



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**VÜCUT YAĞ ORANININ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr.Ahmet AKBAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muhammet Ali KAPLAN**

DİYARBAKIR-2016



**T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**VÜCUT YAĞ ORANININ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Ahmet AKBAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muhammet Ali KAPLAN**

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof.Dr.M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof.Dr.Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof.Dr.Alpaslan Kemal TUZCU, Prof.Dr.Orhan AYYILDIZ, Prof.Dr.Kendal YALÇIN, Prof.Dr.Muhsin KAYA, Prof.Dr.Ali Kemal KADİROĞLU, Doç.Dr.M.Ali KAPLAN, Doç.Dr.Zülfikar YILMAZ, Doç.Dr.Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd.Doç.Dr.Yaşar YILDIRIM, Yrd.Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd.Doç.Dr.Zuhat URAKÇI, Uz.Dr. Zafer PEKKOLAY, Uz. Dr. Mazhar Müslüm TUNA, Uz.Dr.Abdullah KARAKUŞ, Uz.Dr.Hikmet SOYLU, Uz.Dr.Elif Tuğba TUNCEL, Uz.Dr.Hüseyin KAÇMAZ, Uz.Dr.Ali Veysel KARA, Uz.Dr. Zeynep ORUÇ, Uz. Dr. Nazım EKİN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç.Dr.M.Ali KAPLAN'a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet AK BAY

Diyarbakır-2016

ÖZET

Giriş ve amaç: Akciğer kanseri, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen, tanı ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen en fazla ölüme yol açan kanserlerden biridir. Akciğer kanserinde sağkalıma etki eden prognostik faktörler genel olarak; hastalığın evresi, komorbid hastalık varlığı, performans durumu, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, histoloji, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kilo kaybıdır. Çalışmamızda bu prognostik faktörlerin yanında, ayrıca vücut yağ oranının akciğer kanserli hastalarda prognoz ve sağkalım üzerine etkisini inceleyip, sağkalımı etkileyen diğer faktörleri de saptamayı amaçladık.

Materyal ve metod: Eylül 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, akciğer kanseri tanısı olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların polikliniğe başvuruları sırasında Tanita Body Composition Analayzer cihazı ile ölçülerek vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksi (VKİ) belirlendi. Hastaların; cinsiyet, yaş, komorbid hastalık varlığı, sigara öyküsü, kilo kaybı, performans statüsü, histolojik tanı, evre ve sağkalım süreleri kaydedildi. Prognoza etki edebilecek faktörler; tüm hastalar, erken evredeki hastalar ve metastatiklerde ayrı ayrı analiz edildi.

Bulgular: Toplam 200 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 36'sı (%18) kadın ve 164'ü (%82) erkekti. Hastaların median yaşı 56.5 yıl idi. Hastalardan 47'si (%23.5) KHAK ve 153'ü (%76.5) KHDAK idi. Tüm hastalar ve erken evre hastalarda tek değişkenli analizde; cinsiyet, yaş (<65,>65), histolojik tanı (KHAK, KHDAK), sigara öyküsü ve vücut yağ oranının (>%30, <%30) sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tüm hastalarda VKİ'si [VKİ<30 olan hastalarda median 21.1 ay, VKİ>30 olanlarda 41,5 ay ($p=0.042$)], performans durumu ECOG [P1 hastalarda median 21,1 ay, P2 20,4 ay, P3 11,2 ay ($p=0,001$)], TNM evresi [M0 olan hastalarda median 31.2 ay ve M1 olan hastalarda 17.6 ay ($p<0.001$)], son 6 ayda olan kilo kaybı [kilo kaybı olmayan hastalarda median 26.3 ay ve kilo kaybı olan hastalarda ise 20.4 ay ($p=0,021$)] ve komorbid hastalık durumunun [komorbid hastalığı olanlarda median 16.1 ay ve olmayanlarda ise 25.4 ay ($p=0,001$)] tek değişkenli analizde sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır.

Erken evre hastalarda da performans durumu [P1 hastalarda median 26.3 ay, P2 26 ay ve P3 20.1 ay ($p=0.001$)], komorbid hastalık durumu [komorbid hastalığı olanlarda

median 26.7 ay ve komorbit hastalığı olmayanlarda 34.6 ay ($p=0.018$) ve son 6 ayda olan kilo kaybı [kilo kaybı olmayan hastalarda median 29.2 ay ve kilo kaybı olan hastalarda ise 25.7 ay ($p=0.016$)] olup tek değişkenli analizde sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır.

Metastatik hastalarda tek değişkenli analizde; cinsiyet, yaş (<65,>65), histolojik tanı (KHAK, KHDAK), sigara öyküsü, performans durumu, son 6 ayda olan kilo kaybı ve VKİ'inin (>30, <30) sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Komorbid hastalık varlığı [komorbid hastalığı olanlarda median 11.4 ay ve komorbid hastalığı olmayanlarda ise 19.2 ay ($p=0.012$)] ve vücut yağ oranının [<%30 olanlarda median 16.4 ay ve >%30 olanlarda ise 29.2 ay ($p=0.038$)] tek değişkenli analizde sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise cinsiyet, yaş (<65 ve >65), histoloji (KHAK ve KHDAK), BMI (<25 ve >25), performans statüsünün sağkalım üzerinde etkisi anlamlı bulunmayıp ($p>0.05$) , komorbit hastalık ($p=0.01$) ve vücut yağ oranının ($p=0.033$) sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür

Sonuç: Bu çalışmamızda, metastatik akciğer kanseri hastalarında vücut yağ oranının, VKİ ve kilo kaybına göre daha önemli bir prognostik faktör olabileceğini ortaya konmuştur.

Anahtar sözcükler; akciğer kanseri, prognostik faktörler, vücut yağ oranı

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer, the most common malignancy seen in male and female population, remains the leading cause of death despite new diagnostic and therapeutic approach. Prognostic factors associated with overall survival include tumor grade, presence of comorbid disease, performance status, age, gender, cigarette smoking, histology, body mass index (BMI) and weight loss. In this study, we aim to evaluate the association between body fat mass and prognosis as well as with other factors affecting the survival.

Materials and Methods: Patients with diagnosis of lung cancer between period of September 2014 and July 2015 in Dicle University Faculty of Medicine Oncology Department Outpatient Clinic were included in this study. Body fat mass and body mass index (BMI) were evaluated by Tanita Body Composition Analyzer. Patients gender, age, presence of comorbid disease, cigarette smoking, weight loss, performance status, histology, tumor grade and overall survival were recorded. Prognostic factors were separately analysed in both metastatic and early stage lung cancer patients.

Results: Results: 200 patients were included in this study. 36 (%18) patients women and 164 (%82) were men. The median age of patients was 56.5 years. 47 (%23.5) patients SCLC and 153 (%76.5) were NSCLC. No statistically significant role of gender, age (<65,>65), histology (SCLC, NSCLC), cigarette smoking, body fat ratio (>%30, <%30) on overall survival was found in all patients including early stage lung cancer ($p>0.05$). The role of Body mass index (BMI<30 MS: 21.1 mo, BMI>30 MS: 41,5 mo) ($p=0.042$), performance status (P1, MS: 21.1 mo, P2, MS: 20.4 mo, P3, MS:11.2 mo) ($p=0,001$), TNM grade (M0, MS: 31.2 mo, M1, MS: 17.6 mo) ($p<0.001$), weight loss within the last 6 months (negative, MS: 26.3 mo, positive , MS: 20.4 mo) ($p=0,021$) and comorbid disease status (present, MS: 16.1 mo, absent, MS: 25.4 mo) ($p=0,001$) on overall survival were statistically significant. In early stage lung cancer patients, performans status (P1; MS 26.3 mo, P2; MS 26 mo, P3; MS 20.1 mo ($p: 0.001$)), status of comorbid conditions (26.7 mo if present, 34.6 mo if absent ($p=0.018$)), weight loss in the last six months (absence of weight loss, median 29.2 mo; presence of weight loss, median 25.7 mo ($p: 0.016$)) were found to be statistically significant effect on survival rate.

In metastatic patients analysis, no statistically significant affect of gender, age (<65,>65), histology (SCLC, NSCLC), cigarette smoking, performance status, weight loss within the last 6 months and body mass index (>30, <30) on overall survival were found ($p>0.05$), but comorbid disease status (present, MS: 11.4 mo, absent, MS: 19.2 mo) ($p=0.012$), body fat ratio (<%30, MS: 16.4 mo; >%30, MS: 29.2 mo)($p=0.038$). In multivariate analysis, no statistically significant affect of gender, age (<65,>65), histology (SCLC, NSCLC), cigarette smoking, performance status, weight loss within the last 6 months and body mass index (>25, <25) on overall survival were found ($p>0.05$), but comorbid disease status ($p=0.01$) and body fat ratio ($p=0.033$).

Conclusion: In this study, in patients with metastatic lung cancer, it demonstrated that body fat mass may be more important prognostic faktor than BMI and weigth loss.

Keywords; lung cancer, prognostic factors, body fat mass

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
GRAFİK LİSTESİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.1.1. Bronş ve akciğerlerin anatomi ve gelişimi.....	2
2.1.2. Akciğerin histolojisi.....	3
2.2. AKCİĞER KANSERİ	4
2.2.1. Tanım.....	4
2.2.2.Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Etyoloji.....	5
2.2.4. Klinik özellikler.....	11
2.2.5. Akciğer kanserinde tanı.....	15
2.2.6. Patolojik sınıflama.....	19
2.2.7. Performans durumu.....	21
2.2.8. Evreleme.....	22
2.2.9. Tedavi.....	26
2.2.10. Prognoz ve izlem.....	30
2.3. VÜCUT YAĞ ORANI.....	36
2.4. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ.....	37
3. METARYAL METOD.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1. Solunum sisteminin anatomi ve fizyolojisi	4
Şekil 2. Mauntain-Dresler lenf nodu haritası	24



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. Akciğer kanserinde tanı anında semptom sıklığı.....	14
Tablo 2. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı.....	14
Tablo 3. Malign Akciğer Tümörlerinde Histoloji Sınıflama (WHO1999).....	21
Tablo 4. Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları ECOG	22
Tablo 5. Yedinci TNM Sınıflamasında T faktörü	23
Tablo 6. Yedinci TNM sınıflamasında N faktörü.....	25
Tablo 7. Yedinci TNM sınıflamasında N faktörü	25
Tablo 8. Yedinci TNM sistemine Göre Akciğer Kanseri Evrelemesi.....	25
Tablo 9. Erkek ve kadınlar için standar vücut yağ oranı değerleri.....	36
Tablo 10. VKI göre obezite sınıflaması.....	37
Tablo 11. Komorbit hastalıkların sayı ve yüzdesi.....	41
Tablo 12. TNM evreleme sistemine göre hastaların dağılımı.....	42
Tablo 13. Hastaların vücut yağ oranına göre sayı ve dağılımları (<%30 ve >%30)..	45
Tablo 14. Tüm hastalarda tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen Prognostik fatörler.....	49
Tablo 15. Erken evre hastalarda tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen Prognostik fatörler.....	51
Tablo 16. Metastatik hastalarda tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen Prognostik faktörler.....	54
Tablo 17. Metastatik hastalarda çok değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen Prognostik faktörler.....	55

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No.

Grafik 1. Cinsiyet dağılımı	40
Grafik 2. Histopatolojik tanısına göre hastalar	41
Grafik 3. ECOG skoru dağılımı	43
Grafik 4. BMI'ne göre sağkalım	46
Grafik 5. Performans statüsüne göre sağkalım	47
Grafik 6. Evreye göre sağkalım	47
Grafik 7. Son 6 ayda olan kilo kaybına göre sağkalım	48
Grafik 8. Komorbit hastalık varlığına göre sağkalım	48
Grafik 9. Metastatik hastalarda vücut yağ oranının göre sağkalım.....	53
Grafik 10. Metastatik hastalarda komorbit hastalık varlığına göre sağkalım.....	53

SİMGE VE KISALTMALAR

KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
FDG	: Florodeoksiglukoz
WHO	: World Healty Organizasyon
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Comittee
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
FOB	: Fibrotik Bronkoskop
TBIA	: Transbronşial İğne Aspirasyonu
TBAB	: Transbronşial Akciğer Biyopsisi
TTIA	: Transtorasik İğne Aspirasyonu
VATS	: Video Assited Thoracoscopic Surgery
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
VCSS	: Vena Cava Süperior Sendromu
DNA	: Deoksirionükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
ABD	: Amerikan Birleşik Devletleri
DM	: Diyabetüs Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
KAH	: Kroner Arter Hastalığı
RA	: Romatoid Artrit

NHL	: NonHodgin Lenfoma
BMI	: Boy Mass İndeks
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
PAH	: Polikistik Armatik Hidrokarbon
HPV	: Human Papiloma Virüs
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
PAAG	: Posterior-anterior Akciğer Grafisi
TNM	: Tümör, Nodül, Metastaz
IASCL	: International Association for the Study of Lung Cancer
İPF	: İdyopatik Pulmoner Fibrozis
TİİAB	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
IALT	: International Adjuvan Lung Cancer Trial
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörlerine
LDH	: Laktad Dehidrojenaz
SUV	: Standard Uptake Volüm
ACCP	: American Collage of Chest Physician
BIA	: Bioelectrical İmpedance Analysis
OR	: Odds Rati

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri günümüzde, kadın ve erkeklerde en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanserlerdendir. Tüm dünyada ve ülkemizde toplum sağlığını tehdit eden, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer kanseri, tanı esnasında büyük çoğunluğu ileri evre olup, mevcut tüm yeni tedavi modellerine karşın, kontrolü son derece zordur.

Diğer kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de prognostik faktörler sonucu önceden tahmin etmede önemlidir. Hem kanserin biyolojik davranışı hem de hastaya ait özellikler önceden belirlenirse eğer, bu bilgiler klinik çalışmaları planlamada ve tedaviyi değerlendirmede kullanılabilir Akciğer kanserinde de sağkalımı etkileyecek faktörlerin ortaya çıkarılması, tedaviye karar vermede ve tedavi modellerinin seçiminde yol gösterici olabilir.

Akciğer kanserinde prognozu etkilediği görülen çok sayıda faktör vardır. Bunlar; yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbid hastalık varlığı, tümör histolojisi, tümör evresi, sigara öyküsü, kilo kaybı ve VKİ olarak sayılmaktadır.

Vücut yağ oranı ya da yüzdesi; vücutta bulunan yağ doku ağırlığının toplam vücut ağırlığına oranıdır. İnsanın hayati fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için gerekli yağ miktarı cinsiyete göre farklılık gösterip, kadınlarda erkeklere göre daha fazladır.

Çalışmada amaçlanan; akciğer kanseri hastalarında sağkalıma etkisi olan, yetersiz subjektif prognostik faktörlere, vücut yağ oranının ek katkı sağlayabileceğini gösterebilmek. Bu amaçla Bioelektrik impedans analiz (BIA) yöntemiyle hastaların vücut yağ oranı ölçülerek sağkalıma etkisinin olup olmadığının tesbit edilmesi planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SOLUNUM SİSTEMİNİN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1.Bronş ve Akciğerlerin Anatomisi ve Gelişimi

Solunum sisteminin ilk taslağı, embriyonal hayatın 3-4. haftası arasında primitif tüpün ventral bölümünde cep şeklinde bir tomurcuğun belirmesi ile oluşmaya başlar.

Bronşlar; Solunum sisteminin trakea'dan sonra gelen parçası bronşlardır. 5. torakal vertebranın üst kenarına denk gelen hat üzerinde trakeanın ikiye bölünmesi ile sağ ve sol bronş oluşur. Sağ bronş 3, sol bronş 2 ana dala ayrılarak trakeobronşiyal ağacı oluştururlar.

Akciğerler: göğüs boşluğunda büyük bir alanı dolduran akciğerler, kalbin her iki yanında yer alır. Organ, solunum fonksiyonunun en önemli bölümü olan kan ile hava arasındaki gaz alışverişini sağladığından elastik ve spongiyoz bir yapıya sahiptir. Akciğerlerin dış yüzleri visseral plevra ile örtülüdür. Organın rengi yenidoğanda pembesi-beyaz, yetişkinde koyu mavi-kırmızı, tozlu yerlerde veya kömür ocaklarında çalışanlarda ise siyah renktedir (1).

Erişkin bir erkekte akciğerler, normal bir solunumda 500 cm^3 lük hava alıp verir. Akciğerlerin iç yüzeyi yaklaşık $70-80 \text{ m}^2$ olmasına karşılık, dış yüzeyinin alanı 1 m^2 dir. Bu hava alışverişinden asıl sorumlu bölge respiratuvar bronşiyol, alveol kanalları ve alveol keselerinden oluşan, terminal solunum ünitesi adı verilen bölümlerdir (1). Yeni doğanda 20-50 milyon alveol keseciği mevcut iken, gelişimin tamamlandığı 2 yaş döneminde mm^3 te 170 ve ortalama 300-800 milyon alveol keseciği mevcuttur (2).

Arteriyel ve venöz sistem: Akciğerlerin arteriyel dolaşımını A. Bronşiyalis, A. pulmonalis dextra ve sinistra isimli damarlar sağlar ve akciğerler organizmanın en gelişmiş kapiller ağına sahiptirler. V. Bronşiyalis, V. pulmonalis superior ve inferiorlar ise akciğerlerin venöz dolaşımını sağlar.

Lenfatik sistem: Akciğerlerin yüzeysel ve derin lenf damarları superior ve inferior trakeobronşiyal nodlara açılır ve sonrasında genel lenf dolaşımına katılırlar.

İnnervasyon: Akciğerlerin sinirsel innervasyonu sempatik (truncus sympathicus) lifleri ile parasempatik (n.vagus) sinir liflerinin oluşturduğu plexus pulmonalis' den sağlanır. Sempatik uyarım bronş ve bronşiyollerde genişlemeye, damarlarda daralmaya yol açar; parasempatik uyarı ise tersine bronş ve bronşiyollerde

daralmaya, damarlarda genişlemeye yol açar (1).

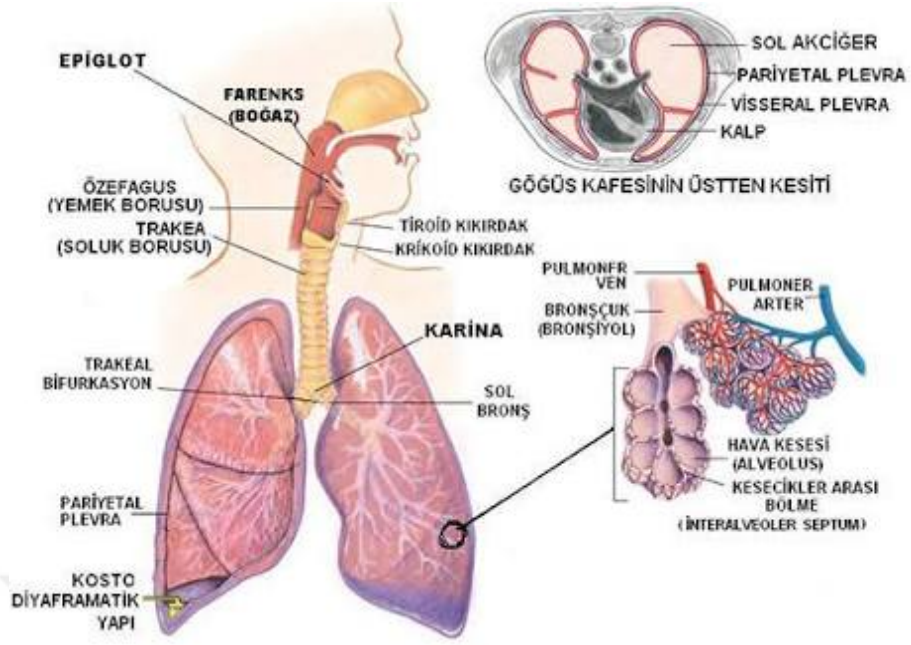
Ayrıca akciğerlerin gelişiminde tiroid hormonları, çeşitli büyüme hormonları, fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor- β (TGF- β) ve VEGF gibi faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. FGF, tip 2 pnömosit hücrelerin gelişiminde ve surfaktan protein C'nin salgılanmasında önemli bir role sahiptir. TGF- β , akciğer morfolojisinin tamamlanmasında ve hasar sonrası onarımında etkilidir ve fazla sentezlenmesi akciğer fibrozisine neden olur (3). Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ise akciğerlerin normal gelişimi için gerekli olan yeni damar oluşumundan sorumludur (4).

