



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPERABL AKCİĞER KARSİNOMLARININ GENEL
ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih CIRIK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA

2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜRLER	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	3
2.2.1. Sigara	3
2.2.2. Yaş	8
2.2.3. Diyet ve Obezite	9
2.2.4. Genetik	11
2.2.5. Diğer Akciğer Hastalıkları	13
2.2.6. Enfeksiyonlar	14
2.2.7. Çevresel Tütün Dumanı ve Pasif içicilik	15
2.2.8. Çevresel Hava Kirliliği	16
2.2.9. Mesleksel Kanserojenler	17
2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı	19
2.4. Klinik bulgular	24
2.4.1. Primer tümör ile ilgili bulgular	25
2.4.1.1. Öksürük	25
2.4.1.2. Hemoptizi	25
2.4.1.3. Göğüs ağrısı	25
2.4.1.4. Nefes Darlığı	25
2.4.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Bulgular	25
2.4.2.1. Recurrent Laringeal Sinir Hasarı	25

2.4.2.2. Frenik Sinir Hasarı.....	26
2.4.2.3. Disfaji.....	26
2.4.2.4. Plevra Tutulumu	26
2.4.2.5. Vena Kava Süperior Sendromu	26
2.4.2.6. Pancoast Tümörü	26
2.4.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Bulgular	27
2.4.3.1. Karaciğer- Sürenal Bez ve İntraabdominal Lenf Nodları.....	27
2.4.3.2. Kemik.....	27
2.4.3.3. Beyin ve Omurilik	27
2.4.3.4. Diğer metastaz bölgeleri	27
2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar	28
2.4.4.1. Uygunuz Antidiüretik Hormonu (ADH) Sendromu.....	28
2.4.4.2. Hiperkalsemi	28
2.4.4.3. Nörolojik Sendromlar	28
2.4.4.4. Cushing Sendromu.....	29
2.4.4.5. Dijital Clubbing ve Hipertrofik Osteoartropati.....	29
2.5. Akciğer Karsinomunda Tanının Koyulması	29
2.5.1. Tanı.....	29
2.5.2. Akciğer Grafisi	30
2.5.3. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	30
2.5.4. Manyetik Rezonans (MR)	30
2.5.5. Pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET- BT)	30
2.5.6. Balgam sitolojisi.....	31
2.5.7. İnvaziv torasik işlemler	31
2.6. Akciğer Karsinomunda Evreleme	32
2.7. Akciğer Karsinomunda Tedavi	34
2.8.1. Evre 1, Evre 2 ve Evre 3A Hastalarda Tedavi.....	34
2.8.2. Evre 3B Hastalarda Tedavi.....	37
2.8.3. Evre 4 Hastalarda Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	42
3.2. İstatistiksel yöntemler	43
4. BULGULAR	44

5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR.....	62



TEŞEKKÜRLER

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmak ve tanımaktan onur ve mutluluk duyduğum, asistanlık hayatım boyunca karşılaştığım tüm sıkıntı ve sorunlarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan başta Uzm. Dr. Memet Hanifi KANDEMİR ve Dr. Mehmet Akif BİLGİÇ olmak üzere tüm hekim arkadaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemi sağlayan ve üzerimde sonsuz emekleri olan başta çok kıymetli annem Fadime CIRIK, babam Bahadır CIRIK ve babaannem Sabriye CIRIK'a,

Eğitim hayatımın temellerini atmamda çok büyük emekleri olan ve her türlü desteği sağlayıp bu yolda bana kılavuzluk eden ilk öğretmenlerim; dedem Salih CIRIK, başöğretmen Zeki TORUN ve ilkokul öğretmenim merhum İbrahim ÇELİK'e,

Tanıdığım ilk günden beri hayatıma mânâ ve huzur katıp, en zor zamanlarda bile desteğini bir an olsun esirgemeyip hep yanımda olan, çıktığım yolu güzelleştirip bu yolu gerçekten anlamlandıran yol arkadaşım, canım eşim Hilal'e,

Ve her dâim en güzel neşe kaynağımız olan biricik oğlum Bilgehan'a en içten duygularıyla teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Salih CIRIK

ARALIK 2019 / MALATYA

ÖZET

Operabl Akciğer Karsinomlarının Genel Özellikleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Giriş: Çalışmamızda opere olan akciğer karsinomu tanımlı hastaların genel özellikleri ve sağkalıma etki eden faktörler incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda tanı anında evre 1, evre 2 ve evre 3A olup opere olan 202 akciğer karsinomu tanımlı hastayı retrospektif olarak inceledik. İkinci primer malignitesi olan ve ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bulgular: Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tümör boyutu, çıkarılan ve pozitif olan lenf nodu sayısı, tümörün histopatolojik alt tipi, tümörün gradesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı, tanı için kullanılan görüntüleme yönteminin çeşidi, sigara kullanım süresi, yapılan operasyon türü ve tümörün anatomik yerleşimi, tedavi başlangıcındaki toplam lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), nötrofil (NE), lenfosit (LY), monosit (MO) platelet (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, glukoz (GLU), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, C- reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı

Genel sağkalım analizinde tanı anındaki yaş ve LVİ varlığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Patolojik tümör boyutu, LVİ ve PNİ parametreleri ise istatistiksel olarak hastalısız sağkalım için anlamlı bulundu.

Sonuçlar: Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşlarının, patolojik tümör boyutunun, histopatolojik alt tipin, LVİ ve PNİ parametrelerinin; belirli cut-off değerleri kullanıldığında hastanın sağkalımını ve prognozunu öngörmeye yararlı olabileceği bulundu.

Anahtar kelime: Operabl Akciğer Karsinomu, Prognoz, NLO, LVİ, PNİ

ABSTRACT

General Characteristics of Operable Lung Carcinoma and Factors Affecting Survival

Introduction: In this study, the general characteristics of operable lung carcinoma and the factors affecting survival were investigated.

Material and Method: In this study, we retrospectively reviewed 202 patients with stage 1, stage 2 and stage 3A lung carcinoma who were operated on at the time of diagnosis. Patients with second primary malignancy and severe heart failure were not included in the study.

Results: Age, sex, pathologic tumor size, number of removed and positive lymph nodes, histopathological subtype of tumor, tumor grade, presence of lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI), type of imaging method used for diagnosis, presence or absence of smoking and smoking duration, operation type and the anatomical location of the tumor, total leukocyte (WBC), hemoglobin (HGB), neutrophil (NE), lymphocyte (LY), monocyte (MO) platelet (PLT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total protein, albumin, glucose (GLU), creatinine, sodium, potassium, calcium, C-reactive protein (CRP) levels at the beginning of treatment were evaluated. The effects of these parameters on overall survival and disease-free survival of patients were investigated.

In the overall survival analysis, age at diagnosis and presence of LVI were found to be statistically significant. Pathologic tumor size, LVI and PNI parameters were statistically significant for disease-free survival.

Conclusion: In the present study, the age of the patients at the time of diagnosis, pathologic tumor size, histopathological subtype, LVI and PNI parameters; when certain cut-off values were used, were found to be useful in predicting patient survival and prognosis.

Keywords: Operable Lung Carcinoma, Prognosis, NLO, LVI, PNI

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Antidiüretik Hormon
AJCC	: American Joint Committee of Cancer
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATBC	: Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanseri Önleme Çalışması
CARET	: Beta-Karoten ve Retinol Etkinlik Denemesi
CRP	: C- reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit Antijeni 4
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ETS	: Çevresel Tütün Dumanı
EGFR	: Epitelyal growth faktör
EGFR-TKI	: Epitelyal growth faktör – tirozin kinaz inhibitörü
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FDG	: Fluoro-deoksi-D-glukoz
GLU	: Glukoz
GST	: Glutatyon S-transferaz
HGB	: Hemoglobin
HLA	: Hedef Hücrelerdeki İnsan Lökosit Antijeni

IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IASLC	: Akciğer Kanseri Çalışması Uluslararası Birliği
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LCC	: Büyük Hücreli Karsinom
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
LY	: Lenfosit
MDM2	: Mouse Double Minute 2
MERNİS	: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
MO	: Monosit
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PD1	: Programlanmış ölüm proteini 1
PLT	: Platelet
PNİ	: Perinöral İnvazyon
RFA	: Radyofrekans Ablasyonu
RT	: Radyasyon Tedavisi
SBRT	: Stereotaktik Gövde Radyasyon Tedavisi
SEER	: Gözetleme, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SIADH	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu
SSC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
TCR	: T hücre reseptörlerinin

TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TSNA	: Tütüne Özgü N-nitrozamin
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WBC	: Lökosit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Kansere Türlerine Göre Ölüm Sayıları	7
Şekil 2.2 DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması	22
Şekil 4.1 Cinsiyete Göre Hasta Sayısının Dağılımı.....	44
Şekil 4.2 Tümör Yerleşimine Göre Hasta Sayısı.....	46
Şekil 4.3 Operasyon Türüne Göre Hasta Sayısı	46
Şekil 4.4 Görüntüleme Türüne Göre Hasta Sayısı	48



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1 AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi.....	34
Tablo 4.1 Yaşın Hastaliksız ve Total Sağkalım Üzerine Etkisi	45
Tablo 4.2 Patolojik Tümör Boyutları	47



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir, kadın popülasyonunda ise ikinci sırada yer almaktadır. Aynı zamanda, tüm kanser türleri arasında önde gelen ölüm nedenidir (1). Her yıl dünyada yaklaşık 2.1 milyon yeni akciğer kanseri vakası kaydedilmektedir ve yıllık ölüm yaklaşık olarak 1.8 milyon kişidir (2). Teşhis anında, hastaların sadece %15'i hastalığın ilk aşamasındadır. Cerrahideki ilerlemelere ve yeni kemoterapötik ajanlara rağmen, son 20 yılda hastalığın prognozunda ve sağkalımında çok fazla ilerleme sağlanamamıştır (3). Hastaların toplam sağkalım yüzdesi, tüm evreler ve histolojik tipler için % 12 olarak tespit edilmiştir (4). Günümüzde sigara içmenin, akciğer kanserinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (5). Akciğer kanseri vakalarında yapılan araştırmada, uzun süreli sigara kullanımı erkeklerde yaklaşık % 90, kadınlarda ise % 78 oranında tespit edilmiştir (6). Akciğer kanseri riski, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile birlikte artmaktadır. Ancak sigara içen bireylerin birçoğunda akciğer kanseri görülmez iken, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 10-15'ini sigara içmeyen bireyler oluşturmaktadır (7). Bu nedenle, akciğer kanseri etiyolojisinde sigara dumanına, farklı tipte profesyonel kanserojenlere veya hâlihazırda var olan malign olmayan akciğer hastalıklarına maruz kalma gibi diğer nedenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (8).

