseral plevra ile çevrili, ≤ 3 cm tümör T1a(mi) Minimal invaziv adenokarsinom T1a Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm T1b Tümörün en geniş çapı >1 cm ≤ 2 cm T1c Tümörün en geniş çapı >2 cm ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm ≤ 5 cm veya; <ul style="list-style-type: none"> • Ana bronş tutulumu (Karina tutulumu yok) • Visseral plevra tutulumu • Hiler bölgeye uzanım gösteren atelektazi veya post-obstrüktif pnömoni (akciğer bir bölgesini veya tamamını kaplayabilir.) T2a Tümörün en geniş çapı >3 cm ≤ 4 cm T2b Tümörün en geniş çapı >4 cm ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı >5 cm ≤ 7 cm veya; <ul style="list-style-type: none"> • Primer tümör ile aynı lobta nodül(ler) olması • Aşağıdaki yapıların direkt invazyonu <ul style="list-style-type: none"> ○ Göğüs duvarı (Parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil) tutulumu ○ Frenik sinir ○ Parietal perikard
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya; <ul style="list-style-type: none"> • İpsilateral farklı lobta nodül(ler) olması • Aşağıdaki yapıların direkt invazyonu <ul style="list-style-type: none"> ○ Diyafram, mediasten, kalp, major damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina
N: Bölgesel lenf nodu tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial, hiler ve/veya intrapulmoner lenf nodlarında metastatik tutulum
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastatik tutulum
N3	Mediastinal ve/veya hiler lenf nodlarının kontralateral tutulumu Skalen veya supraklaviküler lenf nodlarının tutulumu
M: Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a Karşı akciğerde metastatik nodüller Plevral, perikardiyal metastatik nodüller Plevral, perikardiyal malign efüzyon M1b Tek ekstratorasik metastaz M1c Multipl ekstratorasik metastaz



Şekil 2.3. IASCLC tarafından kullanılan Mountain-Dresler lenf nodu haritası (47).

2.5.1. TNM Sistemine Göre Evrelendirme

T, N ve M faktörlerinden elde edilen veriler birleştirilerek hastalığın evresi katagorize edilmektedir. Evrelerin tayini için kullanılan en güncel yaklaşım Tablo 2.3.'te gösterilmiştir (46).

Tablo 2.3. T, N ve M faktörlerine göre evrelerin tayini

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

2.6. Akciğer Kanseri Tanı

Akciğer kanseri erken evrede özellikle periferik lezyonlarda asemptomatiktir. Genellikle başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında tesadüfen saptanır. Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yöntemlerinin seçimi primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir (48). Akciğer kanserinde hastaların çoğu tanı anında ileri evrededir. Bunun nedeni lokal olarak ilerlemedikçe veya metastaz yapmadıkça semptom vermemesidir (49).

2.6.1. Semptom ve Bulgular

Yeni tanı alan akciğer kanserlerinin %90'ı semptomatiktir. Ve yeni tanı alan her 100 hastadan sadece 20'si cerrahiye aday hastalardır. Ve bu 20 hastanın sadece 5-10'u 5 yıl yaşayabilmektedir. Yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının %85-90'ı beş yıl içerisinde kaybedilmektedir (50).

Primer Tümöre Bağlı Semptom ve Bulgular

Öksürük; Akciğer kanserinde en sık görülen semptomdur. Vakaların %50-75'inde mevcuttur. Santral hava yollarını tutması nedeni ile en sık skuamöz hücreli karsinomda görülür (51). Yeni başlayan bir öksürük veya sigara içen bir hastada öksürük tarzının değişmesi akciğer kanseri belirtisi olabileceği akla getirilmelidir. Semptomlar prognoz hakkında önemli ipuçları verir. 3800 hastalık bir akciğer kanseri serisinde öksürük ile presente olan hastaların diğer semptomları olan hastalara göre daha iyi prognozu olduğu görülmüştür (52).

Hemoptizi; pulmoner veya bronşial hemoraji sonucunda balgamda kan görülmesi olarak tanımlanır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarının %23'ünde görüldüğü bildirilmiştir. Mukozal invazyon, vasküler invazyon veya tümörün kendisinden meydana geldiği düşünülmektedir. Akciğer kanserine bağlı hemoptiziler genellikle masif değildir (53).

Göğüs ağrısı; vakaların yaklaşık %20-40'ında görülür. Ağrının karakteri oldukça değişkendir ve gençlerde ileri yaş hastalara nazaran daha sık görülür. Ağrı tipik olarak primer tümör ile aynı taraftadır. Mediastinal yapıların, plevranın ve göğüs duvarının invazyonu ile yaşam kalitesini etkileyen sürekli ağrılar olabilir(51, 54).

Dispne; akciğer kanseri hastalarının tanı anında %25-40'ında görülen yaygın bir semptomdur. Hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni ve atelektaziler, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, tümöre bağlı pnömotoraks, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyona bağlı meydana gelirler. Fizik muayenede parsiyel büyük hava yolu tıkanıklığına bağlı wheezing, tam tıkanıklığa bağlı stridor duyulabilir. Tümörün frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizi gelişmesi halinde de dispne görülebilir (51, 54).

Tümörün İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Ses kısıklığı; Akciğer ve larenks kanseri ses kısıklığına sebep olabilir. Arkus aortanın altından larenkse dönen rekürren larengeal sinir'in seyri boyunca invazyonu bu klinik tabloya neden olur. Bütün vokal kord paralizileri ele alındığında vakaların %40.2'si geçirilmiş cerrahiye bağlı iken %29.9'u neoplastik sebeplere bağlıdır (55)

Superior Sulkus (Pancoast) Tümörleri; apikal yerleşimli bu tümörler brakial pleksusa yakın olmalarından dolayı invazyonu durumunda omuz ağrısı üst

ekstremitelerde kas atrofi, ciltte sıcaklık değişikliklerine neden olabilir. Non-spesifik bu semptomlar hastaların başka bölümlerde zaman kaybederek, akciğer kanserinin geç farkedilmesine neden olur (50).

Süperior Vena Kava Obstrüksiyonu; yüzde ve boyunda ödem, üst ekstremiteler ve göğüs duvarının üst kısımlarında dilate venöz yapılar ile karakterizedir. Öksürük, ağrı ve disfaji nadir de olsa görülen semptomlardır. Tüm vena kava süperior obstrüksiyonlarının %46-75'inin nedeni akciğer kanseridir. Akciğer kanserleri içerisinde en sık vena kava süperior sendromuna neden olan ise küçük hücreli akciğer kanseridir. Primer tümörün direkt invazyonu ile olabileceği gibi sağ paratrakeal lenf nodunun büyümesi ile de görülebilir. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ile obstrüksiyon derecesi ve kollateral oluşumu görülebilir (50, 56).

Ayrıca ek olarak; Stellat ganglion ve sempatik zincirin tutulumu ile Horner Sendromu, göğüs duvarı ve plevra invazyonları, kalp ve perikard invazyonu, özefagus invazyonu da görülebilir.

Tümörün Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Karaciğer; Adrenal Bezler ve İntra-abdominal Lenf Nodları Metastazları; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde rezektabl vakaların %3'ünde karaciğer metastazı gösterilmiştir (57). Otopsi serilerinde ise akciğer kanseri hastalarının %50'sinden fazlasında karaciğer metastazı saptanmıştır. Karaciğer metastazları siktir fakat karaciğer fonksiyon testleri çok büyük tutulumların dışında normaldir. Asemptomatik metastazlar genellikle enzim bozuklukları, Bilgisayarlı Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografisi ile tanı alır. Adrenal bezlerin ve paraaortik lenf nodlarının tutulumu en çok küçük hücreli akciğer kanserinde görülür ve adrenal yetmezlik genellikle görülmez (50).

Kemik metastazları; genellikle ağrılıdır. Sırt, göğüs ve ekstremiteler ağrısı ile başlar. Serum alkalen fosfataz düzeyleri yükselmiştir. Yaygın metastazlarda serum kalsiyum düzeyi de yükselmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sinde kemik metastazları mevcuttur (58). Küçük hücreli akciğer kanserlerinde ise hastaların %30-40'ında mevcuttur (59).

Beyin ve medulla spinalis; tanı esnasında hastaların %10'unda beyin metastazı vardır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden en sık beyin metastazı yapan adenokanserdir. Primer tümörün boyutu arttıkça ve lenf nodu tutulumu mevcutsa

beyin metastazı riski artmaktadır (60). Nörolojik semptomlar ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Semptomatik beyin metastazlarının %70'inden akciğer kanseri sorumludur (50).

Paraneoplastik Sendromlar

Primer tümörün kendisinin, invazyonlarının veya metastazlarının oluşturmadığı bunlardan bağımsız olarak ortaya çıkan klinik sendromlardır. Tümörden salgılanan biyoaktif maddeler veya otoimmün mekanizmalar ile olabileceği düşünülmektedir. Oto-immün mekanizmaları kullanarak paraneoplastik sendroma en sık yol açan tümör küçük hücreli akciğer kanseridir (50).

Hiperkalsemi; en sık kemik metastazlarında, daha nadiren de parathormon ilişkili peptid salınımlarında ortaya çıkar. 1149 akciğer kanseri hastasının katıldığı bir çalışmada; hastaların %6'sında hiperkalsemi saptanmış. Ve bu hastaların yaklaşık yarısının histolojik tipinin skuamöz hücreli karsinom olduğu tespit edilmiştir. Hiperkalsemisi olan akciğer kanseri hastalarının çoğunluğu, ileri evrede ve sağkalımların birkaç ay ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (61).

Uygunsuz ADH Sendromu; Antidiüretik hormon(ADH) hipotalamusta üretilen ve hipofizden salınan bir hormondur. Hiponatremi sebebidir. Konfüzyondan komaya kadar giden bir klinik tablo oluşturur. Malign sebeplere dayalı uygunsuz ADH sendromlarının %75'ine küçük hücreli akciğer kanseri neden olur. Küçük hücreli akciğer kanserlerinin ise %10'unda uygunsuz ADH sendromu görülür. Genellikle primer tümörün tedavisinden sonra gerilerler (50, 62, 63).

Nörolojik sendromlar; En sık neden küçük hücreli akciğer kanseridir. Bunlar arasında Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropatiler, kortikal serebellar dejenerasyon, serebellar ataksiler, limbik ensefalitler gibi birçok sendrom bulunur (64).

Ayrıca; primer tümörden salgılanan Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) akciğer kanserinde en fazla üretilen hormondur ve Cushing sendromuna nadir de olsa yol açabilir. Ayrıca trombositoz, lökositoz ve anemi gibi hematolojik sendromlar da görülebilir (50).

2.6.2. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

Direkt Grafi; ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ilk yapılan radyolojik incelemedir. Ancak direk grafi nodülün veya kitlenin morfolojik özelliklerini göstermede faydalı değildirler. Ayrıca 2 cm'den daha küçük lezyonların akciğer grafisinde fark edilmesi zordur (65).

Bilgisayarlı Tomografi; direkt grafi ile görülemeyen daha küçük lezyonların görülmesini sağlar. Tüm dünyada tarama ve takipte en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tarama serilerine bakıldığında direkt grafi ile yapılanlardan 3 kat daha fazla akciğer kanseri yakalamakta ve 10 kat daha fazla rezeksiyon şansı vermektedir. Tümörün morfolojik ve radyolojik özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlar. Masif bir lenfadenopati ve direkt mediastinal invazyon küçük hücreli akciğer kanserinde sıkça görülen radyolojik tablodur. Hastaların kliniği ile birleştirildiğinde, örneğin bu duruma paraneoplastik bir sendrom eşlik ettiğinde küçük hücreli akciğer kanserinden şüphelenilmelidir(48, 66, 67).

Manyetik Rezonans Görüntüleme; superior sulkus tümörleri, göğüs duvarı invazyonu, mediasten invazyonu ve vertebra invazyonları olan gruba uygulanır. Rutinde kullanımı yoktur. Kontrast madde kullanımı ile birlikte kitle ile akciğer parankimi arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterebilmekte, mediasten ve kitlenin ilişkisini daha net ortaya koyabilmektedir (67, 68).

Pozitron Emisyon Tomografisi; tanıda, tedavi cevabının belirlenmesinde ve evrelemede kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. PET sırasında Fludeoxyglucose (18F) veya fluorodeoxyglucose adı verilen ve kısaca FDG diye tabir edilen glukozun radyoaktif hale getirilmiş bir şekli kullanılır. Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelere oranla daha hızlı olduğundan şeker kullanımı da daha fazladır. Bu da primer kanserin ve metastazlarının yerini saptamada önemlidir. Ancak beyin, kalp gibi diğer organlar veya enfeksiyon ve enflamatuvar olaylarda da aktif şeker kullanımının artmasına bağlı FDG tutulumlarının arttığı bilinmektedir. Bazı adenokarsinomlar, yoğun nekroz içeren tümörler, metastazlar ve nöroendokrin tümörlerde yalancı negatif sonuçlar vermektedir. Bakteriyel ve fungal pnömoni, apse, tüberküloz, organize pnömoni, ampiyem gibi enfeksiyonlarda ve granülamatöz hastalıklarda yalancı pozitif sonuçlar verebilir (69, 70).

Balgam Sitolojisi; hastadan en kolay elde edilebilen non-invaziv yöntemdir. Bronş lümenine dökülen hücrelerin incelenmesine dayanır. En az üç defa

tekrarlanmalıdır ve sabah ilk balgamdan gönderilmesi önerilir. Akciğer kanseri tanısında sensitivitesi %66, spesifitesi %99'dur. Bu oran primer tümörün lokalizasyonuna göre de farklılık gösterir. Santral lezyonların sensitivitesi %88' dir (71).

Laboratuar Testleri; özellikle ileri evredeki akciğer kanseri hastalarında ipucu verebilir. Yaygın karaciğer metastazlarında, serumda karaciğer enzimleri artmıştır. Osteoblastik kemik metastazlarında serum alkalen fosfataz artarken, osteolitik kemik metastazlarında serum kalsiyum değerleri artmıştır. Anemi, lökositoz ve eozinofili tam kan sayımında sıklıkla farkedilen değişikliklerdir. Laboratuar testleri non-spesifiktir. Akciğer kanserine özgü bir laboratuar testi henüz bulunamamıştır (72, 73).

Tümör Belirteçleri; primer tümörün kendisi tarafından veya tümörün oluşumu ve gelişimi nedeniyle organizma yanıtı olarak başka dokularda üretilen maddelerdir. Kan ve plevral sıvı, bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, balgam gibi vucut sıvılarında tespit edilebilir. Tümör belirteçlerinin bulunması akciğer kanserini erken evrede yakalamak anlamında önemlidir. Bunlardan en önemlileri Karsino-Embriyogenik Antijen (CEA), Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Skuamöz Hücreli Karsinom Antijeni (SCCA) ve sitokeratin fragmanı (CYFRA 21-1)'dir. Tek başına kullanımları önerilmemektedir, ancak birlikte kullanımlarında bile yüksek sensitivite ve spesifite sağlayamadıklarından klinikte kullanımları rutin değildir (74).

2.6.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi; tümörün tanısı, lokalizasyonu, histolojik tipinin belirlenmesi için örneklenmesi, evrelendirilmesi ve endobronşial işlemler ile tedavisi gibi birçok alanda kullanılabilir. Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşittir. Tümörün lokalizasyonuna göre hangisinin kullanılacağına karar verilir. Santral lezyonlarda rijid bronkoskop kullanılırken periferik lezyonlarda fiberoptik bronkoskop kullanılır (73). Günümüzde uygulama zorluğu ve sadece santral lezyonları değerlendirebilmesi nedeniyle rijid bronkoskop yerini fiberoptik bronkoskop'a bırakmıştır. Bronkoskopik işlem sırasında bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşial iğne aspirasyonu ve transbronşial akciğer biyopsisi yapılabilir. Santral ve endobronşial lezyonlarda tanı şansı; %85-90'dır (48).

Endobronşial Ultrasonografik Endoskopisi Eşliğinde Transbronşial İğne Aspirasyon Biyopsisi (EBUS-TBNA); özellikle mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi, eş zamanlı örnekleme yapılabilmesi, periferik lezyonların ultrason eşliğinde lokalizasyonunun belirlenmesi ile son zamanlarda sıklıkla başvuru alan, konvansiyonel bronkoskopiye üstün bir tanı yöntemidir (73). EBUS-TBNA'nın mediastinal evrelemedeki sensitivitesi %90'dır, ancak yalancı negatiflik oranı da oldukça yüksektir (%24) (75).

Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İğne Aspirasyonu(EUS-NA); endoskopi sırasında özefagusun ultrason yardımıyla incelenmesi ile yapılır. İnférieur pulmoner ligaman, paraözefageal, subkarinal ve aortiko-pulmoner penceredeki lenf nodlarını örnekleme (5, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonları) için kullanılabilir. Çok az da olsa enfeksiyon ve kanama riski vardır. Deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (75).

Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİA); özellikle periferik lezyonların tanısında kullanılır. Fiberoptik bronkoskopi ile ulaşılamayan periferik lezyonlarda ilk uygulanacak tanısal yöntemlerdendir. İşlem esnasında aspirasyon biyopsisi yerine daha büyük tru-cut iğnelerinin kullanılması işlemin Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde yapılması tanı olasılığını artırır. Periferik malign lezyonlarda tanı oranı yüksek (%75-100) olmasına karşın, benign lezyonları saptamada başarı şansı (%25-90) düşüktür (48).

Mediastinoskopi; mediastinal lenf nodu örneklemede altın standarttır. Genel anestezi altında ve ameliyathanede yapılır. Suprasternal çentiğin üstünden yapılan bir kesi ile, mediastinoskop kullanarak trakea takip edilir. Bu yöntem ile pretrakeal, üst ve alt paratrakeal lenf nodlarından ve subkarinal lenf nodunun anteriorundan örnekler alınabilir. Morbidite (%2) ve mortalitesi (%0.08) oldukça düşüktür (76). Mediastinoskopinin yalancı negatifliği %10'un altındadır. Yalancı pozitifliği ise sıfırdır. Üst mediastinal lenf nodlarını örneklemede en iyi yöntemdir (77).

Anterior Mediastinotomi (Chamberlain prosedürü); yukarıda bahsedilen tanı yöntemleri arasında en invaziv olanıdır. Sternumun lateralinden ikinci interkostal aralıktan bir insizyon yapılır. Kostal kartilaj görüşü arttırmak için çıkarılabilir. Sık kullanılan bir yöntem olmadığından uygulanabilirliği ile ilgili veriler sınırlıdır.

Aortiko-pulmoner penceredeki lenf nodlarından ve mediastinal kitlelerden örnek almada daha başarılıdır (75).

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS); genel anestezi ve çift lümel entübasyonu takiben ipsilateral akciğerin kollapsı ile toraksın incelenmesini içerir. Lenf nodlarının mediastinal incelenmesi için iyi bir araçtır. Ayrıca primer tümörün görülmesi, mediastinal yapılar ile ilişkisi, olası başka nodullerin saptanması ve plevra metastazlarının görülmesine de olanak sağlar. Bütün lenf nodu istasyonlarına erişim olanağı sağlar (77). Mediasteninin tek tarafını inceleyebilir ve sol tarafta paratrakeal lenf nodlarının örneklenmesi zordur (75).

Torakotomi; Hastanın kliniği ve radyoloji bulguları akciğer kanserinden şüphelendiriyor ve tüm yapılan tetkiklerinde kesin tanı konulamamış ise tanı amacıyla veya hastada metastaz saptanmamış ve rezeksiyon düşünülüyorsa tedavi amacıyla torakotomi uygulanabilir. Tanı amacıyla çok çok nadiren yapılmaktadır. Daha az invaziv işlemlerin tekrarlandıktan sonra halen tanı konulamadıysa intraoperatif frozen ile birlikte yapılması düşünülebilir (73).

2.7. Akciğer Kanserinin Tedavisi

2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi

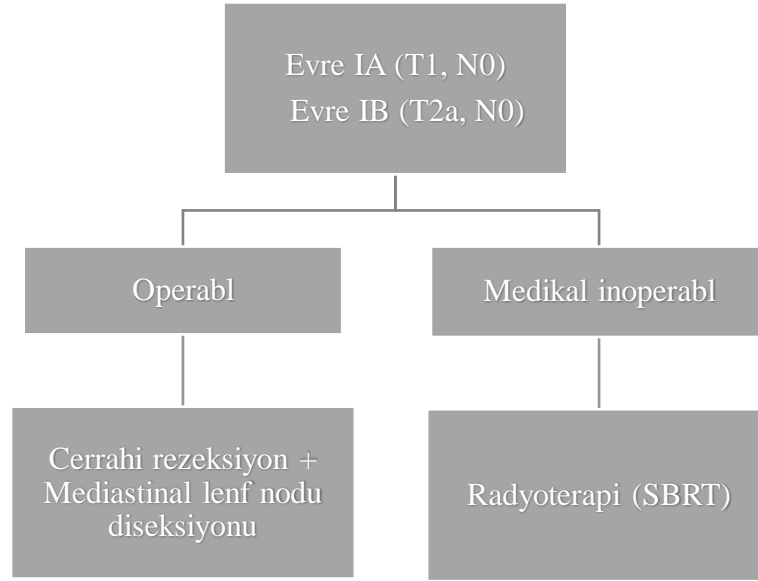
Evre IA KHDAK (T1 N0)

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde anatomik akciğer rezeksiyonları en önemli tedavi şeklidir. Sistemik lenf nodu örnekleme ve lenfadenektomi ile birlikte yapılan lobektomi en iyi kür şansı veren standart tedavidir. Evre IA'nın cerrahi tedavi sonrasında 5 yıllık sağkalımı %70-80'dir. Tedavisinde adjuvan kemoterapinin bir rolü yoktur (78). Genel durumu cerrahiye uygun olmayan hastalar ise radyoterapiye yönlendirilir (79).

Evre IB KHDAK (T2a N0)

Tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrasında 5 yıllık sağkalımları %50-65 arasındadır. Visseral plevra invazyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Plevra invazyonu olan hastaların sağkalımı %46 olarak gösterilmiştir. Gene plevra invazyonu olan evre IB'li hastalarda yüksek nüks oranları tespit edilmiştir.