2.1.2.Akciğerlerin Histolojisi

Akciğerler sağ ve sol akciğer olarak kalbin her iki yanına yerleşmiş halde bulunurlar. Sağ akciğer 3, sol akciğer ise 2 lobdan oluşmaktadır. Sağ akciğere giren bronşlar 10, sol akciğere giren bronşlar ise 8 bronkopulmoner segmente ayrılırlar. Bronşlar, terminal bronşiyol ve respiratuvar bronşiyol olarak dallara ayrılarak akciğerin temel yapısını oluşturan lobüllere girerler. Bronşlardan sonra alveolar kanallar ve alveolar kesecikler yer alır.

Bronşlar histolojik olarak içten dışa doğru; mukoza, muskularis, submukoza, kartilaj ve adventisya olmak üzere 5 tabakadan meydana gelir. Mukoza, epitelyum ve bazal laminadan oluşur. Epitelyum silyalı hücre, goblet hücre, fırçamsı hücre ve granül hücresi gibi çeşitli hücrelerden oluşur. Bronşiyol epiteli ise bu hücrelere ek olarak salgı yapabilen özel 'clara' hücrelerine sahiptir. Clara hücresi, özellikle ekspirasyon esnasında bronşiyolislerin yüzeylerinin birbirine yapışmasını engelleyen yüzey aktif ajanlar salgılar.

Alveolar epitelyum ise tip 1 ve tip 2 pnömositlerden oluşur. Tip 2 pnömositler, solunan hava ile epitelyum arasındaki yüzey basıncını azaltarak ekspirasyon esnasında alveollerin birbirine yapışmasını engelleyen surfaktan proteinini sentezler. Surfaktan dipalmitoil fosfatidil kolin olarak adlandırılan özelleşmiş bir fosfolipiddir (5).



Şekil 1: Solunum sisteminin anatomi ve fizyolojisi

2.2. AKCİĞER KANSERİ

2.2.1. Tanım

Akciğer kanseri hava yolu epitel hücrelerinin kontrolsüz hücresel proliferasyon sonucu oluşan genetik değişikliğinin fenotipik yansımasıdır (6). Akciğerin malign epitelyal tümörleri sıklıkla akciğer kanseri veya bronşial karsinom terimleri ile eşanlamlıdır ve bu tümörlerin çoğu histogenetik olarak bronşial sistem içinde santral ve daha küçük hava yollarının epitelyal veya nöroendokrin hücrelerinden (amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon sistem hücreleri), %10'undan daha azı da bronkoalveoler alandan kaynaklanmaktadır (7).

2.2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir. Yüzyılın başında nadir bir hastalık iken, günümüzde sık görülen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada 2008 yılında toplam 1,6 milyon kişi yeni akciğer kanseri tanısı almıştır ve akciğer kanserleri tüm kanserlerin % 13'ünü teşkil etmekteydi. Aynı yıl 1,4 milyon kişi kanserden ölmüş ve bu tüm kanserlerin %18'ini oluşturmuştur (8). Akciğer kanseri erkeklerde prostat

kanserinden sonra en sık görülen ve kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen kanser olup, erkeklerde tüm kanserler bağlı ölümlerin %27'sini ve kadınlarda ise %26'sını oluşturmaktadır (9).

Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (10). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (11). Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur (12).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (13). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik oranla 7. sıradadır. İzmir il sınırında yaşayan olgular baz alınarak hesaplanan yaşa-standardize insidans, erkeklerde 61.6/100000, kadınlarda 5.1/100000'dir (14).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (13).

2.2.3.Etyoloji

Sigara

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik faktör sigaradır. Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (8). 2000 yılında dünya çapında Akciğer kanseri gelişiminde erkeklerde % 85, kadınlarda ise %47 oranında sigara sorumlu bulunulmuştur (15). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Çevresel sigara dumanı maruziyeti olarak tarif edilen pasif sigara içiminde ise bu risk % 3,5 kadar bildirilmiştir. Yanısıra; sigaraya

başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (16). Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (8).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20-40, erkeklerde % 30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60'tır. Dünya genelinde ise erkeklerde % 47-52, kadınlarda % 10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda % 24, erkeklerde % 63'tür (17).

Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturmaya bağlıdır. Sigaradaki; karsinojenler, kokarsinojenler (kendileri karsinojen olmayan ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotörleri (karsinogenezisi reversibl olarak potansiyalize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) olmak üzere yaklaşık 4000 çeşit substrat içerir. Bunların yaklaşık 50 tanesi kanserojendir. Bu kanserojenler arasında polisiklik aromatik hidrokrabonlar (PAH), nitrozaminler, aromatik aminler, aldehit, hidrazin, serbest radikaller ve bazı ağır metaller bulunmaktadır (18,19).

Akciğer kanserinin oluşumunun tetiklenmesinde; PAH ve nitrozaminler temel rol oynamaktadırlar (18,20). PAH insan akciğer dokusunda reaktif metabolitlere ayrılır ve bu metabolitler DNA ile birleşip mutajenik DNA oluşumuna neden olurlar. Sigara içen ve içip bırakanlarda; PAH-DNA ürünleri sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (18).

Nikotine bir pirolidin halkası eklenince 4-metil nitrozamino-1-3-piridil-1-butanon (NNK) oluşur. NNK tütündeki en güçlü solunum kanserojenidir. NNK, p53 geninde Guanin ve adeninin (G-A) yerini değiştirerek mutasyona neden olmaktadır(18,19).

Sitokrom p450 sisteminde bulunan bazı izoenzimler tarafından tütün dumanında bulunan bazı prokanserojenler aktive olur. Bu enzimlerden en önemlisi CYP1A1 dir. Bu enzim PAH aktivasyonundan geniş ölçüde sorumludur (20).

Kadınlarda erkekler arasında karsinojenleri metabolize eden bu enzim sistemleri arasında birtakım varyasyonlar tarif edilmiştir. PAH' ların aktivasyonundan önemli

oranda sorumlu olan CYP1A1 geni; sigara içicisi olan akciğer kanserli kadın olgularda erkek olgulara nazaran daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu yüksekliğin büyük olasılıkla başta östrojen olmak üzere hormon indüksiyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (21).

P53 geni; 17p kromozomuna yerleşmiş bir nükleer fosfoprotein olup özellikle DNA hasarına cevap olarak hücre siklusunu, DNA onarımını ve sentezini, hücre differansiyasyonunu ve apoptozisini kontrol eden genleri düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı gendir. DNA hasarına karşı hücre sel yanıtta önemli rol oynar. Kanser vakalarında p53 genindeki mutasyon yüksek oranlarda bildirilmiştir. Akciğer kanserlerinde ise en sık rastlanan genetik anomali p53 gen mutasyonu ve p53 gen proteini aşırı ekspresyonudur. Sigaranın; p53 geninde mutasyon gelişmesini tetiklediği bilinmektedir. Sigara maruziyetine bağlı gelişen Akciğer kanserinde p53 gen mutasyonu %50 civarında, sigara içmeyen akciğer kanserlilerde p53 gen mutasyon oranı %10-28 arasındadır (18,22). Yapılan bir çalışmada kadınlar için erkek olgulara nazaran daha düşük bir karsinogen maruziyetinin p53 geninde daha ciddi mutasyon yaptığı belirtilmiştir (23).

Diğer faktörler

Bu faktörler akciğer kanserlerinin yaklaşık %6'sından sorumludur (16).

Yaş

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta olup 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır (8,48). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır (8). Erkek olgulara nazaran akciğer kanseri gelişme yaşının kadın olgularda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (24,25).

Hormon

Cinsiyetler arasındaki biyolojik farklılığın en belirgin olanı hormonal değişikliklerdir. Erkeklerle karşılaştırıldığında; kadınlarda akciğer kanseri oranında artış ve tütünün zararlı etkilerine karşı artmış olan hassasiyette seks hormonlarının rolünün olabileceği savunulmaktadır. En önemli seks hormonu olan östrojenin akciğer kanseri oluşumu üzerindeki etkileri net olmamakla birlikte DNA adduktları oluşturmak sureti

ile direkt karsinogen etki gösterme ya da tümör büyüme faktör, endotelial büyüme faktör gibi normal hücre bölünmesini akciğer neoplazmına çevirebildiği bilinen büyüme faktörü genlerini aktive ederek indirekt yolla kanser oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (26).

Hormon replasman tedavisinin de akciğer kanseri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Taioli ve Wynder yaptıkları çalışmada erken yaşta menopoza giren kadınlarda adenokarsinom riskinin azaldığını, östrojen tedavisinin adenokarsinom riskini artırdığını belirtmişler. Ayrıca östrojen tedavisi, sigara ve adenokarsinom gelişimi arasında pozitif bir bağlantı bulmuşlar. Bu durumu östrojenin, karsinogenezin “promotion” fazıyla ilgili bir faktör olduğunu savunarak açıklamışlar (27). Ayrıca başka bir çalışmada da östrojen replasman tedavisinin adenokarsinom gelişme riskini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (49). Kaliforniya’da yapılan bir çalışmada ise postmenopozal hormon tedavisi kullanan kadın olgularda akciğer kanseri gelişme riski araştırılmış ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (28).

Asbest

Başlıca tip 2 fibröz minerallerden (amfibol, serpentin) oluşan asbest en sık mesleki akciğer kanseri sebebidir (29). 1940’ lardan beri akciğer karsinogeni olarak bilinmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel verilere göre amfibol serpentininden daha karsinojendir (30).

Asbestin hayvan modellerinde pulmoner firozis gelişimi yoluyla akciğer kanserine yol açtığı gösterilmiştir (31). Klinik ve radyolojik olarak asbestozis yokluğunda da asbestin akciğer kanseri için kabul edilebilir bir risk faktörü olarak saptandığı çalışmalar mevcuttur (32). Ancak intertisyel fibrozis varlığı, asbest ile ilişkili fibrozis gözlenmeyenlere göre daha yüksek oranda akciğer kanseri ile ilişkilidir. Bu nedenle akciğer kanseri risk artışını değerlendirmede asbestozis, asbest maruziyet ölçümlerinden daha iyi bir prodüktördür (33). Bu sonucu destekler şekilde akciğer kanseri risk artışı radyolojik olarak asbestozis görülen işçilerde daha yüksektir. Asbestozis oluşumu için uzun ve yoğun asbest maruziyeti gerekli olup mesleki olmayan çevresel asbest maruziyetlerinde bu oran çok düşüktür (34).

Sigaranın akciğer kanseri riski için asbest ile aditif mi sinerjistik mi etki gösterdiği kesin olarak bilinmemekle birlikte asbestin karsinojenik etkisini artırdığı bilinmektedir.

Akciğer kanseri için rölatif risk yalnız asbest maruziyetinde 6 kat, sigara içiminde 11 kat, sigara ve asbest birlikteliğinde ise 59 kata kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle sigaranın bırakılması asbestozis işçileri gibi alt gruplarda kanserin önlenmesinde ayrıca önemli bir yere sahiptir (35).

Diyet ve obezite

Akciğer kanserinde diyetin; % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve P-karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyette P-karoten / retinol miktarı yüksekse akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (17).

Ranehan ve ark. tarafından yayınlanan bir metaanaliz Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki ortaya koydu ve bu çalışmada obezitenin koruyucu etkisi olabileceği değerlendirildi. Kabalt ve ark. tarafından daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada hiç sigara içmeyenlerde VKİ artışı ile akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki (VKİ artışı ile birlikte akciğer kanser risk artışı) varken sigara içiciler ile sigarayı bırakmış olanlarda VKİ ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. VKİ aksine sigara içenlerde bel çevresi ile akciğer kanseri risk arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(36,37).

Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), tüberküloz, idyopatik pulmoner fibrozis (İPF), pnömokonyoz, bronşiektazi gibi malign olmayan akciğer hastalıkları ile akciğer kanseri oluşumu arasında ilişki saptanmıştır (17,38). Tüberküloz geçirmiş olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (39). Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, akciğer kanserli olguların % 0,3'ünde idyopatik pulmoner fibrozis ve % 2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (40).

Viral Enfeksiyonlar

Akciğer kanseri ile human papilloma virüs (HPV) arasındaki ilişki son dönemlerde üzerinde pek çok araştırma yapmaya neden olmuştur. İnsanların % 50'sinden fazlası yaşamları boyunca HPV ile enfekte olmaktadır. HPV insan vücudunda daha çok; cilt, müköz membranların epitellerini enfekte eder. Spesifik HPV türleri; serviks, penis, anüs, vajina, vulvanın displazi ve skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkilidir. Bronkopulmoner karsinom ile ilişkili onkojenik HPV türleri; tip 16, 18, 31, 33 ve 35 ile daha nadir olarak da tip 6 ve 11'dir. HPV'nin Bronkopulmoner karsinoma neden olma oranları ülkeden ülkeye % 0-100 arasında değişmektedir. En yüksek oranlar Japonya, Çin, Tayvan, Yunanistan ve Finlandiya'dır. HPV enfeksiyonunun esas hedefleri yüzeysel skuamöz hücrelerdir. HPV üzerindeki erken protein (E) enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynar (41). HPV ile ilişkili kanser gelişiminin p53 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HPV E6 proteini; p53 geninde degradasyonuna neden olurken, E7 proteini de retinoblastom proteinine bağlanır. Bu şekilde tümör süpresör etkinin inaktivasyonuna bağlı malign transformasyon geliştiği düşünülmektedir (42). Akciğer skuamöz hücreli karsinomu ile HPV arasındaki ilişkinin yanı sıra, Japonya'da yapılan bir çalışmada akciğer adenoskuamöz karsinomlu 23 hastanın % 78'inde HPV DNA (+)'liği de gösterilmiştir (43).

Radon

Radon uranyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. Radona bağlı risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonu ile oluşur. İnhalasyonun karsinojenik etkisi, partiküle radon emülsiyonundan daha fazladır. Akciğer kanserinin etyolojisinden %10-14'ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (44).

Hava Kirliliği

Maruziyet miktarının tespitinin zorluğuna paralel olarak hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerindeki etkisini ispatlamak zordur. Ancak şehirlerde yaşayan kişilerde akciğer kanseri riski kırsal kesimlerde yaşayanlardan ortalama 1,2-1,3 kez daha fazla saptanmıştır. Poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom gibi metaller, fosil yakıt ürünleri, motorlu araçların egzoz dumanı ve kömür dumanı hava kirliliği yapan

karsinogenik etkenlerdir (45).

Aile öyküsü

Akciğer kanserli hastaların birinci dereceden akrabalarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır. Bu çoğunlukla sigara faktöründen bağımsızdır (17). Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artan aktivitesi olup, akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (46).

Genetik yatkınlık

Tüm sigara içenlerin % 10-20'sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Genetik aktarım, sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Genetik aktarım temelde iki enzimatik grupla ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Temelde, sitokrom p450 süper ailesi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süperailesi bu gen gruplarını oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinojenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Akciğer kanseri ile ilişkili olan gen grupları; faz I genleri olan CYP1A1, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 ve faz II genleri olan GSTM1, GSTT1, GSTP olup en çok suçlanan genler ise CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1'dir (44,47).

2.2.4.Klinik Özellikler

Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı anında tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Semptom ve bulguların çoğu; primer tümörün büyümesi, mediastene bölgesel yayılması, sistemik yayılması ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucu oluşur. Akciğer kanserli olgularda en sık görülen semptomlar tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Akciğer kanserinde tanı anında semptom sıklığı

semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo Kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs Ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Vena kava superior sendromu	4
Disfaji	2
Hışıltı, stridor	2

Primer tümöre ait belirti ve bulgular

Akciğer kanserinin bulguları erken evrede genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Öksürük, balgam (kanlı balgam olabilir), kilo kaybı, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik en sık semptomlardır. Öksürük; özellikle santral yerleşimli tümörlere bağlı gelişebilen, postobstrüktif pnömoni veya genişlemiş lenf nodlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çoğu ağır sigara tiryakisi olan olgularda; kronik bronşit- amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürük olabileceği gibi yeni ortaya çıkan ya da karakter değiştiren tarzda da olabilir. Öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Tümörün havayollarında tıkanmaya neden olması, artan öksürük ve balgam nedeni ile nefes darlığı da sıklıkla görülmektedir. Hemoptizi ise; akciğer kanserinde yaygın görülen bir diğer semptomdur. Nadiren massif olabilmektedir. Genellikle balgamla karışık çizgi şeklinde olabilmektedir. Hemoptizi gelişmiş olan olgularda genellikle akciğer radyolojisinde anormallik saptanır. Ancak direkt akciğer grafi bulguları normal olan ve hemoptizi tarifleyen olgularda ek olarak sigara maruziyeti varsa, 40 yaşından büyük, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı mevcutsa mutlaka bronkoskopi ve/veya

toraks tomografisi ile ileri inceleme düşünölmelidir (50,51).

Tümörün toraks içine yayılımı; direkt invazyon ya da lenfatik yayılım sonucu olabilir. Buna bağılı olarak çeşitli semptomlara yol açmaktadır. Rekürren laringeal sinir tutulumu akciğer kanserli olguların ortalama %2-15'inde görölmekte olup ses kısıklığının en temel nedenidir. Tümöre bağılı gelişen frenik sinir tutulumu; direkt göğüs radyografisinde bir veya her iki hemidiafragmada yükselme nedenidir ve hıçkırık semptomu ile karakterizedir. Tümörün vena kava süperioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması; vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açar. Akciğer kanserli olguların %45-75'inde görölebilen VCSS; fizik muayenede kollateral venöz genişlemeler, yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, ekstremitelerde omuz ve boyunda genişlemiş venler ile karakterize olup en sık KHAK'de, ikinci sıklıkta ise yassı hücreli karsinomada görölür (51,52). Süperior sulkus tümörü ya da Pancoast tümörü; genellikle üst lobun apikal posteriyor kısmına yerleşip o bölgede bulunan brachial pleksus, servikal 8 ve torakal 1 ve 2. sinirleri infiltre ederek Horner sendromuna yol açabilmektedir. Bunun sonucunda tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis, aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize semptomlara neden olabilmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görölmektedir (51,53). Perikarda en sık metastaz yapan kanser olan akciğer kanseri; kardiyomegali, aritmi ve kalp tamponadına neden olabilmektedir. Periferik tümörlerin en sık semptomu olan plöritik göğüs ağrısı; hastalığın seyri esnasında %50'den fazla hastada görölebilmektedir. Göğüs duvarı ve/veya plevra sıvısına işaret eder. Retrosternal göğüs ağrısı durumunda hiler-mediastinal lenf nodu tutulumu düşünölmelidir. Akciğer kanseri hastalarının % 15-50'sinde plevra sıvı görölmektedir (51,54,55).