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız opere olup akciğer kanseri tanısı alan 202 vakamızda yaş, cinsiyet, evre, patolojik alt tip, tümörün grade sınıfı, tanı koymada kullanılan görüntüleme çeşidi, nüks durumu, bazı laboratuvar parametreleri, operasyon türü, tümörün anatomik konumu, tedavide kullanılan kemoterapi çeşidi ile genel ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Bulaşıcı olmayan hastalıklar günümüzde küresel ölümlerin çoğundan sorumludur. Bu grupta yer alan kanserin, 21. yüzyılda dünyanın her ülkesinde yaşam süresinin azalmasının en büyük sebebi olması beklenmektedir. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, kanser 172 ülkenin 91'inde 70 yaşından önce ilk veya ikinci ölüm nedeni iken, 22 ülkede üçüncü veya dördüncü sıradadır (9).

Kanser insidansı ve mortalite dünya çapında hızla artmaktadır. Dünya genelinde hızlı nüfus artışı ve yaşlanmanın da etkisi ile kanserin önde gelen ölüm sebebi olarak öne çıkmasının bir sonucu olarak, birçok ülkede kansere kıyasla inme ve koroner kalp hastalığının ölüm oranlarında belirgin düşüş izlenmektedir (10,11).

Akciğer kanseri, akciğer parankiminden veya solunum yolundan köken alır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu ayırım evreleme, tedavi ve prognoz için önem arz etmektedir. Diğer hücre tipleri ise akciğerde ortaya çıkan malignitelerin yaklaşık olarak %5'lik bir kısmını oluştururlar (12).

Tüm dünyada akciğer kanseri, 2018'de tahmin edilen 2.1 milyon yeni tanı akciğer kanseri vakası ve 1.8 milyon ölüm sayısı ile kanser insidansı ve kansere bağlı ölümünün en sık nedeni olmaya devam etmekte olup, %18.4 ile kansere bağlı ölümlerin yaklaşık olarak 5'te 1'ini temsil etmektedir (13).

Akciğer kanseri, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın bakıldığında en sık teşhis edilen kanser (toplam vakaların %11.6'sı) türü olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri, erkekler arasında en sık görülen kanser ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri en sık tanı alan kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedenidir, bunu insidans için kolorektal ve akciğer kanseri izlerken, mortalite için akciğer kanserleri ikinci sırada yer almaktadır (13).

Son 100 yılda akciğer kanseri nadir bir hastalık olmaktan çıkıp küresel bir soruna dönüşmüştür (14). Akciğer kanserinin bilimsel literatüre girmesi 1400'lü yılların başında, Almanya ve Çek Cumhuriyeti sınırında çalışan madencilerin %50'sinin dağ hastalığı adı

verilen bir akciğer hastalığından ölmesine dayanmaktadır (15). 1879'da Harting ve Hesse madencilerin 20 tanesine otopsi yaptılar ve dağ hastalığı tanısı alan bu hastaların % 75'inde pulmoner sarkomu tarif ettiler. Toz inhalasyonunun, bu hastalığın nedensel bir faktörü olduğu ve sonrasında da bu hastalığın akciğerin skuamöz hücreli karsinomu olduğu tanımlanmıştır (16). 1920'lerde ve 1930'lardaki araştırmacılar akciğer kanserinin potansiyel etiyolojik ajanları olarak radyasyon ve radon gazını tanımladılar. 1930'larda akciğer kanseri görülme sıklığı arttıkça, Ochsner ve DeBakey hastaları arasında artan akciğer kanseri sayısını gözden geçirdiler ve sigara dumanı solunmasının olası sorumlu bir faktör olduğu sonucuna vardılar (17).

Sir Richard Doll ve Austin Hill 1950'deki bir makalesinde, akciğer kanserinin sigara içiciliği ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya koydular (18). Şu anda da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olan akciğer kanserinden ölümlerin çoğunun (% 80 ila 85) sigara içmeye doğrudan atfedildiği bilinmektedir (19).

2.2. Etiyoloji

2.2.1. Sigara

Tütün, Columbus'un zamanından bu yana ABD'nin kültürel ve ekonomik yapısının bir parçası olmuştur. İlk zamanlarda borularda çiğnenen veya tütsülen tütün, 1800'lerin ortalarında sigara sarma makinelerinin geliştirilmesinden sonra sigara formunda yaygın olarak kullanılmaya başlandı. I. Dünya Savaşı'ndan önce ABD'de sigara kullanımı mütevazı olarak nitelendirilebilecek bir oranda idi. 1900'de Wynder ve Graham, bir yetişkinin yılda ortalama 100 adetten daha az sigara içtiğini tahmin ediyorlardı (20). 1960'lı yılların ortalarında kişi başına yılda yaklaşık 4300 sigara daha artarak bu sayı kişi başına yılda yaklaşık 4400 sigaraya ulaştı (21).

1964 yılında, ABD Halk Sağlığı Servisi, sigara içmeye ve sağlığa etkileri üzerine bir dönüm noktası raporu yayımladı (22).

Raporda, "Sigara içmek, düzeltici önlemlerin alınması için ABD'de yeterli öneme sahip bir sağlık tehlikesidir." sonucuna varıldı. Raporun yayımlanmasından bu yana, ABD'de yıllık kişi başına düşen sigara tüketimi azaldı (21). Dube ve meslektaşlarının son raporuna dayanarak, 18 yaşından büyük tüm Amerikan yetişkinlerin % 20.6'sının sigara içmeye devam ettiği tahmin edilmektedir. Sigara içenlerin % 80.1'i her gün, % 19.9'u ise

bazı günlerde sigara içtiği belirtilmektedir. Kadınların % 17.9'u sigara kullanırken bu oran erkeklerde % 23.5'dir (23).

1938'de Pear'in sigara kullanımıyla ilgili yaptığı çalışma, sigara içmenin erken ölüm riskinde artışa neden olduğundan bahseden ilk bilimsel çalışmadır (24). Hastalardaki gözlemler ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, tütünün yanması sonucu oluşan katranın kanserojen bir ajan olduğunu göstermiştir (25). 1941'de Ochsner ve DeBakey, akciğer karsinoması incelemelerinde, “akciğer kanseri oranındaki artışın, büyük ölçüde sigara içimindeki artıştan kaynaklandığına dair kesin bir inancımız var.” dediler (26).

1950'de iki büyük dönemli epidemiyolojik çalışma, tütün içiminin bronkojenik karsinomda nedensel bir faktör olarak rol oynadığını ortaya koydu (18,27). Birleşik Krallık'ta yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, Doll ve Hill, akciğer kanseri ile sigara kullanım miktarının akciğer kanseri gelişimine etkisi arasındaki ilişkiyi tanımladı (18). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir başka vaka kontrol çalışmasında, Wynder ve Graham erkeklerde 605 akciğer kanseri vakasını kanserli genel erkek hastane popülasyonuna kıyasla inceledi. Araştırmacılar, akciğer kanserlerinin % 96.5'inin uzun yıllar boyunca orta ila yoğun sigara içen erkeklerde olduğunu buldular. Yazarlar, aşırı ve uzun süreli tütün kullanımının, akciğer kanserinin indüklenmesinde önemli bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır; sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin nadir olduğunu belirtmişlerdi (ancak, şu anda durum böyle değil) (27).

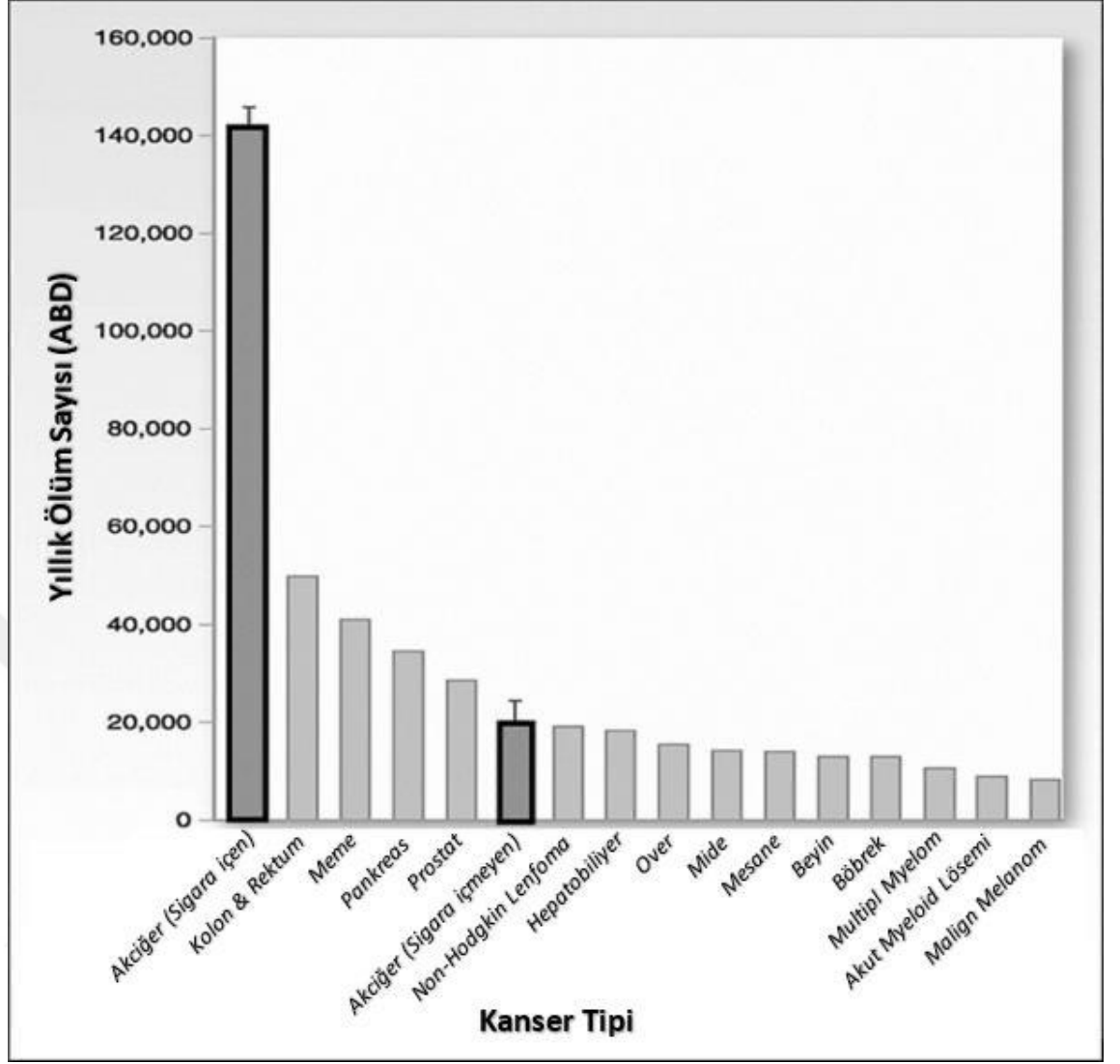
Sigara dumanı, gaz halindeki ve parçacık halindeki bileşiklerden oluşan kompleks bir aerosoldür. Duman, ana duman ve yan duman bileşenlerinden oluşur. Ana duman, havanın sigaradan solunması yoluyla üretilir ve sigara içen için esas maruziyet kaynağıdır. Yan duman, sigaranın nefesler arasında yayılmasından oluşur ve çevresel tütün dumanının başlıca kaynağıdır. Tütün bağımlılığının temel belirleyicisi nikotindir. Katran ise nikotin ve su alındıktan sonra sigara dumanının toplam parçacık maddesidir. Katran maruziyeti, akciğer kanseri riskinin önemli bir bileşeni olarak görünmektedir. Sigara dumanının 4000'den fazla kimyasal bileşeni vardır: ana dumanın ağırlığının % 95'i 400 ila 500 gaz bileşimidir; ağırlığın geri kalanı ise 3500'den fazla partikül bileşeninden oluşur (28).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), tütün dumanında en az 50 kanserojen tanımlamıştır (29,30). Akciğer karsinomunda özellikle endişe verici görünen