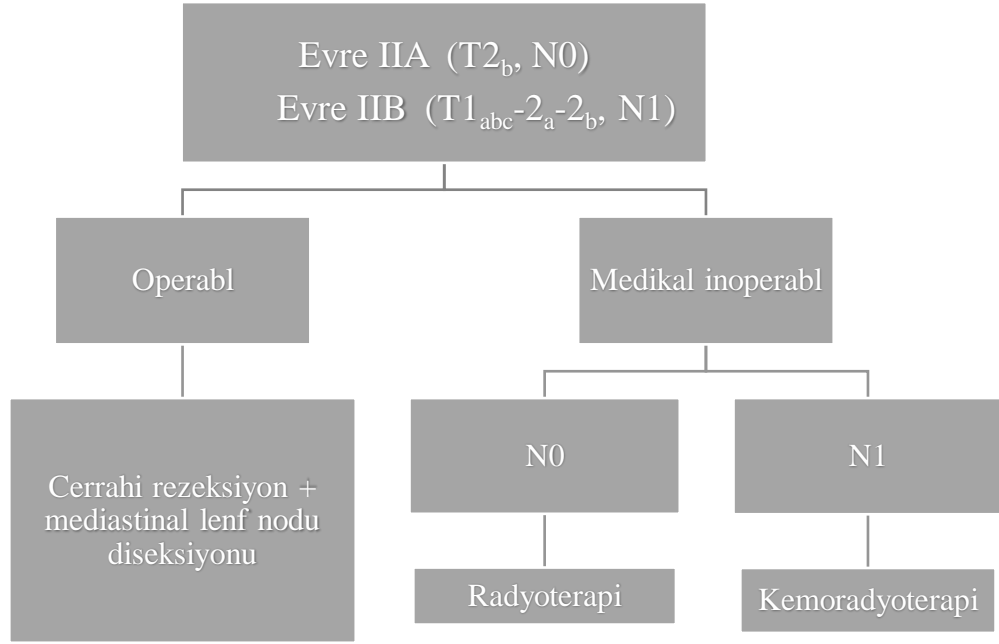
Adjuvan kemoterapi 4 cm'den büyük tümörlerde önerilmektedir (78). Evre I akciğer kanseri tedavi algoritması Şekil 2.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Evre I akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi

Evre II KHDAK (T2b N0, T3 N0, T1 N1, T2a-b N1)

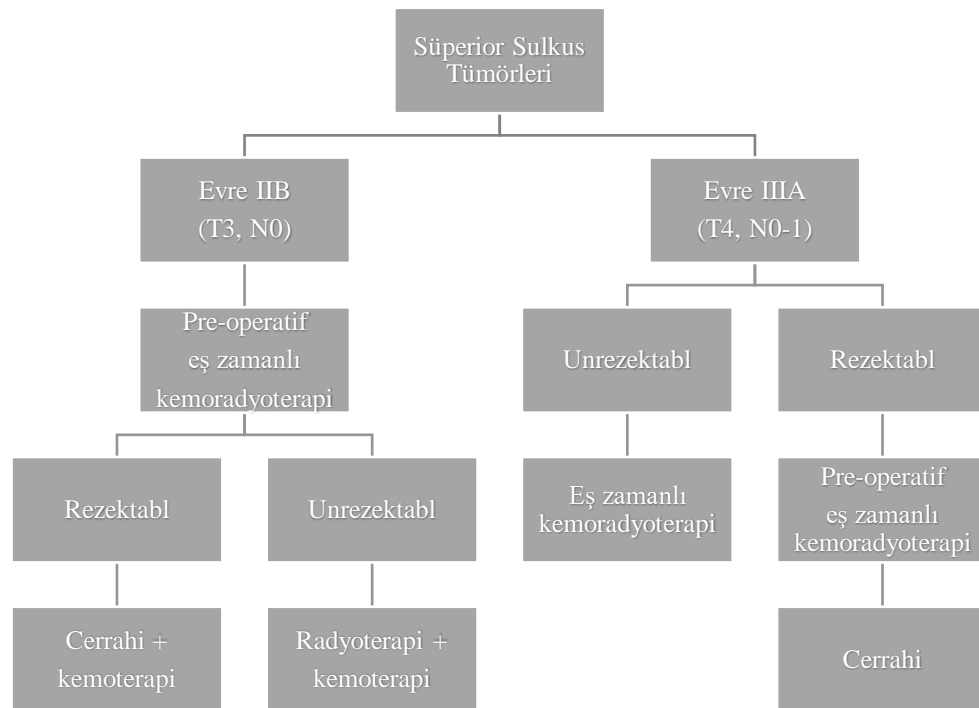
Tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrasında sağkalımları %40-60 arasındadır. Yeni sınıflama ile ikiye ayrılmıştır. Evre IIA'nın 5 yıllık sağkalımı %46 iken evre IIB'nin %36'dır. N1 lenf nodu tutulumlarının birden fazla olması ve mevcut N1'in lokalizasyonunun (lober 10,11 – ekstralober 12,13) sağkalımı etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Göğüs duvarı invazyonu olan (T3,N0) tümörlerde 5 yıllık sağkalım ortalama %42'dir. Göğüs duvarı invazyonu olan tümörlerde göğüs duvarının enblok rezeksiyonu ve patolojik olarak R0 rezeksiyon olarak çıkarılması sağkalımı etkileyen en önemli parametredir. R1 veya R2 rezeksiyonda adjuvan radyoterapi ile daha iyi sağkalım değerleri elde edilebilmektedir (78). Evre II akciğer kanserlerinin tedavi algoritması Şekil 2.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Evre II akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi

Süperior Sulcus Tümörlerinde Cerrahi

Göğüs duvarını ve torasik girişteki yapıları invaze eden apikal tümörlere pancoast tümörü denir. Sıklıkla brakial pleksus, subklaviyen damarlar ve vertebraya invazyonları vardır. PET-BT ve mediastinoskopiye içeren klinik evreleme yapılmalı ve N2, N3 saptanması durumunda cerrahiden uzak durulmalıdır. Günümüzde rezektabl vakalarda ameliyat öncesi verilecek eş zamanlı kemoradyoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon süperior sulcus tümörlerinde standart tedavi halini almıştır (78). Süperior Sulcus Tümörlerine ait tedavi algoritması Şekil 2.6'da verilmiştir.



Şekil 2.6. Süperior sulkus tümörlerinde tedavi algoritması

Evre IIIA (T3-4 N1, T1 N2, T2 N2)

Multimodal tedavi yaklaşımları önerilir. Hastaların kür şansı oldukça düşüktür (%25). Tedavi kombinasyonları; neo-adjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi veya definitif kemoradyoterapidir. Tek bir tedavi kombinasyonu yoktur.

Tümöre, hastanın fiziksel performansına, tümörün histolojik tipine ve lenf nodu invazyon sayısı ve büyüklüğüne göre tedavi kararı değişebilir. Büyük hücreli nöroendokrin tümörler ya da pleomorfik karsinomlar tanı anında uzak metastaz ihtimali yüksek olan agresif tümörlerdir. Klinik olarak metastaz saptanmasa dahi küçük hücreli akciğer kanseri gibi kabul edip sistemik tedavi verilmelidir, cerrahiden kaçınılmalıdır.

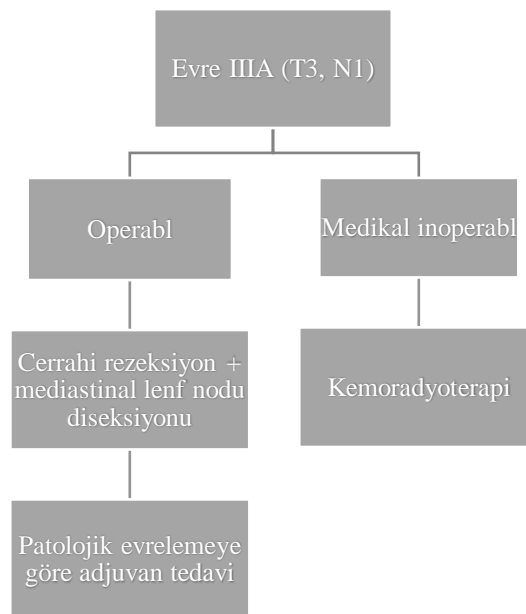
Mediastinal lenf nodlarının 2 ila 3 cm'den daha büyük olması *bulky* lenfadenopati olarak tanımlanır. *Bulky* mediastinal lenfadenopati olması inkomplet cerrahi rezeksiyon ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca multipl N2 hastalığın sağkalımı (%20.4), tek istasyon N2'ye oranla (%33.8) daha düşüktür.

Tutulan lenf nodunun anatomik lokasyonunun da prognoza etkisi vardır. Aorta-pulmoner pencere/paraaortik (5, 6) bölgedeki lenf nodları diğer N2'ler ile karşılaştırıldığında en iyi prognoza sahiptir (78).

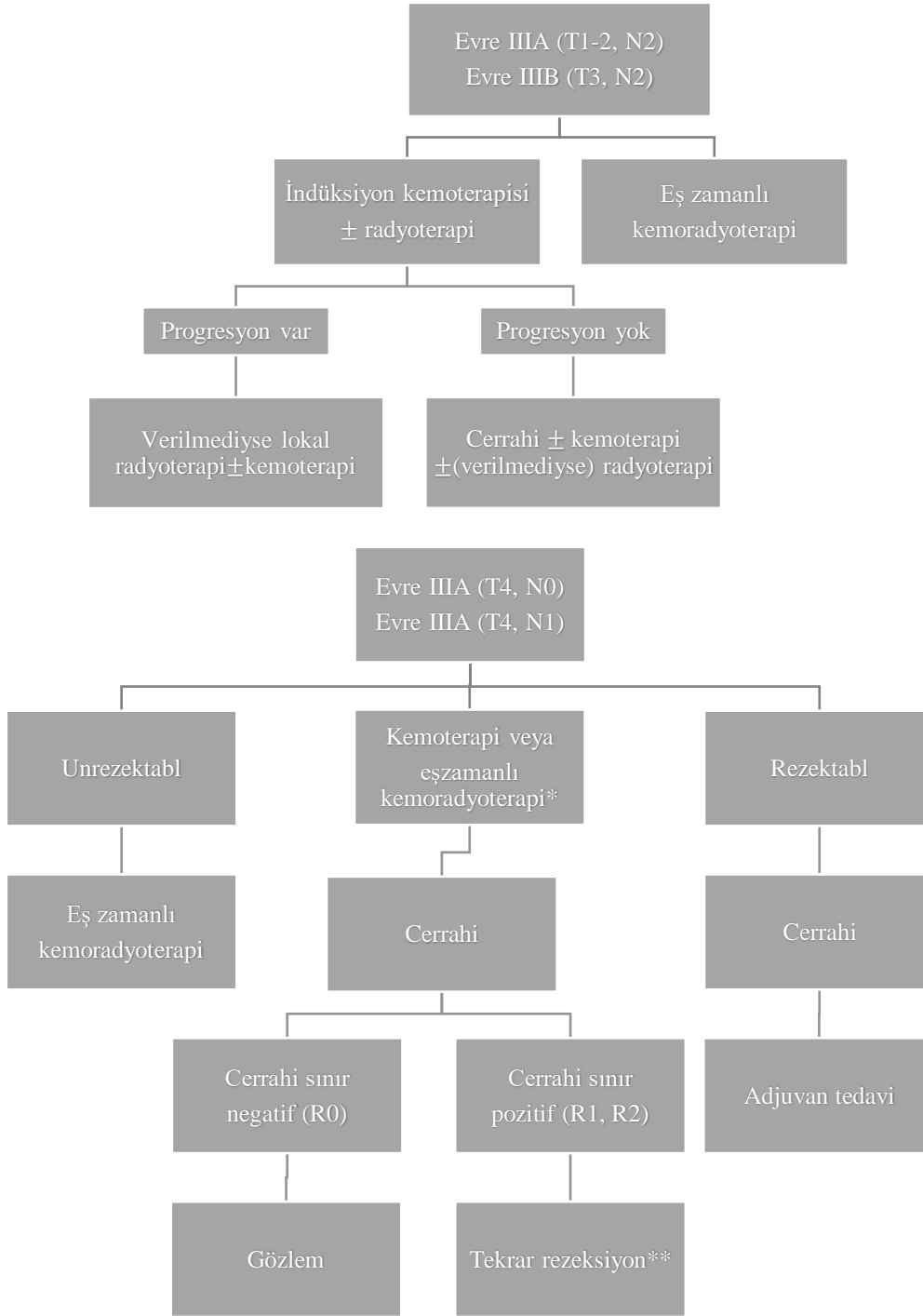
Bulky lenf nodu, multi-istasyon lenf nodu tutulumu ve kapsülün dışına nodal yayılım da mevcutsa bu hastalar için en iyi tedavi şekli kemoradyoterapidir. Evre IIIA hastalarının tek istasyon, bulky olmayan, kapsül dışına yayılımı olmayan alt grubuna ise cerrahi önerilir. Neo-adjuvan KT/KRT(kemoradyoterapi) veya adjuvan KT cerrahi tedaviye eklenmelidir. N2 tutulumunda neo-adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. T3N1 hastalıkta ise önce cerrahi rezeksiyon ardından KT rejimleri uygulanır.

Karina tutulumu olan uygun T4 hastalarda da cerrahi uygulanabilir. Karina tutulumu olan N1 hastalıkta sleeve rezeksiyonlar yapılabilir. Yüksek intraoperatif mortaliteye rağmen (%16) kemoradyoterapiden daha iyi sağkalım sonuçları mevcuttur (%40). Karina tutulumu olan N2 ve N3 ileri evre hastalıklarda ise cerrahi rezeksiyondan kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak Evre IIIA akciğer kanseri tedavisinde hasta varyasyonu ve hastalık çeşitliliği açısından heterojen bir gruptur. Özetle fizik performansı iyi olan ve R0 rezeksiyonun yapılabileceği uygun hastalarda cerrahi yapılabilir. T1-2, N2 hastalara neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılmalı iken T3-4 N1 hastalar cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapiye yönlendirilmelidir (78). Evre IIIA akciğer kanseri tedavi algoritması Şekil 2.7 ve Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7 Evre IIIA akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi



**Kemoterapi veya kemoradyoterapiye yanıt veren hastalarda cerrahi tedavi, yanıt vermeyenlerde yeniden değerlendirme*

***Re-rezeksiyon yapılamayan hastalarda öncesinde almadiysa radyoterapi alması*

Şekil 2.8 Evre IIIA, Evre IIIB akciğer kanseri tedavisinin şematik gösterilmesi

Evre IIIB (T1-2 N3, T3-4 N2) KHDAK Tedavisi

KHDAK hastalarının %10-15'ini oluşturlar. Genel olarak evre IIIB hastaları komplet cerrahi rezeksiyona uygun değildir, bu nedenle tedavisi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir. Tahmin edilen beş yıllık sağkalımları %3-7 arasındadır. Sınırlı sayıda ve uygun hastalara neoadjuvan KRT sonrasında cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Cerrahi uygulanan hastalarda beş yıllık sağkalımın daha iyi (%16.7) olduğu gösterilmiştir. Günümüzde T4 N2 ve N3 hastalıkta cerrahi önerilmemektedir.

Ayrıca KRT sonrasında çok iyi cevap veren hastalarda yeniden evreleme yapılmalı ve KRT cevabına göre *salvage* cerrahi uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda cerrahi rezeksiyon sonrası %68 hastada *downstaging* görülmüş (hastaların %90'ı KRT sonrası N0) ve bu grupta beş yıllık sağkalım %36 olarak tespit edilmiştir (78). Evre IIIB akciğer kanseri tedavi algoritması Şekil 2.8'de verilmiştir.

Evre IV KHDAK Tedavisi

Yeni tanı KHDAK hastalarının %40'ı kür şansı olmayan evre IV hastalıktır. Cerrahi girişim çok sınırlı bir gruba uygulanır. Genel olarak tedavi kemoterapidir. Endobronşial stent ve ablasyonlar, malign plevral efüzyonların tedavileri gibi palyatif işlemler uygulanır. Beş yıllık sağkalımları %5'in altındadır. Soliter metastaz olması halinde (beyin, adrenal bez.. vs) ve primer akciğer tümörünün de rezektabl olması durumunda, başka bir yerde de malign odak yoksa cerrahi uygulanabilir. Metastazektomi veya radyoterapi ile metastazın tedavisini takiben primer tümörün cerrahi olarak çıkarıldığı serilerde beş yıllık sağkalım daha yüksektir (%10-40) (78).

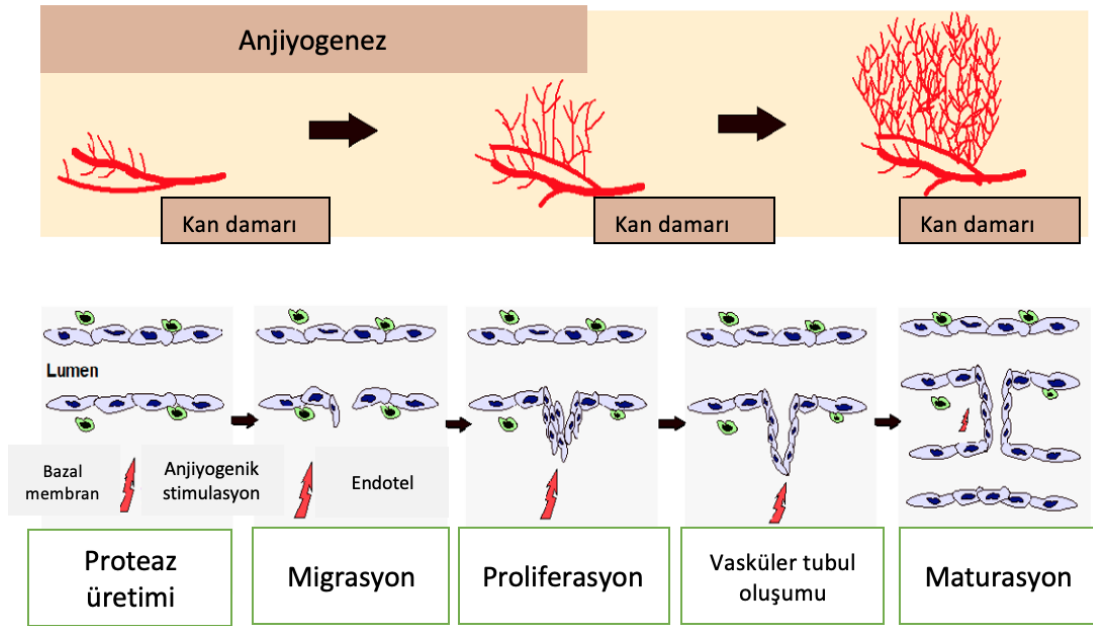
2.7.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi

Küçük hücreli akciğer kanseri genellikle tanı anında yaygın evrededir. Sınırlı evrede, lenf nodu tutulumu olmayan, mediastinal evrelemesi negatif olan hastaların cerrahi şansı vardır. Patolojik evreleme sonuçlarına göre ek kemoterapi ve veya radyoterapi tedavilerine eklenmelidir. Yaygın evredeki hastalarda ise tedavi çoğunlukla palyatiftir ve kemoterapi rejimlerini içerir (78).

2.8. Anjiyogenez

Endotelial progenitor hücrelerin embriyonik mezoderm içerisinde farklılaşmasına vaskülogenez denir. Primordial vasküler ağ bu şekilde gelişir. Anjiyogenez ise var olan damarlardan yeni kapiller damarların üretilmesi anlamına gelir (80). Anjiyogenez embriyonik gelişim süresince özellikle aktif rol üstlenirken; bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda da rol alır. Yara iyileşmesi, ovulasyon gibi fizyolojik olayların, bazı inflamatuvar hastalıkların (artrit, kronik inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis) anjiyogenez ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Ayrıca çeşitli kanserlerde, kanserlerin metastaz mekanizmalarında ve göz hastalıklarında (diyabetik retinopati, maküler dejenerasyon, proliferatif retinopati) anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. Yetersiz anjiyogenez ise uzamış yara iyileşmesine ve periferik damar hastalıklarına sebep olmaktadır (82).

İnsan vücudunda 60 trilyondan fazla endotel hücresi bulunur ve bu hücreler vücudumuzdaki en büyük ağı oluşturur (83). Yeni kan damarlarının üretimi, endotel hücrelerinin filizlenmesi yoluyla önceden var olan damarlardan elde edilir ve böylece vasküler ağacı genişletir. Anjiyogeneze yönelik adımlar arasında proteaz üretimi, endotel hücre göçü ve proliferasyonu, vasküler lümen oluşumu, yeni oluşan lümenlerin anastomozu, yeni bir bazal membranın sentezi ve perisitlerin-düz kas hücrelerinin dahil edilmesi yer alır (Şekil 2.9) (84). Endotel hücrelerinin anjiyogenik aktivasyonundan sonra, ekstrasellüler matriks (ECM) ve bazal membranı bozan proteolitik enzimler üretilir, endotel hücreleri çoğalır ve perivasküler alana göç ederek primer filizler oluşturulur. Daha sonra bu primer filizlerin tübül formasyonu, kılcak halkalarının oluşumuna yol açar, bunu yeni bir bazal membranın sentezi ve içinden kanın akabileceği lümen benzeri yapıları tamamlamak için kan damarı maturasyonu izler (Şekil 2.9) (85).



Şekil 2.9. Mevcut damarlardan yeni damar oluşumuna neden olan anjiyogenez ve mekanizmaları (84)

Kanser dışı sebeplerden dolayı hayatını kaybedenler üzerinde yapılan çalışmalarda in-situ tümörlerin uyku halinde olduğu gösterilmiştir. İnsan vücudunda tespit edilen bu in-situ tümörlerin endojen anjiyogenez inhibitörleri sayesinde; gerekli besin ve oksijeni tümör hücrelerine sağlamalarının engellendiği ve büyümelerinin kontrol altında kaldığı düşünülmektedir. Anjiyogenez inhibitörleri, anjiyogenik sinyalleri dengeleyerek tümörleri kontrol altında tutar, ve bu sinyalleri endotel hücresi üzerindeki bazı reseptörler ve kanda dolaşan solubl faktörler düzenler. Ayrıca hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyen integrin ve adhezyon molekülleri de bu sinyalleri düzenlemede rol oynar (86).

Anjiyogenik aktivite, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Her biri hücre içi sinyal yollarına bağlı olan ve öncelikli olarak endotel hücrelerinde bulunan tirozin kinaz transmembran reseptörüne bağlanır. Anjiyogenez inhibitörleri ise belirli dokularla ilişkilidir veya kanda dolaşırlar. Bulunan ilk inhibitör olan interferon- α 1980 yılında bildirilmiş ve o zamandan beri ek endojen inhibitörler tanımlanmıştır (87). Bunlar trombospondin, tumstatin, endostatin ve anjiostatin gibi anti-anjiyogenik moleküllerdir. Anjiyogenez; anjiyogenik faktörler ile

endojen anjiyogenez inhibitörleri arasındaki denge ile kontrol edilir. (86). Anjiyogenik faktörler ile endojen anjiyogenez inhibitörleri Tablo 2.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Anjiyogenik faktörler ve Endojen anjiyogenez inhibitörleri

Anjiyogenik Faktörler	Endojen anjiyogenez inhibitörleri
VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)	Trombospondin-1
FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü)	Endostatin
PDGF (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)	Anjiostatin
TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α)	Vazostatin
EGF (Epidermal Büyüme Faktörü)	VEGF İnhibitörü
TGF- α - β (Transforme Edici Büyüme Faktörü α - β)	İnterferon- α - β
HGF (Hepatosit Büyüme Faktör)	Antitrombin-3 fragmanı
Anjiyogenin	Tumstatin

Özellikle tümör progresyonunda kullanılan anjiyogenik '*switch*' (değişim) bu dengenin anjiyogenik faktörler tarafına kayması demektir. Ve bu değişim uyku fazında avasküler bir tümörden malign tümör progresyonuna ilerlemesine neden olur (88). Hipoksi; anjiyogenik değişimi sağlayan en güçlü uyarandır. Hipoksi ile birlikte ayrıca; tümör hücrelerinin genetik değişikliğe sebep olarak artmış proliferasyonu ve tümör ilişkili inflamasyon ile immun hücrelerin toplanması da anjiyogenik *switch* nedenidir (89).

2.8.1. Anjiyogenez Modelleri

Dokular ile kan arasındaki gaz değişimi ince duvarlı olan kapillerde meydana gelir. Bu şekilde oksijen dokulara bırakılırken karbondioksit ve diğer maddeler kapiller değişim neticesinde taşınırlar. İmmun hücrelerin dokuya geçişi post-kapiller venüllerde meydana gelir. Kapiller duvar, endotel hücreleri tarafından oluşturulur ve bu endotel hücreleri bazal membran ve perisitler tarafından sarılır. Tümör büyümesi ve metastazında önemli rol oynayan anjiyogenez tipik olarak kapiller duvardan başlar (89).