Metastazlara ait belirti ve bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerinin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümör evresindedir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır (54,55).

Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görölmekle beraber adenokarsinomada osteoplastik tipte de olabilir. Tüm kemikleri tutmakla birlikte aksiyal iskelet özellikle de uzun kemiklerin proksimalini tutar. Kemik metastazları

asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadran hassasiyeti, bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artma görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu ise genellikle asemptomatiktir. İntrakraniyal metastaz; tanı esnasında akciğer kanserli olguların %10'unda görülebilmektedir. Bulantı, kusma, başağrısı, nöbet, konfüzyon, kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ile karakterizedir (51,54,55). Akciger kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

Tutulan bölge	Sıklık(%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikart	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	15-18
Adrenal bez	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

Paraneoplastik Sendromlar

Tümör ve metastazının olmadığı organlarda polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşan etkilerdir. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. En sık görülen paraneoplastik sendrom olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı; KHAK'lerinin % 10'unda görülür, evre ve prognozla korelasyon göstermez. Akciğer kanserinde görülen hiponatreminin önemli bir sebebidir. En önemli semptomları; konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, koma ve şuur kaybıdır. Bir diğer paraneoplastik sendrom olan ektojik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm; KHAK'lerinin % 5'inde görülür, kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir. Nadiren kaslarda

zayıflık, uyuşukluk, konfüzyon, aydede yüzü, hipokalemik alkaloz, hiperglisemi ile karakterize olan Cushing sendromuna neden olabilir. Akciğer kanserinde kemik metastazı olmadan görülen hiperkalsemi ise; parathormon benzeri bir proteine bağlı olup %2-6 oranında görülmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülen hiperkalsemi; bulantı, kusma, karın ağrısı, poliüri, dehidratasyon, konstipasyon gibi yakınmaların sebebidir (51,54,56).

Nörolojik paraneoplastik sendromlar; otoimmün mekanizmalar ile olur, en sık KHAK'de görülmektedir. Sendromun şiddeti tümörün hacmine bağlı değildir. KHAK'de % 3 oranında görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Subakut duyusal nöropati, opsoklonus, myoklonus KHAK'lerinde daha sık görülen paraneoplastik sendromlardır (54,56).

Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir (47,55). Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveoler tip olmak üzere adenokarsinomada görülmektedir. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlere emboli bulguları olabilmektedir. Adenokarsinomada gezici tromboflebit de görülebilir (55,56).

2.2.5.Akciğer Kanserinde Tanı

Direkt Radyoloji

Radyolojik görüntülemenin ana amacı; tümörün görüntülenmesi ve operabilite olasılığının değerlendirilmesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Postero-anterior akciğer grafisinde (PAAG); belirgin lezyonlar net bir şekilde seçilebileceği gibi bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Küçük nodüllerin saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Öyleki 2 cm den küçük lezyonların yarıdan fazlası gözden kaçabilmektedir. Standart PAAG ile boyutu ortalama 3 cm olan lezyonlar rahatlıkla görülebilir (57). Ayrıca lezyona eşlik eden atelektazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevra sıvısı ve mediastinal lenfadenopati (LAP) gibi indirekt bulgular hakkında bilgi edinilebilir (58)

Özellikle Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme

yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde ise PAAG'ne göre daha duyarlı bir yöntemdir. Standart akciğer radyografisi ile saptanan nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm'dir. BT ile ayrıca nodülün çapı, şekli, kenar yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi, dansitesi, büyüme hızı gibi benign-malign ayırımında kullanılacak özelliklere ulaşılabilir. (57)

Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri ise genellikle (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir (58).

Mediastinal invazyon; BT ile mediasten invazyon % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (58). Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması, kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi, kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti, kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal invazyonu gösteren bulgulardır (40).

Göğüs duvarı invazyonu kriterleri ise BT'de; kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması, tümör ile göğüs duvarı arasında geniş açı olması, eşlik eden plevra kalınlaşması ve plevra çekintisi olması olarak tarif edilmektedir (40).

BT ile plevra tutulumu ve uzak metastazlar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Plevra kalınlaşması ve plevra sıvısı; plevra tutulumunun önemli göstergeleridir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler; akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar olup BT ile bu bölgeleri değerlendirmek mümkündür (59).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek, göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde

görüntü alma ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme, ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonunu göstermede MRG inceleme BT'ye göre daha avantajlıdır (59).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), *invivo* biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Kanser hücrelerinin normal hücrelere oranla artmış glukoz tüketimi özelliğinden faydalanılması esasına dayanır. Bu yöntemle pozitron yayan “Cyclotron” ürünü Flor- 18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot -13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir. Akciğer kanserinde ayrıca tümör histopatolojisine göre 18F-FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun mürinöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörler patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu göstermeyebilirler. 18F-FDG PET soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında, akciğer kanserinin ilk ve yeniden evrelemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi planlamasında etkin rol oynamaktadır (60).

Soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında 18F-FDG PET'in duyarlılığı % 97, özgüllüğü ise % 78 bulunmuştur. Ancak PET bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-enflamatuvar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir (60).

Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi; akciğer kanserinin tanısında invaziv olmayan, duyarlılığı % 20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Örnekleme sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması; tanı olasılığını arttırmaktadır (8).

Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Yöntemler

Bronkoskopi

Bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısında en önemli tanı yöntemidir. Ancak verimliliği tümörün yerleşimi ile yakından ilişkilidir. Santral tümörlerde bronş forceps biyopsisi ile histopatolojik tanı oranı % 79-98 iken, periferik tümörlerde bu oran % 48-80 civarındadır (61). Biyopsiye ek olarak bronş fırçalama ve bronş lavajı işlemlerinin eklenmesi ile tanı olasılığı artmaktadır. Santral lezyonlarda ortalama 3-4 biyopsi tanı için yeterli olmakta iken periferik lezyonlarda en az 6 biyopsi örneği alınması önerilir (62,63). Ayrıca bronkoskopi ile tümörün yaygınlığı hakkında da bilgi edinilir. Bronkoskopi ile ulaşılabilen bronş içi tümörlerde bronkoskopik evrelemenin doğruluğu % 95'e ulaşabilmektedir (61).

Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB)

Akciğer kanserinin tanısında TİİAB'nin sensitivitesi oldukça yüksektir (%88-92). İnce iğne aspirasyonu kör perkütan biyopsi olarak ya da floroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans görüntüleme eşliğinde yapılabilir. Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı, plevral lezyonlar, mediastinal kitlelerin tanısı, hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi başlıca endikasyonları arasında yer almaktadır. Periferik lezyonlarda sensitivitesi fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir (64).

Plevra sıvısı incelenmesi

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır (65). Ancak olguların yaklaşık %50'inde postobstrüktif atelektazi, pnömoni, mediastinal lenfatik obstrüksiyon gibi nedenlerden dolayı plevra sıvısı eşlik eder. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (66). Tanı değeri % 50-60 kabul edilmektedir (65). Olguların % 65'inde 50- 100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (66). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür. En önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir. (67)

Kapalı Plevra Biyopsisi

Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile biyopsi yapılmaktadır (64). Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı % 40- 70 (ortalama % 46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir (67). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkili olup ultrason eşliğinde yapılması ile tanı şansı daha da artar.

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu; akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesinin yapılabilmesidir. Sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100 olan mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9 (% 4-16)'dur. Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken (% 1-2), subkarinal bölgede % 6,1 olarak en yüksek oranındadır (69).

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-0,08, komplikasyon oranı % 3 düzeyindedir. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, insizyon yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (69).

Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)

Periferik akciğer tümöründen biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örneklem yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi gibi tanı ve evreleme amaçlı işlemler başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Kardiyak instabilite, tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi, ciddi amfizem varlığı, ventilatör bağımlılığı, aşırı fibrotoraks, aşırı skolyoz, çapı 1 cm'den küçük, derin yerleşimli akciğer nodüllü ise işlemin başlıca kontrendikasyonlarıdır (70).

2.2.6.Patolojik Sınıflama

Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama WHO tarafından 1999 ve 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo 3) (71).

Akciğer kanserinin ani artış gösterdiği 1930'lu yıllardan itibaren en sık görülen

histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olarak bildirilmiştir. Adenokarsinom ise 1970'li yıllardan itibaren her iki cinsiyette artış göstermiştir. Günümüzde Avrupa ülkelerinde en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinoma iken Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da ise adenokarsinom olarak bildirilmiştir (72).

Yassı hücreli karsinoma (skuamöz, epidermoid); tüm akciğer kanserlerinin %30'nu oluşturmakta olup genellikle santral bronşlardan köken alır, hilus ve mediastene doğru genişler. Skuamöz metaplaziden invazif karsinomaya gidiş ortalama 5-15 yıl sürer. Radyolojik olarak; gelişen nekroza bağlı merkezi kavitasyon, mikroskopik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilmektedir (47,73,74).

Adenokarsinoma; genellikle periferik yerleşimli olup kadınlarda en sık görülen histolojik tiptir. Genellikle alveol yüzey epiteli ve bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır. İntertisiyel akciğer hastalıkları, akciğer enfeksiyonlarına sekonder gelişen fibrozis alanlarında oluşabilir. Skar karsinomu olarak da bilinen bu subtipde prognoz diğer adenokarsinomlara göre daha kötüdür (51,73).

Büyük hücreli karsinoma; tüm akciğer kanserlerinin ortalama %10'unu oluşturmaktadır. Periferik ya da santral yerleşimli olabilir. Histolojik olarak büyük nükleuslu, belirgin nükleoluslu ve kötü differansiye özellik göstermektedir (73).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK); tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturmakta olup genellikle sigara içenlerde görülen histolojik tiptir. Sıklıkla peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltre eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Primer akciğer kanserleri içinde hızlı seyirli olması ve erken dönemde hematogen ve lenfatik metastaz yapması, cerrahi tedaviden çok medikal tedavi uygulanması nedeni ile diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak nitelendirilir. Genellikle tanı anında yayılmış olup bu olgularda beklenen yaşam süresi 6 aydan az olmaktadır (73)

Tablo 3: Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama(WHO 1999)

Malign Epitelyal Tümörler

1.Skuamöz hücreli karsinom

Papiller
Berrak hücreli
Küçük hücreli
Bazoloid

2.Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli

3.Adenokarsinom

Asiner
Papiller
Bronsiolalveolar
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst
Solid
Mikst
Diğer
İyi diferansiye fetal
Müsinöz (kolloid)
Müsinöz kistik

4.Büyük hücreli karsinom

Nöroendokrin karsinom
Bazoloid
Lenfoepitelyomaya benzer
Berrak hücreli
Rabdoid tip

5.Adenosquamos karsinom

6.Pleomorfik, sarkomatoid karsinom

Spindle veya gaint cell
Pleomorfik
Spindle cell
Gaint cell
Karsinosarkom
Pulmuner blastom
Karsinoid tümör
T ipik/Atipik
Tükrük bezi tip
mukoepidermoid
adenoid kistik
Berrak hücreli (clear cell)

2.2.7.Performans Durumu

Performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo 4) (75). Performans skoru (PS), KHAK ve KHDAK'de hastanın prognozu ve tedaviyi tolere edebilirliği ile yakından ilişkilidir. ECOG skalasına göre PS; 0-1 olan hastalar genelde tedaviyi iyi tolere ederler. PS 2 olan hastalar; kemoterapi esnasında daha çok komplikasyon ile karşılaşır ve genellikle cerrahiye aday değildirler. PS 3-4 olan hastalar; genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler (76).

Tablo 4: Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları ECOG

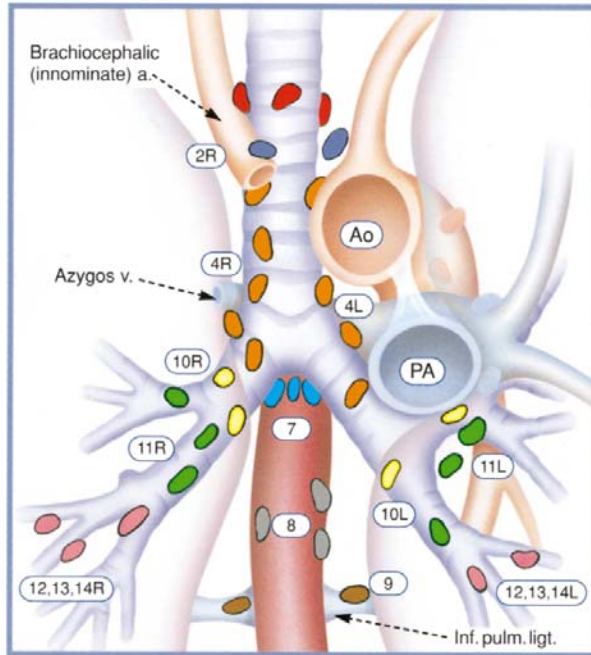
ECOG		Karnofsky
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	%80-90
1	Tümör bulguları var, ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	%70-80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	%50-60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	%30-40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	%10-20

2.2.8.Evrelendirme

Akciğer kanserinde tanı esnasında hastalığın evresi; tedavi seçimi ve sonuçta prognoz ile yakından ilişkilidir. Evrelemede kullanılan TNM (T:primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) sistemi; tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını göstermekle birlikte evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon sonucu tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları, hastalığın prognozu hakkında da veriler sağlanılabilmektedir (76). Akciğer kanseri evreleme sistemin altıncısı 1997'de Mountain tarafından yapılmıştır (77). Akciğer kanseri için yedinci evreleme çalışmaları 1998 yılından itibaren başladı. International association for the study of lung cancer (IASLC) uluslararası evreleme komitesi tarafından belirlenen sonuçlar 2009 yılında açıklandı (tablo5,6,7,8) (78). Altıncı evrelendirme sistemine göre yeni evreleme sisteminde TNM belirleyicilerinde değişiklikler ortaya çıktı.

Tablo 5: Yedinci TNM Sınıflamasında T faktörü

	Primer tümör
Tx	Balgam ya da bronkoalveolar lavaj sitolojisinde malign hücre tesbit ediliyor. Fakat görüntüleme yöntemleri ve bronkoskopide tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karisinoma in situ
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, lobar bronşun daha proksimaline invazyon bulgusu yok T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: $2 <$ tümör en büyük çapı ≤ 3
T2	$3 <$ tümör en büyük çapı ≤ 7 cm, karinaya 2 cm ve daha fazla uzakta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hilusa uzanan fakat tüm akciğeri kapsamayan obstriktif atelektazi ya da pnömoni T2a: $3 <$ tümör en büyük çapı ≤ 5 T2b: $5 <$ tümör en büyük çapı ≤ 7
T3	Tümörün en büyük çapı < 7 cm, göğüs duvarı(superior sulkus tümörleri dahil), diaphragma, frenik sinir, mediastinel plevra, parietal perikard invazyonu, ana bronşun karinaya 2 cm den daha az yakınlıkta invazyonu (karina tutulumu yok), tüm akciğeri kapsayan total atelektazi ya da obstriktif pnömoni, aynı lobta tümörde anatomik olarak ayrı tümör nodülleri varlığı
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörde mediasten, kalp, büyük damar trekea, reküren laringeal sinir, ösefagus, vertebra korpusu, karina, aynı taraf farklı lobta tümör nodul ya da nodülleri varlığı



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral
N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

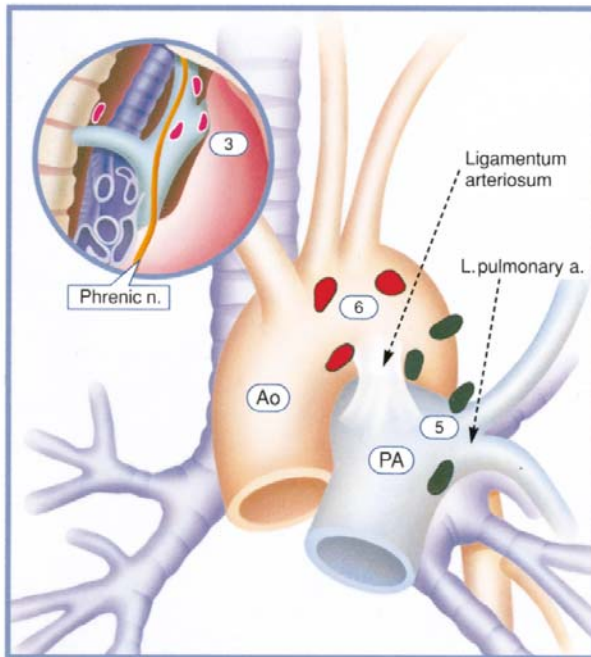
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



(Mountain/Dresler modifications from Naruke/ATS-LCSG Map)

© 1997 Reprints are permissible for educational use only.

Şekil 2: Mountain-Dresler lenf nodu haritası

Tablo 6: Yedinci TNM sınıflamasında N faktörü

Nx	Bölgesi lenf nodlarının değerlendirilmemesi
N0	Bölgesel lenf nodları tutulumu yok
N1	Aynı taraf hiler, beribronsial, interlober, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu tutulumu (10,11,12,13,14)
N2	Subkarinal ve ipsilateral mediastinal lenf nodu (1,2,3,4,5,6,7,8,9)
N3	Kontralateral mediastinal, ipsilateral ya da kontralateral skalen ve subraklavikuler lenf nodu

Tablo 7: Yedinci TNM sınıflamasında M faktörü

Mx	Metastaz değerlendirilemedi
M0	Metastaz kanıtı yok
M1a	Maling plevral effüzyon, maling perikardiyal effüzyon, maling plevral yayılım, kantralateral akciğerde metastaz
M1b	Uzak organ metastazı

Tablo 8: Yedinci TNM sistemine göre akciğer kanseri evrelemesi

	Tümör	Lenf nodu	Metastaz
Okult karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a,b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre 2B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
	T4	N0,1	M0
Evre 3B	T4	N2	M0
	Tüm T	N3	M0
Evre 4	Tüm T	Tüm N	M1a,b

KHAK'de Evrelendirme

TNM evreleme sisteminden ziyade hastalığın yaygın olma özelliği nedeni ile “Veterans Administration Lung Cancer Group”un (VALG) önerdiği sınırlı va yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.”International Association for the Study Lung Cancer “ (IASLC) tarafından bu sistem tekrar düzenlenmiştir (73). Buna göre; ikili sınıflama sistemi şu şekilde ifade edilmiştir.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign effüzyon (TNM'ye göre evre I, II, III tümör) (79).

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM'ye göre evre IV tümör) (73).

2.2.9.Akciğer Kanserlerinin Tedavisi

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanserinin tedavisi tümörün histolojisine (küçük hücreli veya küçük hücre dışı), yayılımına (evre) ve hastaya ait faktörlere (yaş, pulmoner fonksiyon, komorbidite) göre değişilmektedir.

Evre 1 ve 2 hastalıkta tedavi

Tümörün bir akciğerde sınırlı, mediastinal veya uzak organ tutulumunun olmadığı hastalar evre 1 veya 2 hastalardır. Bu hastaların herhangi bir kontraendikasyon olmaması durumunda standart tedavisi cerrahidir. Medikal olarak inoperabil olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır.