ajanlar, tütün işleme sırasında ve sigara içme sırasında nikotinin nitrozasyonu ile oluşan tütüne özgü N-nitrozaminlerdir (TSNA'lar). Ana duman, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozaminler ve benzen, vinil klorür, arsenik ve krom gibi diğer organik ve inorganik bileşikler dâhil olmak üzere birçok potansiyel kanserojen içerir. PAH'lar ve N-nitrosaminlerin kanserojen hale gelmesi için metabolik aktivasyonu gerekir. Bu bileşiklerin metabolik detoksifikasyonu da oluşabilir ve aktivasyon-detoksifikasyon arasındaki denge muhtemelen bireysel kanser riskini etkiler. Ayrıca radon ve çürüme ürünleri, bizmut ve polonyum gibi radyoaktif maddeler de tütün dumanında bulunurlar. TSNA'lardan, akciğer kanserinin en önemli indükleyicisi olarak görünen NNK, hem topikal hem de sistemik uygulamada kanserojen etki gösterir. TSNA'lar doğrudan tütün dumanının solunmasıyla akciğere iletilir. TSNA'lar aynı zamanda sistemik olarak da emilir ve akciğere pulmoner dolaşım yoluyla ulaşırlar. Alınan duman bileşenlerinin dozu, sadece sigaranın kendisine değil, aynı zamanda soluma süresine ve yoğunluğuna, bir filtrenin varlığına, yeterliliğine ve solumadan önce dumanın soğuma süresine de bağlıdır. Sigara kullanımının yoğunluğunu belirleyen birincil faktör sigara içen kişinin nikotin bağımlılığıdır ve sigaralar artık geçmişte olduğundan daha az nikotin ve katran içermesine rağmen, sigara içenler dakika başına daha yüksek nefesler ile daha yoğun bir şekilde sigara içmeye ve nikotin ihtiyaçlarını karşılamak için daha derin bir solumaya meyillidirler (31). Nikotin bağımlısı sigara tiryakileri düşük yoğunluklu sigara içerken, filtrelenmemiş daha yüksek yoğunluklu sigaralara nazaran çok daha yoğun bir şekilde sigara içmektedir ve dumanın periferik akciğere daha derine solunması halinde, periferik akciğerde yüksek dereceli bronşlar ana bronşların aksine kanserojen içeren dumana maruz kalmaktadır. Periferik bronşlar koruyucu epitel içermezler TSNA'lar da dâhil olmak üzere kanserojenlere maruz kalırlar ve böylece adenokarsinomun indüklenmesine sebep olurlar. NNK gibi tütün kanserojenleri, DNA'ya bağlanabilir ve sigara dumanındaki PAH gibi kansere neden olan bir kimyasal maddeye kovalent olarak bağlanan DNA parçaları olan DNA eklentileri oluşturabilir. Onarım işlemleri bu DNA eklentilerini kaldırabilir ve normal DNA'yı geri yükleyebilir veya hasar görmüş DNA içeren hücreler apoptoz yapabilir. NNK'ler, sonuçta kontrolsüz hücre proliferasyonu ve tümörjenez ile sonuçlanabilecek kritik onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin modülasyonunu içeren bir dizi sinyal yolu aktivasyonuna aracılık edebilir (32). NNK, K-ras onkogenlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan DNA mutasyonları ile ilişkilidir. K-ras onkogen aktivasyonu, insan akciğer adenokarsinomlarının % 24'ünde saptanmıştır ve eski sigara içicilerindeki akciğerin adenokarsinomunda bulunur ve bu tür

mutasyonlar, tütün içimi bırakılsa bile geri dönüşümsüzdür (33–36). Ek olarak, tütün dumanının spesifik bir kimyasal bileşeni olan benzo [a] piren metaboliti, primer akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 60'ında anormal olduğu bilinen çeşitli p53 tümör baskılayıcı gen lokuslarına zarar verebilir. Tütün dumanında bulunan ilgili PAH'lar ayrıca diğer akciğer kanseri mutasyon noktalarını da hedefleyebilir (37,38). Uzun süreli sigara içenlerde akciğer kanseri göreceli riski, sigara içmeyenlere kıyasla 10 kat ile 30 kat arasında olduğu tahmin edilmektedir (39). Kümülatif akciğer kanseri riski sigara içmeyenlerde %1'den az iken bu oran ağır içicilerde %30'lara kadar yükselmektedir (40,41). Akciğer kanseri için tütün kullanımının en önemli değiştirilebilir risk faktörü olmaya devam ettiği konusunda soru işareti yoktur. Dünyadaki tüm kanser ölümlerinin % 20'sinin tütün içiminin ortadan kaldırılmasıyla önlenebileceği tahmin edilmektedir. Bireysel duyarlılığın kanserojenizde bir faktör olduğu da açıktır.

Bununla birlikte, mevcut durumdan, genel küresel istatistikler, erkeklerde akciğer kanserlerinin % 15'inin ve kadınlarda % 53'ünün sigara içmeye atfedilemediğini ve dünyadaki tüm akciğer kanseri vakalarının % 25'ini sigara içmeyenlerin oluşturduğunu tahmin etmektedir (42). Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ayrı olarak değerlendirildiğinde, rahim ağzı, pankreas ve prostat kanserinden önce dünya çapında yedinci en yaygın kansere bağlı ölüm nedeni olarak yer alacaktır (43) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Kanser Türlerine Göre Ölüm Sayıları

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada kadınlarda akciğer kanserinin % 19'unun ve erkeklerde akciğer kanserinin % 9'unun hiç sigara içmeyenlerde olduğu tespit edilmiştir. Hiç sigara içmeyenlerde (40-79 yaş) akciğer kanseri için yaşa göre görülme oranı, erkekler için 100.000'de 11.2 ila 13.7 iken kadınlar için bu oran 100.000'de 15.2 ila 20.8 arasında değişmektedir. Aynı yaş grubundaki sigara içenlerde oranlar 12 ila 30 kat daha yüksektir (44). Yapılan çalışmalarda hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinde iki ana epidemiyolojik eğilim ortaya çıkmaktadır:

- 1- Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir.
- 2- Asya gibi dünyanın bazı bölgelerinde daha yaygındır (45).

Her ne kadar tüm histolojik akciğer kanseri tipleri sigara içimi ile ilişkili olsa da, sigara içenlerde, KHAK ve skuamöz hücreli karsinom için daha güçlü bir bağlantı

bulunmaktadır. Buna karşılık, akciğer adenokarsinomu sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre daha yaygındır (46,47).

Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserini tam olarak açıklayabilecek hiçbir baskın nedensel faktör olmamasına rağmen, önemli olduğu düşünülen risk faktörleri arasında; çevresel sigara dumanı, radon maruziyeti, iç mekan hava kirliliği, asbest ve arsenik gibi çevresel riskler ayrıca akciğer hastalığı öyküsü ve genetik faktörler yer almaktadır (48). Kanada'da yapılan bir popülasyon temelli vaka kontrol çalışmasında, mesleki maruziyetlerin, akciğer hastalığı öyküsünün ve ailede erken başlangıçlı kanser öyküsünün, sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri için önemli risk faktörlerinden olduğu bildirilmiştir (49). Hiç sigara içmeyen ve sigara içenlerde akciğer kanserleri arasında epidemiyolojik, klinikopatolojik ve moleküler farklılıklar vardır. Bazı araştırmacıların hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin farklı bir hastalık olabileceğini göstermesine neden olan farklılıklar bulunmaktadır. Mikroarray gen profili oluşturma çalışmalarında, akciğer adenokarsinomlarının heterojen olduğunu ve sigara içen ve hiç sigara içmeyenlerde kanser profillerinin farklı olduğunu bulunmuştur (50,51).

2.2.2. Yaş

Gelişmiş ülkelerde, nüfusun yaş ortalaması artmaktadır ve kanser yaşlıların hastalığı haline gelmektedir. Her ne kadar sigara içme sıklığı 65 yaş ve üstü kişilerde (% 9.3), 18 ila 24 yaşları arasında (% 21.4), 25 ila 44 yaşları (% 23.7) ve 45 ila 64 yaşları (% 22.6) olsa bile akciğer kanserli hastaların % 65'ten fazlası 65 yaşından daha yaşlıdır (52). Spesifik olarak, akciğer kanserli hastaların% 31.1'i 65-74 yaş arasında,% 29'u 75-84 yaş arasında ve % 8.3'ü ise 85 yaş ve üstüdür (53). Tanı sırasındaki ortalama yaş 70'in üzerindedir. Düşük sigara içme prevalansı ve yaşlı popülasyondaki yüksek kanser oranı arasındaki bu fark, muhtemelen mevcut yaşlı popülasyondaki sigara içme geçmişini yansıtmaktadır. Son on yılda, akciğer kanserinden insidans ve ölüm oranı 50 yaş ve altındaki kişiler arasında azalmış, ancak 70 yaş ve üstü kişiler arasında artmıştır (54). Akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı her iki cinsiyet için yaşla birlikte artımlı olarak azalır. “Yaşlı hastalar” genellikle 70 yaş ve üstü, “çok yaşlı” olanlar ise 80 yaşından büyükler olarak kabul edilir. 80 yaşından büyük hastalar, ABD’de akciğer kanseri olan tüm hastaların %14’ünü oluşturuyor, ancak tüm akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturuyor. 85 yaş ve üstü akciğer kanseri hastalarının sayısının 2050'ye kadar dört katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Birkaç çalışma, yaşlı popülasyonda akciğer kanseri tedavisini incelemiştir. Son gözden geçirmeler, özellikle

fonksiyonel olarak yaşlı olan ve akciğer kanserli yaşlı hastaların, erken dönem hastalıkları için cerrahi tedavi ve ileri hastalıklar için tek ajan kemoterapisi dâhil olmak üzere, genç hastalar için kullanılan birçok tedaviden yararlanabileceği sonucuna varmıştır (55,56).