Yeni damarların oluşumu farklı hücreler mekanizmaları ile meydana gelir. Bunlardan ilki mevcut olan damarlardan yeni damar filizlenmesi olarak bilinen '*sprouting*' anjiyogenezdir. Burada bir endotel hücre çeşitli yollardan uyarılarak uç hücre olarak seçilir. Uç hücre kemotaktik uyarılar ile ilerleyerek sap hücreleri tarafından takip edilir. Daha sonrasında ise mevcut damarın lümeni ile oluşan filiz

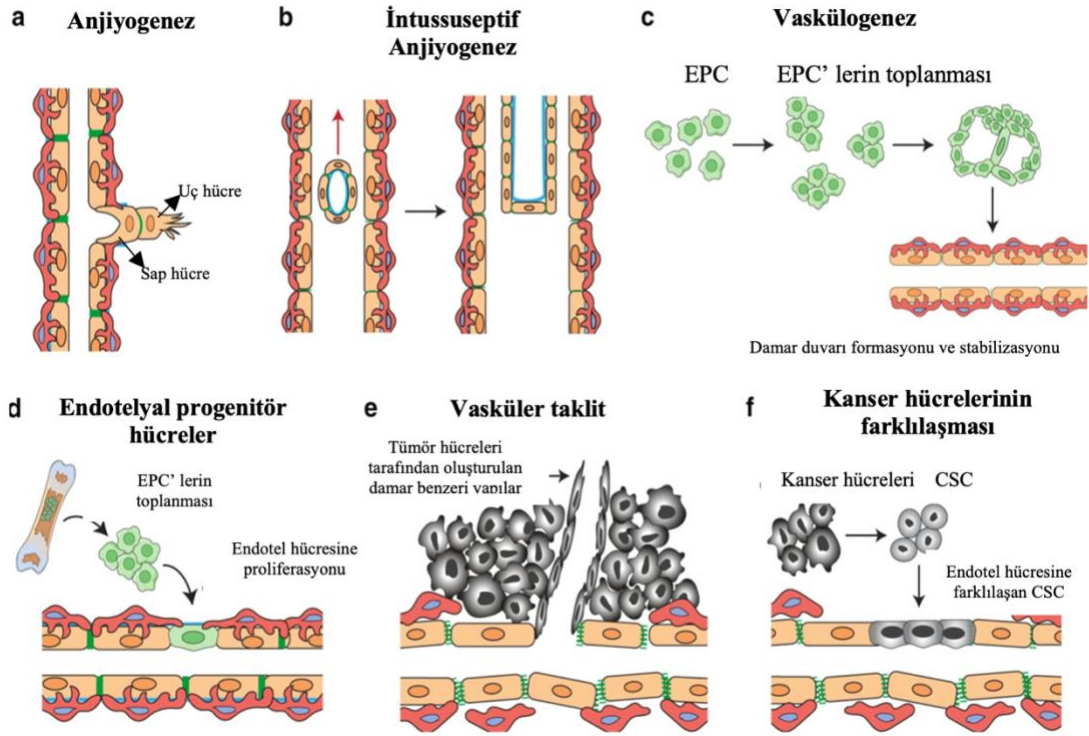
lümen formasyonu oluşturur. Gelişen filiz başka damarlar ile anastomoz yaparak vasküler ağacı genişletir (Şekil 2.10 a) (89).

Bir diğer anjiyogenez yolağı olan intussuseptif anjiyogenez ise ilk defa akciğer kapillerlerinde bulunmuştur (90). Burada ise mevcut damarın lümeni içerisinde yeni damarın lümeninin gelişmesi ve sonrasında ilerleyerek mevcut damarın ikiye bölünmesini içerir. Moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır, fakat VEGF, PDGF ve eritropoetin tarafından uyarıldığı düşünülmektedir. Tümörün içindeki mikrovasküler yapıların sayısı ve karmaşıklığı bu şekilde meydana gelmektedir (Şekil 2.10 b) (89).

Embriyodaki damar gelişimi endotelial progenitör hücreler tarafından uyarılır ve bu olaya vaskülogenez adı verilir. Genellikle embriyonik hayatta meydana gelen vaskülogenezin erişkinlerde de iskemi sonrasında kapiller gelişim ve tümör gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (91). Tümörlerdeki vaskülogenez, endotelial progenitör hücrelerin veya kemik iliğı kaynaklı hematopoetik hücrelerin toplanmasıyla gerçekleşir ve bu da tümör büyümesini desteklemek için yeni damarların oluşması ile sonuçlanır (Şekil 2.10 c) (92, 93). Endotelial progenitör hücreler, erişkindeki unipotent kök hücrelerdir ve endotel tamiri, profilerasyonu ve vaskülogenezden sorumludur (94). Bu şekilde yeni damar oluşumu yolağına da 'vaskülogenez ve endotelial progenitör hücrelerin toplanması' adı verilir (Şekil 2.10 d) (89).

Agresif olarak büyüyen tümör hücreleri, 'vasküler taklit' olarak adlandırılan bir işlemle damar benzeri yapılar oluşturabilir. Endotel hücrelerinin katkısı olmadan oluşan bu yapılar, tümör hücrelerinin yeterli kan temini ve besin kaynağı sağlamak için alternatif bir kanalı temsil eder. Malign melanom, glioma, baş ve boyun kanseri, akciğer kanseri (95), kolorektal kanser ve prostat kanseri gibi birçok kanser türünde vasküler taklit gösterilmiştir. Vasküler taklit yoluyla oluşturulan yapılar, belirteç olarak CD31 ve Periodik Asit Schiff (PAS) kullanılarak IHC (İmmunhistokimya) ile tümör örneklerinde tanımlanmıştır (Şekil 2.10 e) (96).

Kanser kök hücrelerinin (CSC) endotelial hücrelere ve vasküler düz kas benzeri hücrelere farklılaşması, neovaskülerizasyona yol açtığı, çeşitli tümör tiplerinde bildirilmiştir (97). Tümördeki endotel hücreleri ile tümör hücrelerinin benzer mutasyonlara sahip olması aynı neoplastik süreçten geçtiğini desteklemesi yeni damar gelişiminin bir başka sürecidir (Bakınız Şekil 2.10 f) (98).

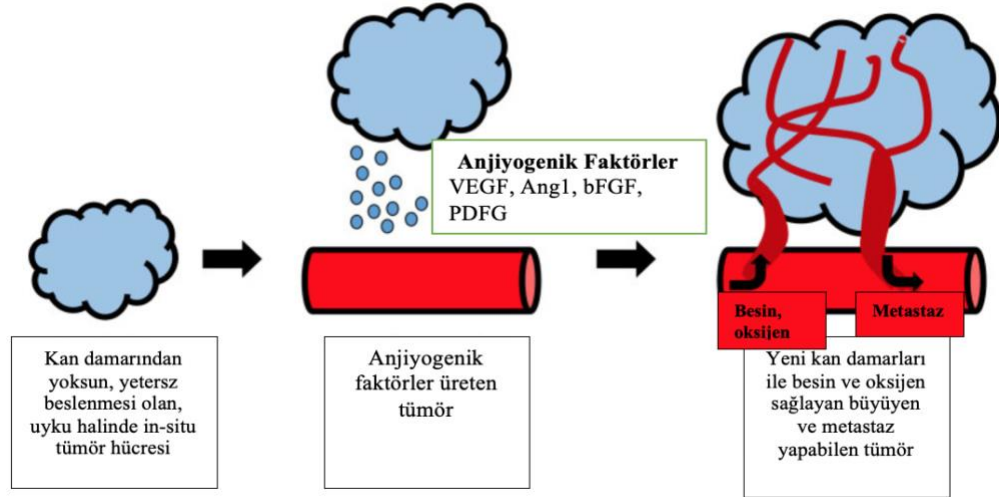


Şekil 2.10. Yeni damar oluşumundaki mekanizmalar

a. Filizlenen anjiyogenez. **b.** İntussuseptif anjiyogenez: Yeni damar formasyonu oluşturmak için mevcut damarın ikiye bölünmesi. **c.** Vaskülojeniz: Endotelial progenitor hücre ile prenatal neovaskülerizasyon. **d.** Endotelial progenitor hücre toplanması. **e.** Vasküler taklit: Tümör hücreleri tarafından oluşturulan damar benzeri yapılar. **f.** Kanser kök hücrelerinin(CSC) endotel hüresine farklılaşması (89).

2.8.2. Tümör Anjiyogenezi

Tümör hücre proliferasyonu ile birlikte anjiyogenez agresif bir tümör için gerekli iki parametredir. Tümörler, anjiyogenez yokluğunda sadece tümör hücre proliferasyonu ile ancak 1 mm³'e kadar ulaşabilirler. Bu boyuttaki bir tümör organizma için zararsız, in situ halde kalır. Daha fazla büyüebilmek için besine ve oksijene ve bu desteği sağlayabilecek yeni damarlara ihtiyaç duyar (87). Tümör büyümesinin anjiyogenez bağımlı olduğu ilk defa 1971 yılında Judah Folkman tarafından bulunmuştur (99). Tümör anjiyogenezinin şematik gösterimi Şekil 2.11'de verilmiştir.



Şekil 2.11. Tümör anjiogenezinin şematik gösterimi (100).

Tıpkı normal organlar gibi, tümörler de oksijen ve besin taleplerini karşılamak ve diğer metabolik işlevleri yerine getirmek için bir kaynak oluşturması gerekir. Bu öncelikle, mevcut olan bir vasküler ağdan yeni ağın geliştiği süreç olan anjiyogenez ile elde edilir. Hipoksi tümör anjiogenezinin anahtar molekülüdür (101). Hipoksik kanser hücreleri, komşu kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunan VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR2) bağlanan vasküler endotelial büyüme faktörü A'yı (VEGFA) salgılar (102). Tümör anjiyogenezi bu şekilde başlar. Solubl VEGFA miktarları arttıkça uç hücre olarak seçilen endotel hücrelerinin motilitesi artarak ekstraselüler matriksi (ECM) geçer ve VEGFA salgılayan tümör hücresine doğru filizlenmeye başlar. Epiteyal tümörlerin premalign evrelerinde (örneğin hiperplazi veya in-situ karsinom) tümör çevresindeki damardan zengin doku ile tümörü ayıran bir bazal lamina bulunur. Bu nedenle erken evredeki bu lezyonlar nadiren kan damarlarını infiltre ederler (103). Malign tümörlerde ise kanser hücreleri invazyon özelliklerini kullanarak stromal cevabı artırır ve anjiyogenez ile sonuçlanır (104). Bu nedenle bir tümörün benign evreden malign evreye geçişindeki en önemli değişiklik anjiyogenik "switch" dir (105).

2.8.3. Kanser Tedavisinde Kullanılan Anjiyogenez İnhibitörleri

Anjiyogenez inhibitörleri yeni damar oluşumunu engelleyerek tümörün büyümesini durdururlar. Ancak tamamen ortadan kaldıramazlar. Bu nedenle tek başına kullanılmamalıdır (106, 107). Konvansiyonel kemoterapiye ek olarak verilen anjiyogenez inhibitörleri ile daha optimal bir tedavi sağlanır (84).

Anjiyogenez inhibitörleri iki gruba ayrılırlar. Bunlar; tümör hücresine doğru büyüyen endotel hücresini direk inhibe edenler ve tümör hücresini veya komşuluğundaki stromal hücreleri hedef alan indirek inhibe edenlerdir (108).

Anjiyostatin, endostatin, arrestin, kanstatin, ve tumstatin gibi ekstraselüler matriksin proteolizi sonucunda salgılanan inhibitörler pro-anjiyogenik moleküllerin (VEGF, bFGF, IL-8 ve PDGF gibi) salınmasına cevap olarak ortaya çıkar. Bu şekilde anjiyogenezin durdurulmasına direk inhibisyon denir (109). Pro-anjiyogenik moleküllerin salınımını veya aktivasyonunu engelleyen moleküllere ise indirek anjiyogenez inhibitörleri adı verilir. FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı anjiyogenez inhibitörlerinden bazıları Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. FDA onaylı anjiyogenez inhibitörlerinden bazıları

Jenerik isim	FDA onaylı endikasyonu
Bevacizumab	Kolorektal, Küçük-Hücreli Dışı Akciğer ve Glioblastoma multiforme
Thalidomid	Myelom
Lenalidomid	Myelodisplastik sendrom
Sorafenib	Renal hücreli karsinom ve Hepatoselüler karsinom
Sunitinib	Renal hücreli karsinom, Gastro-intestinal sistem tümörleri
Temsirolimus, axitinib	Renal hücreli karsinom
Pazopanib	Renal hücreli karsinom, yumuşak doku sarkomları
Ramucirumab	Mide kanseri, Akciğer adenokanser

İnsanlarda ilk olarak kullanılan bevacizumab, VEGFA'ya karşı üretilmiş bir monoklonal antikordur. 2004 yılında metastatik kolorektal kanserlerde Amerikan FDA onayı ile kullanılmaya başlamıştır (110). Günümüze kadar geçen süre içerisinde birçok anti-anjiyogenik hedefler keşfedilmiştir. Bunlar fibroblast büyüme faktörü (FGF), matriks metalloproteinazlar (MMP), tümör ilişkili stromal hücreler ve adezyon

molekülleridir (108). Bu hedefler arasında en fazla çalışılan ve en önemli role sahip olan tirozin kinaz aktivitesi ile karakterize VEGF ve VEGF reseptörleridir (111).

Bevacizumab ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (non-skumöz), renal hücreli karsinom, over kanseri ve glioblastoma multiformede kullanılmaya başlanmıştır. İleri evre kanserlerdeki bevacizumab kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (112). Yakın zamanda yapılan bir faz 3 çalışmada plevral mezotelyomada standart tedaviye eklenen bevacizumabın sağkalımı arttırdığı yönündedir (113).

2.8.4. Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan Anjiyogenez İnhibitörleri

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin sistemik tedavisi geçtiğimiz on yıl içerisinde önemli değişikliklere uğradı. Evre IV hastalıkta birinci basamak tedavi düzenlenmesi için bazı moleküler testlerin (EGFR, ALK, ROS1, BRAF,PD-L1) yapılması rutin hale geldi (114). Moleküler testi pozitif olan hastalar için birinci basamak tedavide hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır (115).

Bu moleküllerin negatif olduğu ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ise; kemoterapiye eklenen anjiyogenez inhibitörlerinin (özellikle VEGF inhibitörleri) progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda birinci basamak tedavide kullanılan bevacizumab (116) ve ikinci basamak tedavide kullanılan ramuricumab ve nintedanib'in (117, 118) özellikle akciğer adenokanserinde artmış sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde, non-skumöz akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde KT ile birlikte bevacizumab kullanılmaya başlanmıştır (115). VEGF reseptörüne karşı üretilen yeni bir monoklonal antikor olan ramucirumab'ın KHDAK'da ikinci basamak tedavide dosetaksel ile birlikte kullanımı ile FDA onayı almıştır (118). Bir diğer anti-anjiyogenik ajan nintedanib bir multi-kinaz inhibitörüdür. Özellikle adenokanserli hastalarda dosetaksel ile kombine verilmesinin diğer anti-anjiyogenik ajanlarla benzer sonuçları olduğu tespit edilmiştir (119).

Akciğer kanserinde VEGF ekspresyonun fazla olduğu ve serum VEGF değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. VEGF ve reseptörünü hedef alan, rutin pratikte kullanılan ilaçlar mevcut ve birçok ilaç da prelinik çalışma aşamasındadır. Ancak bu ilaçların prelinik çalışmalarda umut veren sonuçları olmasına rağmen, klinikte ılımlı etki göstermektedir. Akciğer kanserinin patogenez ve progresyonu daha

iyi açıklandıkça anti-VEGF ilaçlardan alınacak sonuçlarının daha iyi olması beklenmektedir (10).

2.9. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF aynı zamanda vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak da tanımlanır ve anjiyogenezin en etkili uyarandır (111). VEGF ailesi beş glikoproteinden oluşmaktadır. Bunlar VEGF-A (VEGF olarak bilinir), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)'dür. Kanser hücreleri ve çevresindeki dokular VEGF üretimi ve salınımı damar geçirgenliğini arttırarak tümör büyümesi, metastazı ve rekürrensinde rol alır (120).

Hipoksi; VEGF regülasyonunu arttırır ve komşu endotelde VEGF reseptör 2 (VEGFR-2) sayısını arttırır. VEGFR-2 endotel hücresi tarafından üretilir ve aktivasyonu ile proliferasyon, migrasyon, invazyon, vasküler permeabilite artışı ve vasküler inflamasyon gibi birçok sinyal yolağı başlatılır (121, 122). Anjiyogenez süresince tümör hücreleri tarafından üretilen VEGF hücrenin proliferasyonunu ve sağkalımını arttırarak apoptoz mekanizmalarından kaçmasını sağlar. Bunu extrasellüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK) ve Fosfoinozitol-3 kinaz (PI3K)-Protein kinaz B (AKT) yolaklarını kullanarak yapar (123). Ayrıca VEGF tarafından uyarılan hücre; MT (membran tipi)-MMP (matriks metalloproteinaz), MMP-2, MMP-9 ve ürokinaz plazminojen aktivatörü üretimini arttırır. Bu artış ile birlikte bazal membrandan ve ekstrasellüler matrikste oluşan defektlerden endotel hücre göçü ve kapiller filizlenme başlamış olur (124).

Normal doku homeostazı için vasküler geçirgenlik çok önemlidir ve VEGF ile indüklenen anjiyogenez için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir. VEGF vasküler permeabiliteyi arttıran en önemli moleküldür, histamine kıyasla 50.000 kat daha fazla vasküler kaçağa neden olur (125). VEGF birkaç mekanizma ile vasküler geçirgenliği arttırır (126). Bunlar;

1. Hücreler arasındaki bağlantı noktalarını yeniden şekillenmesi
2. Fenestrasyonların artması
3. Vesikulo-vasküler organellerin artması

Kanser gibi patolojik durumlarda bu mekanizmaların bozulması daha da artan damar geçirgenliğine yol açar. Bu da tümörün mikroçevresinde artmış intersitisyel basınca ve azalmış terapatik cevaba neden olur (127). Ayrıca vasküler geçirgenliğin bu kadar artması tümör hücrelerinin de dolaşıma katılmasını kolaylaştırır ve uzak organ metastazını artırır (123).

Vasküler geçirgenlik ile vasküler inflamasyon arasında sıkı bir ilişki vardır. VEGF bir inflamatuvar sitokin olmamasına rağmen inflamasyonu IL-1 β (interlökin 1 β)'ya benzer şekilde uyarır. Ayrıca VEGF aracılığıyla NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa-B)'nin aktivasyonu AKT (Protein Kinaz B)'yi azaltarak inflamasyon yanıtını artırır. İnflamasyon bölgesine gelen lökositler anjiyogeneze katkıda bulunur (123).

Anjiyogenez mevcut olan yapıların değiştiği ve progenitör hücrelerin mobilize olduğu kompleks bir süreçtir. Bu süreçte öncelikle VEGF salınımı ile birlikte endotel hücreleri arasındaki bağlantılar nitrik oksit (NO) üretimi ile ayrılır. Bu olay artmış geçirgenlik ve vazodilatasyon ile sonuçlanır. Ek olarak VEGF, proteaz (MMP-matriks metalloproteinazlar..gibi) ekspresyonunu artırarak damar çevresindeki ekstrasellüler matriksin (ECM) erimesine neden olur. ECM'nin proteolizi yeni damarların formasyonunu kolaylaştıran ek pro-anjiyogenik moleküllerin salınımına neden olur. VEGF stimülasyonu ile oluşan bu olaylar serisini endotel hücre migrasyonu, proliferasyonu ve sağkalımı takip eder. VEGF ayrıca kan damarlarının filizlenmesini de teşvik eder (128).

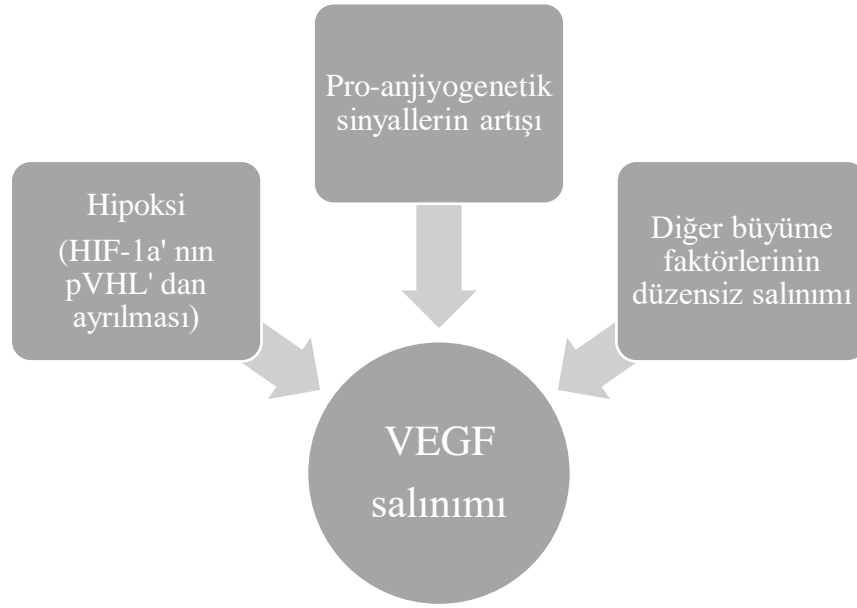
VEGF ayrıca endotel hücre progenitör hücre toplanmasını ve diğer kemik iliği türevi hücrelerin yeni damar oluşan bölgeye göç etmesini sağlar. Bu hücreler anjiyogenez bölgesinde hücre bölünmesine rezerv ve ek pro-anjiyogenik salınımına neden olur (129). VEGF, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) , Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) gibi diğer pro-anjiyogenik moleküller ile sinerjistik etki gösterir (130). Yukarıda bahsedilen VEGF' nin normal koşullardaki görevleri şekil 2.12'de özetlenmiştir.



Şekil 2.12. Normal koşullar altında VEGF' nin anjiyogenez ile ilişkili görevleri
 VEGF (*Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü*), NO (*Nitrik oksit*), MMP (*Matriks metalloproteinazlar*)

Normal koşullar altında yeni oluşan damarlar, matür formuna erişmesi ile amacına en efektif hizmeti verebilir. Ancak anormal anjiogenik sinyaller neticesinde bu olay tümör vaskülarizasyonu ile sonuçlanır. Tümör damarları genişlik ve uzunlukta büyük ölçüde çeşitlilik gösterir, genellikle tortuözdür, sızdıran veya kör uçları mevcuttur ve normal arteriovenöz morfoloji göstermezler, gelişigüzel bağlantıları vardır (102).

Hipoksi; hipoksi ile indüklenen faktör / Von Hippel-Lindau protein (HIF-1/pVHL) yolağını kullanarak anjiyogenezi en potent uyaran yolu aktifleştirir. Bu yolağın önemi, multipl organlarda tümörler ile seyreden Von Hippel Lindau sendromunda anlaşılmıştır. Hipoksik koşullar altında HIF-1a, pVHL tarafından tanınmaktan kurtulur ve nükleusa geçiş yapar. Burada birçok anjiogenik büyüme faktörünü, ekstrasellüler matriks proteinlerini, yüzey reseptörü ve enzimleri, hücre iskelet proteinlerini artırır. Bu da dokulardaki düşük oksijen basıncının kan akışını arttırarak regüle olmasına ve dokular için gerekli olan oksijenin sağlanmasına neden olur. Diğer büyüme faktörlerinin düzensiz salınması da VEGF'nin salınımına yol açar (131). Tümörlerde VEGF salınımına yol açan durumlar Şekil 2.13'de özetlenmiştir.



Şekil 2.13. Tümörlerde görülen ana VEGF salınım mekanizmaları

(HIF-1a: Hipoksi ile indüklenen faktör-1a), pVHL: Von Hippel Lindau proteini, VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

Nasıl salgılandığından bağımsız olarak, bir yerde anti-anjiyogenetik faktörlerden daha fazla VEGF salınımı olduğunda anjiyogenez başlatılır. Aşırı VEGF salınımı; tümör hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere yeni damar üretimi, VEGF'nin tümör gelişimi üzerine indirek etkisidir. Ayrıca VEGF tümör hücrelerinin invaziv ve metastatik potansiyellerini direk olarak da uyarabilir (Damar geçirgenliğini arttırarak) (128).

VEGF anjiyogenezin birçok basamağına etki ederek fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde önemli rol oynar (132). Bazı kanserlerde VEGF ekspresyon artışı ve serum VEGF düzeyinin artışı gösterilmiştir. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) de VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur (133). Akciğer kanserinde anjiyogenezi uyaran ana mediatör VEGF' dir. VEGF yolakları akciğer kanseri tedavi rejimlerinde hedef alınan iyi yoldan biridir (diğeri EGFR yolağıdır) (128). Astım, amfizem, pulmoner hipertansiyon ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi birçok akciğer hastalığında düzensiz VEGF sinyalleri tespit edilmiştir. Bütün akciğer kanserlerinde anormal VEGF ekspresyonları mevcuttur (134). KHDAK arasında en fazla VEGF ekspresyonuna sahip olan alt tür adenokarsinomlardır (135). KHDAK'da ortalama damar dansitesi (MVD) VEGF ekspresyonu ile doğru orantılıdır.