Küratif rezeksiyon uygulanan KHDAK'de mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri lokal ve uzak rekürensidadir. Rekürrensidadin azaltılması amacı adjuvan tedavileri gündeme getirmiştir.

Adjuvan kemoterapi

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzu günümüzde evre 1A opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önerilmemekte; evre 1B olguların ise yüksek riskli kabul edilen alt grupları için önerilmektedir. Yüksek riskli kabul edilen grup az differansiye nöroendokrin tümörü olan, 4 cm den büyük, vasküler invazyon

veya visseral plevra invazyonu yapmış tümörü olan, wedge rezeksiyonu yapılmamış veya mediastinal lenf nodu örnekleme eksik olan hastalardır (80). NCCN klavuzu evre 2-3 opere edilmiş olgularda adjuvan kemoterapi önermektedir (80).

The International Adjuvan Lung Cancer Trial (IALT) çalışmasında tam rezekte edilmiş 1867 Evre 1-2-3 KHDAK olgusu adjuvan olarak cisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi veya gözlem koluna randomize edilmiş. Ortanca 56 aylık takip sonrasında beş yıllık hastaliksız (%39'a karşı %34; $p<0,003$) ve genel sağ kalım oranları (%45'e karşı %40 ; $p<0,03$) adjuvan kemoterapi alan grupta istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (2). Daha uzun süreli takiplerde (7,5 yıl) kemoterapinin yararının azaldığı görülmüş, kemoterapi alan kolda daha fazla ölüm gözlenmiştir ama adjuvan kemoterapinin nüksleri azalttığı gösterilmiştir (81).

NCIC CGT JBR.10 çalışmasında tam rezekte edilmiş Evre 1B ve 2 482 KHDAK olgusu postoperatif adjuvan cisplatin-vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiş hastaliksız ve genel sağ kalımda adjuvan kemoterapinin yararı gösterilmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranları adjuvan kemoterapi alan kolda %69 ; gözlem kolunda %54 olarak saplanmıştır ($p=0,03$). Sonradan belirlenen 9,5 yıllık takip sonuçlarında ise adjuvan kemoterapi yararının sadece evre 2 olgularda devam ettiği saplanmıştır (ortalama sağkalım kemoterapi alan kolda 6,8 yıl ; gözlem kolunda 3,6 yıl) (82).

NCCN klavuzu günümüzde Evre 2-3 rezekte edilmiş KHDAK olgularında Cisplatin'li bir kombinasyon (vinerolabin veya etoposid) ile adjuvan kemoterapi önermektedir. Cisplatin-pemetrexed, cisplatin-doksetaksel veya cisplatin-gemcitabin KHDAK'in adjuvan tedavisinde kullanılabilen diğer kombinasyonlardır. Performansı iyi olmayan veya cisplatinini tolere edemeyecek olgularda carboplatin-paklitaksel adjuvan tedavide uygulanabilecek bir rejimdir (80).

Evre 3 hastalıkta tedavi

Evre 3 hastalığın tedavisi çoğunlukla kombine tedavi modalitelerini içermektedir. Evre 3A rezektabil tümörü olan T3N1 hastalarında primer cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu tedavi sonrasında adjuvan tedavi verilebilir. Süperior sulkus (pankoast) tümörlerinde ise öncelikle kemoradyoterapi yapılmalı cerrahi neoadjuvan tedavi sonrasına bırakılmalıdır (83).

Aynı taraf akciğer aynı lopta yer alan tümörler T3, farklı lopta olan tümörler T4 olarak sınıflandırılmaktadır. T4N0 ise evre 3A içinde değerlendirilen bu tümörler primer cerrahi olarak tedavi edilebilir. T4 içinde değerlendirilen ve daha önce unrezektabil kabul edilen, karina, vena kava süperior ve vertebra tutulumlarında cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle cerrahi olarak opere edilebilmektedir (83). Mediastinal lenf nodu tutulumunun olduğu T4 olgularında ise cerrahi kontraendikedir.

Opere edilen evre 3 hastalarda lokal ve uzak rekürrens riskinden dolayı adjuvan tedavi verilmektedir. Opere evre 2 ve evre 3 hastalarda sisplatin bazlı kemoterapi kombinasyonlarının kullanımı standarttır (84). Adjuvan RT eğer planlandıysa kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. Hasta opere olmadan klinik ve görüntüleme yöntemleri ile N2 veya N3 hastalık tesbit edilen ve küratif tedavi planlanan hastalar kombine tedavi modaliteleri ile tedavi edilmelidir. Bu hastalardan potansiyel rezektabil hastaların neoadjuvan tedavi sonrası cerrahinin yararı belirsizdir. Unrezektabil hastalarda kemoradyoterapi standart tedavidir. Kemoradyoterapi tolere edemeyecek hastalarda ise radyoterapi önerilmektedir. Eş zamanlı kemoradyoterapide gemitabin gibi bazı rejimlerin kullanımı pulmoner toksisiteyi artırabilmektedir (85). Sisplatin ile etoposid kombinasyonu ve karbaplatin ile paklitaksel kombinasyonun haftalık kullanımı en çok kullanılan eş zamanlı kemoterapi rejimleridir. Pemetrekset-karboplatin diğer kullanılabilen tedavi kombinasyonudur (86,87).

Metastatik hastada tedavi

İleri evre küçük hücre dışı akciğer karsinomu kötü prognozludur. Metastatik hastalıkta tedavi seçenekleri kemoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içermektedir. Kullanılan kemoterapi ajanları; platinli ajanlar (sisplatin , karboplatin gibi), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, etoposid, pemetreksat ve gemitabindir. Palyatif destekleyici bakım ile median sağkalım 16-17 hafta iken 1 yıllık sağ kalım oranı % 10-15' dir. Kemoterapi kombinasyonları ile 1 yıllık sağkalım %35'lerin üstüne çıkmaktadır. Bu tedavilerle hastaların yaşam kalitesinde artma, hastalığa bağlı semptomlarda azalma sağlanmaktadır. Platin bazlı sistemik kemoterapi ile iyi palyatif bakıma göre genel sağ kalımda artış olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. 2714 hastanın alındığı 16 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde kemoterapi ile sağ kalımda artış olduğu gösterilmiştir (1 yıllık sağ kalım kemoterapi ile

%29' a karşı destek tedavisinde %20) (88).

Küçük hücre dışı akciğer karsinomunda vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle VEGF yolağı tedavi hedefi olarak yararlı olabilir. KHDAK'de VEGF reseptör antikoru olan bavesizumab'ın kemoterapiye eklenmesi ile artmış cevap oranı, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım elde etmiştir (89).

Metastatik KHDAK'da moleküller yolakların anlaşılması ile beraber malign hücrelere karşı hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir. Bazı KHDAK 'da tirozin kinazların onkojenik aktivasyonları ortaya konmuştur; EGFR mutasyonu veya ALK yeniden yapılanması ve MET mutasyonu bu hastalardaki yeni tedavi hedefini oluşturmuştur. EGFR mutasyonun varlığı erlotinib, gefitinib, afatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) karşı duyarlılık ve daha iyi prognozla birliktedir. EURTAC çalışmasında erlotinib ile platin bazlı ikili kemoterapi kolu karşılaştırıldı. Progresyonsuz sağ kalım erlotinib ile 9,7 ay, kemoterapi ile 5,2 ay; fakat genel sağ kalımda bir farklılık saplanmamıştır (90).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

KHAK erken metastaz yapan, çok agresif seyreden histolojik tiptir. Yaygın evrede tedavisiz sağkalım süresi ortalama 1-3 aydır. Kombine kemoterapiler ile yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedavi ile; sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise bu süre 8-11 aya uzayabilmektedir. Ancak uzun dönem sağ kalım oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4 civarındadır (92).

Sınırlı hastalıkta tedavi

KHAK'lerinin %30 kadarı sınırlı hastalığa sahiptir. Tedavi genellikle kemoterapi ve radyoterapiden oluşurken mediastinal tutulumu olmayan, sadece soliter periferik yerleşimli nodülü olan %5 hastada cerrahi de uygulanabilmektedir. Cerrahi sonrası mediastinal tutulumu saplanmayan hastalarda sadece sisplatin ve etoposidli kemoterapi verilir. Mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım hızları %30-60' tır. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda ayrıca RT verilir.

Sınırlı evre hastalığı olan çoğu KHAK hastası için eş zamanlı kemoradyoterapi ardışık uygulanan kemoterapi ve radyoterapiden daha etkili görülmektedir. Eş zamanlı

radoterapi hem lokal kontrolü sağlar hem de yaşam süresini uzatır. Ancak hastanın performansının iyi olması ve kilo kaybının olmaması gerekir. Standart KT; Cisplatin (80-100mg/m²; 1. gün) ve Etoposid (100mg/m² 1-3.gün) kombinasyonudur. Doz arttırılarak yapılan kemoterapi cevap oranını arttırır, ancak toksisiteye bağlı erken ölüm oranı da artmakta ve uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı kabul edilmektedir. Verilecek RT; tümörlü akciğeri, mediasteni ve supraklaviküler alanı kapsamalıdır. Total RT dozu en az 50 Gy' dir (91).

Yüksek kraniyal metastaz riski nedeniyle tam remisyon sağlanan olgularda, profilaktik kraniyal ışınlama (toplam 24-36 Gy) yapılmalıdır. Bu uygulama ile metastazlar azaltılır ve %5'lik sağ kalım avantajı sağlanabilir ancak özellikle yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonlarda anormallik gelişebileceği unutulmamalıdır (91).

Yaygın hastalıkta tedavi

Yaygın evre hastalıkta seçkin tedavi kemoterapidir. KT'ye ek olarak metastazlara palyatif RT önerilmektedir. Özellikle beyin ve kemik metastazı ışınlanmalıdır. Eteposid ve cisplatin kombinasyonu ilk seçilecek KT ilaçlarıdır. Cisplatin yerine carboplatin kullanma eğilimi gittikçe artmaktadır. Carboplatinin böbrek ve mukozal yan etkileri cisplatine göre daha az ancak miyelosüpresif yan etkisi daha fazladır (91).

Tedaviye tam yanıt alınan olgularda toraks radyoterapisi palyatif amaçlı kullanılabilir. Tedavi süresi daha önceleri 12-18 ay olarak yapılmakta iken günümüzde 4-6 aylık tedavi yeterli bulunmaktadır. Tedaviye bağlı gelişen ölümler daha çok ileri yaş, kötü performans durumu ve yüksek LDH düzeyi ile ilişkili bulunmaktadır (89).

2.2.10.Prognoz ve İzlem

Akciğer kanserleri evreleme, tedaviye cevap şekilleri, büyüme paternleri göz önüne alınarak KHAK ve KHDAK olarak iki grupta incelenmektedir. Prognoz ve izlemde iki ayrı grup olarak ele alınması mantıklı görünmektedir. Bu yüzden bu bölümde KHAK ve KHDAK kanserinin prognoz ve izlem kriterleri ayrı ayrı incelenecektir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri prognoz ve izlemi

Prognoza etki eden faktörler

Evre

KHDAK'de en önemli prognoz belirleyicisi TNM evrelemesidir. 1996 yılında Uluslararası akciğer kanser çalışma grubunun bir çalışmasında 31000 olgunun verilerine dayanarak TNM evreleme sistemi oluşturulmuştur. Bu çalışmaya göre hastalığın evresi arttıkça prognozu kötüleşmektedir. Örneğin evre 1 akciğer kanserlerinde ortalama yaşam süresi 59 ay olarak hesaplanmışken evre 4 akciğer kanserlerinde bu süre 4 aya kadar düşmektedir (93,94).

Klinik parametreler

KHDAK'de evreden bağımsız olarak bazı klinik faktörler prognozu etkilemektedir. Bunlardan en önemlisi performans durumudur. Stanley tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanseri prognozu etkileme potansiyel olan 77 faktör incelenmiş ve bunlardan 50 tanesinin prognozu etkilediği görülmüştür. 50 prognostik faktörün en önemli 3 tanesi Karnovsky performans statusu, hastalığın yaygınlığı ve son 6 aydaki kilo kaybı olarak belirlenmiştir.(93) Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da 12 binden fazla hasta incelenmiş(96). Dünya Sağlık Örgütü performans statusu (PS) skalasına göre PS 0 olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sigara içmemek, erken evre, kadın cinsiyet ve squamoz histoloji de diğer iyi performans faktörleri olarak gösterilmektedir. Benzer sonuçlar Sculier ve arkadaşları tarafından da 2010 yılında bildirilmiştir. Bunlara ilaveten iştah azalması ve kilo kaybı gibi belirtilerin olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır(97). Stanley ve arkadaşlarının inoperabil KHDAK'li 5000 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların performans durumunun, hastalığının yaygınlığının ve kilo kaybının, Pater ve arkadaşları tarafından 651 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, semptom varlığı, performans durumu, kilo kaybı ve yaş gibi anatomik olmayan faktörlerin en önemli prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmaların çok değişkenli analizinde ise, performans durumu ve kilo kaybının sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (98,99).

Bazı çalışmalarda siyah ırktan olan Amerikalılarda ırkın tek başına kötü

prognostik faktör olduğu idda edilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bu durumun tek başına siyah ırktan olmaktan ziyade bu kesimin sosyoekonomik durumunun düşük olmasına bağlanmıştır (100).

Histoloji

Adenokarsinom ve squamoz hücreli karsinomların prognozlarının farklı olduğu öteden beri söylenmektedir (101). Bunununla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Diğer patolojik faktörler ise tümörün diferansiyasyonu ve lenfatik invazyonudur. Cagini ve arkadaşlarının bir çalışmasında evre 199 hastanın patoloji preparatları incelenmiş. Lenfatik invazyon hastaların 22'sinde görülmüş ve bu hastalarda nüks, lenfatik invazyon olmayanlardan daha fazla görülmüştür (102). Kwiatkowski ve arkadaşlarının çalışmasında 244 hasta incelenmiş (103). Lenfatik invazyon olmayan hastaların olanlara göre hastalısız 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla %74 ve %54 olarak bulunmuştur. T1T2N0 hastalarda mikroskobik vasküler invazyon varlığı da prognozu kötü yönde etkileyen faktörler olarak belirtilmektedir. Naito ve arkadaşları N0 olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 826 hastayı incelemişler ve bunların 279'da mikroskobik vasküler invazyon görülmüştür. Vasküler invazyon görülen hastaların 5 yıllık yaşam süresi %71 iken vasküler invazyon görülmeyenlerde bu oran %90.5 bulunmuştur. İmmünohistokimyasal yöntemlerle tesit edilen occult lenf nodu metastazlarının da yaşam süresini kısalttığı, evre 1 hastalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Moleküller yöntemlerle de lenf nodlarında tümör markırlarının yaşam süresine etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır fakat bu çalışmalara dayanarak kesin hükümler çıkarmaya yetecek veri birikimi henüz oluşmamıştır(104). Sugimura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lenfatik invazyonun yanı sıra visseral plevra invazyonunun da prognoza etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada lenfatik invazyon kötü prognoz gösterirken visseral plevra invazyonunun prognoza etkisi gösterilmemiştir (106,108).

Moleküller çalışmalar

Son yıllarda KHDAK hastalarında bazı alt tiplerinin belirlenmesi için çeşitli moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan başlıcaları Epitelyal Growth Hormon Reseptör (EGFR) mutasyonu ve füzyon onkogeni olarak tanımlanan EML4-

ALK varlığının tümör dokusunda olup olmadığının incelenmesidir. Bu moleküllerinin tesbiti hedefe yönelik tedavi olarak verilen erlotinib, gefitinib ve crizotinib'e cevabı belirlemede kullanılmaktadır. Erlotinib ve gefitinibe cevap veren hastaların prognozlarının daha iyi, nüks oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (109).

PET ve PET-CT

PET ile tümör dokularının metabolik aktiviteleri incelenebilmektedir. Bu da Standard uptake volum (SUV) ile belirlenmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında 21 farklı çalışmadan her evreden toplam 2637 hastanın SUV değerleri incelenmiş ve SUV değeri yüksek ya da düşük olması ile yaşam süresi ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmalarda sonucunda SUV değeri yüksek olan KHDAK hastaların prognozlarının SUV değeri düşük olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir(110). Başka bir meta analizde Nair ve arkadaşları bu kez evre I KHDAK hastaları ele almışlar ve bu çalışmada da SUV değeri düşük olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Total rezeksiyon sonrası nüks olan hastalarda Sugimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazı prognostik faktörler belirlenmiştir. Tam rezeksiyon sonrası nüks olan hastanın performans statusu kötü, hastalısız geçen zaman bir yıl veya daha az, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi kullanmış ise ve uzak metastaz da varsa prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (104).

İzlem

Pulmoner rezeksiyon sonrası hastaların %20'si ilk 90 gün içinde hastaneye yeniden başvurmaktadır. Bunlar genellikle akciğer fonksiyon kaybına bağlı nefes darlığı veya kronik ağrı, akciğer enfeksiyonu ve kalp problemi nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (109). Lobektomi ve pnömonektomi sonrası FEV1 de %15-35 oranında kayıp olur. Ameliyattan 6 ay sonra bu kayıplar dengelenir ve efor kapasitesi sabitlenir (114,115). Rezeksiyon sonrası bir iki yıla kadar narkotik analjezik gerektiren göğüs ağrıları olabilir (116). Yaşam kalitesi operasyon öncesi değerlere ancak 6 ayda döner. Postoperatif dönemde erken komplikasyon olarak en çok ampiyem, hidrotoraks ve mediasteninin yer değiştirmesi görülür (115).

Radyoterapiye bağlı 3-6 hafta içinde radyasyon pnömonitisi, 3-6 ay sonra

radasyon fibrozisi, erken dönemde özofajit, deri yanıkları ve kalp problemleri olabilir (116). Kemoterapiye bağlı erken dönemde bulantı kusma, böbrek yetmezliği, nötropeni ve trombositopeni gibi komplikasyonlar, geç dönemde ise periferik nöropoti ve anemi görülebilir (118).

Akciğer kanserli hastalarda periyodik takipler verilen tedavinin yan etkilerinin tespit edilerek erken tedavisinin yapılması ve nüks ya da ikinci primer akciğer kanseri gelişirse erken tanı koymak amacıyla yapılır. Küratif tedavi uygulanan ve uzun süreli yaşam şansı olan olgularda, ikinci primer akciğer kanseri veya sistemik nükslerin tespit edilmesinden sonra yapılabilecek etkin tedavinin çoğu hastada mümkün olmaması ve çoğu nükslerin semptom sonrası tespit edilmesi nedeniyle yoğun bir izlem programına gereksinim olmadığı söylenebilir. Bununla beraber bu her hasta için geçerli değildir (114).

Rezeksiyon yapılan hastaların ilk 4 yıl içinde 1/3'ünde çoğu uzak metastaz şeklinde olan nüksler gelişir. İkinci primer akciğer kanseri gelişmesi riski her yıl %1-2 kadardır. Erken evre olup radikal cerrahi tedavi yapılan hastalarda ilk 3 yıl 3 ayda bir 3. yılda altı ayda bir daha sonra yılda bir kontrol önerilmektedir (114). Kontrolde her 3 ayda semptomlar sorgulanır, fizik muayene yapılır ve akciğer grafisi çekilir. Bilgisayarlı tomografi tedavinin 3. ayında bazal BT olarak çekilir. Asemptomatik hastalarda kılavuzlara göre çeşitli farklar olsa da her yıl toraks BT çekilmesi önerilir. Bazı kaynaklarda 3-5 yıl arasında altı ayda bir fizik muayene, semptomatik değerlendirme ve akciğer grafisi önerilir. Beş yıldan sonra kontrol muayeneleri ve bilgisayarlı tomografi yılda bir yapılmalıdır (114).