2.2.3. Diyet ve Obezite

Diyetin tüm kanserlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (57). Birçok rapor, diyet faktörlerinin akciğer kanseri riskinde rol oynadığını göstermektedir (58). A, C ve E vitaminleri gibi antioksidan vitaminlerin serumdaki düşük konsantrasyonları, akciğer kanserinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. A Vitamini hem hayvansal (retinol) hem de bir bitkisel (karotenoid) kaynağa sahiptir; sadece sebze bileşeninin akciğer kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, belirgin bir karotenoid olan β -karoten'in akciğer kanserine karşı en büyük koruyucu etkiye sahip olan karotenoid çeşidi olduğu gösterilmiştir (59–61). C ve E vitaminlerinin (a-tokoferol) de koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (62,63).

Diyetin kanser gelişimi üzerindeki etkisine dair en çok alıntı yapılan raporlardan biri, 1957'de Western Electric Company tarafından istihdam edilen 40 ila 55 yaşları arasındaki yaklaşık 2000 erkeğin ayrıntılı diyet geçmişlerinin 19 yıldan fazla bir süredir takip edilip kaydedildiği prospektif bir araştırmaydı (64). Bu çalışmada, β -karoten alımı, akciğer kanseri insidansı ile ters ilişkiliydi, bu da β -karoten vitamininin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini ortaya koydu. Byers ve meslektaşları 1994'ten önce yayımlanan bu türdeki 27 çalışmayı değerlendirdiler ve karoten alımının en düşük çeyreğinde bulunan kişilerin, karoten alımının en yüksek çeyreğinde bulunan kişilere kıyasla akciğer kanseri riskinde yaklaşık % 50 ila % 100 artışa sahip oldukları sonucuna vardılar (65). Bu pozitif gözlemlere cevap olarak, vitamin takviyeleri ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmak için üç tane büyük çapta çalışma yapılmıştır. Ne yazık ki, bu çalışmalar vitamin takviyesinin akciğer kanseri riskini azaltmadığını hatta bazı durumlarda akciğer kanseri insidansını artırdığını gösterdi. Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanseri Önleme (ATBC) Çalışması, günlük α -tokoferol, β -karoten takviyesinin veya her ikisinin de dâhil olmak üzere kanser insidansını azaltıp azaltmayacağını belirlemek için tasarlanmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır (66). Çalışmaya Finlandiya'da 50-60 yaş arası 29.133 erkek sigara içicisi katılmış. Beklenmedik bir şekilde, β -karoten alan grupta, başlıca akciğer kanseri ve kalp hastalığına bağlı olarak beklenenden daha yüksek bir ölüm oranı tespit edilmiş. Omenn ve arkadaşları daha sonra, aynı zamanda randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir

çalışma olan Beta-Karoten ve Retinol Etkinlik Denemesi (CARET) sonuçlarını bildirdi (67,68). Çalışma, β -karoten, A vitamini veya her ikisiyle de diyet desteğinin akciğer kanseri insidansını azaltıp azaltmayacağını belirlemek amacıyla yapıldı. Akciğer kanseri riskinin arttığı düşünülen 18.314 kadın ve erkek bu çalışmaya katıldı. CARET çalışması, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere β -karoten ve retinol palmitat alan grupta “yararı olmadığı ve önemli oranda zararının olduğu konusunda açık deliller” nedeniyle 21 ay daha erken durduruldu (67,69). Hem A vitamini hem de β -karoten alan grupta, plesaboya göre mortalitede % 17, akciğer kanserleri insidansında ise % 28 artış gösterdi (70).

ATBC ve CARET denemelerinin bulguları nedeniyle, ek β -karoten ve A vitamini kullanımı önerilmemektedir. Magnezyum, çinko, bakır ve demir gibi bazı minerallerin diyetle yetersiz alınmasının, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu yönünde iddiada bulunulmuştur; bununla birlikte ileriye dönük kohort çalışmalarında, toplam mineral alımı ile akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Diyet takviyesinin kanser kemoprevensiyonundaki rolü şu anda belirsizdir. Bununla birlikte, bu çalışmalar, yetersiz veya aşırı vitamin ya da diğer kimyasalların alınmasının potansiyel olarak zararlı olabileceğinin bir hatırlatıcısıdır (71,72).

Hollanda'daki büyük bir kohort çalışmasında meyve ve sebze yönünden zengin bir diyetin, halen sigara içenlerde eski sigara içicilerden daha güçlü bir şekilde kanser insidansını azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir (73). Bu çalışmada, etkiden özellikle sorumlu olan belirli bir sebze veya meyve türü tespit edilmemiştir. Ancak izotiyosiyanatlarla zengin, brokoli ve lahanaya gibi sebzelerin tüketilmesinin, akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (74). Çalışmaya katılanlar, izotiyosiyanatların eliminasyonunda önemli olan genler olan GSTM1 ve GSTT1 gen durumlarına göre sınıflandırıldıklarında, null geni olan bireylerde turpgillerden olan sebze tüketiminin koruyucu etkisi en iyi görülmüştür (74). Genel olarak, düşük meyve veya sebze alımının akciğer kanseri için 3 kat riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca, pişmiş meyve yerine çiğ meyve veya sebze tüketmenin, akciğer kanseri riskindeki bir azalmayla ilişkili olduğu, çünkü faydalı karotenoidlerin pişirmeyle imha edilebileceği ileri sürülmüştür (76). Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipitler dâhil olmak üzere bazı diyetle alınan besinlerin akciğer kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (77–80). Akciğer kanseri üzerinde olumsuz etkisi olduğu bulunan diğer yiyecekler arasında, nitrosodimetilamin ve nitrit içeren, salam ve tuzlanmış-tütsülenmiş et ürünleri bulunur (81,82). Mevcut obezite salgını nedeniyle, diyet faktörlerinin tartışılması, aşırı kiloların

akciğer kanserindeki rolünden bahsetmeden tamamlanamaz. 2005 yılında, dünyadaki yetişkin nüfusunun % 23.25'i (937 milyon kişi) fazla kilolu ve % 9.8'i (396 milyon) ise vücut ağırlığı endeksi (BKİ) 30 kg / m²'den büyük olan obezdi (83). Aşırı vücut ağırlığı, endometrial, meme ve kolorektal kanser için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir, fakat akciğer kanseri için artmış bir risk faktörü değildir. Renehan ve meslektaşları tarafından yapılan bir meta-analiz BMI ile akciğer kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu ve obezitenin koruyucu bir rolü olabileceğini bildirmiştir (84). Ancak sigara içilmemesi durumunda BKİ ile akciğer kanseri arasındaki ilişki anlamlı değildi (85). Farklı bir çalışma, bel çevresinin sigara içenlerde akciğer kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

2.2.4. Genetik

Akciğer kanserinin patogeneğinde; akciğer kanserine karşı duyarlılık, sigara dumanına maruz kalma veya maruz kalma olmadan belirli akciğer kanseri tiplerinin gelişimi ve bireyin biyolojik tedavilere karşı duyarlılığı ilgili genetik bir bileşen varlığı mevcuttur. Spitz ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir akciğer kanseri risk tahmin analizi, sigara içme öyküsü, çevresel tütün dumanına maruz kalma, mesleki olarak tozlara ve asbeste maruz kalma ve ailede kanser geçmişi gibi çok sayıda değişken parametreler içeriyordu (87,88). Hiç sigara içmeyenlerde, eskiden sigara içip bırakmış olanlarda ve halen sigara içenlerde ailede bir kanser öyküsü olmasının akciğer kanseri riski üzerindeki etkisini gösterdiler. Cassidy ve meslektaşları ayrıca, ailede erken başlangıçlı akciğer kanseri öyküsü olan (<60 yaş) kişiler için akciğer kanseri riskinin önemli derecede arttığını vurguladı (89). Son zamanlarda, Schwartz ve arkadaşları, akciğer kanserojenlerine karşı duyarlılık genetik belirteçlerine odaklanarak, akciğer kanserinin moleküler epidemiyolojisini incelediler (90). Duyarlılık genetik faktörleri arasında yüksek penetrasyonlu düşük frekanslı genler; düşük penetrasyonlu yüksek frekanslı genler ve edinilmiş epigenetik polimorfizmler vardır. Ailesel agregasyon üzerine yapılan çalışmalar, akciğer kanseri riskinde kalıtsal bir bileşen olduğu hipotezini desteklemiştir (91,92). 32 çalışmayı içeren bir meta-analiz, aile içinde akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde sigara içmeyenlerde bile akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığını göstermiştir (93). Bailey-Wilson ve arkadaşları, aile bağlantı yaklaşımlarını kullanarak, ilk defa ailesel akciğer kanserinin 6q23-25 (146cM - 164cM) kromozomunda bölgeyle ilişkisini bildirmişlerdir. Bu kalıtımın etkisine sigara öyküsü ilavesi, akciğer kanseri için 3 kat artış riskiyle ilişkiliydi (94). CYP1A1'deki polimorfizmler ve bunların akciğer kanseri

riskleriyle ilişkisi çelişkilidir. Le Marchand ve meslektaşlarının 16 çalışmasını içeren bir meta-analizde, CYP1A1 Ile462Val alleli ek olarak havuzda yapılan analizlerde, özellikle kadınlarda ve sigara içmeyen beyazlarda skuamöz hücreli karsinom riski açısından % 55 oranında önemli bir artış gözlenmiştir (95).

Glutasyon S-transferaz (GST) gen ürünleri elektrofilik bileşiklerin antioksidan glutation'a konjuge olmasına yardımcı olur. GSTM1 sıfır formunda nüfusun % 50'sinde ortaya çıkar ve Benhamou ve meslektaşları tarafından yapılan çalışmalar GSTM1 sıfır olan kişilerde % 17 oranında artmış akciğer kanseri riski gösterdi (96). Ye ve meslektaşlarının 53.000'den fazla vaka kontrolünü içeren daha yeni ve daha büyük bir meta analiz, GSTM1'nin sıfır olduğu kişiler arasında akciğer kanseri için % 18 artış riski gösterdi (97).

Amos ve arkadaşları, akciğer kanseri riskini etkileyen yaygın düşük penetrasyonlu alelleri tanımlamak için histolojik olarak doğrulanmış KHDAK'de etiketli tek nükleotid polimorfizmlerinin GWAS taramasını yaptı. Nikotinik asetilkolin reseptörü genlerini içeren bir bölge olan 15q25.1 kromozomunda akciğer kanseri için duyarlılık odağı belirlediler (98).