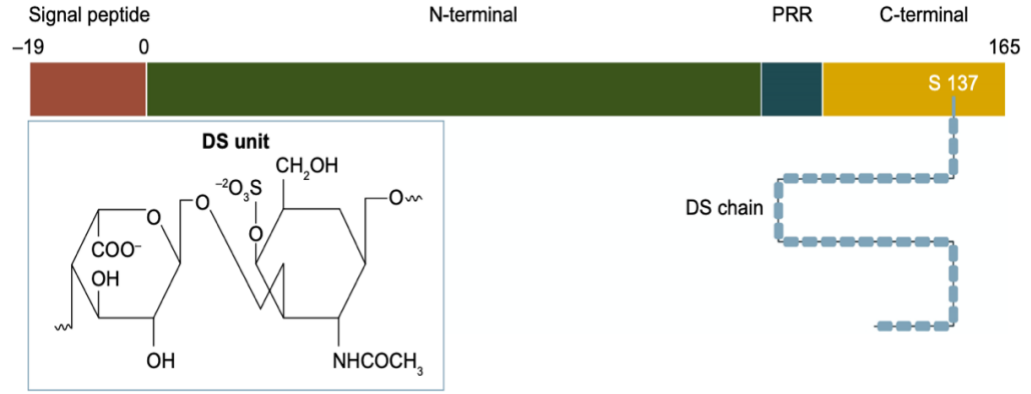
Mevcut bilgilerle prognoz konusuna değinilecek olursa; VEGF ekspresyonunun KHDAK'de negatif bir prognostik faktör olabileceği ve düşük sağkalım ile ilişkili olabileceği gosterilmiştir (136). Yüksek VEGF ve MVD seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu (8), ancak literatürdeki bazı çalışmalar serum ve dokudaki VEGF düzeylerinin prognoz ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını savunmaktadır (131). Halen MVD ve VEGFR ekspresyonunun KHDAK' de prognostik belirteç olması hususu tartışmalıdır (137). Bununla birlikte, daha önce artmış serum VEGF düzeylerinin kemoterapi ile normal değerlere düşürülmesi, kanser tedavisine olumlu bir yanıt olarak düşünölmektedir (131). Skuamöz hücreli karsinom (SCC)'da anjiyogenez ile apoptoz arasında ters ilişki gosterilmiştir. SCC'ler içinde artmış VEGF düzeyleri artmış tümör invazyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (133, 136).

2.10. Endotel Spesifik Molekül-1 (Endokan)

Proteoglikanlar, protein çekirdeğine kovalent olarak bağlı glikozaminoglikan zincirlerine sahip proteinlerdir (138). Proteoglikanların esas görevi bağ dokudaki destek yapıları oluşturmaktır. Ekstrasellüler matrikste(ECM) birçok farklı tipte proteoglikan bulunur (139). Son on yılda, endotelde biyolojik olarak aktif çeşitli moleküller tanımlanmıştır. Endokan, vasküler endotel tarafından salgılanan yeni bir proteoglikandır. ECM' nin büyük proteoglikan moleküllerinin aksine, endokan farklı biyolojik görevlere sahiptir. Endokanın; ECM bileşenleri, hücre yüzey proteinleri, hücre içi moleküller ve hatta hücrelerin differansiyasyonu, migrasyonu ve adezyonunu regüle eden solubl mediatörlerle etkileşimi mevcuttur (138). Mevcut araştırmalar, endokanın inflamasyon, iyileşme ve tümör oluşumunda anahtar role sahip olabileceğini düşündürmektedir (139, 140). İnflamasyon veya malign bir süreç ilişkili yeni damar oluşumunun, serum endokan seviyesini ve etkilenen dokuda endokan ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi tümör hücrelerinde endokan ekspresyonu gösterilmiştir (141).

Endokan ilk olarak Lassale ve ark. tarafından kültürde büyüyen endotelial hücrelerin solubl ürünü olarak 1996 yılında keşfedildi (142). Yapısal olarak endokan, tek bir dermatan sülfat zinciri taşıyan ve 50 kDa (kiloDalton) ağırlığında, sistein amino asitinden zengin bir proteoglikandır (143). İlk olarak damar endotelinde gösterildiğinden Endotel spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak adlandırılmıştır. ESM-1' in proteoglikan ailesine ait olduğunun bulunması ile endokan adını almıştır. Ayrıca ilk olarak sadece akciğer dokusunda tespit edilen endokan, ilerleyen çalışmalar neticesinde cilt, yağ doku ve hatta koroner arter endotel hücre kültürlerinde tespit edilmiştir (144).

Bütün proteoglikan ailesi üyeleri gibi endokanın da bir protein çekirdeği ve ona kovalent olarak bağlanan karbonhidrat içerikli glikan parçası vardır. Protein çekirdek 165 amino asitten oluşur. Bir adet dermatan sülfat yan zincir içerir. Posttranslasyonel modifikasyon sürecinde bu zincir, protein çekirdekte bulunan 137. serin amino asidine bağlanır (139). (Şekil 2.13.)



Şekil 2.14. Endokanın moleküler yapısı

(DS: Dermatan sülfat, PRR: Fenil alaninden zengin bölge)

Endokan üretimi ile ilgili regülatör mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar bazı biyoaktif mediatörlerin ve sinyal yollarının ilgili olabileceğini göstermiştir. VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF- α , TGF- β 1 ve FGF-2 ile endokan ekspresyonu artarken, Fosfotidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve interferon γ (interferon gama) ile endokan ekspresyonu azalır (140, 145).

Endokan aktive edilmiş endotelden salgılanmaktadır. Özellikle akciğer ve daha az olmakla birlikte renal endotelden salgılanmaktadır. Ayrıca tümör endotel hücrelerinin de endokan salgıladığı gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda endokan salınımının endotel ile sınırlı olmadığını, bazı neogenez ile sonuçlanan normal ve proliferatif hücrelerden de endokan salınabildiği gösterilmiştir. Ayrıca malign dokularda da endokan ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Doku aktivitesi endokan ekspresyonu için ön koşul gibi görünmektedir. Major damarlar ve dalak gibi sakin organlarda endokan ekspresyonu henüz gösterilmemiştir (146).

Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) lökositler tarafından salgılanır. Nötrofil, monosit ve lenfositlerin migrasyonunda önemli rol oynar. LFA-1 intersellüler adezyon molekülü 1'e (ICAM-1) bağlanarak vasküler endoteldeki inflamasyonu başlatır. LFA-1 ile etkileşimi sayesinde endokan, yukarıda belirtilen bağlanmayı ve dolayısıyla normalde inflamatuvar süreçler sırasında meydana gelen LFA-1 / ICAM-1 bağımlı lökosit adezyonunu inhibe eder (147).

2.10.1. Endokanın Patofizyolojik Önemi

Hücrel regülasyona katılımı nedeniyle ve bir biyobelirteç olarak potansiyel önemini keşfetme çabası nedeniyle, endokanın rolü, sağlıklı ve hastalıklı patofizyolojik süreçler spektrumunda giderek daha fazla incelenmektedir. Literatürde düşük dereceli inflamasyon vakalarındaki tartışmaya rağmen, endokanın kan seviyeleri, septik hastalarda yüksek bulunmuş ve ayrıca komplike bakteriyel enfeksiyonları olan immün yetmezlikli hastalarda, hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak yüksek bulunmuştur. Bu, sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) ayırıcı tanısında gelecekteki olası bir rolün ve klinik sonuç açısından prediktif bir değerin altını çizmektedir (148).

Endotelyumun patogenezindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, endokan Behçet hastalığı ile ilişkili olarak da çalışılmış ve bir biyobelirteç olarak potansiyel olarak önemli bulunmuştur (149).

Esansiyel hipertansiyon hastalarında endokan düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hipertansiyonum patogenezinde inflamasyon, dolaşımdaki lökositler ve vaskülarite arasındaki etkileşim rol alır. Endokan seviyeleri direkt olarak tansiyon değerleri ile ilişkili bulunmuştur (150). Endokanın LFA-1'e karşı kompetitif afinitesinden dolayı LFA1-ICAM1 bağlanmasını azaltarak ateroskleroz gibi komplikasyonlara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha kesin bir şey söyleyebilmek için kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi vasküler hasar ile seyreden hastalıklarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (146).

Şaşırtıcı bir şekilde, obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu ve adipokinlerin ve adhezyon moleküllerinin'in (ICAM-1) daha fazla salınmasıyla ilişkili olduğu gerçeğine rağmen, obez bireylerde dolaşımdaki endokan seviyeleri azalmıştır (151).

Endokanın yukarıda bahsedilen tümör gelişimi ve büyümesindeki potansiyel rolü söz konusu olduğunda, gelecekte bir biyolojik belirteç olarak kullanımını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, endokanın yalnızca VEGF gibi proanjiojenik faktörlerin varlığında seviyelerinde artışına neden olmadığı, aynı zamanda bunların mitojenik aktivitesini de arttırdığını göstermektedir (152). Dahası, endokanın artmış vasküler ekspresyonu, endotel hücreleri içindeki immünoreaktivitesi ile gösterilmiştir ve glioblastoma, mesane, berrak hücreli böbrek tümörü, kolorektal karsinom, hepatosellüler karsinom ve malign melanomda intra-

tümöral mikrovasküler yoğunluk ile ilişkisi bildirilmiştir (11, 145, 153). Endokan seviyelerinin tümörün invazivliği ve progresyonuyla ilişkili olduğu düşünüldüğünde neoanjiyogenez ile ilişkili olabileceği muhtemeldir. Ve anti-anjiyogenik ajanlar kullanılan tedavi yaklaşımlarında yanıtı ölçmede kullanılabilir. Bu hipotez, endokan ekspresyonunun ve endotelial uç hücrelerde daha yüksek olduğunun doğrulanmasıyla güçlendirilmiştir (154). Endotelial uç hücreler, vasküler büyümeye aracılık ettiği ve neoanjiyogenezde önemli bir rol oynadığı bilinen endotel hücrelerinin bir alt popülasyonudur.

Solid tümörlerin yanı sıra endokanın, akut miyeloid ve lenfoid lösemi gibi hematolojik malignitelerde de prognostik bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (155). Serum seviyelerine ve kemik iliğindeki blastlarda sitoplazmik salınımına bakıldığında kemoterapi cevabı ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hematolojik malignitelerde de endokanın, VEGF ile sıkı birliktelik gösterdiği ve lösemi-ilişkili anjiyogenezde rol oynadığı bildirilmiştir (156).

2.10.2. Endokan ve Solunum Sistemi

Akciğer hastalıkları atopik astım ve KOAH'tan akciğer kanserlerine kadar geniş spektrum gösterir. Her zaman farklı derecelerde endotelial hasar ve mikrovasküler inflamasyon mevcuttur. Bu da adhezyon moleküllerinin artışına ve buna bağlı lökosit trafiği ve adezyonuna sebebiyet verir. Hava yolu inflamasyonunda ve akciğer kanserinde LFA-1 ve ICAM-1 önemli role sahiptir. Bu hastalıklar genellikle endokan artışına sebebiyet verirken, bazı çalışmalarda azaldığı ve çelişkili sonuçlar verdiği gösterilmiştir (157, 158). Endokanın aktive pulmoner endotel hücrelerinde selektif ekspresyonu ve LFA-1 ile etkileşimi dikkate alındığında, bu tür patofizyolojik koşulların derecesini yansıtabileceğinden, akciğer bozukluklarında altta yatan endotel disfonksiyonu ile rolü özellikle ilgi çekicidir. Bununla birlikte, endokanın rolü hakkındaki veriler, şaşırtıcı bir şekilde solunum sisteminin klinik ortamlarında kapsamlı bir şekilde çalışılmadığı için yeni yeni şekillenmektedir (146).

Mevcut endokan merkezli çalışmaların çoğu bunu tümörogenез ile ilişkili olarak araştırmıştır. Endotelial endokan ekspresyonunun, neoplastik hücreler tarafından VEGF üretimi tarafından uyarıldığı düşünüldüğünde, bu iki molekül birbiriyle sıkı bağlantı içerisindedir. Bununla birlikte, VEGF ekspresyonunu ve serum seviyelerini değerlendiren bol miktarda literatürün aksine endokanın primer akciğer

kanseri ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Primer akciğer kanseri hastalarının serumlarından bakılan endokan değerlerinin tümör boyutu ile ilişkili olması, endokanın hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini göstermiştir (15). Daha sonraki çalışmalarda ise endokanın dokudaki ekspresyonu değerlendirilmiştir, ve patolojik spesmenlerdeki tümörlü doku ve hemen komşuluğundaki sağlıklı akciğer dokusu karşılaştırılmış, tümöral dokuda hem VEGF hem de endokan ekspresyonları yüksek bulunurken hemen distalindeki sağlıklı akciğer dokusunda normal bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada endokan ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (16). Akciğer biyopsisi moleküler çalışmalarında, gen ekspresyon profilleri klinik sonuçlar hakkında öngörü sağladığı, ve ESM-1 geninin bir yıl içinde yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (159).

Akciğer kanserine ek olarak endokan, Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gibi hastalıklarda çalışılmış ve ilişkili bulunmuş. Bu iki sendrom da akut başlangıçlı, alveoler ve endotelial hasar ile seyreden, ciddi hipoksemi ve pulmoner ödem ile seyreden, pulmoner ve pulmoner-dışı komplikasyonların eşlik etmesiyle karakterizedir (160). Pulmoner damar endotelinde hasar ile sonuçlanan bu inflamasyonun neden olduğu bu sendromlarda endokan, VEGF, ICAM-1, P-selektin, vWF (Von Willebrand Faktör) çalışmaların çoğunda yüksek bulunmuştur (161). Endokanın yoğun bakım hastalarında ALI ve ARDS gelişimini tahmin etmede önemli bir molekül olduğu tespit edilmiş, ayrıca endokan seviyeleri şiddetli sepsiste daha yüksek bulunmuştur.

Endokan, çeşitli inflamatuvar ve malign hastalıkların prognozu ve evrelemesinde; gelecekteki olası uygulamalara yol gösterebilecek endotel disfonksiyonunu gösteren umut verici yeni bir moleküldür. KHDAK dokularında aşırı ekspresyonunun tanımlanması, inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen solunum hastalıklarında anahtar bir role sahip oluşu, endokanın umut verici potansiyel uygulamalarla aktive edilmiş pulmoner endotel hücrelerinin bir biyobelirteci olarak düşünülebileceğinin altını çizmektedir. Endokan ayrıca kanser hastalarının prognoz tayinini, invaziv tümörleri olanların belirlenmesini ve uygun kemoterapi rejimlerinin seçimini kolaylaştırabilir. Ayrıca, sadece neoanjiyogenezin erken teşhisine ve çalışılmasına yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda anti-anjiyojenik tedaviler için yeni bir hedef sağlayabilir (146).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

KA-20064 protokol numaralı, ‘Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde rezeksiyon öncesi ve sonrasında, serum endokan ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması’ başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Mesut Melih Özercan’ın uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan prospektif araştırma projesi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nca 23 Haziran 2020 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2020/09-37 karar numarası ile etik olarak uygun bulunmuştur.

3.2. Olguların Seçimi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Haziran 2020 tarihinden itibaren, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilmek üzere yatan 38 hasta ve benign akciğer hastalıkları nedeniyle yatan 29 hasta dahil edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri veya benign akciğer hastalığı ile birlikte ikinci bir kanser tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Kliniğe kabulleri esnasında hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek onamları alındı ve onam formları imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı reddeden, onamı olmayan ve 18 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların şu bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır:

Hasta grubu ve kontrol grubunda ameliyat öncesinde toplanan veriler;

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Sigara kullanım öyküsü
- Komorbidite varlığı
- Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü
- Preoperatif lökosit değeri
- Preoperatif nötrofil ve lenfosit değerleri
- Preoperatif albümin değeri
- Preoperatif C-reaktif protein değeri
- Preoperatif BMI (vücut kitle indeksi- kg/m^2) değerleri

Hasta grubu ve kontrol grubunda ameliyat sonrasında toplanan veriler;

- Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin patolojik tipi ve evresi
- Lenf nodu tutulumu olup olmadığı
- Yapılan cerrahi prosedür
- Patolojik spesimende tümörün boyutu ve invazyon özellikleri
- Postoperatif lökosit değeri
- Postoperatif nötrofil ve lenfosit değerleri
- Postoperatif albümin değeri
- Postoperatif C-reaktif protein değeri

3.4. Serum Örneklerinin Toplanması

Hastalardan preoperatif (hastaneye yatışları esnasında), postoperatif 1. gün, postoperatif 7. gün ve postoperatif rutin kontrole geldikleri 1. ayda serum VEGF ve endokan düzeyleri için kan örneği alındı. Kontrol grubunda ise sadece bir kez ameliyattan önce serum VEGF ve endokan düzeyleri için kan alındı. Olguların kan

örnekleri kliniğimizde yapılan rutin kan tetkikleri esnasında temin edildi. Böylece hastalara herhangi ek bir invaziv girişim yapılmadı.

Hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri analize kadar Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C 'de muhafaza edildi.

3.5. VEGF ve Endokan Seviyelerinin ELİSA Yöntemi İle Ölçülmesi

Çalışmamızda VEGF ve endokan düzeyleri, serum örneklerinden enzim bağlı immünosorbent yöntemi (Enzyme-linked Immunosorbent Assay=ELISA) kullanılarak ölçüldü. İnsan VEGFA ve insan Endokan ELISA kitleri (Cloud Clone Corp., USA) kullanıldı.

3.5.1. VEGFA Çalışma Protokolü

Minimum saptama sınırı 6,2 pg/ml ve saptama aralığı 15,6-1000 pg/ml arasında olan, İnsan VEGFA ELISA kiti (Cloud Clone Corp., SEA143Hu, USA) kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve örnekleri oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C 'den oda sıcaklığına alınarak, çözümleri sağlandı. Çözülen serum örneklerinden çalışma için 100 μL kullanıldı. Serum örnekleri, insan VEGFA ELISA (Cloud Clone Corp., SEA143Hu, USA) kiti kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra, 96-kuyucuklu mikropalak ELISA okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar standart grafikten elde edilen standart doğruya göre hesaplandı.

3.5.2. Endokan Çalışma Protokolü

Minimum saptama sınırı 6,2 pg/ml ve saptama aralığı 15,6-1000 pg/ml arasında olan, insan *Endothelial Cell Specific Molecule 1(ESM1)* ELISA kiti (Cloud Clone Corp., SEC 463Hu, USA) kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C 'den oda sıcaklığına alınarak, çözümleri sağlandı. Çözülen serum örneklerinden 20 μL alındı, 180 μL fosfat tamponlu salin çözeltisi ile 10 kat seyreltildi. Serum örnekleri, insan ESM1 ELISA (Cloud Clone Corp., SEC 463Hu, USA) kiti kullanılarak üreticinin

önerileri doğrultusunda, aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra, 96-kuyucuklu mikropalak ELISA okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar standart grafikten elde edilen standart doğruya göre hesaplandı. Çıkan sonuçlar dilüsyon katsayısı olan 10 ile çarpıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 25 programı ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama + standart sapma (SS), ortanca ve minimum–maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sıklık (n) ve yüzde (%) değerleriyle betimlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro–Wilk testi ve Q-Q histogramlar ile kontrol edildi. Parametrik test varsayımlarına uyan kıyaslama olmadığı için sürekli değişkenlerin kıyaslamaları ikili gruplarda Mann–Whitney *U* testi ile, ikiden fazla grup olduğunda ise Kruskal–Wallis testi ile yapıldı. Post-hoc düzeltme için Bonferroni düzeltme yöntemi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki korelasyonların analizi için Spearman rho katsayısı hesaplandı. Zaman bağımlı değişikliklerin analizi için (preoperatif ve postoperatif 1., 7. ve 30. günler) Friedman testi kullanıldı. Analizler sonucunda p-değerinin 0.05 veya daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Güç analizi (Power analysis) PASS 11 programı yardımıyla daha önceki çalışmalarda tespit edilen endocan düzeyleri kullanılarak yapıldı. Çalışmanın %95 güven düzeyi ve %80 güç ile tamamlanabilmesi için gereken birey sayısı, hasta grubu için 34 ve kontrol grubu için 20 olmak üzere, toplam 54 olarak hesaplanmıştır.

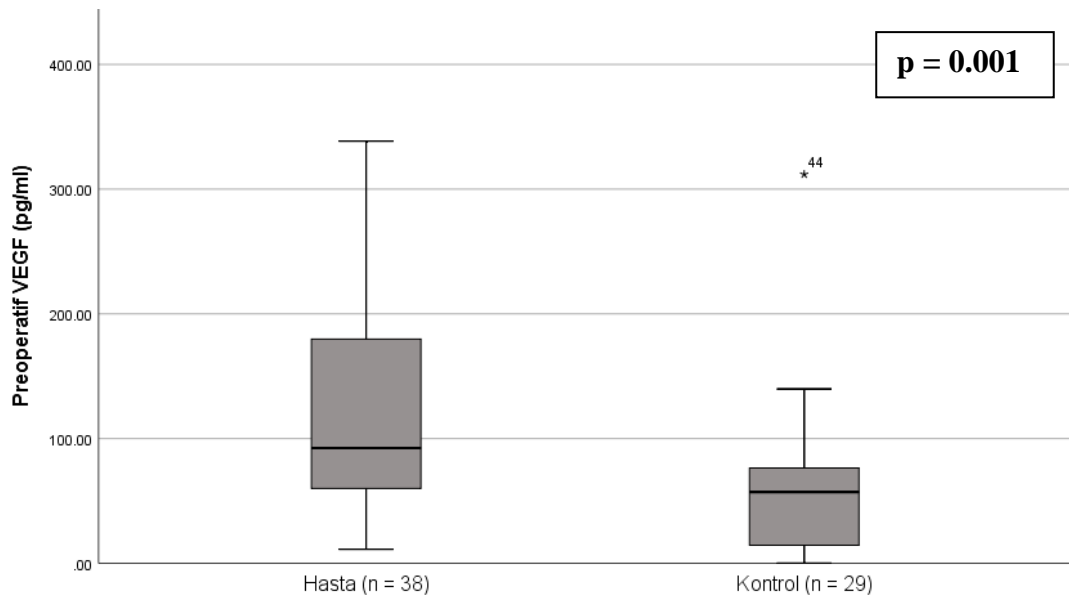
4. BULGULAR

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na operasyon planı ile yatırılmış olan; 38 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu hasta grubunda ve 29 benign akciğer hastası kontrol grubunda, toplam 67 hasta dahil edildi. Hasta grubunun 31'i erkek (%81) ve 7'si kadın (%19) idi. Hasta grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.10 ± 9.17 yıl idi . Kontrol grubundaki hastaların ise 15'i erkek (%52), 14'ü kadın (%48) idi, ve yaş ortalaması 41.89 ± 16.38 yıl idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş durumuna göre dağılımları

	Erkek	Kadın	Toplam	Yaş (Ortalama ± SS)
Hasta Grubu	31(%81)	7(%19)	38	61.10 ± 9.17
Kontrol Grubu	15(%52)	14(%48)	29	41.89 ± 16.38
Toplam	46(%69)	21(%31)	67	52.79 ± 15.9

Preoperatif olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarından ve kontrol grubu olgularından alınan serum VEGF ve endokan değerleri arasındaki fark, Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta grubunda preoperatif serum VEGF değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.1) ($p = 0.001$). Serum endokan değerlerinin hasta grubunda ameliyat öncesi değerleri ile kontrol grubu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.160$). Preoperatif serum VEGF ve Endokan değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklarına ilişkin veriler Tablo 4.2'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum VEGF değerleri

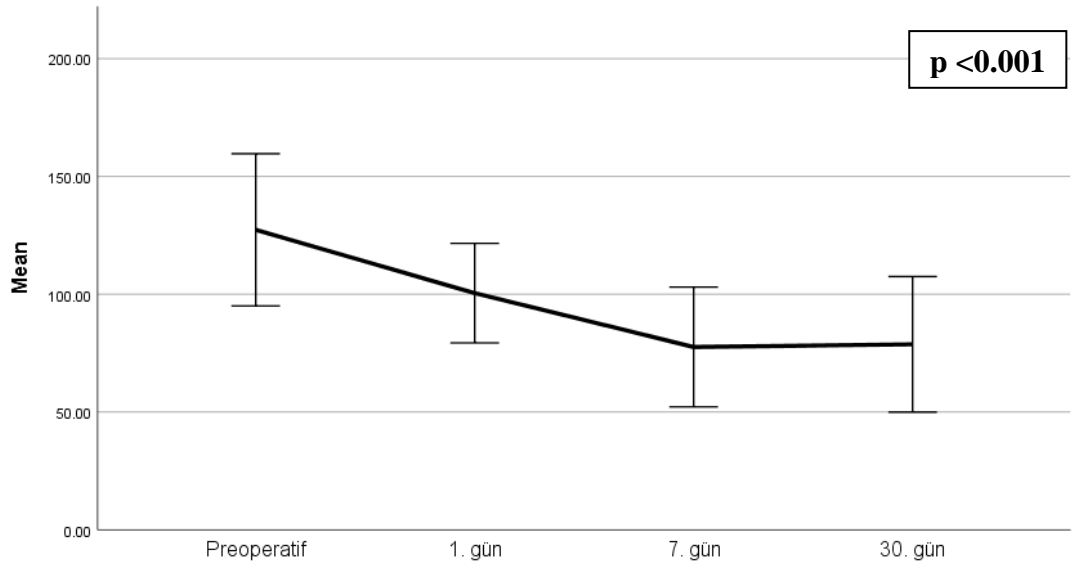
Tablo 4.2. Preoperatif serum Endokan ve VEGF değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p-değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)	Ortalama \pm SS	
Preoperatif VEGF	57.14 (0.1-311.87)	62.16 \pm 62.69	92.38 (11.209-338.44)	126.05 \pm 89.06	0.001
Preoperatif Endokan	562.68 (152.81-8383.7)	1105.36 \pm 1868.67	379.82 (175.46-15733)	862.95 \pm 2492.94	0.160