Küçük hücreli akciğer kanseri

KHAK de KHDAK olduğu gibi en önemli prognostik faktör hastalığın yaygınlığıdır. Sınırlı hastalıkta ortalama yaşam süresi 15-20 ay iken yaygın hastalıkta 8-12 aydır. Beş yıllık yaşam oranı sınırlı hastalıkta %10-13 iken yaygın hastalıkta %1-2 arasında değişir. KHDAK'de olduğu gibi KHAK'de de performans statusunun kötü olması ve kilo kaybı kötü prognoz işaretleridir (115). Ray ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye tam cevap alınması , kilo kaybı ve yüksek LDH düzeyi KHAK'da kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (119). Sınırlı hastalıkta başlıca tedavi şekli kemoterapi, radyoterapi ve proflaktik beyin ışınlamasıdır. Nadir vakalarda

ise ilave cerahi tedavi verilmektedir. Erken dönemde KHDAK olduğu gibi verilen tedavilerin yan etkilerini takip gerekir. Küratif tedavi yapılan hastalarda önemli konulardan biri sigaraya devam edilmesi halinde yeniden akciğer kanseri gelişmesidir (121).

Hastaların çoğu verilen kemoterapiye iyi cevap verirler fakat nüksler çok sık görülmektedir. Nükselerin tedavi kesildikten sonra 3 aydan önce görülmesi verilen kemoterapiye dirençli olduğunu gösterir, bu durumda ikinci basamak tedavi verilmesi gerekir (117). KHAK'de tanı anında %20, takiplerinde 2-3 yıl içinde %80 oranında beyin metastazları gelişmektedir. Bu yüzden bu hastaların takibinde en küçük beyin semptomu olduğu zaman nüks yönünden değerlendirilmeli ve gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (121).

Takiplerde hastalar klinik, radyolojik, kan testleri, BT ve PET-BT ile değerlendirilir. Tümör belirteçleri ile ilgili pek çok çalışma vardır fakat yaygın olarak kabul görmüş belirteç ve sınır değeri tam olarak belli değildir (123).

Hastaların ne sıklıkta takip edileceği konusu tartışmalıdır. Sigayama ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi bittikten sonra ilk altı ay iki ayda bir rutin kan testleri, toraks ve üst abdomen BT, beyin MRI ve kemik sintigrafi gibi testlerle sıkı takibe alınmış, daha sonra aynı testler 3 ayda bir 18 aya kadar yapılmıştır. Yaşam süresi bakımından kontrol grubu olarak ele alınan bu testlerin doktorun ihtiyacına göre istediği grup ile arasında fark bulunmuştur. Sıkı takip edilen grupta nükslerin daha erken tesbit edildiği, tedavi uyumlarının daha iyi olduğu görülmüştür (126). Bununla birlikte KHAK lokal illeri evre hastalıkta Benamore ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sıkı takibin yaşam süresine etkisiz olduğu belirtilmektedir (127).

(American Collage of Chest Physician) ACCP küratif tedavi alan hastalarda uygun bir uzman tarafından komplikasyonların tedavisi için 2-6 ay takip önermektedir. Daha sonraki dönemde ise nüksler ve ikinci primer akciğer kanserinin erken tespiti için uygun aralıklarla takip öneriliyor. Süre olarak ilk iki yıl 6 ay daha sonra yıllık kontrol gerektiği belirtilmektedir. ACCP takiplerde rutin olarak kan testleri, tümör belirteçleri, PET-BT, floresan bronkoskopi, balgam sitolojisi gibi testleri önermiyor. Üzerinde en çok durulan konu sigaranın bırakılması konusunda hastalara ısrarcı olunmasıdır (115). (American society of medical oncology) ESMO kılavuzunda KH akciğer kanserinde uzun süre yaşam şansı yakalayan hastaların ikinci primer akciğer Ca açısından takip ve

sigaranın bırakılması konusunda uyarıları vardır fakat ne sıklıkta takip edileceği belirtilmemiştir (121). (National Comprehensive cancer network) NCCN kılavuzuna göre birinci basamak tedavisi tamamlanan hastalar bir iki yıl 3-4 ayda bir rutin kontrole tabi tutulur. Daha sonraki 3-5 yılda 6 ayda bir, 5 yıldan sonra ise yılda bir takip öneriliyor. Her vizitte anamnez, fizik muayene ve gerekirse kan testleri yapılır. Yeni bir nodül görülürse yeni gelişen kanser nodülü gibi işlem yapılır. Kontrollerde rutin olarak PET-BT önerilmiyor. Bu kılavuzda da sigarayı bıraktırmak için gerekli girişimler önerilmektedir (128).

2.3.Vücut Yağ Oranı

Vücut yağ oranı ya da vücut yağ yüzdesi, kişinin vücudunda bulunan yağ doku ağırlığının kişinin toplam ağırlığına oranıdır. İnsanın hayati fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için gerekli yağ miktarı cinsiyete göre değişir. Tablo.9 da kadın ve erkeğin vücut yağ oranına göre sınıflandırmaktadır.

Tablo 9: Erkek ve kadınlar için standar vücut yağ oranı değerleri

	Erkek	Kadın
Risk altında	<%6	%9
Normalin altında	%6-14	%9-22
Normal	%15	%23
Normalin üzerinde	%16-24	%24-31
Risk altında	>%24	>%31

Vücut yağ oranları çeşitli yöntemler kullanılarak ölçülebilir. Daul energy X-ray absorptiometry yönteminin en kesin sonuçları verdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte bioelectrical impedance analysis (BIA) pratikliği açısından en çok tercih edilen yöntemdir. Vücut yağ analizi yapan ve tanita olarak bilinen tartılar bu yöntemi kullanmaktadır.

Tanita cihazı

Tanita 1923 yılında Japonya merkezli kurulmuş bir tartı firmasıdır. 1990 yılında Tokyo'da insan vücut ağırlığı ve sağlığı arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile 'Best

Weight Araştırma Merkezi' kurulmuştur, böylece sadece beslenme alanında değil, fiziksel aktivite, psikolojik stress ve sosyolojik faktörleri de içine alan konuyu geniş çaplı olarak incelemektedir. İlk yağ analizi yapan ürün 1992'de tanıtılmıştır.

Tanita Bady Fat Monitor BIA tekniği ile çalışır (Bioelectrical İmpedance Analysis). Bu metod vücudun bileşimini analiz eder. Hissedilmeyen çok zayıf ve vücut için güvenli bir elektrik akımı kasların içindeki sıvıda dolaşır. Akım yağ tabakasına rastladığında dirençle karılaşır, direnç gösteren katmanlar tanita tarafından değerlendirilip kilo ve boy ile karşılaştırılıp yağ oranı olarak dijital ekranda gösterilir (129).

2.4.Vücut kitle indeksi (VKI)

Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) eşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: VKI göre obezite sınıflaması

VKI(kg/m ²)	WHO Sınıflandırması
<18.5	Düşük kilolu
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Pre-obez
30.0-34.9	Obez (hafif)
35.0-39.9	Obez (orta)
>40	Obez (ağır)

Renehan ve ark. tarafından yayınlanan bir metaanaliz VKI ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki ortaya koydu ve bu çalışmada obezitenin koruyucu etkisinin olabileceği değerlendirildi. Kabalt ve ark. tarafından daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada hiç sigara içmeyenlerde VKI artışı ile akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki (VKI artışı ile Akciğer kanser riski artışı) varken sigara içiciler ile sigarayı bırakmış olanlarda VKI ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. VKI aksine sigara içenlerde bel çevresi ile akciğer kanseri riski arasında pozitif bir ilişki saplanmıştır (36,37).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamıza Eylül 2014 ile Temmuz 2015 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran akciğer kanseri tanısı olan 200 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların polikliniğe başvuruları sırasında; cinsiyeti, yaşı ve teleskopik boy ölçme çubuğu ile ölçülen boyu, Tanita Body Composition Analayzer (TBF 300) cihazına veri olarak girilip, mümkün olduğu kadar giysileri çıkarıldıktan sonra çıplak ayak ile ölçülmüştür. VKI, vücut yağ oranı yüzdesi (%), vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut yüzdesi (%) tanita cihazından veri olarak alınmıştır.

Bu çalışmada hastalara ait bilgiler, hastanemizin elektronik dosya sisteminde elde edildi. Hastalara ait bilgilerin kayıt edilebileceği bir form oluşturuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalığının varlığı ve hangi komorbid hastalığının olduğu, son altı ayda kilo kaybı durumu ve kaç kilo verdiği analiz edildi.

Sigara öyküsü (paket yıl=sigara kullandığı süre (yıl olarak)× bu sürede günde kaç paket) kaydedildi.

Histolojik sınıflama için Dünya sağlık örgütü (WHO) 2004 akciğer tümörleri sınıflaması kullanıldı. Hastalar histolojik olarak KHAK ve KHDAK ayrılıp, histopatolojik alt tipleri analiz edilip kayıt edildi. Hastaların patolojik olarak greydi, lenfatik invazyonu ve tümörün çapı kayıt edildi.

Hastaların evrelendirmesinde Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelendirmesi (T:primer tümör, N:bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) yedinci TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hastaların TNM evreleme sistemine göre; T evre, N evre, M evresi kayıt edildi.

Hastaların patoloji preparatlarından Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında DNA Sample Preparation Kit (Roche) kullanılarak DNA izolasyonu yapıp, Cobas Z480 cihazı Real Time PCR cihazı ile Cobas EGFR Mutasyon Analiz Kiti kullanılarak EGFR mutasyon analizi yapılan hastalar analiz edildi. FISH yöntemi kullanılarak Abbott-Vysis LSI ALK Break Apart Rearrangment FDA onaylı Probe kullanılarak ALK mutasyonu bakılmış olan hastalar analiz edildi.

Performans durumunun değerlendirilmesinde Eastren Cooperative Oncology Group (ECOG) performans sklası kullanılıp hastaların tanı anındaki performan statüsü kayıt edildi.

Hastalara yapılan tedaviler; küratif cerahi, radyoterapi, neoadjuvan, adjuvan ve palyatif olmak üzere kemoterapi alıp almadığı kaydedilip, progresyon açısından son durumları analiz edildi.

Hastaların tanı tarihi, polikliniğe gelidiği tarih, son kontrol tarihi ve eğer ex olmuşsa ölüm tarihi kayıt edildi. Genel sağkalımı tanı anından ölüme ya da hastanın yaşadığı bilinen son tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Hastaların demografik özellikleri katagorize edilip; yaş (<65,>65), VKİ (<30,>30), vücut yağ oranı (<%30,>%30) sağkalım açısından tüm hastalarda ve metastatik hastalarda ayrı ayrı analiz edildi.

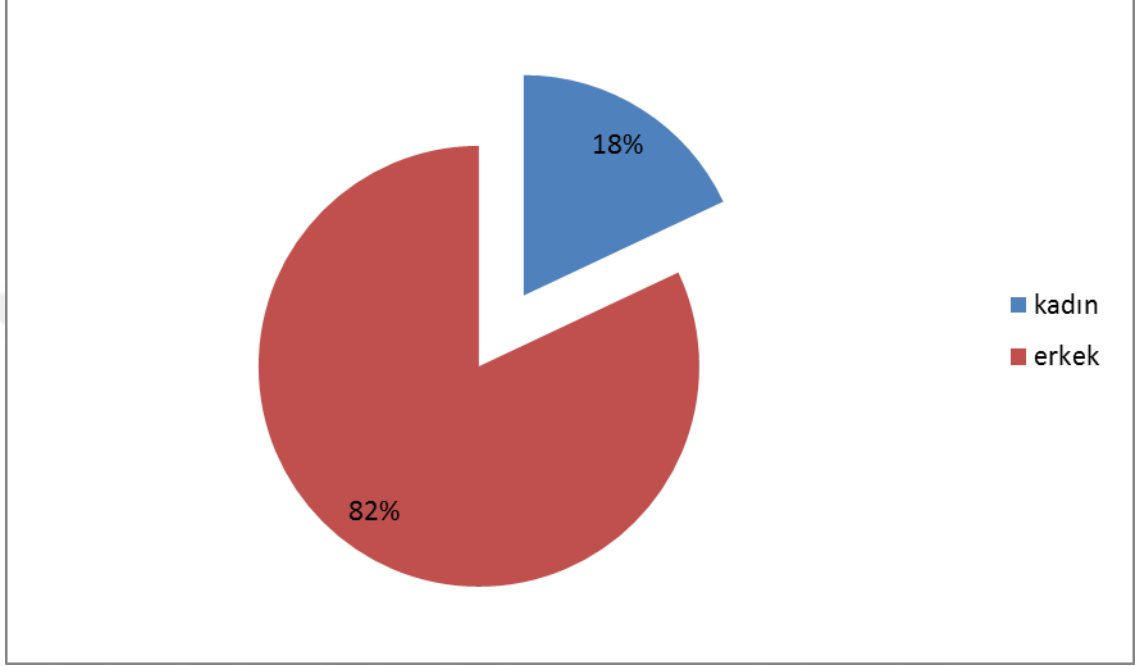
Bu çalışma Onay tarihi için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (27.02.015).

İstatiksel analizler

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal olmayan değerlerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile, sayısal değerlerin karşılaştırılması Student T testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sağ kalım analizi Long-rank testi kullanılarak Kaplan Meier yöntemi ile analiz edildi. Potansiyel prognostik faktörler Cox-Regresyon modeli ile çok değişkenli analiz ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 36'sı (%18) kadın ve 164'ü (%82) erkek olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 56.5 (28-93) olarak tesbit edildi.



Grafik 1: Cinsiyet dağılımı

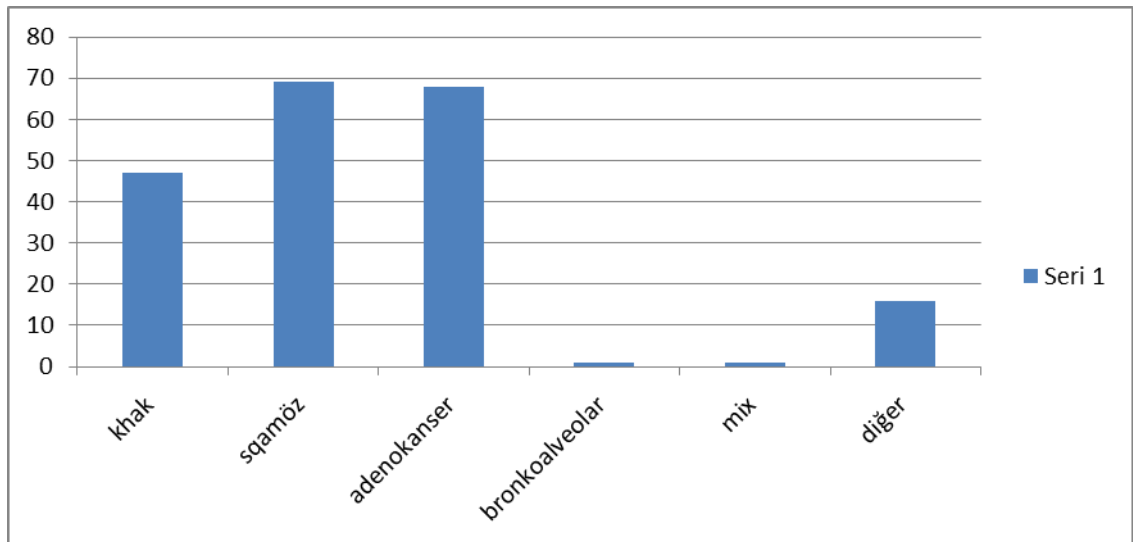
Sigara içen hasta sayısı 143 (%71.5), sigara içmeyen hasta sayısı 40 (%20) iken hastalardan 17'sinin (%8.5) ise sigara içip içmediği bilinmemektedir. Hastalardan son 6 ayda kilo kaybı olanların sayısı 98 (%49) olup, 102 (%51) hastada kilo kaybı izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 52'sinde (%26) komorbid hastalık tespit edilip, 148'inde (%74) komorbid hastalık varlığı değerlendirilemedi. Bu hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik arter hastalığı, kronik ostriktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği vb. hastalıklar olup tablo 11'de oranları ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 11: Komorbit hastalıkların sayısı ve yüzdesi

Hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Alzheimer H.	1	0,5
Crohn H.	1	0,5
DM	13	6,5
DM, HT	7	3,5
DM, KAH	1	0,5
DM, R.pnömonisi	1	0,5
HT	10	5
KAH	7	3,5
KAH , KOAH	1	0,5
KOAH	5	2,5
Kalp yetmezliği	1	0,5
Kalp yetmezliği, NHL	1	0,5
RA	1	0,5

Hastalardan 47'si (%23.5) KHAK ve 153'ü (%76.5) KHDAK[(69'u squamoz, 68'i adenokanser, 1'i bronkoalveolar, 1'i mix(khak, squamoz) ve 16 hastada da alt tipi belirlenemeyen)] idi (Grafik2).



Grafik 2: Histopatolojik tanısına göre hastalar

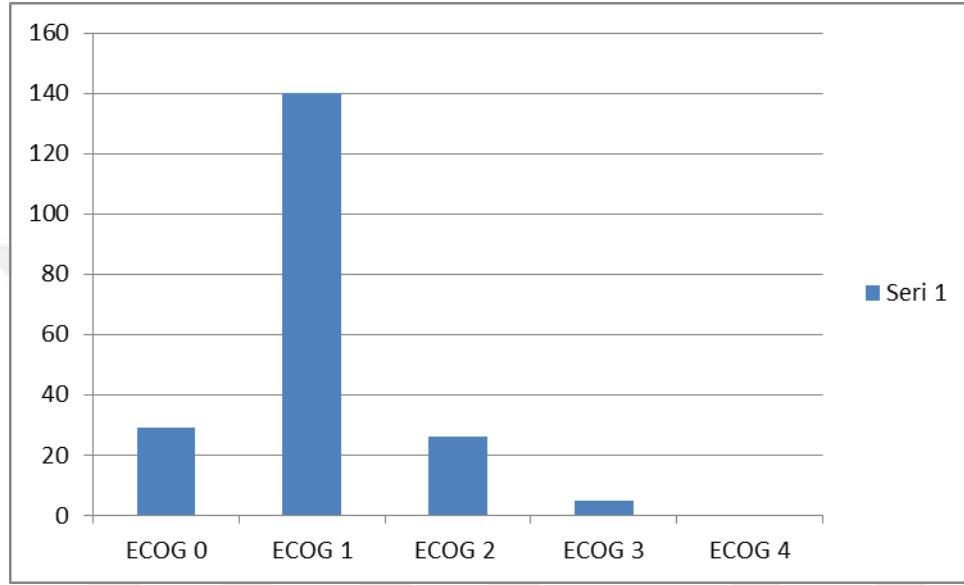
Hastalardan 173'ü (%86.5) grade 3, 23'ü (%11.5) grade 2 ve 4'ü (%2) grade 1 olduğu patolojik olarak belirlenmişti. Hastalardan 12'sinin (%6) EGFR mutasyonu pozitif, 34'ünün (%17) negatif olarak saptanmış olup, 154 (%77) kişide ise mutasyon bilgisine rastlanmadı. ALK mutasyonu bilgisine ise 34 (%17) hastada rastlanıp bunlardan 2'sinde (%1) pozitif saptanırken, 32'si (%16) negatif olarak tesit edilmişti. Hastalardan 168'inde (%84) lenfatik invazyon varken 32'sinde (%16) lenfatik invazyon saptanmadı. TNM evrelemesine göre evrelendirilen hastalardan T evreye göre 4'ü (%2) T1, 25'i (%12.5) T2, 59'u (%29.5) T3 ve 112'si (%56) T4, N evreye göre 26'sı (%26) N0, 25'i (%12.5) N1, 73'ü (%36.5) N2 ve 76'sı (%38) N3, M evreye göre 102'si (%51) M0 ve 98'i (%49) M1 olup, hastalardan 13'ü (%6.5) evre 1, 13'ü (%6.5) evre 2, 76'sı (%38) evre 3 ve 98'si (%49) evre 4 olarak tesbit edildi (Tablo 12).