Kanserojen ajanlara duyarlılık, mutajen duyarlılığındaki bireysel farklılıklardan da etkilenebilir. Spitz ve arkadaşları, DNA onarım kapasitesi ve akciğer kanseri risklerinin fenotipik çalışmalarını inceledi. Tekrarlayan tütün maruziyetine cevap olarak kronik enflamasyonun, akciğer tümörijenезisinde rol oynadığı teorize edilmiştir. İnterlökinleri kodlayan genler (IL-1, IL-6 ve IL-8), enflamasyonda rol oynayan siklooksijenaz enzimleri veya inflamasyon sırasında onarımda rol oynayan metaloproteazlar (MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-12) akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Tümör baskılayıcı genleri p53 ve p73, fare çift dakika 2 (MDM2) ve FAS ve FASL kodlayan apoptoz genleri de dâhil olmak üzere, akciğer kanseri duyarlılığına çeşitli hücre döngüsü ile ilişkili genler dâhil edilmiştir (99).

Birçok genetik ilişki çalışmasına rağmen, akciğer kanseri için yüksek riskten sorumlu olan spesifik genler yeterince anlaşılmamıştır. Çevresel Kanserojenlere Karşı Genetik Duyarlılık ve Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu gibi işbirlikçi çalışmalarda daha büyük çalışma örnek büyüklükleri elde etmek için bulgular bir araya getirilmekte olup teknoloji ilerledikçe, sigara bırakma, tarama ve önleme programlarında

yoğun çabalar da dâhil olmak üzere, spesifik müdahalelerde, akciğer kanseri için genetik olarak yüksek risk olarak tanımlanan alt grupları hedeflemek mümkün olabilir (100).

2.2.5. Diğer Akciğer Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kortikosteroidlere yanıt veren kronik enflamasyonla karakterizedir ve kronik enflamasyonun, akciğer kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bazı malign olmayan hastalıklar, akciğer kanseri gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. En güçlü ilişki KOAH ile olan ilişkidir. Sigara içmek hem akciğer kanseri hem de KOAH'ın temel nedenidir. Akciğer kanserli hiç sigara içmeyen kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hava akımı obstrüksiyonu varlığı ile akciğer kanseri gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (101).

Hava akımı tıkanıklıklarının akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğuna dair başka çalışma ve kanıtlar da mevcuttur (102,103). Büyük kohortlarda yeni yapılan çalışmalar, KOAH'ın, özellikle erkeklerde, akciğer kanseri riskinin artmasıyla önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (104,105). KOAH, akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 40 ila % 70'ini etkilediği için, bir arada bulunan akciğer kanseri ve KOAH, yaygın olarak sigara içmeye maruz kalmayı yansıtır. Yeni tanı almış akciğer kanseri hastalarında KOAH prevalansı, eşleşen sigara içicilerinden 6 kat daha yüksekti, bu durum da KOAH'ın kendisinin, akciğer kanserinin patogenezi ile potansiyel ilişkisi olan önemli bir bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (106).

KOAH hastaları ile ilgili geniş bir retrospektif çalışmada, düşük doz inhaler kortikosteroid alan ya da hiç inhaler kortikosteroid almayan hastalarla, yüksek dozda inhaler kortikosteroid kullanan hastalar karşılaştırılmış. Yüksek dozda inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda akciğer kanseri riskinin anlamlı bir düzeyde daha düşük olduğunu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar inhaler kortikosteroidlerin, KOAH'lı hastalarda akciğer kanserinde kemoproventif bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (107).

Yang ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tütün dumanına maruz kalma ve KOAH'ın etkileri standardize edildikten sonra α 1-antitripsin eksikliği taşıyıcılarının akciğer kanseri için daha yüksek bir risk olup olmadığı test edildi. Çoklu bir lojistik regresyon analizi kullanarak, iki paralel vaka kontrol grubundan α 1-antitripsin eksikliği taşıyıcıları arasında önemli ölçüde artmış bir akciğer kanseri riski (yaklaşık 2 kat artan risk) buldular (108).

İnterstisyel fibrozis, akciğer kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Hubbard ve arkadaşları, idiopatik pulmoner fibrozis hastaları ve 5884 kontrol hastası dâhil edilerek yaptıkları çalışmada fibrozisli hastalarda akciğer kanseri insidansının belirgin şekilde arttığını gösterdiler (109).

2.2.6. Enfeksiyonlar

Akciğer kanserinde etiyolojik bir faktör olarak bazı enfeksiyonlar suçlanmaktadır, ancak bu konu hâlen tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Onkogenik virüslerin, akciğer kanserinin bir nedeni olduğu iddia edilmektedir. Jaagsiekte koyun retro virüsünün neden olduğu koyun pulmoner adenomatozisi üzerine yaptığı çalışmalarda, insan bronşiyoloalveoler karsinomuna patolojik benzerlikler tespit etmiş ancak bu iki hastalığı birbiri ile ilişkisini ve virüslerin insan bronşiyoloalveoler karsinom gelişimine dâhil olduğunu kanıtlayamamıştır (110).

Bazı hipotezler, diğer dokularda karsinoma neden olduğu bilinen insan papilloma virüsü (HPV) için potansiyel bir rol öne sürdü. HPV'nin bronşiyal skuamöz hücreli lezyonlara olası etkisini ilk olarak, kadın genital kanalında yerleşik HPV kondilomatoz lezyonlarına benzeyen bronşiyal karsinomlardaki epitelyal değişiklikleri tanımlayan Syrjänen öne sürmüştür. Skuamöz hücreli karsinomlu akciğer kanseri dokularında HPV DNA tespit etmiştir (111). HPV 16 ve 18 serotipleri, akciğer kanseri ile diğer serotiplerden daha fazla ilişkilidir. Bu HPV serotiplerinden elde edilen E6 ve E7 onkogenlerinin, genetik hasara oldukça eğilimli olan insan trakeal epitel hücrelerini maligleştirdiği gösterilmiştir (112).

Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinomu ile ilişkili Epstein-Barr virüsü, Asya hastalarında nadir görülen bir akciğer kanseri şekli olan lenfoepitelyoma benzeri karsinom ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişki Batı popülasyonunda gözlenmemiştir (113).

Akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynadığı iddia edilen diğer virüsler arasında BK virüs, JC virüs, insan sitomegalovirüs, simian virüsü 40 ve kızamık virüsü vardır; ancak, çalışma sonuçları yetersizdir (114–117).

Daha yakın bir zamanda, yeni bir virüs olan Torque teno virüs DNA'sı, akciğer kanserli idiopatik pulmoner fibrozis hastalarında yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Bu durum Torque teno virüs enfeksiyonunun, idiopatik pulmoner fibroziste akciğer kanseri

gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürse de, bulguları doğrulamak ve klinik önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (118). Ayrıca, özellikle sigara dumanına maruz kalan bireylerde, akut solunum yolu enfeksiyonunun yaygın bir nedeni olan Chlamydia pnömonisinin, akciğer kanseri karsinogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (119).

Bazı çalışmalar, akciğer tüberkülozu ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Tayvan'dan yapılan bir kohort çalışmasında, tüberküloz hastalarında akciğer kanseri riski, KOAH ve akciğer kanseri dışındaki sigaraya bağlı kanserler gibi kafa karıştırıcı faktörleri ayarladıktan sonra risk oranı 3.3 olarak görülmüştür. Tüberkülozun etkisi, KOAH veya diğer sigara ile ilişkili kanserler ile kombine edildiğinde daha da fazla tespit edilmiştir (120). Diğer araştırmacılar, tüberküloza bağlı inflamasyon ve skarlaşmanın akciğer kanseri patogenezine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (121).

2.2.7. Çevresel Tütün Dumanı ve Pasif içicilik

Çevresel tütün dumanına (ETS) maruz kalma derecesi ile akciğer kanseri gelişiminin göreceli riski arasında doza bağlı bir ilişki ile risk artışına katkıda bulunabildiği gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışma, erişkinlikten önceki 25 yıl veya daha fazla sürede sigara içen hane halkının maruz kalınmasının akciğer kanseri riskini iki katına çıkardığını; 25 yıldan az maruz kalmanın ise riski arttırmadığı gösterilmiştir.

Araştırmacılar, sigara içmeyen bireylerde gelişen akciğer kanserlerinin en az % 17'sinin, çocukluk ve ergenlik döneminde yüksek düzeyde ETS'ye maruz kalmaya bağlı olduğunu tahmin etmişlerdir (122).

Diğer bir çalışmada sigara içen erkeklerle evlenen sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (123).

Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri riski üzerine yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın özet bir incelemesinde, sigara içenlerle yaşayan sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri için % 24'lük bir aşırı risk tespit edilmiş (124). Sigara içmeyen kadınlarda yapılan bir başka çalışmada, eş tarafından tütün kullanımının, tüm akciğer kanseri türleri için % 30 oranında fazladan risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (125).

ETS, hem ana (solunan) dumandan hem de yandaki dumandan oluşur. ETS'de benzen, benzo [a] piren ve NNK dâhil olmak üzere çeşitli kanserojenler tanımlanmıştır (126).

İstemsiz sigaraya bağlı akciğer kanseri vakalarının tam sayısını tespit etmek zordur. Ancak Beckett, ABD'de ETS'ye atfedilebilen akciğer kanseri ölümlerinin sayısının asbest veya radonun neden olduğu yıllık sayı ile karşılaştırılabilir olduğunu tahmin etmektedir (127).

ETS'nin varlığı yaygın ve zararlıdır. Bu nedenle, halka açık olan alanlarda sigara içme kısıtlamaları üzerindeki çabalar bu açıdan büyük yarar sağlayacaktır (128).

2.2.8. Çevresel Hava Kirliliği

Hava kirliliği, küreselleşme ve sanayileşmenin mevcut şaşırtıcı oranı göz önüne alındığında dünya çapında bir sorun haline almıştır. Hava kirliliğine maruz kalmanın uzun süredeki etkilerinin, özellikle akciğer kanseri riski üzerindeki uzun vadeli ve birikimli etkisini ölçmek zordur. Gelişmekte olan ülkelerde hava kirliliği kötüleşmekte olup; bu ülkelerin özellikle büyük şehirlerinde şüpheli partikül, sülfür dioksit ve dumanın en yüksek konsantrasyonları kaydedilmiştir. Çevresel hava kirliliğinin, akciğer kanseri riskini arttırdığı uzun süredir düşünülmektedir (129). Pershagen'in kentsel-kırsal karşılaştırmaları içeren ilk çalışmalarında, “kentsel faktörün” akciğer kanseri ölümlerinde % 10 ila % 40 artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (130). İsveç'te Nyberg ve meslektaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 21 ila 30 yıl boyunca 29.3 g / m³'ten fazla nitrik okside maruz kalan kişilerin, 12.8 µg / m³'ten daha az nitrik oksite maruz kalan kişilere göre akciğer kanseri gelişme riskinin 1.44 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir (131). Pope ve arkadaşları, Kanser Önleme Çalışması II'nin bir parçası olarak yaptıkları çalışmada, ince partikül ve kükürt okside bağlı kirliliğin, 2.5 µm çapından ince parçacıkların uzun süreli ortalama ortam konsantrasyonundaki her 10 µg / m³ artışı için akciğer kanserine bağlı ölüm riskinin % 8 artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalara rağmen, hava kirliliğinin tekil bileşenlerinin oynadığı kanserojen rolünü belirlemek hala güçtür (132). Fosil yakıt yanma ürünlerinin farklı kaynaklarından çeşitli potansiyel kanserojen bileşenlerin yayıldığı düşünülmektedir. Karmaşık bir gaz ve ince parçacık karışımından oluşan dizel egzoz, hava kirliliğinin önemli bir bileşenini temsil eder. Benzen, formaldehit ve 1,3-butadien gibi gaz halindeki bileşenleri içeren dizel

egzozun bu komponentlerinin bazılarının insanlarda kansere neden olduğundan şüphelenmekte veya bazılarının ise kansere neden olduğu bilinmektedir (133,134).