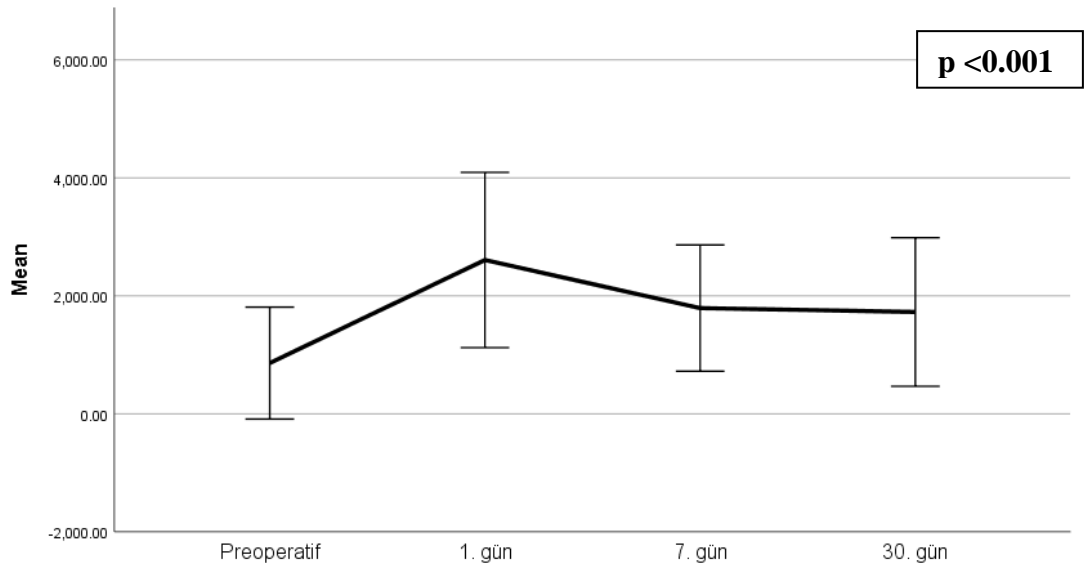
Hasta grubunda serum VEGF ve endokan değerlerinin ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.gün, 7.gün ve 30.gün ölçümlerindeki değişim Friedman Testi kullanılarak incelendi. Cerrahi rezeksiyon öncesi ve hastanın rezeksiyon sonrası bir aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1. gün, postoperatif 7. gün ve postoperatif 30. gün serum VEGF düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğü görüldü (Şekil4.2)($p < 0.001$). Dörtlü grup kıyaslamasından sonra ikili analizlere post-hoc yöntemlere bakıldığında, preoperatif VEGF değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ölçüm noktalarının postoperatif 7. ve 30. gün olduğu görüldü (sırasıyla, $p < 0.001$ ve p

<0.001). Ek olarak, postoperatif 1. gün değerleriyle postoperatif 30. gün değerlerinin anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p = 0.010$).

Hasta grubunda serum endokan düzeylerine bakıldığında, serum endokan düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak 1 aylık takip süresince arttığı görüldü (Şekil 4.3) ($p < 0.001$). Dörtlü grup kıyaslamasından sonra ikili analizlere post-hoc yöntemlere bakıldığında, preoperatif serum endokan değerlerinin bütün diğer ölçüm noktalarındaki sonuçlara göre (postoperatif 1, 7 ve 30) anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$). Bir aylık takipte serum VEGF ve endokan değerleri ilgili veriler Tablo 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.2. Hasta grubunda VEGF değerlerinin zaman bağımlı değişimi



Şekil 4.3. Hasta grubunda serum endokan değerlerinin zaman bağımlı değişimi

Tablo 4.3. Hasta grubunda bir aylık takipte serum VEGF ve endokan değerlerinin zaman bağımlı analizleri

	Endokan (pg/ml)		VEGF (pg/ml)	
	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS
Preoperatif	379.82 (175.46-15733)	862.95 ± 2492.94	92.38 (11.2-338.44)	126.05 ± 89.06
1.gün	935.71 (132-17207)	2650.44 ± 4022.19	89.59 (0.698-293.46)	101.33 ± 58.68
7.gün	654.92 (228.08-14213)	2108.78 ± 3891.10	62.11 (0.1-353.03)	75.95 ± 68.06
30.gün	732.32 (244.87-20612)	1681.35 ± 3508.11	62.59 (0.1-353.66)	77.99 ± 80.05
p-değeri	<0.001		<0.001	

Ameliyat öncesinde alınan serum VEGF ve endokan düzeyleri; hasta ve kontrol grupları içerisinde, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hasta grubunda preoperatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. P değerleri endokan ve VEGF için sırasıyla verilmiştir (p=0.580, p=0.971). Post-operatif 30. gün serum VEGF düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında ise benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.519). Postoperatif 30. gün serum endokan düzeylerine bakıldığında ise erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0.022**) (Tablo 4.4). Kontrol grubundaki hastaların preoperatif endokan ve VEGF değerlerinin de cinsiyet ile olan ilişkisine bakıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. P değerleri endokan ve VEGF için sırasıyla verilmiştir (p = 0.652, p = 0.621) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Hasta grubunda preoperatif ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		P değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1043.4 ± 1844.1	486.27 (175.46-8383.7)	933.38 ± 2405.98	412.69 (152.81-15733)	0.580
Postoperatif 30. Gün Endokan	373.49 ± 148.27	330.91 (244.87-587.25)	1855.73 ± 3706.03	789.85 (198.15-20612)	0.022
Preoperatif VEGF	80.01 ± 80.13	60.02 (0.1-269.91)	106.79 ± 85.88	83.9 (0.1-338.44)	0.971
Postoperatif 30. Gün VEGF	48.51 ± 41.89	48.55 (0.1-96.82)	81.92 ± 83.52	60.6 (1-353.66)	0.519

Tablo 4.5. Kontrol grubunda preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		P değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1242.5 ± 2232.8	444.54 (181.96-8383.7)	977.3 ± 1522.4	605.74 (152.81-6351.4)	0.652
Preoperatif VEGF	49.42 ± 31.68	55.02 (0.1-91.12)	74.06 ± 81.33	57.14 (0.1-311.87)	0.621

Hasta grubunda yaş, kullanılan sigara miktarı, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri (gr/dl), ameliyat öncesi

nötrofil/lenfosit oranları (NLR) ve ameliyat öncesi CRP (mg/dl) değerleri ile ameliyat öncesi dönemde alınan endokan ve VEGF değerleri(pg/ml) arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon testi kullanılarak bakıldı. Sigara kullanım öyküsü olan hastaların içtikleri sigara miktarları paket x yıl olarak hesaplandı. Tümör boyutu ise patolojik spesmende ölçülen tümör boyutu esas alınarak hesaplandı. Preoperatif dönemde rutin olarak alınan tam kan sayımı verilerinden beyaz küre (WBC) değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR), biyokimya tetkiklerinden ise albümin ve CRP değerleri elde edildi.

Hastaların yaşları ile preoperatif dönemde alınan Endokan ve VEGF ile pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p = 0.025$, $p = 0.014$). İçilen sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri, ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP değerleri ile preoperatif dönemde bakılan serum Endokan ve VEGF değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. İlgili veriler Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta grubunda preoperatif serum Endokan ve preoperatif serum VEGF değerlerinin klinik ve laboratuvar özellikleriyle korelasyonları

	Preoperatif Endokan		Preoperatif VEGF	
	r	p	r	p
Yaş	0.363	0.025	0.397	0.014
Sigara (paket x yıl)	0.092	0.582	-0.084	0.617
Tümör Boyutu	0.074	0.660	-0.004	0.982
Preoperatif WBC	-0.050	0.764	-0.206	0.216
Preoperatif NLR	-0.281	0.087	0.244	0.140
Preoperatif Albümin	-0.143	0.393	0.061	0.714
Preoperatif CRP	0.274	0.096	-0.162	0.333

(Spearman korelasyon testi)

Aynı klinik ve laboratuvar özellikleri 30. günde alınan serum endokan ve serum VEGF değerlerine göre değerlendirildiğinde, yine istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 4.7). Kontrol grubundaki hastalarda aynı klinik ve laboratuvar özelliklerin korelasyonuna bakıldığında ise yaş ve preoperatif VEGF değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.444$, $p = 0.016$).

Tablo 4.7. Hasta grubunda post-operatif 30. gün serum endokan ve postoperatif 30. gün serum VEGF değerlerinin klinik ve laboratuvar özellikleriyle korelasyonları

	Postoperatif 30. gün Endokan		Postoperatif 30.gün VEGF	
	r	p	r	p
Yaş	0.099	0.576	0.305	0.080
Sigara (paket x yıl)	-0.055	0.757	-0.133	0.452
Tümör Boyutu	-0.024	0.892	-0.136	0.444
Preoperatif WBC	0.203	0.250	-0.156	0.380
Preoperatif NLR	0.204	0.247	0.275	0.115
Preoperatif Albümin	0.036	0.840	-0.065	0.716
Preoperatif CRP	-0.040	0.823	-0.134	0.449

(Spearman korelasyon testi)

Akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan hastalar neo-adjuvan kemoterapi alan dört hasta ve almayan 34 hasta olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup laboratuvar değerleri, preoperatif serum endokan ve VEGF düzeyleri, post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olmadığı görüldü. Hastaların neo-adjuvan kemoterapi alıp almamasına göre kıyaslaması ile Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Akciğer kanseri hastalarının neo-adjuvan kemoterapi alıp almamasına göre kıyaslaması

	Neo-adjuvan Kemoterapi Yok (n=34)		Neo-adjuvan Kemoterapi Var (n=4)		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	
Yaş	60.5 (33-78)	60.97 ± 9.26	63 (51-72)	62.25 ± 9.54	0.836
Sigara	30(0-100)	28.56 ± 24.48	27.5 (20-50)	31.25 ± 13.15	0.731
Preoperatif WBC	8.25 (3.3-12.8)	8.06 ± 2.26	6.2 (5-6.9)	6.08 ± 0.81	0.052
Preoperatif NLR	2.81 (1.07-8.94)	3.1 ± 1.66	2.34 (2.13-2.7)	2.38 ± 0.29	0.42
Preoperatif Albümin	4.1 (3.1-4.88)	4.08 ± 0.42	3.82 (2.89-4.57)	3.78 ± 0.71	0.42
Preoperatif CRP	0.65 (0.14-5.3)	0.91 ± 1.03	0.64 (0.23-1.25)	0.7 ± 0.43	0.094
Postoperatif WBC	9.6 (4.1-22.2)	10.09 ± 3.6	8.05 (6.2-10)	8.08 ± 1.73	0.297
Postoperatif NLR	3.73 (1-34)	5.65 ± 6.03	3.05 (1.72-24.5)	8.09 ± 10.98	0.945
Postoperatif Albümin	3.51 (2.62-4.51)	3.6 ± 0.43	3.73 (3.2-4.3)	3.76 ± 0.54	0.630
Postoperatif CRP	0.88 (0.19-27)	4.36 ± 7.18	1.68 (0.54-2.93)	1.71 ± 1.02	0.690
Preoperatif Endokan	379.8 (175.4-15733)	914.82 ± 2634.54	405.02 (331.1-547.1)	422.06 ± 99.69	0.909
Postoperatif 30. gün Endokan	754.3 (198.1-20612)	1842.47 ± 3710.51	399.2 (244.8-848.4)	472.96 ± 280.75	0.93
Preoperatif VEGF	92.3 (11.2-338.4)	121.73 ± 88.26	165.3 (65.9-254.3)	162.74 ± 100.62	0.476
Postoperatif 30. gün VEGF	60.6 (0.1-353.6)	79.01 ± 84.65	60.2 (41.8-118.9)	70.31 ± 33.87	0.699
BMI	25.2 (20.1-31.6)	25.31 ± 3.11	26.99 (23.8-28.23)	26.52 ± 2.04	0.42
Tümör Boyutu	3.05 (0.5-6.9)	3.52 ± 1.97	3.25 (1.7-3.5)	2.93 ± 0.85	0.731

Akciğer kanseri grubunda ve kontrol grubundaki olgular sigara kullanım öyküsüne göre; hiç sigara kullanmamış olanlar ve 30 paket yıl ve daha altında sigara kullanan ve 30 paket yılın üzerinde kullanan grup olarak üç gruba ayrıldı. Bu grupların preoperatif serum endokan ve VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (p değerleri sırasıyla 0.973, 0.859).Bu gruplar post-operatif serum endokan ve VEGF düzeylerine göre karşılaştırıldığında endokan seviyeleri 30 paket-yıl ve altında sigara içen grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek gelirken (**p = 0.043**), VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.421) (Tablo 4.9). Kontrol grubundaki hastalarda sigara kullanım hikayelerine göre aynı şekilde sınıflandırıldığında serum

endokan ve VEGF düzeyleri ile anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Endokan ve VEGF için p değerleri sırasıyla verilmiştir (0.260, 0.779) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Akciğer kanseri hastalarında Sigara kullanımı ile Preoperatif ve Postoperatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	Hiç Sigara Kullanmamış (n=7)		≤30 Paket Yılı (n=17)		>30 Paket Yılı (n=14)		P değeri
	Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	621.55 ± 522.46	532.99 (175.46-1595.5)	410.73 ± 139.02	359.61 (220.98-720.26)	1532.79 ± 4093.45	398.61 (193.11-15733)	0.973
Postoperatif 30 Endokan	429.56 ± 149.11	337.66 (301.48-597.23)	2780.34 ± 5095.44	1280.4 (244.87-20612)	950.93 ± 837.87	683.34 (198.15-3264.4)	0.043
Preoperatif VEGF	151.17 ± 115.41	89.81 (11.21-282.6)	121.25 ± 80.06	98.1 (44.33-298.62)	119.31 ± 90.09	90.46 (13.94-338.44)	0.859
Postoperatif 30 VEGF	68.13 ± 56.94	65.64 (0.1-146.65)	73.76 ± 40.25	65.69 (32.48-194.14)	86.04 ± 115.75	50.58 (1-353.66)	0.421

Tablo 4.10. Kontrol grubunda Sigara kullanımı ile Preoperatif ve Postoperatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

	Hiç Sigara Kullanmamış (n=21)		≤30 Paket Yılı (n=7)		>30 Paket Yılı (n=1)		P değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1326.2 ± 2156.7	567.54 (203.95-8383.7)	21 ± 574.75	387.13 (486.27-152.81)	1319.8 ± 7	181.96 (0-181.96)	0.260
Preoperatif VEGF	62.61 ± 68.24	58.77 (0.1-311.87)	21 ± 63.99	52.3 (53.15-0.1)	139.76 ± 7	39.99 (0-39.99)	0.779

Hasta grubunda Diyabetes Mellitusu olan yedi hasta ile olmayan 31 hasta preoperatif serum VEGF ve Endokan değerleri ve post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerleri karşılaştırıldı. Diyabetes Mellitus (DM) ile serum endokan ve VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Benzer karşılaştırma kontrol grubu için de yapıldı. Kontrol grubunda da Endokan ve VEGF değerlerinin DM'li hastalar ile DM olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı görüldü. İlgili veriler Tablo 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Hasta grubunda Diyabetes Mellitusu olan ve olmayan hastaların serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	DM YOK (n = 7)		DM VAR (n = 31)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	918.5 ± 2755.9	377.4 (175.4-15733)	616.7 ± 512	410.3 (196.5-1595.5)	0.854
Postoperatif 30. gün Endokan	1118.1 ± 1138.7	662.6 (198.1-5193.9)	4309.44 ± 8009.89	1064.4 (324.1-20612)	0.238
Preoperatif VEGF	128.3 ± 88.8	94.9 (13.9-338.4)	115.9 ± 96.1	89.8 (11.2-298.6)	0.768
Postoperatif 30. gün VEGF	79.3 ± 83.7	60.6 (1-353.6)	71.7 ± 66.2	59.22 (0.1-194.1)	0.912

Tablo 4.12. Kontrol grubunda Diyabetes Mellitusu olan ve olmayan hastaların serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	DM YOK (n = 27)		DM VAR (n = 2)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1045.82 ± 1864.86	562.68 (152.81-8383.7)	1909.08 ± 2442.52	1909.08 (181.96-3636.2)	0.966
Preoperatif VEGF	65.28 ± 63.68	58.77 (0.1-311.87)	20.05 ± 28.21	20.05 (0.1-39.99)	0.177

Hasta grubunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan beş hasta, astımı olan iki hasta ve pulmoner sarkoidozu olan bir hasta dahil toplam sekiz hasta solunum sistemi ile ilişkili ek hastalıklar olarak gruplandırıldı. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının; preoperatif ve post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının serum endokan ve VEGF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Solunum Sistemi İlişkili Hastalık YOK (n = 8)		Solunum Sistemi İlişkili Hastalık VAR (n = 30)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	972.31 ± 2801.96	396.28 (175.46-15733)	452.87 ± 283.6	342.26 (193.11-1039)	0.661
Post-operatif 30. gün Endokan	1166.71 ± 1117.53	683.34 (198.15-5193.9)	3353.94 ± 7026.85	767.84 (244.87-20612)	0.889
Preoperatif VEGF	116.65 ± 89.32	83.9 (13.94-338.44)	161.28 ± 84.08	176.76 (11.21-254.36)	0.160
Post-operatif 30. gün VEGF	85.17 ± 88.51	60.6 (1-353.66)	54.63 ± 37.66	55.44 (0.1-118.96)	0.676

Kontrol grubunda pulmoner sekestrasyonu olan iki hasta solunum sistemi ile ilişkili ek hastalıklar olarak gruplandırıldı. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan benign akciğer hastalarının preoperatif ve post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan kontrol grubu hastaların serum endokan ve VEGF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Solunum Sistemi İlişkili Hastalık YOK (n = 2)		Solunum Sistemi İlişkili Hastalık VAR (n = 27)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1045.82 ± 1864.86	562.68 (152.81-8383.7)	1909.08 ± 2442.52	1909.08 (181.96-3636.2)	0.966
Preoperatif VEGF	65.28 ± 63.68	58.77 (0.1-311.87)	20.05 ± 28.21	20.05 (0.1-39.99)	0.177

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve aritmi ise kardiyak ek hastalıklar olarak gruplandırıldı. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve post-operatif 30. gün serum Endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve post-operatif 30. gün serum Endokan ve VEGF düzeyleri

	Kardiyak Ek Hastalık YOK (n = 17)		Kardiyak Ek Hastalık VAR (n = 21)		p-değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	406.65 ± 229.81	353.42 (175.46-1074.3)	1232.34 ± 3336.88	415.01 (196.57-15733)	0.661
Post-operatif 30. gün Endokan	1126.29 ± 1410.44	557.08 (198.15-5193.9)	2174.74 ± 4646.15	970.7 (271.6-20612)	0.889
Preoperatif VEGF	124.71 ± 77.55	98.1 (44.33-269.91)	127.13 ± 99.29	89.8 (11.2-338.4)	0.160
Post-operatif 30. gün VEGF	73.12 ± 79.88	50.77 (7.61-353.66)	82.31 ± 82.27	62.94 (0.1-346.84)	0.676

Kontrol grubunda ise hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve aritmisi olan altı hasta ile kontrol grubundaki kardiyak ek hastalığı bulunmayan hastaların preoperatif serum Endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında benzer şekilde istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan kontrol grubu hastalarının preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Kardiyak Ek Hastalık YOK (n = 23)		Kardiyak Ek Hastalık VAR (n = 6)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1161.75 ± 2002.68	567.54 (152.81- 8383.7)	889.18 ± 1355.32	342.3 (181.96- 3636.2)	0.254
Preoperatif VEGF	71.52 ± 65.7	64.72 (0.1- 311.87)	26.31 ± 32.71	17.31 (0.1- 83.05)	0.071

KHDAK nedeniyle rezeksiyon uygulanan hasta grubundaki preoperatif ve post-operatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta grubunda hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların preoperatif ve post-operatif 30.gün serum endokan ve VEGF değerlerinin kıyaslanması

	Hipertansiyon YOK (n = 21)		Hipertansiyon VAR (n = 17)		p- değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1148.06 ± 3348.46	359.61 (175.46- 15733)	510.77 ± 343.33	410.36 (196.57- 1595.5)	0.622
Post-operatif 30. gün Endokan	1150.96 ± 1348.51	616.57 (198.15- 5193.9)	2278.05 ± 4929.17	970.77 (271.61- 20612)	0.297
Preoperatif VEGF	123.78 ± 78.78	94.95 (44.33- 269.91)	128.85 ± 102.8	89.81 (11.21- 338.44)	0.977
Post-operatif 30. gün VEGF	70.7 ± 75.4	50.77 (7.61- 353.66)	86.19 ± 86.72	63.48 (0.1- 346.84)	0.551

Kontrol grubundaki preoperatif serum endokan ve VEGF değerleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslandığında preoperatif VEGF değerleri hipertansiyonu olan dört hastada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($p=0.016$) (Tablo 4.18). Serum endokan değerlerinin hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda birbirlerine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Kontrol grubundaki hastaların hipertansiyona göre ayrıldığında preoperatif serum endokan ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Hipertansiyon YOK (n = 25)		Hipertansiyon VAR (n = 4)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	1101.22 ± 1929.91	567.54 (152.81- 8383.7)	1131.19 ± 1671.52	342.3 (203.95- 3636.2)	0.444
Preoperatif VEGF	70.72 ± 63.27	64.72 (0.1- 311.87)	8.7 ± 15.32	1.56 (0.1- 31.59)	0.016

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar, patoloji sonuçlarına göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Adenokarsinomu olan 20 hasta mevcuttu ve hastaların %52.6'sını oluşturuyordu. Skuamöz hücreli karsinomu olan 10 hasta (%26.3) ve nöroendokrin tümör görülen 8 hasta (%21) mevcuttu. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tipleri arasında preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile karşılaştırıldı. Preoperatif serum endokan ortanca değerleri adenokanser için 435.8 (193.1-1595.5) pg/ml bulunurken, SCC için 396.2 (266.3-15733) pg/ml, NET için 304.5 (175.4-1039) pg/ml olarak bulundu. Tümörlerin histopatolojisine göre ameliyat öncesi serum endokan değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.432$) (Tablo 4.19).

Preoperatif VEGF ortanca değerleri adenokanser için 85.4 (44.3-338.4) pg/ml gelirken, SCC için 114.6 (13.9-298.6) pg/ml, NET için 90.2 (11.2-253.4) pg/ml olarak bulundu. Histopatolojik özelliklere göre ameliyat öncesi VEGF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 4.19) ($p = 0.835$).