Tablo 12: TNM evreleme sistemine göre hastaların dağılımı

Evre	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Evre 1	13	6,5
Evre 2	13	6,5
Evre 3	76	38
Evre 4	98	49
T evre		
T1	4	2
T2	25	12,5
T3	59	29,5
T4	112	56
N evre		
N0	26	13
N1	25	12,5
N2	73	36,5
N3	76	38
M evre		
M0	102	51
M1	98	49

Hastalardan 35'nin (%17.5) küratif cerahi olduğu saptanırken, 78'i de (%39) primer radyoterapi almıştı. Hastalardan 13'ü (%6.5) neoadjuvan , 98'i (%49) adjuvan ve 109'u (%54.5) palyatif olmak üzere, 191'i (%95.5) kemotepi almıştı.

Tanı esnasında performans statüsü (ECOG skoru) P0 olan 29 (%14.5), P1 olan 140 (%70), P2 olan 26 (%13) ve P3 olan 5 hasta (%2.5) idi (Grafik 3).



Grafik 3: ECOG skoru dağılımı

Hastaların vücut yağ oranları ve diğer parametrelerle olan ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda median boy 170 cm (146-188) , median kilo 65 kg (32-112) ve median VKİ'si 23 (13-40) idi.

Tanita cihazı ile tartılan hastaların vücut yağ yüzdesi erkeklerde % 18.3 ±7 ve kadınlarda % 32.8 ±9.8 (p<0.001) idi. Hastaların vücut yağ kütlesi erkeklerde 13.2 ± 7.7 kg ve kadınlarda 22.8 ±7.4 kg (p<0.001) idi. Hastaların yağsız vücut kütlesi erkeklerde 53.5 ±7.5 kg ve kadınlarda 43.4±6.4 kg (p<0.001) idi.

Histolojik tanılarına göre KHAK tanılı hastalarda vücut yağ yüzdesi %21 ±8.7 ve KHDAK tanılı hastalarda ise %20.8 ± 9.6 (p=0.907) idi. KHAK tanılı hastalarda vücut yağ kütlesi 15.5± 8.4 kg ve KHDAK tanılı hastalarda ise 14.7±9.3 kg (p=0.433) idi. Yağsız vücut kütlesi KHAK tanılı hastalarda 53.4±8.8 kg ve KHDAK tanılı hastalarında ise 51.1± 8 kg (p=0.85) idi.

Histolojik olarak grade 1 hastalarda vücut yağ yüzdesi % 18.5±4.7, grade 2 hastalarda %20±10.3 ve grade 3 hastalarda %21±9.3 (p=0.741) idi. Vücut yağ kütlesi

grade 1 hastalarda 11.2 ± 3.3 kg, grade 2 hastalarda 14.7 ± 1 kg ve grade 3 hastalarda 15 ± 9 kg ($p=0.664$) idi. Yağsız vücut kütlesi grade 1 hastalarda 50.2 ± 10.3 kg, grade 2 hastalarda 52.4 ± 9.2 kg ve grade 3 hastalarda 51.6 ± 8.2 kg ($p=0.969$) idi.

TNM evrelemesine göre M0 hastalarda vücut yağ yüzdesi $\%20 \pm 9.4$ ve M1 hastalarda $\% 21.7 \pm 9.3$ ($p=0.213$) idi. Vücut yağ kütlesi M0 hastalarda 14.1 ± 9.2 kg ve M1 hastalarda 15.7 ± 8.9 kg ($p=0.159$) idi. Yağsız vücut kütlesi M0 hastalarda 51 ± 8.6 kg ve M1 hastalarda 51.8 ± 8 ($p=0.730$) idi.

VKİ'ne göre düşük kilolu hastalarda vücut yağ yüzdesi $\% 8.2 \pm 3.6$, normal olanlarda $\% 17.6 \pm 6.06$, fazla kilolularda $\%26.8 \pm 6.9$ ve obez olanlarda $\%35.6 \pm 7.02$ ($p<0.001$) idi. Vücut yağ kütlesi düşük kilolu hastalarda 3.8 ± 1.9 kg, normal olanlarda 11.2 ± 4.9 kg, fazla kilolularda 20.5 ± 5.5 kg ve obez olanlarda 31.7 ± 7.8 kg ($p<0.001$) idi. Yağsız vücut kütlesi düşük kilolu hastalarda 42.8 ± 4.8 kg, normal olanlarda 50.04 ± 6.05 kg, fazla kilolularda 55.7 ± 8.6 kg ve obez olanlarda 58.9 ± 11.6 kg ($p<0.001$) idi.

Hastalar 65 yaş altında ve üstündekiler olarak iki katagoride olmak üzere analiz edildi. 65 yaş altı hastalarda vücut yağ yüzdesi $\%20.5 \pm 9.2$ ve 65 yaş üstündekilerde $\%22.8 \pm 9.7$ ($p=0.202$) idi. Vücut yağ kütlesi 65 yaş altı hastalarda 14.9 ± 9.2 kg ve 65 yaş üstündekilerde ise 15.1 ± 8.8 ($p=0.847$) idi. Yağsız vücut kütlesi 65 yaş altı hastalarda 52.6 ± 8.5 kg ve 65 yaş üstündekilerde ise 48.2 ± 6.9 ($p=0.007$) idi.

Hastaların vücut yağ oranına göre sayı ve dağılımları (<%30 ve >%30)

Çalışmaya alınan hastalardan vücut yağ oranının $>\% 30$ olan hasta sayısı 37 olup, 163 hastanın ise vücut yağ oranı $<\%30$ idi.

Hastalarda vücut yağ oranının dağılımı; cinsiyete göre [kadınlarda $<\%30$ 12 hasta ve $>\%30$ ise 24 hasta), erkeklerde ($<\%30$ olan 151 hasta ve $>\%30$ olan 13 hasta], yaşa göre [65 yaşın altında ($<\%30$ 133 hasta ve $>\%30$ ise 28 hasta), 65 yaşından büyük hastalarda ($<\%30$ 30 hasta ve $>\%30$ 9 hasta)], evreye göre [M0 hastalarda ($<\%30$ 85 hasta ve $>\%30$ 17 hasta), M1 hastalarda ($<\%30$ 78 hasta ve $>\%30$ 20 hasta)], histolojik tanıya göre [KHAK hastalarda ($<\%30$ 38 hasta ve $>\%30$ ise 9 hasta), KHDAK hastalarında ($<\%30$ 125 hasta ve $>\%30$ ise 28 hasta)], son 6 ayda olan kilo kaybına göre [kilo kaybı olanlardan ($<\%30$ 81 hasta ve $>\%30$ ise 17 hasta), kilo kaybı olmayan hastalarda ($<\%30$ 82 hasta ve $>\%30$ ise 20 hasta), VKİ'ne göre [VKİ< 30 olan hastalarda ($<\%30$ 158 hasta ve $>\%30$ ise 20 hasta), VKİ>30 olan hastalarda ($<\%30$ 5 hasta ve $>\%30$ ise 17 hasta)], sigara öyküsüne göre [sigara içen hastalarda ($<\%30$ 125

hasta ve >%30 ise 18 hasta), içmeyen hastalarda (<%30 25 hasta ve >%30 ise 15 hasta), sigara içip içmediği bilinmeyen hastalarda (<%30 13 hasta ve >%30 ise 4 hasta)], performans statüsüne göre [P0 hastalarda (<%30 29 hasta ve >%30 ise 8 hasta), P1-2 hastalarda (<%30 139 hasta ve >%30 ise 27 hasta), P3 olanlarda (<%30 3 hasta ve >%30 ise 2 hasta)], metastatik bölge sayısına göre [1 bölgede metastaz olan hastalar (<%30 52 hasta ve >%30 ise 10 hasta), 2 bölgede metastazı olan (<%30 20 hasta ve >30 ise 7 hasta), 3 bölgede metastaz olan (<%30 6 ve >%30 ise 3 hasta)], son durumuna göre [ex olan hastalardan (<%30 74 ve >%30 ise 18 hasta), yaşayan hastalarda (<%30 89 ve >%30 ise 19 hasta)] olduğu görülmüştür (tablo 13).

Tablo 13: Hastaların vücut yağ oranına göre sayı ve dağılımları (<%30 ve >%30)

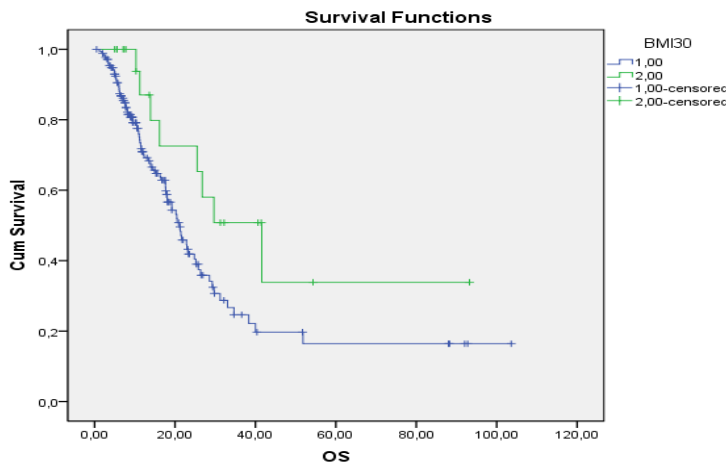
Değişken	<%30	>%30
Cinsiyet		
Kadın	12 (%33.3)	24 (%66.7)
Erkek	151 (%92.1)	13 (%9.7)
Yaş		
<65	133 (%82.6)	28 (%17.4)
>65	30 (%76.9)	9 (%23.1)
Evre		
M0	85 (%83.3)	17 (%16.7)
M1	78 (%79.6)	20 (%20.4)
Histoloji		
KHAK	38 (%80.9)	9 (%19.1)
KHDAK	125 (%81.7)	28 (%18.3)
Kilo kaybı		
Var	81 (%82.7)	17 (%17.3)
Yok	82 (%80.4)	20 (%19.6)
VKI		
<30	158 (%88.8)	20 (%11.2)
>30	5 (%22.7)	17 (%77.3)
Sigara		
İçen	125 (%87.4)	18 (%12.6)
İçmeyen	25 (%62.5)	15 (%37.5)
Bilinmeyen	13(%76.5)	4(%23.5)
Performans statüsü		
P0	29 (%78.4)	8 (%21.6)
P1-2	139 (%83.7)	27 (%16.3)
P3	3 (%60)	2 (%40)
Son durum		
Ex	74 (%80.4)	18 (%19.6)
Yaşıyor	89 (%82.4)	19 (%17.6)
Metastatik bölge sayısı		
1 bölge	52(%66.6)	10 (%50)
2 bölge	20(%25.7)	7 (%35)
3 bölge	6(%7.7)	3 (%15)

Tüm hastalarda demografik özelliklerine göre sağkalım

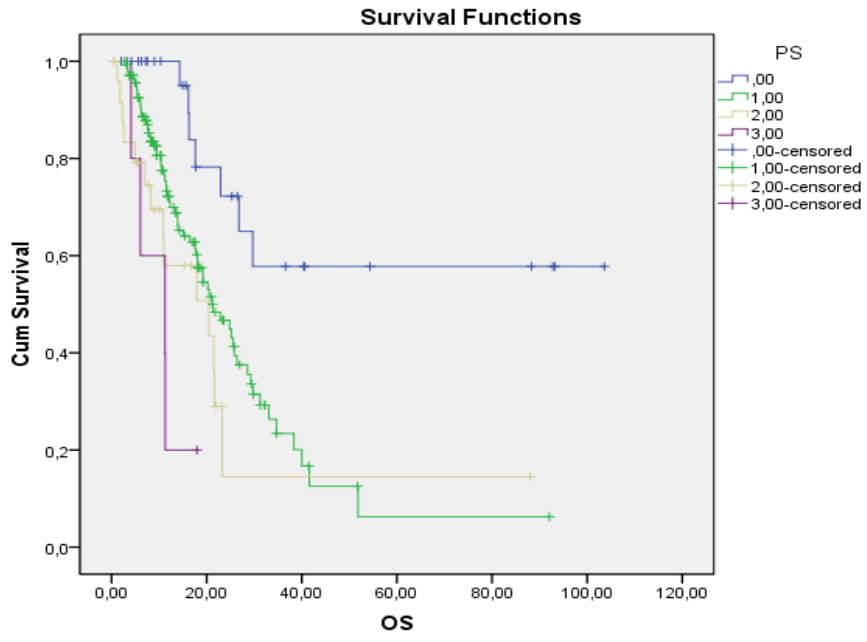
Çalışmamıza alığımız hastalardan 108 kişi (%54) hayatta olup, 92'i (%46) çalışma devam ederken ex olmuştur.

Genel sağkalım cinsiyete göre [erkek hastalarda median 20.4 ay (16.2- 24.6) ve kadınlarda 26.3 ay (21.9-30.8) (p=0.216)], yaşa göre [<65 median 23.2 ay (19.0-27.4) ve >65 ise median 19.2 ay (11.1- 27.3) (p=0.599)], histolojik tanıya göre [KHAK tanılı hastalarda median 17.5 ay (9.7 – 25.4) ve KHDAK tanılı hastalarda ise 23.2 ay (18.4-28) (p=0.105)], sigara öyküsüne göre [sigara içmeyenlerde median 28.5 ay (17.4-39), sigara içenlerde ise 20.2 ay (16-24.9) (p=0.534)], vücut yağ oranına göre [< %30 olan hastalarda median 20.5 ay (17.4-23.5), >%30 ise 29.2 ay (23.4- 35.1) (p=0,189)] istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

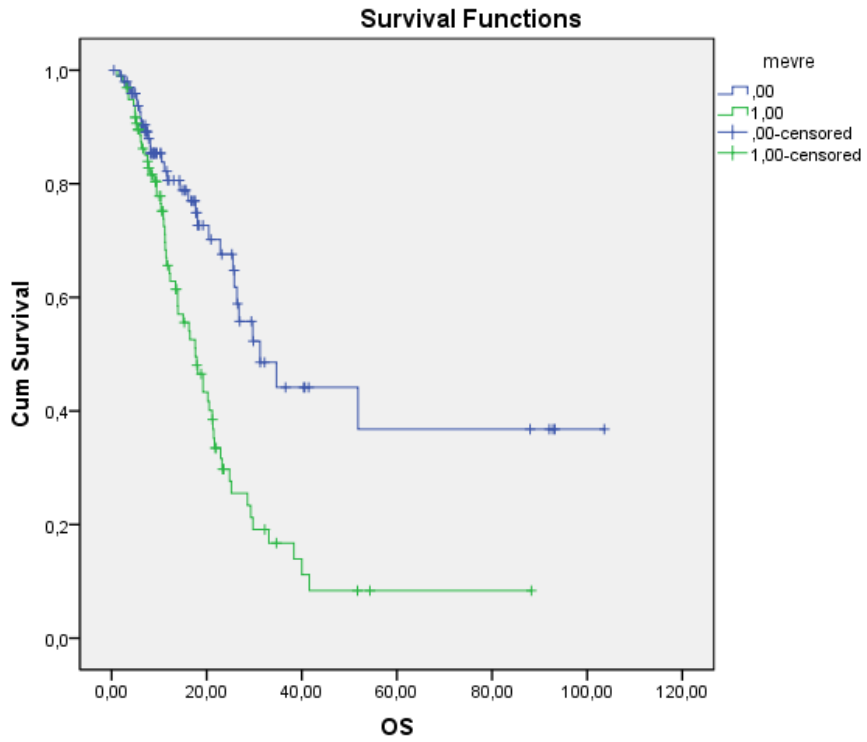
Genel sağkalım VKİ'ne göre [VKİ<30 olan hastalarda median 21.1 ay (17.4 – 24.8) ve VKİ>30 olanlarda 41,5 ay (21.8- 61.2) (**p=0.042**) (grafik 4)], perfaormans statüsü ECOG göre [P1 hastalarda median 21,1 ay (15,4-26,8), P2 hastalarda 20,4 ay (4,8-36) ve P3 olan hastalarda 11,2 ay (0,9 -22) (**p=0,001**) (Grafik 5)], TNM evresine göre [M0 olan hastalarda median 31.2 ay (20.5-41.8) ve M1 olan hastalarda 17.6 ay (13.7-21.4) (**p<0.001**) (Grafik 6)], son 6 ayda olan kilo kaybı göre [kilo kaybı olmayan hastalarda median 26.3 ay (17.7-40.3) ve kilo kaybı olan hastalarda ise 20.4 ay (16.4-21.2) (**p=0,021**) (Grafik 7)], komorbit hastalık durumuna göre [komorbit hastalığı olanlarda median 16.1 ay (9.1-21) ve olmayanlarda ise 25.4 ay (19-31.1) (**p=0,001**) (Grafik 8)] olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır (Tablo 14)



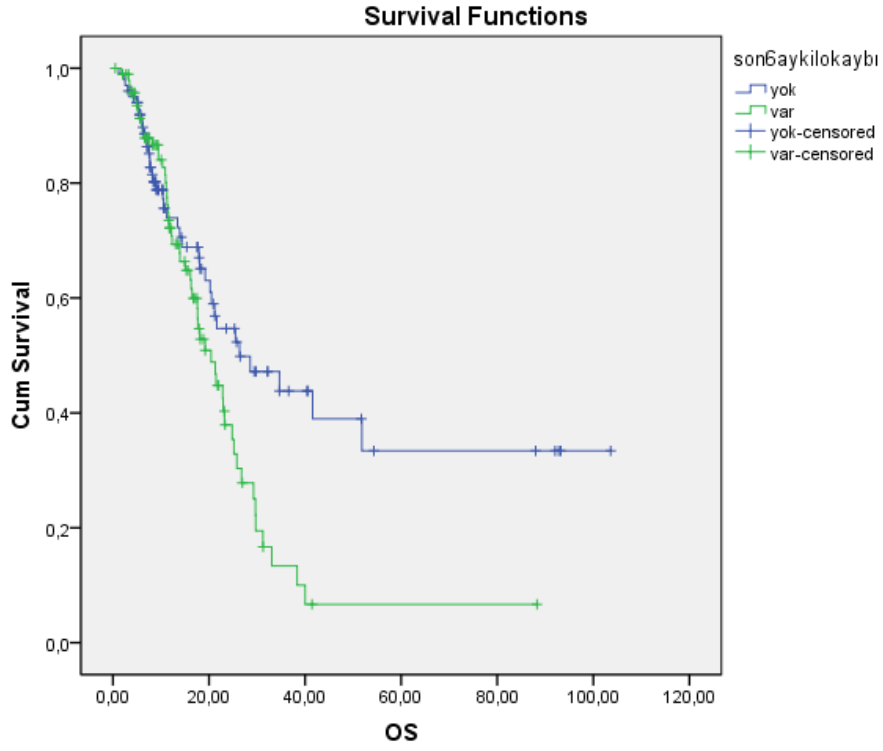
Grafik 4: VKİ'ne göre sağkalım (p=0,042)