2.2.9. Mesleksel Kanserojenler

Birkaç mesleksel etkenin akciğerde kanserojen olduğu öne sürülmektedir. IARC; arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, klorometil eterler, krom, nikel, radon, silika ve vinil klorürü kanserojen olarak tanımlamıştır. 2000 yılında, dünya genelinde erkeklerde akciğer kanseri ölümlerinin % 10'unun (88.000 ölüm) ve kadınlar arasında % 5'inin (14.300 ölüm) dünya genelinde 8 mesleki akciğer kanserojenine, yani asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel buharlarına maruz kalması ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (135,136). Steeland ve arkadaşları, yaklaşık 6800 ila 17.000 akciğer kanserinin işyerindeki kimyasallara maruz kalmanın bir sonucu olduğunu tahmin ediyorlar (137,138).

Asbest, akciğer kanserinin bilinen en yaygın mesleki nedenidir. Asbest, doğal olarak oluşan lifli minerallerin bir sınıfı olup başlıca 2 tipi mevcuttur: (1) serpantin (krizotil) ve (2) amfibol (amosit, krosidolit ve tremolitler). Asbest 1800'lerin sonlarından beri ticari olarak kullanılmakta olup yangın geciktirici nitelikleri ve dayanıklılığı sayesinde inşaat ve yalıtım malzemelerinde yararlı olmuştur. Almanya'da 1940'lı yılların başlarında, asbest akciğerler için kanserojen bir sebep olarak kaydedildi (139). Asbeste maruz kalma plevral ve pulmoner bulgular ile de sonuçlanabilir. Asbeste bağlı plevral hastalık effüzyon, plörezi veya her ikisini de gösterebilir. Kronik plevral tutulum sonucunda genellikle parietal plevrayı tutan ve sıklıkla kalsifiye olan plevral kalınlaşma alanları (plevral plaklar) oluşur. Plevral plakların varlığı, mezotelyomanın gelişimini habercisi değildir ve akciğer kanseri için risk artışının bir işareti olduğu da kanıtlanmamıştır. Asbest liflerinin solunması parankimal akciğer hastalığına, özellikle asbestozis olarak da bilinen interstisyel akciğer hastalığına neden olabilir. Tüm ana asbest tipleri interstisyel akciğer hastalığına neden olabilir, ancak amfibol grubundan krizotil liflerinin daha fazla fibrojenik olduğu bilinmektedir. Asbestozis, her yıl ml başına yaklaşık 25 ila 105 fiber olan bir eşik lif dozuna maruziyet üzerinde gelişir; bu eşik dozuna genellikle sadece asbest izolatörleri, madenciler, değirmenciler ve ağır mesleki maruziyeti olan tekstil işçileri dâhil olmak üzere işçiler maruz kalır (140). Son araştırmalar, asbest maruziyetinin yaş, sigara ve vitamin alımı gibi faktörler ayarladıktan sonra akciğer kanseri için 3.5'lük göreceli bir risk ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Asbest maruziyeti ile ilişkili akciğer kanseri için bu risk bağımlıdır fakat asbest lifine maruz

kalma türüne göre değişir. Akciğer kanseri riski, benzer maruziyet seviyesine ayarlandıktan sonra, amfibol liflerine maruz kalan işçiler için, krizotil liflerine maruz kalanlara göre daha yüksek görünmektedir (141).

Madencilik, akciğer kanseri ile ilgili en eski meslektir. Madencilerin ve metal eriticilerinin pulmoner hastalığı olarak tanımlanan bir hastalık, erken ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Orta Avrupa madenlerinde cevherlere maruz kalan madenciler üzerinde yapılan erken otopsi çalışması, sürecin gerçekte neoplastik olduğunu belgelemiştir. Artan akciğer kanseri riskine neden olan etiyolojik faktörler başlangıçta tozla ilişkili pnömokonyozlar, arsenik veya kobalt olarak varsayılsa da, gerçek kanserojenlerin öncelikle radon ve çürüme ürünleri olan radyoaktif materyaller olduğu tanımlanmıştır (142). Radon (radon 222), radyum 226'nın doğal olarak oluşan bir bozunum ürünüdür, kendisi de bir uranyum 238 bozunma ürünüdür. Uranyum ve radyum, çok değişken olsa da, toprakta ve kayada her yerde bulunur. Radona maruz kalan yeraltı madencilerinden oluşan 11 kohort çalışmasından elde edilen orijinal veriler, tüm akciğer kanseri ölümlerinin neredeyse % 40'ının, hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ölümlerinin % 70'i ve sigara içenlerde ise % 39'unun radon maruziyetine bağlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, bu rapor tüm akciğer kanseri ölümlerinin % 10'unun, sigara içenlerde akciğer kanseri ölümlerinin % 11'inin ve hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserleri ölümlerinin % 30'unun iç mekan radonuna bağlı olabileceği sonucuna varmıştır (143). Radon, evlerde her yerde bulunan bir iç hava kirleticidir ve radonun sigara içmeden sonra akciğer kanserinin ikinci önde gelen nedeni olduğu tahmin edilmektedir.

Bu nedenle, bazı bölgelerin yüksek bir radon konsantrasyonuna sahip olma olasılığı daha yüksektir, prototipik durum ise iyi havalandırılmamış geçitlere sahip yeraltı madenleridir (144). Tek bir alfa partikülü tarafından çevrilen hücrelerin çoğunun bu tür radon maruziyetinde hayatta kaldığını buldular. Az sayıdaki bronş epitel hücreleri, çevresel radon seviyesine bağlı radyasyon sonucundaki mutasyon için ciddi risk altında olabileceği gösterildi. Genetik mutasyonun kanser indüksiyonunda erken bir adım olabileceğini varsayarsak, bu veriler çevresel ve iç mekan radonuna maruz kalmanın gerçekten akciğer kanseri gelişimine potansiyel katkısında önemli bir halk sağlığı problemi teşkil ettiğini göstermektedir (145).

2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı

Akciğer kanseri biyolojisinin anlaşılmasında, büyük ölçüde tümör biyolojisi ve patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeden dolayı önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu nedenle, histolojik tip akciğer kanserinin karakterizasyonu, akciğer kanserinin tanı ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Akciğer kanserinin biyolojik çeşitliliğini kabul ederek, tedavi ve prognoz için önemli olan kapsamlı ve doğru bir tümör sınıflandırması geliştirilmiştir. Akciğer kanseri patolojisi, hem doku teşhisini hem de daha ileri moleküler testler için spesifik akciğer kanseri alt tiplerinin seçimini kapsayacak şekilde genişlemiştir. Doğrulayıcı histolojik tanı, erken evre hastalığının cerrahi rezeksiyonunu yönlendirirken, patolojik sınıflandırma ve moleküler test, ileri evre hastaların sağkalımlarını iyileştirmek için tümör tipine göre uyarlanmış tedavi ve genotip bazlı tedavi rejiminin seçimini mümkün kılar (146).

İlk olarak 1967'de başlayan akciğer kanseri sınıflandırması; 1981, 1999 ve 2004 yıllarında değişik isimlerle yenilenerek yayınlanmıştır. 2015 DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflandırması önemli yenilikler getirmiş, patoloji uzmanları tarafından hızla kullanılmaya başlanmıştır. Küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerde histopatolojik tanı algoritmasında immünohistokimyasal incelemenin de yer aldığı yeni bir yaklaşım benimsenmiştir (147).

Akciğer kanserleri geleneksel olarak KHDAK (%80) ve KHAK (%20) olarak iki ana gruba ayrılırlar. KHDAK'ın çeşitliliğinin tanınması, 2004 ve 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarındaki alt sınıflandırmalara yol açmıştır. (Şekil 2.2)

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Epitelyal tümörler	
Adenokarsinom	8140/3
Lepidik adenokarsinom*	8250/3
Asiner adenokarsinom	8551/3
Papiller adenokarsinom	8260/3
Mikropapiller adenokarsinom*	8265/3
Solid adenokarsinom	8230/3
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*	8253/3
Kolloid adenokarsinom	8480/3
Fetal adenokarsinom	8333/3
Enterik adenokarsinom*	8144/3
Minimal invaziv adenokarsinom*	
Nonmüsinöz	8256/3
Müsinöz	8257/3
Preinvaziv lezyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/0
Adenokarsinoma in situ*	
Nonmüsinöz	8250/2
Müsinöz	8253/2
Yassı epitel hücreli karsinom	8070/3
Keratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8071/3
Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8072/3
Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom*	8083/3
In situ yassı epitel hücreli karsinoma	8070/2
Nöroendokrin tümörler	
Küçük hücreli karsinom	8041/3
Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Karsinoid tümörler	
Tipik karsinoid tümör	8240/3
Atipik karsinoid tümör	8249/3
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
Büyük hücreli karsinom	8012/3
Adenoskuamöz karsinom	8560/3
Sarkomatoid karsinomlar	
Pleomorfik karsinom	8022/3
İğsi hücreli karsinom	8032/3
Dev hücreli karsinom	8031/3
Karsinosarkom	8980/3
Pulmoner blastom	8972/3
Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	8082/3
NUT karsinom*	8023/3

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Tükrük bezi tipi tümörler	
Mukoepidemoid karsinom	8430/3
Adenoid kistik karsinom	8200/3
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	8562/3
Pleomorfik adenom	8940/0
Papillom	
Yassı epitel hücreli papillom	8052/0
Glandüler papillom	8260/0
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	8560/0
Adenomlar	
Sklerozan pnömositom*	8832/0
Alveoler adenom	8251/0
Papiller adenom	8260/0
Müsinöz kistadenom	8470/0
Müköz gland adenomu	8480/0
Mezenkimal tümörler	
Pulmoner hamartoma	8992/0
Kondroma	9220/0
PEComatöz tümörler*	
Lenfangiomyomatozis	9174/0
PEComa, benign*	8714/0
Berrak hücreli tümör	8005/0
PEComa, malign*	8714/3
Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör	8827/1
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis	
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	8825/1
Epiteloid hemanjiyoendoteloma	9133/3
Plevropulmoner blastom	8973/3
Sinovyal sarkom	9040/3
Pulmoner arter intimal sarkom	9137/3
Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*	8842/3
Miyoepitelyal tümörler*	
Miyoepitelyoma	8942/0
Miyoepitelyal karsinoma	8982/3
Lenfohistiositik tümörler	8005/0
MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli	9699/3
Diffüz büyük hücreli lenfoma	9680/3
Lenfomatoid granülomatozis	9766/1
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma*	9712/3
Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı*	9750/1
Ektopik kökenli tümörler	
Germ hücreli tümörler	
Teratom, matür	9080/0

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Teratom, immatür	9080/1
Intrapulmoner timoma	8580/3
Melanom	8270/3
Meningiom, NOS	9530/0
Metastatik tümörler	
* Sınıflandırmaya yeni eklenen başlıklar	

Şekil 2.2 DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması

Ana KHDAK tipleri arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SSC) ve büyük hücreli karsinom (LCC) bulunur (148,149).

Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin % 40'ından, KHDAK'ın % 60'ından ve cerrahi olarak rezekte edilen vakaların % 70'inden sorumlu olan en yaygın akciğer kanseri türüdür (149,150). Adenokarsinom insidansı son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Akciğer adenokarsinomu genellikle santral fibroz ve plevral büzülme ile birliktelik gösteren periferik olarak yerleştirilmiş bir kitle oluşturur. Tanım olarak, akciğer adenokarsinomu, glandüler farklılaşma veya müsin üretimi gösteren malign bir epitelyal neoplazmdir. Bu gibi morfolojik özellikler tanındığında, tümörün küçük biyopsi örneklerinde bile adenokarsinom olarak tanımlanabilir. Akciğer adenokarsinom hücreleri genellikle pnömositik belirteçleri eksprese eder. Tiroit transkripsiyon faktörü-1 ve NapsinA, akciğer adenokarsinomu vakalarının % 85'inden fazlasında eksprese edilir ve bu nedenle, az farklılaşmış tümörde ve sınırlı biyopsi örnekleme materyalinde bile adenokarsinom veya adenokarsinom farklılaşmasının belirleyicileri olarak görev yapabilir (151–153).

SCC'ler, akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (154). SCC görülme sıklığı, son yıllarda, muhtemelen sigara içme davranışındaki değişiklikler nedeniyle azalmıştır. SCC genellikle akciğerin santral (orta) kısmında, ana hava yollarında meydana gelir ve büyük bir boyuta ulaştığında kavitasyon oluşturabilir. Mikroskopik incelemede, SCC karakteristik olarak keratinizasyon ve hücreler arası köprüler gösterir ve sağlam bir iç içe büyüme deseni sergiler. SCC için sağkalım oranı adenokarsinomdan anlamlı olarak daha iyidir (155,156).

LCC'ler, akciğer kanserlerinin % 3'ünden daha azını temsil eder. LCC'ler soylara özgü farklılaşmadan yoksun ve adenokarsinom, SCC veya nöroendokrin karsinomun morfolojik ve immünohistokimyasal kanıtlarından yoksun bir KHDAK alt tipini temsil

etmektedir. LCC'ler, genellikle periferik yerleşimli, geniş hacimli ve nekrotik görünümündedir (156).

KHAK'ler tüm akciğer kanserlerinin % 10'undan biraz daha fazlasını içerir (156). Hemen hemen tüm KHAK vakalarında sigara içme öyküsü mevcuttur. KHAK oldukça agresif bir malignitedir. Hastalar genellikle başvuru sırasında metastatik hastalık gösterir. Hastaların çoğu tedaviden sonraki ilk 2 ay içinde nüks eder ve 2 yıllık sağkalım oranı metastatik hastalarda % 10'dan azdır (157). KHDAK, genellikle ana hava yolunda merkezi bir konumda bulunur. SCLC'nin belirgin morfolojik özellikleri vardır ve rutin hematoksilen ve eozin ile kaplanmış kısımlar üzerinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yüksek bir teşhis doğruluğu sağlar. Çok yüksek oranda mitotik hızları vardır. Ayrıca yüksek bir apoptotik orana sahip olup, genellikle tümör nekrozu varlığı gösteriler (158,159).

Akciğer kanseri genetik değişikliklerinin moleküler analizi, hem karsinogenezin anlaşılmasını hem de terapötik hedefleme ve izlemede bir paradigma değişikliği sağladı. Spesifik genetik değişikliklerin saptanmasının, tedavi yanıtını öngörmede ve prognoz üzerinde etkili olduğu ve akciğer kanserinin erken teşhisinde potansiyel olarak uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır (160,161). Mutasyona bağlı genetik değişiklikleri engellemek için özel olarak tasarlanmış ilaçların kullanıldığı hedefe yönelik tedavi, jenerik kemoterapötik ajanlardan daha fazla etkinlik ve daha az toksisite sağlar ve bu nedenle KHDAK tedavisinde standart kemoterapiyle karşılaştırıldığında sonuçların önemli ölçüde iyileştirilmesini sağlar. Yaygın olarak kullanılan karsinogenez mekanizmalarından biri, reseptör tirozin kinazlarının aktivitelerinin inhibisyonudur ve bu kanser tedavisi için etkili bir yöntem oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavilerinin ortaya çıkmasıyla, akciğer kanserli hastaları gen mutasyonları açısından taramak önemli bir hal almıştır. Epiteyal growth faktör (EGFR), ROS-1 mutasyonu ve ALK translokasyonu, KHDAK'da en etkili şekilde hedeflenen onkogenlerdir ve tedavide standart olarak kabul edilmektedirler (162).

EGFR, bir transmembran glikoprotein reseptörüdür. Ligand bağlanması üzerine, sitoplazmik tirozin kinaz bölgesinin dimerizasyon ve fosforilasyon ile aktivasyonu, DNA sentezine ve hücre çoğalmasına yol açan sinyal yollarını ortaya çıkarır (163,164). EGFR mutasyonları KHDAK hastalarının % 10 ilâ % 30'unda tespit edilebilir. Tirozin fosforilasyon inhibitörleri veya TKI'ler, EGFR fosforilasyonunu inhibe eder ve böylece

EGFR mutasyonlarının etkisini baskılayabilir. Bu nedenle, EGFR mutasyonlarının tespiti, TKI'ler kullanılarak hedefe yönelik tedaviye yanıtı öngörmektedir. Birinci basamak tedavi olarak, TKI'lerin EGFR mutasyonları taşıyan tümörlerde % 75'e yakın genel tepki oranları ürettiği gösterilmiştir (165). EGFR mutasyonları çoğunlukla adenokarsinomlarda tespit edilmektedir (162). Gefitinib, erlotinib ve afatinib, şu anda EGFR mutasyonlarının olduğu akciğer kanserlerinde birinci basamak tedavide kullanılan TKI'lerdir (156).

ALK başka bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK, KHDAK'ların özellikle adenokarsinomların % 4 ilâ % 7'sinde görülen, echinoderm mikrotubule bağlı proteinlike-4 (EML4-ALK) ile onkogenik bir füzyon genidir (166). Bu nedenle, ALK'ın araştırılması, adenokarsinomlar ve adenokarsinom bileşenine sahip mix akciğer kanserleri için benzer şekilde önerilmektedir (162). ALK rekabetçi bağlanma inhibitörü crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib ve lorlatinib ALK mutasyonu tespit edilenler için onaylanmıştır (167).

EGFR ve ALK'nın yanı sıra, birçok diğer biyolojik belirteç aktif olarak değerlendirilmekte veya terapötik hedefler olarak kullanılmaktadır (168). ROS1, akciğer adenokarsinomlarının % 1 ilâ % 2'sinde tespit edilen tirozin kinaz reseptörüdür. ROS1, nadiren EGFR ve ALK değişiklikleri ile birlikte bulunur (169). Crizotinib'in, ROS1 tespit edilen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve tedavi için onaylanmıştır (170).

2.4. Klinik bulgular

Akciğer kanseri ile ilgili semptomlar, bulgular ve anormallikler şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Primer lezyon ile ilgili olanlar,
- İntratorasik yayılma ile ilgili olanlar,
- Uzak metastaz ile ilgili olanlar,
- Paraneoplastik sendromlarla ilgili olanlar.

2.4.1. Primer tümör ile ilgili bulgular

2.4.1.1. Öksürük

Öksürük akciğer kanserinde en sık görülen semptomdur. Birçok akciğer kanseri, merkezi hava yollarında ortaya çıkar ve postobstrüktif pnömoniye neden olabilir veya öksürüğe neden olabilecek lenf nodu genişlemesine neden olabilir.

2.4.1.2. Hemoptizi

Hemoptizi sık görülen bir semptomdur. Nadiren şiddetlidir ve genellikle yalnızca öksürükle gelen balgamda kan çizgileri ile kendini gösterir. En yaygın açıklama, art arda birkaç gün boyunca öksürüğe eşlik eden kan tükürülmesidir. Akciğer kanserinden kaynaklanan hemoptizi hastalarında akciğer grafisi bulguları genellikle anormal olsa da, hastaların küçük bir bölümünde akciğer grafisi ya normal olabilir ya da lokalize anormallik gözlemlenebilir (171).

2.4.1.3. Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde görülür. Ağrı genellikle aralıklı, tam lokalize edilemeyen ve rahatsız edici niteliktedir. Tümörün plevral yüzeye doğrudan yayılmasının bir sonucu olarak iyi lokalize edilen bir plöretik ağrı ortaya çıkabilir.

2.4.1.4. Nefes Darlığı

Dispne, hastaların % 60 kadarında erken bir semptom olarak gelişebilir. Genellikle artan öksürük ve balgamla ilişkilidir. Tümör bir ana hava yolunu tıkarsa, buna bağlı olarak gelişen tek taraflı bir hırıltı ile kendini gösterebilir.

2.4.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılmasına bağlı bulgular, ya direkt bası yolu ile ya da lenfatik yayılma yoluyla, çeşitli semptom ve belirtiler ortaya çıkarır.

2.4.2.1. Recurrent Laringeal Sinir Hasarı

Recurrent laringeal sinir felci vakaların % 2 ilâ 18'inde bildirilmiştir ve sol taraftaki tümörlerde sol recurrent laringeal sinirin dolaşım yolundaki aortik ark çevresindeki sirkülasyonlu seyri nedeniyle solda daha sık görülür ve ses kısıklığına neden olur.