Ameliyat öncesinde alınan CRP değerleri SCC hastalarında NET hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulundu ($p = 0.043$) (Tablo 4.19). Post-operatif 1. Gün serum endokan düzeylerine bakıldığında histopatolojisi NET gelen hastaların SCC hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulundu ($p = 0.035$) (Tablo 4.19). Post-operatif 7. gün VEGF düzeylerine bakıldığında SCC hastalarının VEGF düzeyleri NET hastalarının VEGF düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.038$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. KHDAK hastalarında tümörlerin histopatolojik tipine göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi

	ADC (n=20) Ortanca (min-max)	SCC (n=10) Ortanca (min-max)	NET (n=8) Ortanca (min-max)	p değeri
Yaş	60 (49-72)	66.5 (50-78)	61 (33-76)	0.459
Sigara	27.5 (0-100)	30 (10-80)	22.5 (0-45)	0.478
Preoperatif WBC	8.0 (4.3-12.8)	8.3 (6-12.7)	7.3 (3.3-9)	0.365
Preoperatif NLR	2.77 (1.55-4.83)	2.77 (1.33-7.90)	2.27 (1.07-8.94)	0.788
Preoperatif Albümin	4.01 (3.1-4.66)	4.18 (2.89-4.66)	4.22 (3.59-4.88)	0.819
Preoperatif CRP	0.635 (0.16-5.3)	0.952 (0.19-2.29)	0.276 (0.147-1.32)	0.045
Postoperatif WBC	10 (5.4-22.2)	9.05 (6.2-15.8)	9.05 (4.1-12.8)	0.739
Postoperatif NLR	4.57 (1.659-34)	3.23 (1.41-10.88)	2.37 (1-7.00)	0.140
Postoperatif Albümin	3.65 (2.93-4.51)	3.54 (2.62-4.14)	3.36 (3.18-4.14)	0.581
Postoperatif CRP	0.76 (0.20-27)	1.51 (0.54-22.6)	0.86 (0.19-10.6)	0.230
Preoperatif Endokan	435.8 (193.1-1595.5)	396.2 (266.3-15733)	304.5 (175.4-1039)	0.432
Postoperatif 1. gün Endokan	1033.5 (132-11623)	702.8 (219-2967.4)	2091.6 (244.8-17207)	0.041
Postoperatif 7. gün Endokan	654.9 (331.2-17659)	585.2 (228-5467)	633.4 (273.6-1701.2)	0.635
Postoperatif 30. gün Endokan	642.2 (198.1-5193.9)	662.6 (271.6-20612)	1011.3 (324.1-3264.4)	0.561
Preoperatif VEGF	85.4 (44.3-338.4)	114.6 (13.9-298.6)	90.2 (11.2-253.4)	0.835
Postoperatif 1. gün VEGF	103.6 (34.1-293.4)	88.9 (0.6-182.1)	65.5 (32.4-219.7)	0.459
Postoperatif 7. gün VEGF	62.1 (4.8-249.1)	87.3 (0.1-353)	36.9 (0.1-97.9)	0.034
Postoperatif 30. gün VEGF	59.0 (6.5-346.8)	72.0 (1-194.1)	41.9 (0.1-353.6)	0.428
BMI (kg/m²)	25.6 (20.1-31.6)	25.5 (21.4-29)	25.5 (21-31.1)	0.949
Tümör boyutu	3.15 (0.5-6)	3.5 (2.2-5.5)	3.05 (0.8-6.9)	0.737

Post-hoc düzeltilmiş (bonferroni) p-değerleri:

preopCRP için NET vs. SCC anlamlı fark var (p = 0.043)

postop1ENDO için NET vs. SCC anlamlı fark var (p = 0.035)

postop7VEGF için NET vs. SCC anlamlı fark var (p = 0.038)

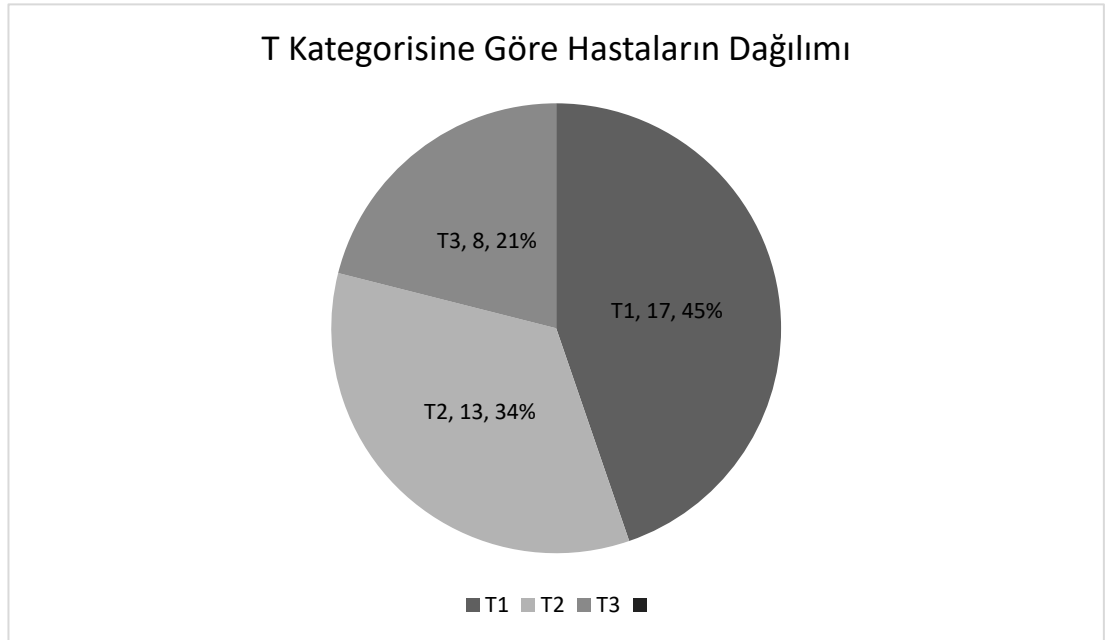
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar, patoloji sonuçlarına göre skuamöz hücreli karsinom ve skuamöz hücreli olmayan (ADC + NET) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Preoperatif serum endokan ortanca değerleri SCC grubunda 396.2 (266.3-15733) pg/ml bulunurken, skuamöz dışı akciğer kanseri hastalarının bulunduğu grupta 358.83 (175.46-1595.5) pg/ml olarak bulundu. SCC ve SCC dışı akciğer kanserleri karşılaştırıldığında ameliyat öncesi serum endokan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.442$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Skuamöz hücreli akciğer kanseri ve skuamöz hücreli olmayan akciğer kanserlerinin serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi

	SCC (n=10) Ortanca (min-max)	Non-SCC (n=28) Ortanca (min-max)	p değeri
Yaş	66.5 (50-78)	60 (33-76)	0.230
Sigara	30 (10-80)	28 (0-100)	0.257
Preoperatif WBC	8.3 (6-12.7)	7.75 (3.3-12.8)	0.334
Preoperatif NLR	2.77 (1.33-7.90)	2.69 (1.08-8.94)	0.935
Preoperatif Albümin	4.18 (2.89-4.66)	4.09 (3.1-4.88)	0.732
Preoperatif CRP	0.952 (0.19-2.29)	0.45 (0.15-5.30)	0.109
Postoperatif WBC	9.05 (6.2-15.8)	9.85 (4.1-22.2)	0.782
Postoperatif NLR	3.23 (1.41-10.88)	3.54 (1-34)	0.482
Postoperatif Albümin	3.54 (2.62-4.14)	3.51 (2.93-4.51)	0.683
Postoperatif CRP	1.51 (0.54-22.6)	0.77 (0.19-27)	0.096
Preoperatif Endokan	396.2 (266.3-15733)	358.83 (175.46-1595.5)	0.442
Postoperatif 30. gün Endokan	662.6 (271.6-20612)	754.34 (198.15-5193.9)	0.956
Preoperatif VEGF	114.6 (13.9-298.6)	85.43 (11.21-338.44)	0.568
Postoperatif 30. gün VEGF	72.0 (1-194.1)	54.36 (0.1-353.66)	0.401
BMI (kg/m ²)	25.5 (21.4-29)	25.63 (20.16-31.64)	0.909
Tümör boyutu	3.5 (2.2-5.5)	3.05 (0.5-9.5)	0.442

Preoperatif serum VEGF ortanca değerleri SCC grubunda 114.6 (13.9-298.6) pg/ml bulunurken, skuamöz dışı akciğer kanseri hastalarının bulunduğu grupta 85.43 (11.21-338.44) pg/ml olarak bulundu. SCC ve SCC dışı akciğer kanserleri karşılaştırıldığında ameliyat öncesi serum endokan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.568$) (Tablo 4.20).

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar 8. TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda 17 hasta (%45) T1, 13 hasta (%34) T2 ve 8 hasta (%21) T3 kategorisinde idi. KHDAK hastalarının T kategorisine göre ayrımı Şekil 4.4'te verilmiştir. Hastaların T kategorileri ile preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.



Şekil 4.4. KHDAK hastalarında 8. TNM evrelemesine göre T dağılımları

KHDAK hastalarında T durumuna göre preoperatif serum endokan seviyelerine bakıldığında T1 için ortanca 331.1 (196.5-1039) pg/ml, T2 için ortanca 415 (175.4-15733) pg/ml ve T3 için ortanca 368.52 (314.74-1074.3) pg/ml bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.808$). Preoperatif VEGF düzeylerine T grubuna göre karşılaştırıldığında ise T1 için ortanca 98.09 (11.2-338.44) pg/ml, T2 için ortanca 105.71 (44.327-298.62) pg/ml ve T3 için ortanca 71.498 (13.937-244.69) pg/ml gelmiştir. Gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.429$). İlgili veriler Tablo 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.21. KHDAK hastalarında T durumuna göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi

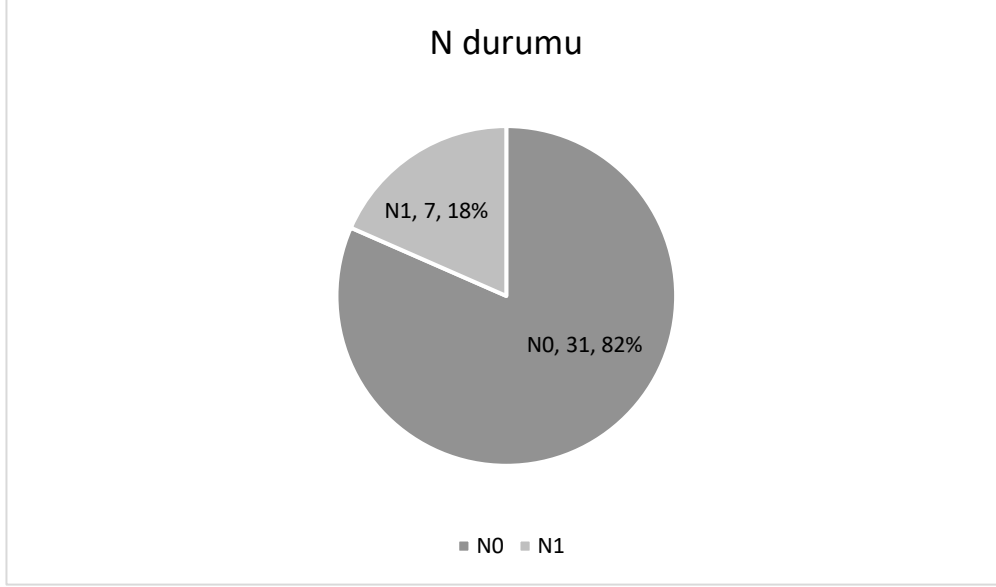
	T1 (n=17) Ortanca (min-max)	T2 (n=13) Ortanca (min-max)	T3 (n=8) Ortanca (min-max)	p- değeri
Yaş	61 (40-72)	60 (33-78)	58 (51-76)	0.732
Sigara	30 (0-80)	15 (0-60)	30 (20-100)	0.103
Preoperatif WBC	8.1 (3.3-12.8)	7.2 (4.3-9.4)	8.4 (5.8-11.1)	0.178
Preoperatif NLR	2.707 (1.07-8.94)	3.105 (1.4-7.9)	2.72 (1.73-3.94)	0.848
Preoperatif Albümin	4.13 (2.89-4.66)	4.26 (3.1-4.88)	3.895 (3.28-4.57)	0.421
Preoperatif CRP	0.537 (0.16-2.29)	0.44 (0.14-3.05)	1.16 (0.238-5.3)	0.126
Postoperatif WBC	10 (4.1-22.2)	9 (5.4-12.8)	9.15 (6.8-16.1)	0.644
Postoperatif NLR	3.5 (1-24.526)	3.588 (1.41-10.92)	3.2445 (1.59-34)	0.981
Postoperatif Albümin	3.61 (2.62-4.21)	3.44 (2.93-4.51)	3.29 (3.02-4.31)	0.437
Postoperatif CRP	0.91 (0.19-15.8)	0.71 (0.2-22.6)	5.31 (0.641-27)	0.131
Preoperatif endokan	331.1 (196.5-1039)	415 (175.4-15733)	368.52 (314.74-1074.3)	0.808
Postoperatif 1. gün endokan	736.7 (132-17207)	1024.3 (549.5-5001.9)	1084.5 (244.8-2855.4)	0.609
Postoperatif 7. gün endokan	597.4 (228-17659)	581.4 (273.6-5467)	1045 (539.8-14213)	0.102
Postoperatif 30. gün endokan	683.3 (271.6-20612)	825.8 (337.6-5193.9)	476.45 (198.1-2050.7)	0.272
Preoperatif VEGF	98.09 (11.2-338.44)	105.71 (44.327-298.62)	71.498 (13.937-244.69)	0.429
Postoperatif 1. gün VEGF	101.72 (45.73-293.46)	105.26 (32.44-163.14)	63.043 (0.698-124.31)	0.196
Postoperatif 7. gün VEGF	74.98 (0.1-249.1)	60.31 (0.1-353.03)	52.494 (1-99.941)	0.705
Postoperatif 30. gün VEGF	63.13 (0.1-353.6)	71.857 (31.414-194.14)	45.7595 (1-72.108)	0.228
BMI (kg/m²)	25.9 (21.9-31.1)	25.32 (20.16-31.64)	23.88 (21.04-28.4)	0.647

KHDAK grubunda, hastaların patolojik incelemeleri sonucunda plevra invazyonu olan beş hasta ile plevranın intakt olduğu 33 hastanın preoperatif serum endokan ve VEGF düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında; plevra invazyonu olanların preoperatif serum endokan ve VEGF ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (endokan ve VEGF için p değerleri sırasıyla 0.738, 0.353). İlgili veriler Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22. KHDAK hastalarında plevra invazyon durumuna göre hastaların preoperatif serum endokan ve VEGF değerleri

	Plevral invazyon yok (n=33)		Plevral invazyon var (n=5)		p-değeri
	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	Ortalama SS	Ortanca (min-max)	
Preoperatif Endokan	900.32 ± 2671.44	377.4 (175.4- 15733)	616.32 ± 553.32	415 (250.1- 1595.5)	0.738
Preoperatif VEGF	121.65 ± 88.82	85.9 (11.2- 338.4)	155.09 ± 95.05	107.7 (63.3- 269.9)	0.353

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar, N (lenf nodu) kategorilerine göre sınıflandırıldı. N0 kategorisinde 31 hasta (%82) ve N1 kategorisinde 7 hasta (%18) olduğu saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. KHDAK hastalarında 8. TNM evrelemesine göre N dağılımları

Hastaların N kategorileri ile preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ameliyat öncesi ortanca serum endokan ve VEGF değerlerine bakıldığında N0 hastalarda, N1 hastalara göre daha düşük gelmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 0.606, 0.438). İlgili veriler Tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. KHDAK hastalarında N durumuna göre, serum endokan ve VEGF düzeyleri, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ilişkisi

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	N0 (n=31) Ortanca (min-max)	N1 (n=7) Ortanca (min-max)	p-değeri
Yaş	61(33-76)	55 (40-78)	0.083
Sigara	30(0-100)	15 (0-30)	0.107
Preoperatif WBC	8 (3.3-12.8)	7.2 (6.4-9.7)	0.768
Preoperatif NLR	2.76 (1.07-8.94)	2.603 (1.727-7.904)	0.883
Preoperatif albümin	4.04 (2.89-4.88)	4.26 (3.1-4.57)	0.530
Preoperatif CRP	0.652 (0.147-5.3)	0.76 (0.19-3.05)	0.685
Postoperatif WBC	9.5 (4.1-16.1)	7.8 (7-22.2)	1.000
Postoperatif NLR	3.588 (1-34)	2.588 (2.324-11.236)	0.438
Postoperatif albümin	3.47 (2.62-4.51)	3.64 (2.93-4.31)	0.768
Postoperatif CRP	0.981 (0.192-27)	0.821 (0.312-22.6)	0.942
Preoperatif endokan	377.44 (175.46-15733)	410.36 (220.98-1595.5)	0.606
Postoperatif 1. gün endokan	1002.5 (132-17207)	727.4 (279.6-5001.9)	0.854
Postoperatif 7. gün endokan	662.2 (228.08-17659)	581.4 (331.25-14213)	0.894
Postoperatif 30. gün endokan	679.42 (198.1-20612)	1280.4 (244.8-5193.9)	0.448
Preoperatif VEGF	84.8 (11.2-338.44)	100.4 (44.3-298.6)	0.438
Postoperatif 1. gün VEGF	89.59 (0.69-293.46)	105.66 (34.1-132.38)	0.797
Postoperatif 7. gün VEGF	61.21 (0.1-249.1)	57.05 (11.27-353.03)	0.719
Postoperatif 30. gün VEGF	58.6 (0.1-353.66)	65.69 (32.48-194.14)	0.671
BMI (kg/m²)	25.95 (20.96-31.64)	23.88 (20.16-29.3)	0.416
Tümör Boyutu	3 (0.5-6.9)	3.5 (3-4.5)	0.299

5. TARTIŞMA

Bütün dünyada meydana gelen kanser ölümlerinin en sık sebebi akciğer kanseridir (1). Kötü prognozu, artan insidansı, tanı ve prognoz belirteçlerinin yeterli olmaması; tanı, takip ve tedavi için yeni stratejiler arama ihtiyacının önemini vurgulamaktadır. Solid tümörler gelişimleri sırasında, erken anjiyogenezi ve tümör büyümesi için çok kritik role sahip olan mikroçevrelerini yeniden düzenlemeye çalışır. Tümör büyümesinin anjiyogenez bağımlı olduğu ilk defa 1971 yılında Judah Folkman tarafından bulunmuştur (99). Hem stromal hücreler hem de ekstrasellüler matriks komponentleri, konakçı-tümör ilişkilerine ve tümörün başarılı bir şekilde büyümesine katkıda bulunur. Günümüzde solid tümörlerin büyümesinin, beslenmesine (besin ve oksijen sağlayan yeni kan damarlarına) bağlı olduğu kabul edilmektedir ve bu süreci bozan ajanların (anjiyogenez inhibitörleri) geliştirilmesine yönelik son dönemde yeni ajanlar kullanılmaktadır ve yeni ajanlar için de çalışmalar devam etmektedir (87).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) sitotoksik kemoterapiye duyarlı değildir ve ilk yanıtta sonra hastaların çoğunda tirozin kinaz inhibitörlerine karşı hızla direnç gelişir (6). Mevcut damarlardan yeni kan damarlarının büyümesi olan anjiyogenez, tümör gelişimi, progresyonu ve metastazında kritik öneme sahiptir. Akciğer kanseri hastalarında yüksek anjiyogenez düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Tümör tedavisindeki ilerlemelerin yeni yaklaşımlar gerektirdiği ortadadır ve son araştırmalar, hedefe yönelik moleküler tedavilere odaklanmıştır. Tümör gelişimini engellemek için anahtar strateji, tümörün gelişimi için gerekli besin ve oksijeni sağlayan anjiyogenezin inhibisyonudur. Bu nedenle son zamanlarda bir dizi anti-anjiyogenik ajan geliştirilmektedir (8). Anjiyogenez için en önemli büyüme faktörü olan VEGF'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan bevacizumab'ın, KHDAK'li hastalarda tümör yanıtını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Hem tümör hücrelerini hem de vasküler endotel hücrelerini hedefleyen hedefe yönelik ajanlar, özellikle akciğer kanserinin progresyonu ve metastazı sırasında anjiyogenezin kritik rolleri nedeniyle ek tedavi etkinliği sağlayabilir (9).

VEGFA anjiyogenezin ana mediatörüdür. Ek olarak VEGF, tümöral büyümeye ve tümörlerin metastazına katkıda bulunur. Akciğer kanserinde aşırı VEGF ekspresyonu ve/veya yüksek VEGF serum seviyeleri bildirilmiştir (10). Ancak

literatürde erken evre akciğer kanserinde rezeksiyon öncesi ve sonrasında VEGF serum değerlerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Endotel hücrelerine spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak bilinen endokan, solubl bir proteoglikandır. Akciğer kanseri, uterin kanserler, renal kanserler, hepatoselüler kanserler ve meme kanserlerinde endokan ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Tümörlerin prognozu, metastazı ve anjiyogenezin endokan ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Araştırmaların çoğu, endokanın tümör ilişkili inflamasyon ve anjiyogenez yolaklarını kullanarak tümör gelişimini düzenlediğini savunmaktadır (14).

Mevcut endokan merkezli çalışmaların çoğu tümörögenез ile ilişkiye odaklanmıştır. Endotelyal endokan ekspresyonunun, neoplastik hücreler tarafından VEGF üretimi tarafından uyarıldığı düşünüldüğünde, bu iki molekül birbiriyle sıkı bağlantı içerisindedir. Bununla birlikte, VEGF ekspresyonunu ve serum seviyelerini değerlendiren bol miktarda literatürün aksine endokanın primer akciğer kanseri ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Primer akciğer kanseri hastalarının serumlarından bakılan endokan değerlerinin tümör boyutu ile ilişkili olması, endokanın; hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini göstermiştir (15). Endokanın dokudaki ekspresyonu değerlendirilmiş ve patoloji spesmenlerdeki tümörlü doku ve hemen komşuluğundaki sağlıklı akciğer dokusu karşılaştırılmıştır. Tümöral dokuda hem VEGF, hem de endokan ekspresyonları yüksek bulunurken; hemen distalindeki sağlıklı akciğer dokusunda normal bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada endokan ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini savunulmuştur (16). Bu özelliklerinden dolayı endokan kanser tedavisinde yeni bir hedef haline gelebilir (14).

Çalışmamızda erken evre KHDAK hastalarında birbiriyle yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı sıkı bağlantıları olan VEGF ve endokanın klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisini araştırmayı ve preoperatif ve postoperatif düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. preoperatif serum VEGF ve endokan düzeylerini; ameliyat sonrası düzeyleri ile karşılaştırmayı planladık. Literatürde erken evre KHDAK olgularında endokan ve VEGF değerlerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (11-13). Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum VEGF ve endokan düzeylerinin klinik, patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile

ilişkinini gösteren, ayrıca cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Grigoriu ve arkadaşları KHDAK olan 30 akciğer kanseri hastasının (23 hasta evre III-IV, 7 hasta evre I-II) serum endokan seviyeleri ile sağlıklı olguların serum endokan seviyeleri karşılaştırıldığında; akciğer kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0.001$) (16). Scherpereel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise akciğer kanseri tanısı alan 50 hasta ile 25 sağlıklı olgunun serum endokan düzeyleri karşılaştırılmış ve akciğer kanseri hastalarının serum endokan seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (15). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada erken evre akciğer kanseri tanısı ile opere edilen 38 hasta ve kontrol grubundaki 29 hastanın serum endokan düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.160$). Bu açıdan bulduğumuz sonuçlar mevcut literatürle çelişmektedir. Akciğer kanseri çoğunlukla ileri evrelerde tanı almaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri hastalarının sadece %20'si tanı anında cerrahiye aday olmaktadır. Literatüre bakıldığında erken evre akciğer kanseri hastalarında serum endokan seviyelerini gösteren izole bir çalışma bulunmamaktadır. Cerrahiye uygun, erken evre hastalık; akciğer kanseri hastalarının sadece %20'sini oluşturduğundan, toplam akciğer kanseri hastaları içerisinde homojen bir grup oluşturmamaktadır. Bu nedenle sonucumuzun literatür ile uyumsuz olduğunu düşünmekteyiz.