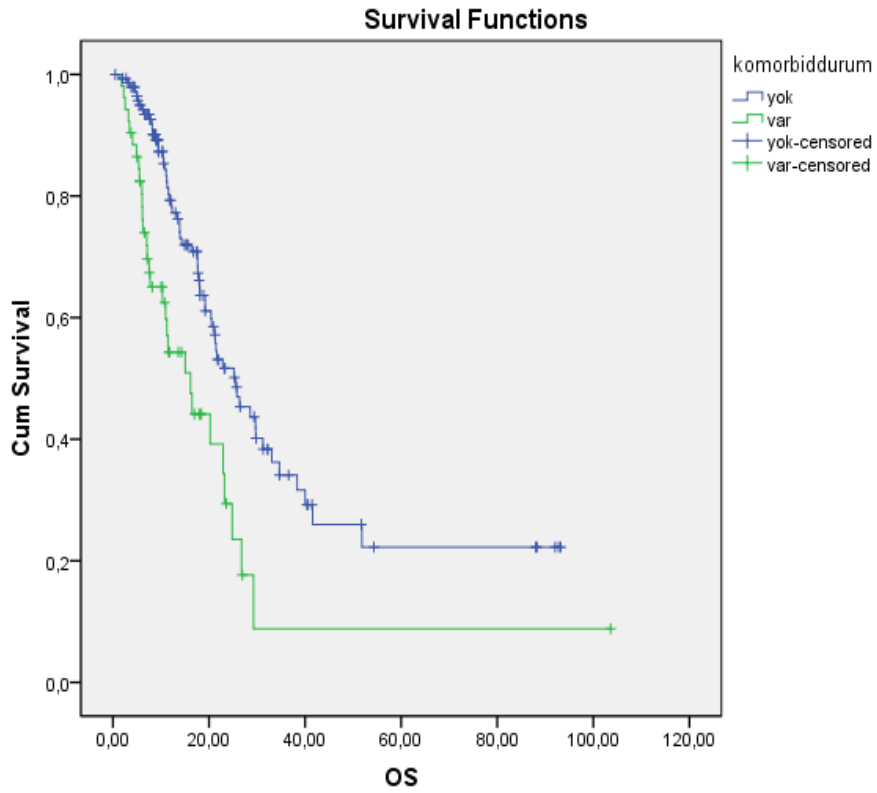
Grafik 5: Performans statüsüne göre sağkalım ($p < 0.001$)



Grafik 6: Evreye göre sağkalım ($p < 0.001$)



Grafik 7: Son 6 ayda olan kilo kaybına göre sağkalım ($p=0.021$)



Grafik 8: Komorbid hastalık varlığına göre sağkalım ($p<0.001$)

Tablo 14: Tüm hastalarda tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Değişken	Ortanca sağkalım (ay)	P değer
Cinsiyet erkek kadın	20.4 26.3	0.216
Yaş <65 >65	23.2 19.2	0.599
VKI <30 >30	21.1 41.5	0.042
Vücut yağ oranı <%30 >%30	20.5 29.2	0.189
Performans statüsü P1 P2 P3	21.1 20.4 11.2	0.001
Evre M0 M1	31.2 17.6	0.001
Histoloji KHAK KHDAK	17.5 23.2	0.105
Kilo kaybı Var Yok	20.4 26.3	0.021
Komorbit hastalık Var Yok	16.1 25.4	0.001
Sigara İçen İçmeyeyn	20.2 28.5	0.534

Erken evre hastalarda demografik özelliklerine göre sağkalım

Erken evre hastalarda genel sağkalım oranı cinsiyete göre [erkeklerde median 34.6 ay (21.6-27.6) ve kadınlarda 31.2 ay (22.6-39.7) ($p=0.839$)], yaşa göre [<65 yaş hastalarda median 29.6 ay (23.2-36) ve >65 hastalarda (ortanca sağkalıma ulaşılmamıştır) ($p=0.904$)], histolojik tanıya göre [KHAK tanılı hastalarda median 25.7 ay (16.6-34.9) ve KHDAK tanılı hastalarda ise 34.6 ay (13.3- 55.9) ($p=0.788$)], sigara öyküsüne göre [sigara içenlerde 29.6 ay (19.2-40.1) ve sigara içmeyenlerde (ortanca sağkalıma ulaşılmamıştır) ($p=0.504$)], VKİ'ne göre [VKİ <30 olanlarda median 34.6 ay (21.1-48.1) ve VKİ >30 olanlarda ise 29.6 ay (20.1-45.1) ($p=0.430$)], vücut yağ oranına göre [<30 olan hastalarda median 34.6 ay (11.2- 58) ve >30 olanlarda 26.7 ay (20.7-32.7 ($p=0.626$)] istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genel sağkalım komorbid hastalık durmuna göre [komorbid hastalığı olan hastalarda median 26.7 ay (7.7-45.7) ve komorbid hastalığı olmayanlarda ise 34.6 ay (13-56.2) ($p=0.018$)], son 6 ayda olan kilo kaybına göre [kilo kaybı olan hastalarda 25.7 ay (17- 34.5) ve kilo kaybı olmayanlarda ise 29.2 ay (19- 45.1) ($p=0.016$)], performans statüsü göre [P1 olan hastalarda median 26.3 ay (19.6- 33.1), P2 olanlarda 26 ay (19.3-34) ve P3 olan hastalarda ise 15.1 (9.1-25.2) ($p<0.001$)] olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (tablo 15).

Tablo 15: Erken evre hastalarda tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Değişken	Ortanca sağkalım (ay)	P değer
Cinsiyet		
Erkek	34.6	0.839
Kadın	31.2	
Yaş		
<65	29.6	0.904
>65	Ulaşılamadı	
VKİ		
<30	34.6	0.430
>30	29.6	
Vücut yağ oranı		
<%30	34.6	0.626
>%30	26.7	
Histoloji		
KHAK	25.7	0.788
KHDAK	34.6	
Kilo kaybı		
Var	25.7	0.016
Yok	29.2	
Komorbit hastalık		
Var	26.7	0.018
Yok	34.6	
Performans statüsü		
P1	26.3	0.001
P2	26	
P3	20.1	
Sigara		
İçen	29.6	0.504
İçmeyen	Ulaşılamadı	

Metastatik hastalarda demografik özelliklerine göre sağkalım

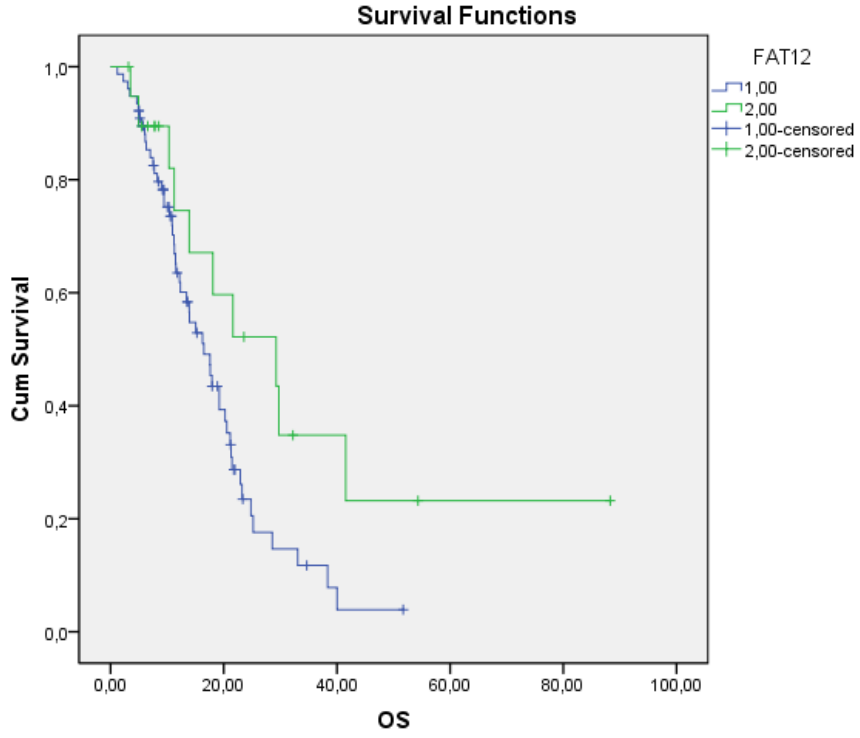
Metastatik hastalarda genel sağkalım oranı cinsiyete göre [erkeklerde median 16.4 ay (12-20.9) ve kadınlarda ise 21.4 ay (15.1-27.5) (p=0.165)], yaşıya göre [< 65 yaş hastalarda median 17,6 ay (12.9- 22.2) ve >65 hastalarda ise 13.8 (1.8-25.9) (p=0.266)], VKİ'ne göre [VKİ<25 olan hastalarda median 17.5 ay (12.5-22.6) ve VKİ>25 olanlarda 18.1 ay (12.2-23.9) (p=0.157)], perfaormans statüsüne göre [P0 olanlarda median 22.9

ay (11.5-34.3), P1 olanlarda 18.1 ay (12.5-23.6), P2 olanlarda 17.9 ay (7.3- 28.4) ve P3 olanlarda ise 11.2 ay (6.1-16.3) (p=0.119)], histolojik tanıya göre [KHAK tanısı olanlarda median 11.5 ay (10.3-12.7) ve KHDAK tanılılarda ise 20.2 ay (16.7-23.6) (p=0.104)], son 6 aydaki kilo kaybına göre [kilo kaybı olmayanlarda median 17.9 ay (10-25.7) ve kilo kaybı olanlarda ise 17.6 ay (14.2-20.9) (p=0.998)], sigara öyküsüne göre [sigara içmeyenlerde median 21.4 ay (20.8-22), içenlerde 17.5 ay (13.6-21.5) (p=0.469)] olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışlardır. Metastatik hastalarda genel sağkalım oranı vücut yağ oranına göre [<%30 olanlarda median 16.4 ay (12.6-20.3) ve >%30 olanlarda ise 29.2 ay (10.7-47.8) (**p=0.038**) (Grafik 9)], komorbid hastalık varlığına göre [komorbid hastalığı olanlarda median 11.4 ay (6.1-16.8) ve komorbid hastalığı olmayanlarda ise 19.2 ay (15.5-22.9) (**p=0.012**) (Grafik 10)] olup bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 16).

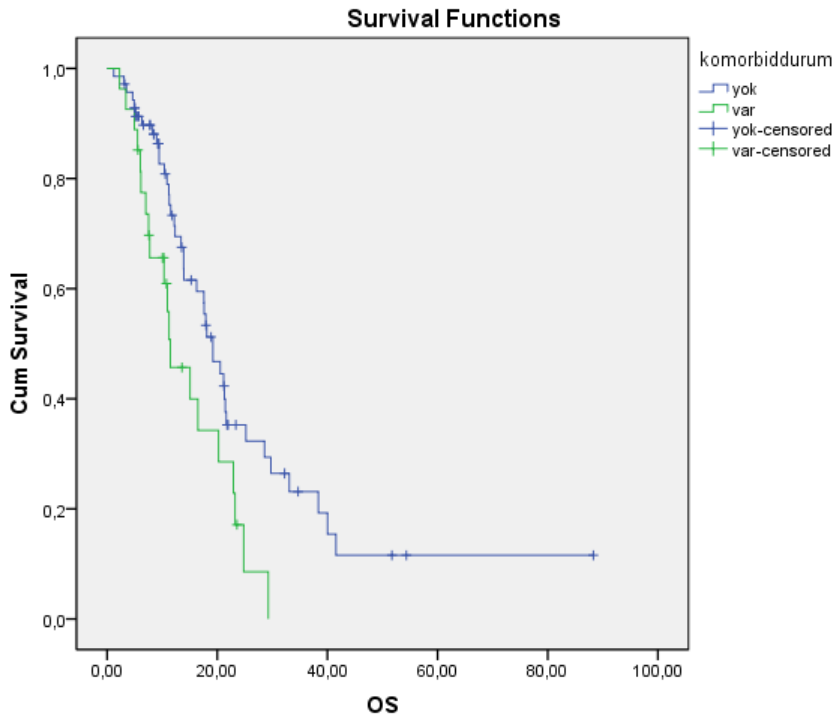
Metastatik hastalarda çok değişkenli analiz ile cinsiyet, yaş (<65 ve >65), histoloji (KHAK ve KHDAK), VKİ (<25 ve >25), performans statüsü (P1, P2 ve P3), komorbid hastalık (var, yok) ve vücut yağ oranı (>%30 ve <%30) değerlendirildi. Cinsiyet (OR 0.779 ; 95% CI 0.340-1.784; p=0.555), yaş (OR 1.008; 95% CI 0.980-1.037; p=0.571), histoloji (OR 0.609; 95% CI 0.343-1.080 p=0.09), VKİ (OR 0.703; 95% CI 0.384-1.286; p=0.252) ve performans statüsü (OR 2.401; 95% CI 0.700-8.240; p=0.164) istatistiksel olarak anlamlı bulunmayıp, komorbid hastalık (OR 2.062; 95% CI 1.185-3.595; p=0.01) ve vücut yağ oranının (OR 2.146; 95% CI 1.064- 4.330;p= 0.033) çok değişkenli analiz ile sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür (Tablo 17).

Metastatik hastalarda metastaz bölge sayısına göre sağkalım

Bir bölgede metastazı olan hastaların median sağkalımı 16.4 ay (11.5-21.4), 2 bölgede metastazı olanlarda 17.9 ay (8.8-26.9) ve 3 bölgede metastazı olan hastaların 18.1 ay (5.6-30.5) (p=0.739) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Grafik 9: Metastatik hastalarda vücut yağ oranının göre (1:<=%30 ve 2:>=%30) sağkalım (p=0.038)



Grafik 10:Metastatik hastalarda komorbit hastalık varlığına göre sağkalım (p=0.012)

Tablo 16: Metastatik hastalarda tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Değişken	Ortanca sağkalım (ay)	P değeri
Cinsiye		
erkek	16.4	0.165
kadın	21.4	
Yaş		
<65	17.6	0.266
>65	13.8	
VKI		
<25	17.5	0.157
>25	18.1	
Vücut yağ oranı		
<%30	16.4	0.038
>%30	29.2	
Performans statüsü		
P0	22.9	0.119
P1	18.1	
P2	17.9	
P3	11.2	
Histoloji		
KHAK	11.5	0.104
KHDAK	20.2	
Kilo kaybı		
Var	17.6	0.908
Yok	17.9	
Komorbit hastalık		
Var	11.4	0.012
Yok	19.2	
Sigara		
İçen	17.5	0.469
İçmeyen	21.4	

Tablo 17: Metastatik hastalarda çok değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Parametreler	OR (95% CI)	P değer
Vücut yağ oranı (>%30, <%30)	2.146(1.064-4.330)	0.033
Komorbit hastalık (var, yok)	2.064(1.185-3.595)	0.01
Cinsiyet	0.779(0.340-1.784)	0.555
Yaş (<65, >65)	1.008(0.980-1.037)	0.571
Histoloji (KHAK, KHDAK)	0.609(0.343-1.080)	0.090
Performans statüsü (P1,P2-3)	2.401(700-8.240)	0.164
VKİ <25,>25)	0.703(0.384-1.286)	0.252

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri; yirminci yüzyılın başlarına kadar nadir görülen bir hastalık iken günümüzde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tüm dünyada 2008 yılında toplam 1.6 milyon kişi yeni akciğer kanseri tanısı almıştır. Akciğer kanseri tüm kanserlerin %13'ünü teşkil etmekle beraber aynı yıl 1.4 milyon kişi de bu kanserden ölmüş olup bu tüm kanserlerin %18'ünü teşkil etmektedir (8). Akciğer kanseri erkeklerde prostat kanserinden sonra en sık görülen ve kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen kanser olup, erkeklerde tüm kanserler bağlı ölümlerin %27'sini ve kadınlarda ise %26'sını oluşturmaktadır (9). Akciğeri kanserinin erken evrede 5 yıllık sağkalımı %60-70 iken, ileri evre olgularda bu oran %5'in altına düşmektedir. Tüm altipler ve evreler göz önüne alındığında, tedavi ile 5 yıllık sağkalım %14'tür (130).

Sağkalımın düşük olduğu akciğer kanserlerinde prognostik faktörlerin sağkalıma etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur literatürde. Hastalığın evresinin, kilo kaybı ve performans durumunun önemli prognostik faktörler olduğu defalarca gösterilmiştir (131,132). Yaş, cinsiyet, tümör tipi ve mevcut ek hastalığın öyküsünün olup olmaması da akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen başlıca faktörlerdir (133). Stanley tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanseri prognozu etkileme potansiyel olan 77 faktör incelenmiş ve bunlardan 50 tanesinin prognozu etkilediği görülmüştür. 50 prognostik faktörün en önemli 3 tanesi Karnovsky performans statusu, hastalığın yaygınlığı ve son 6 aydaki kilo kaybı olarak belirlenmiştir.(93)

Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da 12 binden fazla hasta incelenmiş (96). Dünya Sağlık Örgütü performans statusu (PS) skalasına göre PS 0 olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sigara içmemek, erken evre, kadın cinsiyet ve squamoz histoloji de diğer iyi prognostik faktörleri olarak gösterilmektedir. Stanlay ve arkadaşlarının inoperabil KHDAK'li 5000 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların performans durumunun, hastalığının yaygınlığının ve kilo kaybının, Pater ve arkadaşları tarafından 651 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, semptom varlığı, performans durumu, kilo kaybı ve yaş gibi anatomik olmayan faktörlerin en önemli prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmaların çok değişkenli analizinde ise, performans durumu ve kilo kaybının sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (98,99).

Gadgeal ve arkadaşları 50 yaş altı ve üstündeki hataların sağkalımı ve hastalığının seyrini incelediler ve genç hastaların, yaşlı hastalardan evreye özgü olarak daha iyi prognozlu olduğunu gösterdiler. Wigren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaşından genç hastaların iki yıllık yaşam şansının 65 yaşından daha yaşlı olanlara göre daha fazla olduğu görmüşler (134). Bizim çalışmamızda da hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak alındı. 65 yaş altı hastaların ortanca sağkalımı 23.2 ay ve 65 yaş üstü hastaların ise 19.2 ay olduğu görülüp, yapılan çalışmalarla uyulu olarak 65 yaş altı hastaların daha uzun yaşadığı görülmekle olup rakamsal olarak anlamlı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.599$).

Clark ve arkadaşların yapmış olduğu bir çalışmada kadın cinsiyet, performans skorunun iyi olması ve sınırlı hastalık varlığı iyi prognostik faktörlerdir (135). Bizim çalışmamızda da kadın hastaların ortanca sağkalımı 26.3 ay ve erkek hastaların ise 20.4 ay olup yapılan bir çok çalışma ile uyumlu olup, rakamsal olarak anlamlı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.216$).

Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sigara içmemek iyi prognostik faktör olarak görülmüş. Çalikuşu Z. ve arkadaşları ileri evre KHDAK'de yapmış olduğu çalışmada yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (136). Bizim çalışmamızda sigara içmeyenlerin ortanca sağkalımı 28 ay ve içenlerin ise 20 ay olduğu görülmüştür. Sigara içmeyenlerin daha uzun sağkalımı olduğunu göremekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.534$).