Lai ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada 180 KDHAK hastası, 136 benign pulmoner nodül hastası ve 119 sağlıklı kontrol hastası serum VEGF değerlerine göre karşılaştırılmış, KHDAK grubunda serum VEGF değerleri kontrol ve benign pulmoner nodül grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$) (13). Kishiro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 20 olgu kontrol grubu, 35 olgu benign akciğer hastalıkları ve tedavi edilmemiş primer akciğer kanseri olan 28 olgunun serum VEGF düzeyleri karşılaştırılmış, ve akciğer kanseri grubunda serum VEGF düzeylerinin beş kat daha yüksek olduğunu bildirilmiştir ($p < 0.001$) (162). Keskin ve arkadaşlarının 2018 yılında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan 64 hasta ve 29 olguluk kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak VEGF seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (163). Bizim çalışmamızda KHDAK hastalarında preoperatif serum VEGF değerlerinin, kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0.001$). Serum VEGF düzeyleri literatürle uyumlu olarak KHDAK hastalarında yüksek bulunmuştur. Serum VEGF düzeylerinin bu nedenle akciğer kanseri taramasında kullanılabilir erken evrelerde dahi hastalığı yakalayabilecek bir tümör belirteci olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör belirteçleri primer tümörün kendisi tarafından veya tümörün oluşumu ve gelişimi nedeniyle organizma yanıtı olarak başka dokularda üretilen maddelerdir. Tümörbelirteçlerinin bulunması, akciğer kanserini erken evrede yakalamak anlamında önemlidir. Bulunan tümör belirteçleri arasında en bilinenleri CEA, NSE, Skuamöz Hücreli Karsinom Antijeni ve sitokeratin fragmanıdır. Tek başına kullanımları önerilmemektedir, ancak kombin halinde kullanımlarında bile yüksek sensitivite ve spesifite sağlayamadıklarından klinikte kullanımları mevcut değildir (74). Dünyada en sık görülen ve en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türünün akciğer kanseri olduğu düşünüldüğünde bir tümör belirteci ihtiyacı aşıkardır. Yaptığımız bu çalışma ile VEGF'nin akciğer kanserinde potansiyel tanısal bir serum tümör belirteci olabileceğini düşünmekteyiz. Periferik kandan ELISA yöntemi ile kolay ve ucuz bir şekilde bakılabilen VEGF düzeyi ile hastalara tanı amacıyla yapılacak invaziv girişimlerin azalmasına, bu sayede hem hasta konforunun artırılmasına, hem de tanı ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine olanak sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Erken evre KHDAK'nın küratif tedavisi ancak cerrahi rezeksiyon ile sağlanabilmektedir. Ancak küratif rezeksiyonlardan sonra bile hastaların %30-55'inde rekürrensler ve nüks tümörler görülmektedir. Bu nedenle hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası takipleri, bu takiplerinde kullanılabilir parametreler ve rezeksiyon sonrası tedavi şemasının çizilmesinde yol gösterebilecek hedefe yönelik tedaviler önem kazanmaktadır (164). Bu nedenle yaptığımız çalışmada hastalardan rezeksiyon sonrasında 1. 7. ve 30. günlerde serum endokan ve VEGF düzeylerine bakıldı ve rezeksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldı. Literatüre bakıldığında akciğer kanserinde rezeksiyondan önce ve sonra serum endokan düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük evreli gliomalarda rezeksiyon öncesi, 1. gün, 1. hafta ve 1. ay serum endokan düzeyleri değerlendirilmiş, ve rezeksiyon sonrasında endokan düzeylerinin arttığı tespit edilmiş ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (165). Yaptığımız çalışmada preoperatif serum endokan değerlerinin bütün diğer ölçüm noktalarındaki

sonuçlara göre (postoperatif 1, 7 ve 30) anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$). Tümörlü dokuda ekspresyonunun fazla olduğu gösterilen endokanın, aynı zamanda inflamasyon olan bölgede de daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sepsis gibi inflamasyonla giden hastalıklarda da serum endokan seviyesinin yüksekliği Sarrazin ve arkadaşlarının yayınladıkları derlemede belirtilmiştir (143). Akciğer rezeksiyonu gibi major bir cerrahi işlem sonrasındaki inflamasyon ve yara yeri iyileşmesi nedeni ile endokanın birinci gün ve birinci hafta takibinde artışını biz de çalışmamızda bekliyorduk. Ancak endokanın birinci ay takibinde ameliyat öncesi değere göre artmış olması inflamasyon sürecinin tahminimizden daha uzun sürebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın takip süresi bir aydır. Bu konuda yapılacak olan daha fazla sayıda hasta içeren ve cerrahi sonrası daha uzun takip süreleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında erken evre KHDAK olgularında ameliyat öncesi ve sonrası serum VEGF değerlerini karşılaştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Tang ve arkadaşlarının 2013 yılında KHDAK nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 58 hasta ile yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 30. gün VEGF serum değerleri karşılaştırılmış ve 30. gün VEGF değerlerinin ameliyat öncesi değerlere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ($p = 0.012$) (166). Çalışmamızda postoperatif 1. gün, 7. gün ve 30. gün serum VEGF düzeylerinin preoperatif serum VEGF düzeyine göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.001$). Preoperatif değer ile ikili grup kıyaslaması yapıldığında ise bu düşüşün en belirgin olduğu günler; postoperatif 7. ve 30. gün olduğu görüldü (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Tümör ilişkili anjiyogenezin ana belirteci olan VEGF'nin ameliyat sonrası birinci gün dahil olmak üzere bütün ölçüm noktalarında ameliyat öncesi düzeylere nazaran düşük bulunmuştur. Tümörlü dokunun anatomik rezeksiyonu ile birlikte serum VEGF düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak düşüşü KHDAK için takipte kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Kanser hastalarında serum VEGF düzeylerinin sadece cerrahi tedavide değil, kemoterapi sonrası tedavinin başarısını göstermekte de kullanılabilirliği düşünülmüş ve bu konuda literatürde tam bir fikir birliği sağlanmamıştır. Delmotte ve arkadaşları VEGF ekspresyonları yüksek olan KHDAK olgularının neo-anjiyogenez ve kötü prognoz ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (167). Dudek ve arkadaşlarının serum VEGF düzeylerine KHDAK olgularında baktıkları bir çalışmada da artmış serum

VEGF düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (168). Zang ve arkadaşları platin bazlı kemoterapi verilen 135 KHDAK hastasında tedaviye başlamadan önce ve sonra serum VEGF düzeylerini karşılaştırmış, ve tedavi öncesi serum VEGF düzeylerinin platin bazlı kemoterapinin anti-tümör etkinliğini progresyonsuz sağkalım açısından belirlemede potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca kemoterapi cevabını önceden tahmin etmek adına uygun bir prediktif belirteç olabileceğini savunmuşlardır (169). Jantus-Lewintre ve arkadaşları ise sisplatin ve doksitaksel verilen KHDAK olgularında yaptıkları çalışmada tedavi öncesindeki serum VEGF düzeylerinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamasına rağmen, serum VEGF düzeyleri yüksek olanların sağkalımlarının daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (170). Chakra ve arkadaşları ise bu konudaki en fazla hasta sayısına sahip çalışmalarında (geleneksel tedavi verilen 451 KDHAK olgusu) serum VEGF düzeylerinin KHDAK'nın sağkalımını belirlemede bağımsız bir biyobelirteç olmadığını savunmuşlardır (171). Literatüre bakıldığında çalışmaların sonuçları arasındaki tutarsızlıklar, çalışma popülasyonlarının heterojenliğinden, farklı tedavi ve kemoterapi rejimlerinden ve örneklem büyüklüğünden kaynaklandığı düşünülebilir. KHDAK'nin cerrahi tedavisi bilinen en etkili yöntemdir. Çalışmamızın kısa takip süresi göz önüne alındığında sağkalım ile ilgili bir yorumda bulunmak oldukça güçtür, ancak cerrahi rezeksiyon sonrasında serum VEGF değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüş olması cerrahi tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Lu ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları bir çalışmada KHDAK hastalarının yaşları ve serum endokan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (172). Ozaki ve arkadaşları hepatoselüler karsinomlu olgularda serum endokan düzeyinin yaş ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir (173). Tang ve arkadaşlarının KHDAK hastalarının serumlarından VEGF mRNA baktıkları çalışmalarında yaş ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (166). Zang ve arkadaşların KHDAK olgularında medikal tedavi öncesinde serum VEGF düzeylerine bakmışlar ve yaş ile anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (169). Bizim çalışmamızda preoperatif dönemde bakılan serum endokan ve VEGF değerlerinin yaş ile pozitif korelasyonu olduğu saptanırken (sırasıyla $p = 0.025$, $p = 0.014$), postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerlerinin ise yaş ile anlamlı bir korelasyonu yoktu (sırasıyla $p = 0.576$, $p = 0.080$). Benign akciğer hastalarının

olduğu kontrol grubumuzda ise yaş ile serum endokan arasında bir korelasyon saptanmazken, yaş ile serum VEGF düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p = 0.016$). Literatüre bakıldığında, KHDAK'da serum endokan ve VEGF düzeylerinin yaş ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda hasta grubunda yaş ile hastalarda serum endokan ve VEGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmesine rağmen bu konuda daha net birşey söyleyebilmek için daha fazla hasta sayısı içeren ve homojen kontrol grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ozaki ve arkadaşları hepatoselüler karsinomlu olgularda serum endokan düzeyinin cinsiyet ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.768$) (173). Grigoriu ve arkadaşları ise KHDAK 30 olgunun serum endokan düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, cinsiyet ile bir korelasyonun olmadığını bulmuşlardır (16). Tang ve arkadaşlarının 2013 yılında KHDAK nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 58 hasta ile yaptıkları çalışmalarında preoperatif serum VEGF düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlar ($p = 0.859$) (166). Zang ve arkadaşların KHDAK olgularında medikal tedavi öncesinde aldıkları serum örneklerinde serum VEGF düzeylerine bakmışlar ve cinsiyet ile anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.097$) (169). Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeylerini cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; ameliyat öncesi endokan ve VEGF düzeyleri literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını tespit edilmiştir, post-operatif 30. gün endokan seviyeleri ise kadınlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0.022$). Ancak KHDAK çoğunlukla erkeklerde görülür, bizim de çalışmamızda hastaların %81'ini erkek cinsiyet oluşturmakta idi. Cinsiyet ile ilgili ameliyat sonrasındaki endokan değerleri ile ilgili bir çalışma, literatürde bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız daha önce tespit edilmemiş yeni bir noktaya dikkat çekmesine rağmen, cinsiyet dağılımındaki heterojenite nedeniyle daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Grigoriu ve arkadaşları KHDAK olgularında yaptıkları 30 olgunun serum endokan düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; T derecesinin serum endokan düzeyleri ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.260$) (16). Scherpereel ve arkadaşlarının 50 akciğer kanseri hastasının serum endokan düzeylerini içeren çalışmasında; tümör boyutu ile serum endokan seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir ($r = 0.96$, $p < 0.001$) (15). Literatürde serum

endokan seviyesi ile tümör boyutu ve T durumunu akciğer kanserlerinde karşılaştıran yukarıda bahsedilen bu iki çalışma dışında çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda patoloji raporundan elde edilen tümör boyutlarının serum endokan seviyeleri ile korelasyonuna bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = 0.074$, $p = 0.660$). Ayrıca hasta grubu T1, T2 ve T3 olarak gruplandırılıp preoperatif serum endokan düzeylerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.808$). Bu açıdan sonuçlarımız Grigoriu ve arkadaşların çalışması ile benzerken Scherpereel ve arkadaşlarını çalışması ile çelişmektedir. Bunun nedeninin hasta grubunun erken evre akciğer kanseri olması nedeniyle olguların çoğunluğunun T1 ve T2 grubunda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz (T1 ve T2 grubunda toplam 30 hasta mevcut).

Shimanuki ve arkadaşlarının 63 cerrahi tedaviye uygun KHDAK olgusunda cerrahi rezeksiyon öncesi serum VEGF düzeylerinin T durumu ile anlamlı ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.170$) (174). Kaya ve arkadaşları KHDAK hastalarını T1-T2 ($n = 29$) ve T3-T4 ($n = 46$) olarak iki gruba ayırmışlar ve T3-T4 grubunda serum VEGF düzeylerini daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p = 0.04$) (12). Tseng ve arkadaşları 20 hepatoselüler kanser olgusunda tümör boyutlarını 2 cm altındakiler ve üstündekiler olarak iki gruba böldüğünde; serum VEGF düzeylerinin 2 cm ve üzeri tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (175). Çalışmamızda patoloji raporundan elde edilen tümör boyutlarının serum VEGF seviyeleri ile korelasyonuna bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = -0.04$, $p = 0.982$). Ayrıca hasta grubu T1, T2 ve T3 olarak gruplandırıldı ve preoperatif serum VEGF düzeylerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p = 0.429$). Çalışmamız bu açıdan Shimanuki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar vermiştir. Bu çalışma da bizim çalışmamız gibi cerrahiye uygun olan, metastazı bulunmayan, erken evre hastalığı olan olguların ameliyat öncesi serum seviyeleri baz alınarak yapılmıştır. Çalışmamızda farklı olarak postoperatif serum VEGF düzeyleri de tümör boyutu ile ve T durumu ile ilişkisi değerlendirildi, ve anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. Kaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki hasta popülasyonunun sadece %30.6'sı operabl hastalardan oluşmaktadır (75 hastanın 23'ü). Bizim çalışmamız ile bu çalışmayı karşılaştırmanın heterojen hasta grupları nedeniyle doğru olmadığını düşünmekteyiz.

Grigoriu ve arkadaşları KHDAK 30 olgunun serum endokan düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada lenf nodu metastazı ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.090$). Aynı çalışmada N2 ve N3 durumuna göre olguların serum endokan düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı olarak N3 grubunda serum endokan seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.030$) (16). Kim ve arkadaşları kolorektal kanserde endokan mRNA düzeyine 143 olguda bakmışlar, endokan ekspresyonu yüksek olan vakaların çoğunlukla N2 kolunda olduğunu bulmuşlardır ($p < 0.001$) (11). Biz de çalışmamızda hastaları N0 ($n = 31$) ve N1 ($n = 7$) olmak üzere iki gruba ayırdık, preoperatif serum endokan ortanca değerleri N0 grubunda 377.44 (175.46-15733) iken N1 grubunda 410.36 (220.98-1595.5) idi. N1 grubunda serum endokan seviyeleri N0 grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.606$).

Shimanuki ve arkadaşları 63 cerrahi tedavi uygulanan KHDAK olgularını N0(46 olgu), N1(6 olgu) ve N2 (10 olgu) olarak üç gruba ayırdığında; cerrahi rezeksiyon öncesi serum VEGF düzeylerinin N durumu ile anlamlı ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.216$) (174). İmoto ve arkadaşlarının 91 olguluk KHDAK serilerinde; olguları patolojik incelemelerine göre lenf nodu negatif (N0) ve lenf nodu invazyonu pozitif (N1-2-3) olarak iki gruba ayırdıklarında; serum VEGF düzeylerinin lenfatik invazyonu pozitif olanlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p = 0.200$) (176). Zang ve arkadaşları platin bazlı kemoterapi verilen 135 KHDAK hastasında tedaviye başlamadan öncesinde serum VEGF düzeylerini karşılaştırmış ve hastaları N1-N2-N3 durumuna göre üç gruba ayırdığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmiştir ($p = 0.640$) (169). Biz de çalışmamızda hastaları N0 ($n = 31$) ve N1 ($n = 7$) olmak üzere iki gruba ayırdık. Preoperatif serum VEGF ortanca değerleri N0 grubunda 84.885 (11.209-338.44) iken N1 grubunda 100.49 (44.32-298.62) idi. N1 grubunda serum VEGF seviyeleri N0 grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.438$).

Malign tümörlerin primer bölgesini bırakarak lenf nodlarına metastaz yaptığı mekanizmalar oldukça karışıktır. Lenfanjiyogenezin de anjiyogeneze benzer mekanizmalarla geliştiği, tümör hücrelerin kendilerine yeni lenfatik kapiller damarlar ürettiği ve bu yolla lenfatik metastazlarını gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Tümör hücreleri ve tümöral mikroçevreden salınan VEGF, başka birçok sitokin ile birlikte

anjyogenezin ve lenfanjyogenezin ana mediatörü olarak gösterilmektedir (177). Bizim çalışmamızda da anjyogenez ile sıkı ilişkileri olan VEGF ve endokanın preoperatif dönemdeki serum düzeyleri ölçülmüştür ve her ikisi de N1 tutulumu olan hastalarda, N0 hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.438$, $p = 0.606$, sırasıyla, Tablo 4.22). Çalışmamızda sadece yedi hastanın N1 olması ve ileri evre (N2-N3) hasta olmamasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemediğimizi düşünmekteyiz.

İnflamasyonun kanserin başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi basit rutin biyokimyasal ve hematolojik belirteçler, inflamasyona karşı konağın cevabını temsil etmektedir. Akut inflamasyonun yanı sıra tümör ilişkili inflamasyon ile interlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α) gibi sitokinler sayesinde yüksek NLR oranları kanser hastalarının serumlarında gösterilmiştir. CRP ise hepatositler tarafından üretilir ve IL-6 regülasyonunda rol oynar. Kanser hastalarında her iki değer (CRP ve NLR) yüksek seyretmesinin nedeninin ortak sitokinler tarafından düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir (178). Choi ve arkadaşları KHDAK hastalarında yapmış oldukları çalışmalarında serum VEGF düzeylerinin, beyaz küre değerleri ile pozitif bir korelasyon içerdiğini tespit etmişlerdir (179). Botta ve arkadaşları VEGF inhibitörü olan bevacizumab tedavisi ve kemoterapi alan ileri evre KHDAK hastalarında, sistemik inflamasyon durumunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmişler ve Nötrofil sayısı ve NLR parametreleri yüksek olan hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımlarının daha kısa olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla $p < 0.02$, $p < 0.05$). Bunun nedeninin inflamatuvar parametreleri yüksek hastaların VEGF inhibitörlerine daha az yanıt vermesi olabileceğini savunmuşlardır (180). Literatürde KHDAK'da endokan ile inflamasyon parametrelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında birinci ayda kontrollerinde NLR ve CRP düzeyleri ile endokan ve VEGF düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Serum endokan ve VEGF düzeyleri ile NLR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Duan ve arkadaşları ileri evre KHDAK hastalarını sisplatin-gemsitabin verilen grup ve VEGF inhibitörü (becavizumab) verilen grup olmak üzere ikiye ayırdığında serum VEGF düzeylerinin, tedavi sonrasında, bevacizumab tedavisi verilen grupta

anlamli düzeyde düştüğünü ($p < 0.05$), sisplatin-gemcitabin verilen grupta ise belirgin bir düşüş olmadığını ($p > 0.05$) tespit etmişlerdir (181). Song ve arkadaşları ise 48 KHDAK hastasını medikal tedavi (kemoterapi) sonrasında takip etmiş ve hastaları progresyon gösterenler, stabil hastalık ve tedaviye kısmı ya da tam yanıt verenler olarak üç gruba ayırmışlar, ve takiplerinde progresyon gösteren grupta istatistiksel anlamli olarak serum VEGF düzeylerinin yükseldiğini ($p < 0.01$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadığını tespit etmişlerdir (182). VEGF anjiyogenezin ana mediatörüdür ve kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda serum seviyesinin azalması beklenmektedir. Literatüre bakıldığında akciğer kanserinde endokan ve kemoterapi ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KHDAK grubunda hastalar neo-adjuvan kemoterapi alanlar ($n = 4$) ve almayanlar ($n = 34$) olmak üzere iki gruba ayrıldı, ve bu iki grup arasında preoperatif serum endokan ve VEGF seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p = 0.909$, $p = 0.476$). Neo-adjuvan tedavi alan sadece dört hasta olduğundan ve çalışmamızdaki bütün hastaların erken evre olmasından dolayı anlamli bir fark elde edemediğimizi düşünmekteyiz.

Grigoriu ve arkadaşlarının KHDAK olan 30 hastanın serum endokan seviyeleri ile tümörlerin patolojik tiplerini karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamli bir fark elde edilememiştir (16). Tang ve arkadaşlarının 2013 yılında KHDAK nedeniyle cerrahi uygulanan 58 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaları ameliyat sonrası patoloji raporlarındaki histolojik tiplere göre skuamöz hücreli ve non-skuamöz olarak iki gruba ayırdığında; preoperatif serum VEGF düzeyleri ile iki grup arasında anlamli bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (166). İmoto ve arkadaşlarının 91 olguluk KHDAK serilerinde; olguları tümörlü dokunun patolojik incelenmesi sonrası VEGF reseptör sayısına göre değerlendirdiğinde; adenokanserlerde VEGF reseptör sayısı pozitiflik oranlarının skuamöz hücrelideki pozitiflik oranına göre anlamli olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada serum VEGF düzeylerinin adenokanser ve skuamöz hücreli kanser tipleri arasında anlamli bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (176). Shimanuki ve arkadaşlarının 63 cerrahi tedaviye uygun KHDAK olgusunda; serum VEGF düzeyleri ile kanserin histopatolojik tipi ile arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Adenokanserlerde ($n=43$) serum VEGF seviyelerinin SCC ($n=15$) hastalarına göre anlamli olarak daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir ($p = 0.024$) (174). Çalışmamızda preoperatif serum VEGF ve endokan düzeyleri ile tümörlerin

histopatolojik tipleri arasında (adeno-SCC-NET) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.19). Lee ve arkadaşlarının serum CRP değerleri ile 102 KHDAK hastasını skuamöz ve non-skuamöz olarak iki gruba ayırdığında SCC hastalarında serum CRP düzeyinin anlamlı daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p = 0.029$) (183). Bizim çalışmamızda ise hastaların histopatolojik tiplendirmesine göre karşılaştırıldığında Lee ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak Skuamöz Hücreli Karsinom hastalarının istatistiksel anlamlı olarak diğer iki gruptan daha yüksek preoperatif CRP değerleri olduğu tespit edildi ($p = 0.045$). Serum CRP değerleri sigara kullanan hastalarda daha yüksek seyretmektedir. SCC daha fazla sigara ile ilişkili olduğundan, daha yüksek serum CRP düzeyleri tespit edildiğini düşünmekteyiz.

Endotel hasarı ve dolaşımdaki lökositlerin patogenezinde rol oynadığı esansiyel hipertansiyonda serum endokan seviyelerine Tadziç ve ark. tarafından bakılmış ve hipertansiyonu olan popülasyonda hipertansiyonu olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (150). Endotel hasarı ile seyreden bir başka hastalık olan tip II diyabette serum endokan seviyeleri Yaya ve arkadaşlarının yaptıkları 69 hasta içeren çalışmalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (184). Bu nedenle bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda hipertansiyonu olan-olmayan, DM olan-olmayan hasta gruplarında hem serum endokan hem de serum VEGF düzeylerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (Tablo 4.11, Tablo 4.17). Literatürde serum endokan ve VEGF düzeylerinin rezeksiyon öncesi ve sonrasında erken evre KHDAK hasta grubunda birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Hipertansiyon ve DM sık görülen ek hastalıklar olmasına rağmen çalışma popülasyonumuzun hasta grubunda 38, kontrol grubunda 29 ile kısıtlı olmasının; literatür ile uyumsuz sonuçlar bulmamıza neden olduğunu düşünmekteyiz.

Her ne kadar çalışmamız kısıtlı sayıda vaka içermekte ise de, bu bulgular ışığında serum VEGF düzeylerinin akciğer kanseri taraması ve postoperatif lokal nüks veya metastaz açısından takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, ekonomik açıdan da ülkemize katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Sistemik inflamasyon ve patogenezinde inflamasyon ile seyreden hastalıklarda serum endokan düzeylerinin yüksek seyretmesinden ve çalışmamızda hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilemeyen serum endokan düzeylerinin ise, akciğer kanseri taramasında veya post-operatif takibinde kullanılmasının bizim bulgularımız ışığında doğru olmadığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akciğer kanseri tedavisinde ve takibindeki ilerlemelerin yeni yaklaşımlar gerektirdiği ortadadır ve son araştırmalar, hedefe yönelik moleküler tedavilere odaklanmıştır. Tümör gelişimini engellemek için anahtar strateji, tümörün gelişimi için gerekli besin ve oksijeni sağlayan anjiyogenezin inhibisyonudur. Bu nedenle son zamanlarda bir dizi anti-anjiyogenik ajan geliştirilmektedir. Anjiyogenez için en önemli büyüme faktörü olan VEGF'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan bevacizumab'ın, KHDAK'lı hastalarda tümör yanıtını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Hem tümör hücrelerini hem de vasküler endotel hücrelerini hedefleyen hedefe yönelik ajanlar, özellikle akciğer kanserinin progresyonu ve metastazı sırasında anjiyogenezin kritik rolleri nedeniyle ek tedavi etkinliği sağlayabilir. Dolaşımda solubl bir proteoglikan olarak bulunan endokanın; akciğer kanseri, uterin kanserler, renal kanserler, hepatoselüler kanserler ve meme kanserlerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Tümörlerin prognozu, metastazı ve anjiyogenezin endokan ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Araştırmaların çoğu, endokanın tümör ilişkili inflamasyon ve anjiyogenez yollarını kullanarak tümör gelişimini düzenlediğini savunmaktadır. Çalışmamızda erken evre KHDAK hastalarında birbiriyle yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı sıkı bağlantıları olan VEGF ve endokanın klinik ve patolojik özellikler ile ilişkisini araştırmayı ve preoperatif ve postoperatif düzeylerinin karşılaştırmasını amaçladık.

- Çalışmamıza 38 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu hasta grubu olarak ve 29 benign akciğer hastası kontrol grubu olarak toplam 67 hasta dahil edildi.
- Hasta grubunda preoperatif serum VEGF değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.001$).
- Preoperatif serum endokan değerlerinin, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.160$).
- Cerrahi rezeksiyon sonrası bir aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1. gün, postoperatif 7. gün ve postoperatif 30. gün serum VEGF düzeylerinin, preoperatif serum VEGF düzeylerine göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.001$).
- Hasta grubunda serum endokan düzeylerine preoperatif, postoperatif 1. gün, postoperatif 7. gün ve postoperatif 30. gün bakıldığında, serum endokan

düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak bir aylık takip süresince arttığı görüldü (**p < 0.001**).

- Hasta grubunda preoperatif serum endokan ve VEGF düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. P değerleri endokan ve VEGF için sırasıyla $p=0.580$, $p=0.971$ olarak bulunmuştur.
- Post-operatif 30. gün serum VEGF düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.519$). Aynı şekilde post-operatif 30. gün serum endokan düzeylerine bakıldığında ise erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (**p = 0.022**).
- Kontrol grubundaki hastaların preoperatif endokan ve VEGF değerlerinin de cinsiyet ile olan ilişkisine bakıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. P değerleri endokan ve VEGF için sırasıyla $p = 0.652$, $p = 0.621$ olarak saptanmıştır.
- Hastaların yaşları ile preoperatif serum endokan ve VEGF ile pozitif korelasyon mevcuttur. Endokan ve VEGF için p değerleri sırasıyla verilmiştir (**p = 0.025**, **p = 0.014**).
- Hasta grubunda içilen sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri, ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP değerleri ile preoperatif dönemde bakılan serum endokan ve VEGF değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Hasta grubunda içilen sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri, ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP değerleri ile post-operatif 30. gün bakılan serum endokan ve VEGF değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Kontrol grubundaki hastalarda aynı klinik ve laboratuvar özelliklerin korelasyonuna bakıldığında ise sadece yaş ve preoperatif VEGF değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.444$, **p = 0.016**).
- Akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan hastalar, neo-adjuvan kemoterapi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup laboratuvar değerleri, preoperatif serum Endokan ve VEGF düzeyleri, post-operatif 30.

gün serum Endokan ve VEGF düzeyleri ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

- Hastalar sigara kullanım hikayelerine göre üç gruba ayrıldı, grupların preoperatif serum endokan ve VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (p değerleri sırasıyla 0.973, 0.859).Bu gruplar post-operatif serum endokan ve VEGF düzeylerine göre karşılaştırıldığında endokan seviyeleri 30 paket-yıl ve altında sigara içen grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek gelirken (**p = 0.043**), VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.421).
- Kontrol grubundaki hastalarda sigara kullanım hikayelerine göre aynı şekilde sınıflandırıldığında; serum endokan ve VEGF düzeyleri ile anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Endokan ve VEGF için p değerleri sırasıyla verilmiştir (0.260, 0.779)
- Hasta grubu diyabeti olup-olmaması baz alınarak iki gruba ayrıldı. Preoperatif serum VEGF ve Endokan değerleri ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerleri karşılaştırıldı. Diyabet ile endokan ve VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Kontrol grubu için diyabetik ve non-diyabetik grupları yapıldığında serum endokan ve VEGF değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı görüldü
- Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının; preoperatif ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı.
- Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan benign akciğer hastalarının preoperatif ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı.
- Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve postoperatif 30. gün serum Endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edildi.
- Kontrol grubundaki kardiyak ek hastalığı bulunan ve bulunmayan hastaların preoperatif serum Endokan ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

- KHDAK nedeniyle rezeksiyon uygulanan hasta grubundaki preoperatif ve postoperatif 30. gün serum endokan ve VEGF değerleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği saptandı.
- Kontrol grubundaki preoperatif serum endokan ve VEGF değerleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslandığında preoperatif VEGF değerleri hipertansiyonu olan dört hastada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (**p=0.016**). Endokan değerlerinin hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda benzer sonuçlar verdiği ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu.
- Tümörlerin histopatolojisine göre gruplandırıldığında preoperatif endokan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.432$).
- Histopatolojik özelliklere göre preoperatif serum VEGF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ($p = 0.459$)
- Ameliyat öncesinde alınan CRP değerlerinin SCC hastalarında NET hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulundu (**p=0.043**).
- Postoperatif 1. gün endokan düzeylerine bakıldığında histopatolojisi NET gelen hastaların SCC hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulundu (**p = 0.035**).
- Postoperatif 7. gün VEGF düzeylerine bakıldığında SCC hastalarının VEGF düzeyleri, NET hastalarının VEGF düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (**p = 0.038**).
- Hastaların T kategorileri ile preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- KHDAK grubunda; plevra invazyonu olanların preoperatif endokan ve VEGF değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ($p=0.738$, $p=0.353$, sırasıyla).

- Hastaların N kategorileri ile preoperatif ve postoperatif serum endokan ve VEGF değerleri, ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ameliyat öncesi Endokan ve VEGF değerlerine bakıldığında N0 hastalarda, N1 hastalara göre daha düşük olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0.606$, $p=0.438$).

Günümüzde dünyadaki ölümlerin çoğundan bulaşıcı olmayan hastalıklar sorumludur. 21. yüzyılda kanser ölümleri; bütün yaşam beklentisinin önündeki en büyük engel olarak beklenmektedir. Ucuz ve hızlı bir yöntem olan serumda ELİSA ile bakılabilen VEGF düzeylerinin akciğer kanseri taraması ve postoperatif lokal nüks veya metastaz takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Sistemik inflamasyon ve patogenezinde inflamasyon ile seyreden hastalıklarda endokan düzeylerinin yüksek seyretmesi, ve çalışmamızda hasta-kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememesi nedeniyle; serum endokan seviyelerinin akciğer kanseri taramasında veya postoperatif takibinde kullanılmasının bizim bulgularımız ışığında doğru olmadığını düşünmekteyiz. KHDAK'de serum VEGF düzeyinin kullanımı ile ilgili olarak; prospektif, daha fazla hasta ve uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Bade BC, Cruz CSD. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(1):1-24.
3. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Frontiers in Oncology*. 2017;7(193).
4. Joe B, Putnam J. Staging of Lung Cancer. In: Joseph LoCicero III MRHF, MD Yolonda L. Colson, MD, PhD Gaetano Rocco, MD, FRCSEd, editor. *Shields' General Thoracic Surgery 8th Edition*. 2019. p. 2418-42.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
6. Lind JS, Smit EF. Angiogenesis inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2009;1(2):95-107.
7. Han H, Silverman JF, Santucci TS, Macherey RS, d'Amato TA, Tung MY, et al. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):72-9.
8. Herbst RS, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(14):3243-56.
9. Horn L, Sandler AB. Angiogenesis in the treatment of non-small cell lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(2):206-17.
10. Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, D'Alessio A, Esposito C, Chicchinelli N, et al. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017;21(10):959-66.
11. Kim JH, Park MY, Kim CN, Kim KH, Kang HB, Kim KD, et al. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 α in human colon carcinoma: impact of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features. *Oncology reports*. 2012;28(5):1701-8.
12. Kaya A, Çiledag A, Gulbay BE, Poyraz BM, Çelik G, Sen E, et al. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. *Respiratory medicine*. 2004;98(7):632-6.

13. Lai Y, Wang X, Zeng T, Xing S, Dai S, Wang J, et al. Serum VEGF levels in the early diagnosis and severity assessment of non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer*. 2018;9(9):1538.
14. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. *Biomedical reports*. 2015;3(3):279-83.
15. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Sénéchal S, Janin A, Tsicopoulos A, et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer research*. 2003;63(18):6084-9.
16. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research*. 2006;12(15):4575-82.
17. Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: A review. *Scand J Public Health*. 2018;46(1):27-36.
18. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22.
19. Turkey Source: Globocan 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>].
20. Rahal Z, El Nemr S, Sinjab A, Chami H, Tfayli A, Kadara H. Smoking and lung cancer: a geo-regional perspective. *Frontiers in oncology*. 2017;7:194.
21. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21s-49s.
22. Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi: Longmans, Green, and Company; 1912.
23. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-44.
24. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *The lancet oncology*. 2002;3(8):461-9.
25. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Bmj*. 2004;328(7431):72.
26. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:b5569.
27. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj*. 2000;321(7257):323-9.

28. Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2007;58:113-18.
29. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1280-7.
30. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology*. 2013;14(9):813-22.
31. Matakidou A, Eisen T, Houlston R. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*. 2005;93(7):825-33.
32. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):5-8.
33. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85.
34. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):773-9.
35. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):782-90.
36. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1240-2.
37. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, Schipper RM, Splinter TA, Mooi WJ. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology*. 2001;12(2):256-8.
38. Akihiko Yoshizawa HH, Hiroshi Date. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: Joseph LoCicero III M, Richard H. Feins, MD, Yolonda L. Colson, MD, PhD Gaetano Rocco, MD, FRCSEd, editor. *Shields' General Thoracic Surgery* 8th Edition. 2019. p. 2357-401.
39. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.

40. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung cancer*. 2001;31(2-3):139-48.
41. Funai K, Yokose T, Ishii G-i, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(7):978-84.
42. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92.
43. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2011;378(9804):1741-55.
44. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2005;366(9494):1385-96.
45. Öztuna F, Özlü T, Bülbül Y. Akciğer kanserini hangi evrede yakalıyor ve nasıl tedavi ediyoruz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(2):152-56.
46. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39-51.
47. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111(6):1718-23.
48. Aydın G. Akciğer kanserlerinde tanı yöntemleri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007;58:141-52.
49. Smith SM, Campbell NC, MacLeod U, Lee AJ, Raja A, Wyke S, et al. Factors contributing to the time taken to consult with symptoms of lung cancer: a cross-sectional study. *Thorax*. 2009;64(6):523-31.
50. AVCI A, GEZER S. Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular. *Türkiye Klinikleri Göğüs Cerrahisi-Özel Konular*. 2017;8(1):44-7.
51. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
52. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax*. 2018;73(12):1177-81.
53. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *American family physician*. 2005;72(7):1253-60.
54. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest*. 2000;117(2):354-7.
55. Chen HC, Jen YM, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(3):167-71.

56. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol.* 2006;59(1):93-103.
57. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax.* 1994;49(1):14-9.
58. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):137s-46s.
59. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(4):483-8.
60. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology.* 2007;242(3):882-8.
61. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;43(3):301-7.
62. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer.* 2010;68(1):111-4.
63. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4(8):1191-8.
64. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:22.
65. Poyraz N, Ödev K. Akciğer Kanserinin Tanı ve Takibinde Radyolojik Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Göğüs Cerrahisi-Özel Konular.* 2017;8(1):57-66.
66. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5):e211S-e50S.
67. Koyama H, Ohno Y, Seki S, Nishio M, Yoshikawa T, Matsumoto S, et al. Magnetic resonance imaging for lung cancer. *Journal of thoracic imaging.* 2013;28(3):138-50.
68. Balcı P, Altay C. Akciğer Kanserinde Radyolojik Bulgular. *Türk Radyoloji Seminerleri.* 2014;2(3):301-14.

69. Budak E, Çok G, Akgün A. The contribution of fluorine 18f-fdg pet/ct to lung cancer diagnosis, staging and treatment planning. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2018;27(2):73.
70. Savaş R. Akciğer Kanserinde PET/BT. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2014;2(3):326-39.
71. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e142S-e65S.
72. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1):129S-36S.
73. Cangır AK. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme. In: İlker Ökten HŞK, editor. *Göğüs Cerrahisi*. 2: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 1073-92.
74. Wang R, Wang G, Zhang N, Li X, Liu Y. Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer. *BioMed research international*. 2013;2013.
75. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):202S-20S.
76. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1):157S-66S.
77. Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. *Lung Cancer*. 2001;34:3-5.
78. Ernest G, Chan PGC, Matthew J, Schuchert. Results of Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: Joseph LoCicero III MRHF, MD Yolonda L. Colson, MD, PhD Gaetano Rocco, MD, FRCSEd, editor. *Shields' General Thoracic Surgery 8th Edition*. 2019. p. 2443-505.
79. Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Akciğer Kanseri Tedavi Algoritmaları 2019 2019 [Available from: <http://www.asyod.org/dokuman/22062019163412.pdf>].
80. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. *Angiogenesis in brain tumors*: Springer; 2004. p. 3-32.
81. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res*. 1985;43(1):175-203.
82. KONUKOĞLU D, TURHAN MS. Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları Ve Tümör Anjiyogenezini. *Cerrahpaşa Tıp Drg*. 2005;36(1):42-8.
83. Sarrazin S, Maurage C, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2010;2(2):047-52.

84. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017;5(2):34.
85. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 2(Suppl 2):S3.
86. Dominic E. Sanford SPGaTJE. Tumor Biology and Tumor Markers. In: Courtney M. J, MD, editor. *Sabiston Textbook of Surgery, Twentieth Edition*. 20 ed: Elsevier; 2017. p. 676-704.
87. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med*. 2006;57:1-18.
88. Baeriswyl V, Christofori G, editors. *The angiogenic switch in carcinogenesis*. Seminars in cancer biology; 2009: Elsevier.
89. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(9):1745-70.
90. PATAN S, ALVAREZ MJ, SCHITTNY JC, BURRI PH. Intussusceptive microvascular growth: a common alternative to capillary sprouting. *Archives of histology and cytology*. 1992;55(Supplement):65-75.
91. Bussolati B, Grange C, Camussi G. Tumor exploits alternative strategies to achieve vascularization. *The FASEB Journal*. 2011;25(9):2874-82.
92. Ahn JB, Rha SY, Shin SJ, Jeung H-C, Kim TS, Zhang X, et al. Circulating endothelial progenitor cells (EPC) for tumor vasculogenesis in gastric cancer patients. *Cancer letters*. 2010;288(1):124-32.
93. Greenfield JP, Cobb WS, Lyden D. Resisting arrest: a switch from angiogenesis to vasculogenesis in recurrent malignant gliomas. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(3):663-7.
94. Chopra H, Hung M, Kwong D, Zhang C, Pow E. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem cells international*. 2018;2018.
95. Williamson SC, Metcalf RL, Trapani F, Mohan S, Antonello J, Abbott B, et al. Vasculogenic mimicry in small cell lung cancer. *Nature communications*. 2016;7(1):1-14.
96. Folberg R, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry. *Apmis*. 2004;112(7-8):508-25.
97. Mei X, Chen Y-S, Chen F-R, Xi S-Y, Chen Z-P. Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live-cell imaging. *Neuro-oncology*. 2017;19(8):1109-18.

98. Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, Kowalik U, Hovinga KE, Geber A, et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. *Nature*. 2010;468(7325):829-33.
99. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(21):1182-6.
100. Olsen JJ, Pohl SÖ-G, Deshmukh A, Visweswaran M, Ward NC, Arfuso F, et al. The role of Wnt signalling in angiogenesis. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2017;38(3):131.
101. LaGory EL, Giaccia AJ. The ever-expanding role of HIF in tumour and stromal biology. *Nature Cell Biology*. 2016;18(4):356-65.
102. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-87.
103. Bluff J, Menakuru S, Cross S, Higham S, Balasubramanian S, Brown N, et al. Angiogenesis is associated with the onset of hyperplasia in human ductal breast disease. *British Journal of Cancer*. 2009;101(4):666-72.
104. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(6):401-10.
105. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(8):457.
106. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 3):11-6.
107. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
108. El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *British Journal of Pharmacology*. 2013;170(4):712-29.
109. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leukemia Research*. 2009;33(5):638-44.
110. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335-42.
111. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003;9(6):669-76.
112. Lin Z, Zhang Q, Luo W. Angiogenesis inhibitors as therapeutic agents in cancer: Challenges and future directions. *European Journal of Pharmacology*. 2016;793:76-81.

113. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10026):1405-14.
114. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of american pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(9):911.
115. Perdrizet K, Leighl NB. The role of angiogenesis inhibitors in the era of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Current treatment options in oncology*. 2019;20(3):21.
116. Zhou C, Chen G, Liu X. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel (CP) plus bevacizumab (BV) or placebo (PL) in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2013;8(suppl 2).
117. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(2):143-55.
118. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
119. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran Jr WJ, Wu Y-L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet*. 2017;389(10066):299-311.
120. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-64.
121. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):581-611.
122. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *Journal of internal medicine*. 2013;273(2):114-27.
123. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in cancer research*. 2009;102:19-65.
124. Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovascular research*. 2008;78(2):203-12.

125. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029-39.
126. Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature.* 2005;437(7058):497-504.
127. Azzi S, Hebda JK, Gavard J. Vascular permeability and drug delivery in cancers. *Frontiers in oncology.* 2013;3:211.
128. Alevizakos M, Kaltsas S, Syrigos KN. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2013;72(6):1169-81.
129. Melero-Martin JM, Dudley AC. Concise review: vascular stem cells and tumor angiogenesis. *Stem Cells.* 2011;29(2):163-8.
130. Gadgeel SM. Safety Profile and Tolerability of Antiangiogenic Agents in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer.* 2012;13(2):96-106.
131. Andrade de Mello R, M Costa B, M Reis R, Hespanhol V. Insights into angiogenesis in non-small cell lung cancer: molecular mechanisms, polymorphic genes, and targeted therapies. *Recent patents on anti-cancer drug discovery.* 2012;7(1):118-31.
132. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynologia Polska.* 2011;62(5):444-55.
133. Kajdaniuk D, Marek B, Foltyn W, Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—part 2: in endocrinology and oncology. *Endokrynologia Polska.* 2011;62(5):456-64.
134. Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2006;290(2):L209-L21.
135. Bonnesen B, Pappot H, Holmstav J, Skov BG. Vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 expression in non-small cell lung cancer patients: relation to prognosis. *Lung Cancer.* 2009;66(3):314-8.
136. Zhan P, Wang J, Lv X-j, Wang Q, Qiu L-x, Lin X-q, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology.* 2009;4(9):1094-103.
137. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3889-99.
138. Kali A, Shetty KR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology.* 2014;46(6):579.

139. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010;20(11):1380-8.
140. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *International journal of cell biology*. 2013;2013.
141. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih S-C, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvascular research*. 2006;72(3):136-45.
142. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(34):20458-64.
143. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2006;1765(1):25-37.
144. Tsai JC, Zhang J, Minami T, Voland C, Zhao S, Yi X, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter. *Journal of vascular research*. 2002;39(2):148-59.
145. Maurage C-A, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski R-M, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(6):633-41.
146. Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulianis KI. Endocan and the respiratory system: a review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:3179.
147. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsiopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*. 2001;167(6):3099-106.
148. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011;16(sup1):S11-S21.
149. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):291-6.
150. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic-Peric I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(2-3):103-15.

151. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Hormone and Metabolic Research*. 2006;38(01):28-33.
152. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(6):2318-26.
153. Chen L, Liu X, Wang S, Qin C. Over-expression of the Endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(2):498-510.
154. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(24):5102-10.
155. Xu Z, Zhang S, Zhou Q, Wang Y, Xia R. Endocan, a potential prognostic and diagnostic biomarker of acute leukemia. *Molecular and cellular biochemistry*. 2014;395(1-2):117-23.
156. Wegiel B, Ekberg J, Talasila K, Jalili S, Persson J. The role of VEGF and a functional link between VEGF and p27 Kip1 in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(2):251-61.
157. Jiang Z, Woda BA, Savas L, Fraire AE. Expression of ICAM-1, VCAM-1, and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(12):1189.
158. Tsoutsou PG, Gourgoulianis KI, Petinaki E, Mpaka M, Efremidou S, Maniatis A, et al. ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflammation*. 2004;28(6):359-64.
159. Borczuk AC, Shah L, Pearson GD, Walter KL, Wang L, Austin JH, et al. Molecular signatures in biopsy specimens of lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(2):167-74.
160. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3):818-24.
161. Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(9):1601-5.

162. Kishiro I, Kato S, Fuse D, Yoshida T, Machida S, Kaneko N. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary lung cancer. *Respirology*. 2002;7(2):93-8.
163. Keskin S, Kutluk AC, Tas F. Prognostic and predictive role of angiogenic markers in non-small cell lung cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20(3):733.
164. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Translational lung cancer research*. 2014;3(4):242.
165. Tanriverdi T, Kemerdere R, Inal BB, Yuksel O, Emre HO, Ahmedov M, et al. Serum endocan levels before and after surgery on low-grade gliomas. *Surgical neurology international*. 2017;8.
166. Tang X-P, Li J, Yu L-C, Chen Y-C, Shi S-B, Zhu L-R, et al. Clinical significance of survivin and VEGF mRNA detection in the cell fraction of the peripheral blood in non-small cell lung cancer patients before and after surgery. *Lung Cancer*. 2013;81(2):273-9.
167. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert A, et al. VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2002;19(5):577-84.
168. Dudek AZ, Mahaseth H. Circulating angiogenic cytokines in patients with advanced non-small cell lung cancer: correlation with treatment response and survival. *Cancer investigation*. 2005;23(3):193-200.
169. Zang J, Hu Y, Xu X, Ni J, Yan D, Liu S, et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor predict a poor prognosis of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:409.
170. Jantus-Lewintre E, Sanmartín E, Sirera R, Blasco A, Sanchez JJ, Tarón M, et al. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2011;74(2):326-31.
171. Chakra M, Pujol JL, Lamy P-J, Bozonnat MC, Quantin X, Jacot W, et al. Circulating serum vascular endothelial growth factor is not a prognostic factor of non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(10):1119-26.
172. Lu G-J, Shao C-J, Zhang Y, Wei Y-Y, Xie W-P, Kong H. Diagnostic and prognostic values of endothelial-cell-specific molecule-1 with malignant pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(30):49217.
173. Ozaki K, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, et al. Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer*. 2014;5(3):221.

174. Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, Hori S, Takahashi F, Miyamoto H, et al. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer. *Lung*. 2005;183(1):29-42.
175. Tseng C-S, Lo H-W, Chen P-H, Chuang W-L, Juan C-C, Ker C-G. Clinical significance of plasma D-dimer levels and serum VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2004;51(59):1454.
176. Imoto H, Osaki T, Taga S, Ohgami A, Ichiyoshi Y, Yasumoto K. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5):1007-14.
177. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer*. 2003;98(2):413-23.
178. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T. Elevated preoperative inflammatory markers based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein predict poor survival in resected non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2012;32(8):3535-8.
179. Choi J-H, Kim HC, Lim H-Y, Nam DK, Kim HS, Yi JW, et al. Vascular endothelial growth factor in the serum of patients with non-small cell lung cancer: correlation with platelet and leukocyte counts. *Lung Cancer*. 2001;33(2-3):171-9.
180. Botta C, Barbieri V, Ciliberto D, Rossi A, Rocco D, Addeo R, et al. Systemic inflammatory status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer biology & therapy*. 2013;14(6):469-75.
181. Duan J, Yang Z, Liu D, Shi Y. Clinical efficacy of bevacizumab combined with gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J BUON*. 2018;23:1402-6.
182. Song X-Y, Zhou S-J, Xiao N, Li Y-S, Zhen D-Z, Su C-Y, et al. Research on the relationship between serum levels of inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(8):4765-8.
183. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, et al. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2009;63(1):106-10.
184. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017;353(5):433-8.