Çakan A. ve arkadaşlarının akciğer kanserli genç erkek olgularda yaptığı bir çalışmada histolojik dağılıma göre KHDAK hastalarının KHAK hastalara göre daha uzun median sağkalımı olduğunu göstermekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışlardır (137). Yaptığımız çalışmada da KHAK hastalarında ortanca sağkalımı 17.5 ay ve KHDAK'lılar da ise 23.2 ay olarak bulunup, yapılmış olan çalışmayla uyumlu olup, rakamsal olarak farklı bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.105$).

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, histolojik tanının ve sigara öyküsünün sağkalıma etkisi rakamsal olarak farklı bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sculier ve arkadaşları tarafından da 2010 yılında yapılan bir çalışmada iştah azalması ve kilo kaybı gibi belirtilerin olması kötü prognostik faktörler olarak

tanımlanmıştır (97). Yaptığımız çalışmada da tüm hastaların analizinde kilo kaybı olmayan hastaların ortanca sağkalımı 26.3 ay iken, kilo kaybı olanların ise 20.4 ay olarak olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.021$).

Argiris ve arkadaşlarının akciğer kanserinde en önemli prognostik faktörlerin hastanın performans skoru, hastalığın evresi, LDH düzeyi ve cinsiyet olarak belirtmişleridir (138). Yapılan başka çalışmalarda da hastanın tanı anındaki performans statüsü en önemli prognostik faktör biri olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda da hem erken evre hastalarda hem de tüm hastalarda performans statüsü sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

1973-1993 yılları arasında 'National Cancer Institute' de takip edilen hastaların incelendiği analizde performans skorunun 3 ve 4 olması, karaciğer ve beyin metastazının bulunmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür (139). Remalingam ve arkadaşları erken evrenin iyi prognozla ilişkisini vurgulamışlar ve 5 yıllık sağkalım gençlerde (%16.1) ve yaşlılarda ise (%13.4) bulmuşlardır (140). Yapılmış diğer çalışmada da erken evre hastalığın sağkalım açısından iyi prognostik gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar sağkalım açısından metastatik olup olmamasına göre analiz edildi. Metastazi olmayan hastaların ortanca sağkalımı 31.2 ay ve metastatik olanlar ise 17.6 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

İleri yaşlarda görülen akciğer kanserinde KOAH, DM, HT, KAH gibi komorbid hastalıklar sık eşlik etmektedir. Özgün A. ve arkadaşların küçük hücre dışı akciğer tanısı almış 358 hastada yapmış olduğu çalışmada komorbid hastalık varlığının kötü prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir (141). Bizim çalışmamızda da sıklıkla DM, HT, KOAH, KAH ve Kalp yetmezliği vb. hastalıklar akciğer kanserine eşlik etmekteydi. Tüm hastalar ve metastatik hastalar olmak üzere ayrı ayrı sağkalım açısından analiz edildi. Tüm hastalarda tek değişkenli analize göre komorbid hastalığı olmayanların ortanca sağkalımı 25.4 ay ve komorbid hastalığı olanların ise 16.1 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Erken evre akciğer kanserli hastalarda da tek değişkenli analize göre komorbid hastalığı olmayanların ortanca sağkalımı 34.6 ay ve komorbid hastalığı olanların ise 26.7 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). Metastatik hastalarda da komorbid hastalığı olmayanların ortanca sağkalımı 19.2 ay ve komorbiditesi olmayanların ise 11.4 ay olup istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p=0.012$). Çalışmamızda metastatik hastalarda yapılan çok değişkenli analizde de komorbidite bağımsız prognostik faktör bulunmuştur ($p=0.010$).

Wong ve arkadaşlarının 2013 yılında Kanada da evre 3 ve 4 olan akciğer kanseri olan 1121 hastada yaptığı bir çalışmada; VKİ<18.5 olan hastaların genel sağkalımı 14 ay ve VKİ >30 olanların ise 26 ay olduğunu tesbit etmişlerdir.(142).. Çalışmamızda; tüm hastalar VKİ>30 ve VKİ<30 olmak üzere iki gruba ayırıp sağkalım açısından hastalar analiz edildi. Tüm hastalar da VKİ> 30 olan hastalarda ortalama sağkalım 41.5 ay ve VKİ<30 olanlarda ise 21.1 ay olup sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$). Ancak erken evre hastalarda VKİ<30 olan hastalarda ortalama sağkalım 34.4 ay ve VKİ>30 olanlarda ise 29.6 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Metastatik hastalarda ise tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır.

Literatür tarandığında; akciğer kanseri olan hastalarda vücut yağ oranının sağkalım ve prognoz üzerine direk etkisini baz alınıp yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak Mehmet Çölbay ve arkadaşları 2003-2004 tarihleri arasında 24 tane yeni tanı almış ileri evre kanser hastasını bazal ve üç siklus kemoterapi verilmesinden sonra hayatta kalanların Biyoelektrik Empedance Analiz (BIA-tannita) ile vücut yağ oranı değerlendirdi. Sağ kalanların ve kemoterapiye cevap verenlerin bazal ölçülen vücut yağ oranları ölenlerden daha fazla bulundu (143). Bizim çalışmamızda hastalar; vücut yağ oranı >%30 ve <%30 olarak katagorize edildi. Metastatik hastalarda vücut yağ oranı >%30 olan hastaların ortalama sağkalımı 29.2 ay ve <%30 olan hastalar ise 16.4 ay olup tek değişkenli analizde anlamlı bulunup (0.038), ayrıca metastatik hastalar da yapılan çok değişkenli analizde de anlamlı bulunmuştur ($p=0.033$). Literatürde ilk kez akciğer kanserinde bazal vücut yağ oranının prognostik önemi bu çalışma ile gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Kanserlerde prognostik faktörler sonucu önceden tahmin etmede önemlidir. Kanserın biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenirse, bu bilgiler tedaviyi değerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir.

Sağkalım oranı oldukça düşük olan akciğer kanseri grubunda tedaviyle ilgili karar ve değerlendirme oldukça zordur. Bu nedenle sağkalımı etkileyecek faktörlerin ortaya çıkarılması, hastalar ile ilgili tedavi modellerinin seçiminde ve/ veya tedavi verip vermeme kararının alınmasında yol gösterici olacaktır.

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. 200 hasta ile yapılan çalışmamızda tüm hastalar ve metastatik hastalar olarak katagorize edilip cinsiyet, yaş, histoloji, sigara öyküsü, son altı ayda kilo kaybı, evre, performans statüsü, komorbid hastalık varlığı, VKİ ve vücut yağ oranı analiz edilmiştir.

1- Erken evre hastalarda tek değişkenli analize göre komorbid hastalık olmaması, performans statüsünün iyi olması ve kilo kaybı olmaması sağkalımı uzatan iyi prognostik faktörlerdir.

2- Tüm hastalarda tek değişkenli analize göre komorbid hastalık olmaması, performans statüsünün iyi olması, erken evre, kilo kaybı olmaması ve VKİ'nin yüksek olması sağkalımı uzatan iyi prognostik faktörlerdir.

3- Metastatik hastalarda ise tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre komorbid hastalığın olmaması ve vücut yağ oranının yüksek olması sağkalımı uzatan prognostik faktörler olduğu görülmüştür.

4- Akciğer kanserlerinin ileri evrelerinde malnutrisyon %90 oranında görülmektedir. Bu durum tedaviye direnci ve toleransı artırmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Önceki çalışmalardan farklı olarak vücut yağ oranının da sağkalım üzerinde önemli bir prognostik faktör olduğunu gördük. Ayrıca vücut yağ oranının hastanın nutrisyonel değerlendirilmesinde objektif bir yöntem olarak kullanılmasının sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. İzmir; İzmir Güven Kitabevi. 2008:432-44.
2. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2000;82(1):F69-74.
3. Maeda Y, Dave V, Whitsett JA. Transcriptional control of lung morphogenesis. Physiological reviews. 2007;87(1):219-44.
4. 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):L209-21.
5. Michael H. Ross WP. Histology a Text and Atlas. In: Respiratory System. 2011:676-80.
6. Kem JA, McLennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: Fishman AP, ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Third Edition, Volume New York: McGraw-Hill, 1998: 1695-1705.
7. Pezzella F, Trivella M, Gatter KC. Lung Cancer: Immunopathology. Eur Respir Mon 2001; 17: 34-47.
8. Jamel A, Bary F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128
10. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
11. Çelik i. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-56.
12. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; eds: Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Companies; 1998:1707-19.
13. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. ayın no: 582, Ankara 1997.

14. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108.
16. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C. editörlüğünde Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. *Toraks Kitapları*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17-22.
17. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A editörlüğünde. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.
18. Heine H. Hansen Text book of lung cancer. Martin Dunitz Ltd: 2000, London.
19. Stephen S. Hecht. Cigarette smoking and lung cancer: Chemical mechanisms and approaches to prevention. *The Lancet Oncology*. August 2002; 3: 461-469.
20. Ramesh C. Gupta, Jamal M. Arif, C.Gary Gairola. Enhancement of pre-existing DNA adduct in rodents exposed to cigarette smoke. *Mutation Research*.1999; 24: 195-205.
21. Jiyoti D. Patel. Lung cancer in women. *Journal of clinical oncology*. 2005;23: 3212-3218.
22. Kristi Husgafvel-Pursiainne. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: A review. *Mutation Research*.2004; 567: 427-445.
23. Kure EH. p53 mutations in lung tumors: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201-2205.
24. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 2000; 119: 21-26.
25. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Non-small-cell lung cancer in a French department, (1982-1997): management and outcome. *British Journal Cancer* 2005; 92: 459-466.
26. Thomas, L.A. Doyle, M.J. Edelman. Lung cancer in women. *Chest* 2005; 128: 370-381.

27. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86: 869-870.
28. Smith JR, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Al-Delaimy WK. From the Department of Family and Preventive Medicine, School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA. *Menopause* 2009 Apr 21.
29. Hughes JM, Weill H. Potency versus importance in fiber pathogenicity. *Am J Ind Med* 1994; 25:609-610
30. Churg A, Wiggs B. Fiber size and number in amphibole asbestos-induced mesothelioma. *Am J Pathol* 1984; 115:437-442
31. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos-attributable lung cancer. *Thorax* 1996; 51 Suppl 2:S9-15
32. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996; 30:398-406
33. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115:536-549
34. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 1991; 48:229-233
35. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330:473-490
36. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, et al. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008; 168:158-169
37. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-578
38. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, matched, controlled study. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105: 503-507.
39. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN: Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125: 776-778.

40. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-210.
41. Chen YC, Chen JH, Richard K, Chen PY, Christiani DC. Lung adenocarcinoma and Human Papillomavirus infection. *Cancer*, 2004; 101: 1428-1436.
42. Köktürk N, Kirişoğlu CE, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum*, 2003; 5: 127-138.
43. Bohlymeyer T, Le TN, Shroyer AL, Markham N, Shroyer KR. Detection of Human Papillomavirüs in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1998; 18: 265-268.
44. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility yo lung cancer: A review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1997; 16: 295-307.
45. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung Cancer*. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 367-388.
46. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; editörlüğünde 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu içinde. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35- 38.
47. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32:109-112.
48. Radzikowska E, Giaz P, Roszkowski K et al. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1087-1093.
49. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill Companies; 1998: 1707-1719
50. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus. USA, 2002; 35-50.

51. Stephan GS, Michael K, Gould and Gene LC. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2007; 132:149-160
52. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11-15, Tokyo, Japan, 2000.
53. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1056-1070.
54. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung cancer*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 29: 521- 534.
55. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994:1528-1596.
56. Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar. Çavdar T, Ekim N. editörlüğünde. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım içinde*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 192-201.
57. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. *Radiology* 2000; 217-242.
58. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. editörlüğünde. *Akciğer Kanseri içinde*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57-77.
59. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie* 2005; 9: 223-229.
60. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. *JAMA*, 2001; 285: 914-924.
61. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF, *Flexible bronchoscopy*. 2nd ed. Oxford: Blackwell 2004: 71-88.

62. Topçu F, Özcan C, Işık R. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin değeri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 407-415.
63. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC et al: Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 137-158.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2005 (SIGN Guideline no:80).
65. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 1997; 156: 320-332.
66. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi içinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
67. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 147: 430-434.
68. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11:165-168
69. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW. *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 1534-1547.
70. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Annals Thoracic Surgery* 1994; 57: 992-995.
71. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
72. Albert AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21-49.
73. Zeren EH. Akciğer Kanserinde Patolojik Yaklaşım. In: Hastürk S.Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde. İstanbul: Bilmedya Grup 2000; 2: 29 45.
74. Hussain SP, Haris CC. Molecular epidemiology and carsinogenesis: endogenous and exogeneus carcinogens. *Mutation Research* 2000; 311-322.

75. Carr DT, holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. In Murrey JF, Nadel JA, Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528-1596.
76. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirilmesi. In *Göğüs cerrahisi içinde*. İstanbul: Bilmedya Grup 2001;161-202.
77. Mountain CF. Revision in the intertional system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
78. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-286.
79. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119—126.
80. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Pratical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2013(www.nccn.com)
81. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international lung cancer adjuvant trial avuluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35-42
82. Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Ranodimized phase 3 trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage 1B and 2 non-small cell lung cancer: uptaded survavial analysis of JBR -10. *J Clin Oncol* 2010;28:29-34
83. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, et al. Survival and prognostic factors of surgi-cally resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1745.
84. Pistors KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25:5506.
85. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, , Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, et al. High fre-quency of radiation pneumonitis in

patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2009;4:845.

86. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454.
87. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multimodality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883.
88. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4617
89. Soria JC, Maugué A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20.
90. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239.
91. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132: 15-19.
92. Matthew B Schabath, Xifeng Wu, Rena V. Vaporciyan AA, Margaret RS. Hormone Replacement Therapy and Lung Cancer Risk: A Case-Control Analysis. *Clinical cancer Research* 2004; 10: 113-123.
93. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P, IASLC International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC

Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:694.

94. Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R; IASLC Staging Committee and Participating Institutions. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:315-21.
95. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65:25.
96. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Maruyama Y, Kawahara M, Ignatius Ou SH. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5:620.
97. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3:457.
98. Staney KE. Prognostik factors for survavial in patients with inoperable lun cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
99. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostik factör in carcinoma of the lung: a multivariate analyse. *Cancer* 1982;52:326-31
100. Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, Perry MC, Graziano SL, Muscato JJ, Kosty MP, Akerley WL, Holland J, Fleishman S, Green MR. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:284.

101. The Lung Cancer Study Group. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:349.
102. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, Bucciarelli E, Darwish S, Ludovini V, Pistola L, Gregorc V, Tonato M. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2000;74:53
103. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol* 1998; 16:2468.
104. Naito Y, Goto K, Nagai K, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2010; 138:1411.
105. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:4313.
106. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1088-93.
107. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Ogata SY, Sato T, Tamura G. Prognostic impact and initial recurrence site of lympho-vascular and visceral pleural invasion in surgically resected stage I non-small-cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Jun 13. [Epub ahead of print]
108. Oyama M, Miyagi Maeshima A, Tochigi N, Tsuta K, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S, Asamura H, Tsuda H. Prognostic impact of pleural invasion in 1488 patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:540-6.
109. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1815.
110. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, Terrones Munoz V, Sculier

- JP. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010; 5:612.
111. Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1473.
 112. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, Kusumoto S, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohmori T, Adachi M. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59:255-61.
 113. Handy JR Jr, Child AI, Grunkemeier GL, Fowler P, Asaph JW, Douville EC, Tsen AC, Ott GY. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1855-9.
 114. Toraks Derneği Akciğer Kanseri tanı ve tedavi klavuzu. 2006.
 115. Rubins J, Unger M, Colice GL; American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132:355S-367S.
 116. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Naunheim K, Dowling RD, Ritter P, Magee MJ, Nunchuck S, Keenan RJ, Fer- son PF. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Tho- rac Cardiovasc Surg*. 1994
 117. Machtay M, Friedberg JS. The role of radiation therapy in the management of non-small cell lung cancer. *Semin Tho- rac Cardiovasc Surg*. 1997;9:80-9.
 118. Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME, Pastorino U. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg*. 2004;77:260-5.
 119. -Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United

Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research *Br J Cancer* 1990; 61:597-604.

120. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3:457.
121. Sorensen M, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19:ii41-2.
122. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2007;2:348-54.
123. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, Kurata T, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Shinkai T, Saijo N. Serum levels of pro-gastrin- releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1997;3:123-7.
124. Sagman U, Lishner M, Maki E, Shepherd FA, Haddad R, Evans WK, DeBoer G, Payne D, Pringle JF, Yeoh JL. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:1525-33.
125. Smythe WR, Estrera AL, Swisher SG, Merriman KW, Walsh GL, Putnam JB Jr, Vaporciyan AA, Roth JA. Surgical resection of non-small cell carcinoma after treatment for small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:962-6.
126. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, Kusumoto S, Nakashima M, Yamaoka T, Okuda K, Ohmori T, Adachi M. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;59:255-61.
127. Benamore R, Shepherd FA, Leighl N, Pintilie M, Patel M, Feld R, Herman S. Does intensive follow-up alter outcome in patients with advanced lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2007;2:273-81.
128. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, Gandhi L, Ganti AK, Govindan R, Grecula JC, Hayman J, Heist RS, Horn L,

- Jahan T, Koczywas M, Loo BW Jr, Merritt RE, Moran CA, Niell HB, O'Malley J, Patel JD, Ready N, Rudin CM, Williams CC Jr, Gregory K, Hughes M. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:78-98.
129. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436-448.
 130. Minna JD (2004) *Harrison's Principles of Medicine*. McGraw-Hill, 506-516. ISBN 0-07-139140-1.
 131. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Sen Zhao, et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 23 (1999) 143-52
 132. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15 (1):67-77.
 133. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Goodell B, Hill L, et al. Prognostic factors in Patients With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, A Report From the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984;54:1802-13.
 134. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:9-15.
 135. Clark R, Ihde DC. Small cell lung cancer: Treatment progress and prospects. *Oncology* 1998; 12: 647-58.
 136. Çalığışu Z, Sokal H, Yılmaz B, et al. Evre iv küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda prognostik faktörlerin incelenmesi. *Acıbadem univ. sağlık bilimleri dergisi* 2011;5;2-2
 137. Çakan A, Özdal G, et al. Akciğer kanserli genç erkek olgular. *Toraks Dergisi*: 2004;84-89
 138. Johnson DH, Windham WW, Allen JH, Greco FA. Limited value of CT brain scans in staging of small cell lung cancer *Am J Roentgenol* 1993; 140: 37-40.
 139. Turrisi A, Kim K, Blum, et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.

140. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S et al. Lung cancer in young patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:651-7.
141. Özgün A, Karagöz B, et al. Küçük hücre dışı kanserlerde komorbiditenin prognostik önemi ve diğer prognostic faktörlerle ilişkisi; *Internal of Hematology and Oology*; 2009:2-19
142. Wong K, Cuffe S. Cancer Prevention/Epidemiology: *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 1579)
143. Çölbay M, Demirkan B, Çehreli R, Demir T, Altun Z, Çömlekçi A, Yeşil S, İşlek H. İleri evre kanserlerde tedaviye yanıt ve prognozun değerlendirilmesi. *Afyon Kocatep Üniversitesi. Tıp dergisi.* 6:17-23/Ocak 2005