2.4.2.2. Frenik Sinir Hasarı

Frenik sinir disfonksiyonu, akciğer grafisinde, yüksek hemidiafram varlığının varlığı ile izlenebilir ve klinikte hastalar solunum güçlüğü, nefes alamama ile semptom verebilirler.

2.4.2.3. Disfaji

Hiler ve mediastinal lenf düğümlerin büyümesi genellikle metastatik yayılmaya bağlıdır. Lezyon masif boyutta olmadıkça özefagusa bası yapıp, yutmayı sınırlayabilmesi nadiren ortaya çıkar.

2.4.2.4. Plevra Tutulumu

Plevral tutulum, akciğer kanserli hastaların %8 ilâ %15'inde görülür. Plöretik göğüs ağrısı, neoplastik plevral invazyonun erken evresi ile ortaya çıkabilir ve plevral efüzyonun başlangıcı ile birlikte kaybolabilir. Dispneye yol açabilen plevral efüzyon, genellikle doğrudan plevral yayılmadan kaynaklanır, ancak aynı zamanda mediastinal nod tutulumu ve lenfatik tıkanıklığa sekonder de olabilir. Plevral efüzyonun belirtileri perküsyona matite alınması ve nefes seslerinin azalmasını olarak kendini gösterir.

2.4.2.5. Vena Kava Süperior Sendromu

Akciğer kanseri, tüm vena kava süperior tıkanıklığı vakalarının %46 ilâ %75'ini oluşturur. Vena kava süperior sendromu ile ilişkili en yaygın histolojik alt tip, küçük hücreli karsinomdur ve bu durum primer tümör tarafından veya genişlemiş sağ paratrakeal metastatik lenf nodları tarafından doğrudan basıya uğraması nedeniyle görülür (172–174). Hasta, üst gövde, omuzlar ve kollar üzerinde gözlenen dilate damarlarla birlikte boyun ve göz kapakları da dâhil olmak üzere yüzün şişmesinden şikayet eder. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, öksürük ve disfaji gibi eşlik eden semptomlar da görülebilir (173,175).

2.4.2.6. Pancoast Tümörü

Pancoast tümörüne süperior sulkus tümörü de denir. Brakiyal pleksusun yakınındaki üst lobun tepesinde, genellikle sekizinci servikal, birinci ve ikinci torasik sinir köklerine infiltrasyon sonucu ortaya çıkar. Ağrı, deride sıcaklık değişikliği ve ilgili sinir kökünün trasesi boyunca kas kaybına neden olur. Doğru tanı konmadan önce çoğu zaman aylarca gecikme olabilir.

Pancoast tümörü sonucunda sempatik zincir ve stellat ganglionun tutulmasına bağlı olarak tek taraflı enoftalmi, ptozis, miyozis ve ipsilateral tarafta yüzün terlemesi eksikliği ile klinik bulgu gösteren Horner Sendromu görülebilir.

2.4.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Bulgular

Hastaların yaklaşık üçte biri uzak metastazların bir sonucu olarak semptomlar gösterir. Akciğer kanserinden uzak metastazın en sık görülen bölgeleri kemik, karaciğer, adrenal bezler, intraabdominal lenf düğümleri, beyin, omurilik; ve cilttir.

2.4.3.1. Karaciğer- Sürrenal Bez ve İntraabdominal Lenf Nodları

Akciğer kanserinde, karaciğer metastazı sıklıkla görülür. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyon testi sonuçları metastazlar çok ve büyük olana kadar nadiren anormaldir. Hepatik metastazlar en sık zayıflama ve kilo kaybı semptomlarına neden olur. Hepatik metastazlar kötü bir prognoz gösterirler. Adrenal lezyonlar ve para-aortik lenf nodu metastazı oluşabilir ve bu durum en sık olarak küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür. Bu durum sıklıkla evreleme veya kontrol sırasında tespit edilir.

2.4.3.2. Kemik

Akciğer kanseri, en sık axial iskelet ve proksimal uzun kemiklere olmak üzere hemen hemen her türlü kemiğe metastaz yapabilir. Kemik tutulumundan kaynaklanan birincil semptom, kaburgalar dâhil olduğunda plöretik bir bileşene sahip olabilen ağrıdır.

2.4.3.3. Beyin ve Omurilik

İntrakranial metastazlar, bu hastaların % 10'unda ortaya çıkar. Spinal kord metastazı daha az görülür ve serebral metastazı olan hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir. Beyin metastazı baş ağrısı, bulantı ve kusma, fokal nörolojik semptomlar, nöbetler, konfüzyon ve kişilik değişiklikleri gibi semptomlar verebilir. Akciğer, başlangıçta semptomatik beyin metastazı ile ortaya çıkan kanserlerin yaklaşık % 70'inin birincil bölgesidir (176).

2.4.3.4. Diğer metastaz bölgeleri

Hastalık seyri sırasında en sık karşılaşılan palpe edilebilir lenfadenopati bölgesi, olguların %15 ilâ %20'sinde yer alabilen supraklaviküler fossadır. Metastatik akciğer kanseri nedeniyle genişlemiş bir lenf nodu veya subkutan nodül tanımlanması hem tanı hem de evrelemede kolaylık sağlar (177).

2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, primer veya metastatik tümörlerin fiziksel etkileri ile doğrudan ilişkili olmayan malign hastalıklar ile ilişkili bir grup klinik bozukluktur. Paraneoplastik sendromların meydana geldiği mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Paraneoplastik sendromlar bronkojenik karsinomlu hastaların en az % 10'unda görülür (178,179).

2.4.4.1. Uygunsuz Antidiüretik Hormonu (ADH) Sendromu

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamusta üretilir ve hipofiz bezinin arka lobundan salgılanır. Bu hormon, serbest su klirensini azaltarak hücre dışı akışkan ortamın korunmasında rol oynar. Akciğer kanserinde uygunsuz ADH sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatremili tüm hastalarda serum ADH düzeyi yükselmiştir. Atriyal natriüretik peptid, renal tuzu ve su kullanımını etkileyen, akciğer kanseri hücreleri tarafından ektoptik olarak üretilen başka bir hormondur. SIADH temel olarak küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir, buna rağmen akciğerin diğer malign tümörleri de nadiren bu sendromla ilişkili olabilir (180–182). Biyokimyasal olarak sendrom, sürekli idrar sodyum atılımı varlığında düşük serum sodyum, daha yüksek veya "uygun olmayan" idrar ozmolalitesi olan seyreltik bir plazma ozmolalitesi olarak tanımlanır. Sendrom, küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 80'inde kombinasyon sitotoksik kemoterapinin başlamasıyla kısa sürede (3 hafta) düzelir, ancak genellikle tümörün ilerlemesi ile tekrarlar (183).

2.4.4.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi sıklıkla kemik metastazlarına sekonderdir. Bununla birlikte, paratiroid hormonu ile ilişkili peptid üretimi nedeniyle de olabilir (184). En sık skuamöz hücreli karsinom ile birliktelik gösterirken; hastaların yaklaşık % 15'inde ölümden önce hiperkalsemi gelişir. Hastalar mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susuzluk, dehidrasyon, konfüzyon ve sinirlilik gibi belirti ve semptom gösterebilirler.

2.4.4.3. Nörolojik Sendromlar

Akciğer kanserinde yaklaşık %4 oranında nörolojik sendromlar ortaya çıkabilir (185). Küçük hücreli karsinom, paraneoplastik otoimmün nörolojik sendromlarla ilişkili en sık görülen akciğer kanseri türüdür. İlgili sendromlar Lambert-Eaton, myastenik sendrom, periferik nöropati, kortikal serebellar dejenerasyon ve diğer birkaç nörolojik sendromunu içerir. Bu sendromların bazıları, serumda veya beyin omurilik sıvısında bulunan antikorların varlığı ile tanımlanabilir (186). Küçük hücreli akciğer kanserli ve

nörolojik paraneoplastik sendromlu hastalarda etkili bir kemoterapi nörolojik semptomlarda iyileşmelere neden olabilir (187).

2.4.4.4. Cushing Sendromu

Adrenokortikotrofik hormon (ACTH), akciğer kanserinde en sık üretilen ektojik hormondur. Ana hormon olan pro-opiomelanocortin polipeptitinden elde edilir. Akciğer kanserli hastalarda artmış serum ACTH seviyesi hastaların yaklaşık % 50'sinde tespit edilebilir (188). Ancak, ACTH seviyelerinin artmasına rağmen, Cushing sendromu nadir görülür. Cushing sendromunun belirti ve semptomları küçük hücreli akciğer kanserli hastaların sadece % 1 ila 5'inde gelişir (189,190). En yaygın klinik özellikler zayıflık, kas kaybı, uyuşukluk, konfüzyon ve psikoz, ödem, hipokalemik alkaloz ve hiperglisemidir.

2.4.4.5. Dijital Clubbing ve Hipertrofik Osteoartropati

Bu bozukluklar, en sık skuamöz ve adenokarsinom ile ilişkilidir. Clubbing ve hipertrofik osteoartropati için kesin mekanizma bilinmemektedir (191). Clubbing, hipertrofik osteoartropatiden çok daha yaygındır. Patolojik olarak kanıtlanmış akciğer kanserli 111 hastanın katıldığı bir çalışmada, clubbing % 29 oranında tespit edilmiştir. Bu fenomen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde küçük hücreli akciğer kanserinden (% 35 ve % 4) daha yaygındır görülmektedir (192). Hipertrofik osteoartropati, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların % 5'inde görülür ve ağrılı simetrik artropati ve uzuvların distal uzun kemiklerinde periosteal yeni kemik oluşumu ile karakterizedir (193).

2.5. Akciğer Karsinomunda Tanının Koyulması

2.5.1. Tanı

Akciğer kanserinin tanısında anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve rutin biyokimya testlerine bakıldıktan sonra tanıda;

- Noninvaziv (akciğer filmi, toraks BT, PET-BT, balgam sitolojisi),
- İnvaziv (bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi (TTIA), lenf bezi biyopsileri, endobronşial ultrasonografi, mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi) gibi çeşitli yöntemler mevcuttur.

Ayrıca semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları metastatik hastalığı düşündürüyor ise, üst abdominal USG, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı beyin tomografi tetkikleri de yapılabilir.

2.5.2. Akciğer Grafisi

İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilen yaygın bir tetkiktir.

-Direkt bulguları: Kenarları belirsiz, anatomik yapılarla süperpoze lezyon, hiler büyüme ve infiltratif lezyonlar,

-İndirekt bulgular: Tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon ve diyafram felci gibi bulgulardır.

Tek taraflı hiler büyüme veya mediastinal genişleme santral bronş kanserlerinin direkt grafideki önde gelen bulgusudur.

2.5.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastanın hem tanısı hem de evrelendirilmesinde toraks BT önemli ve vazgeçilmez bir yöntemdir. Bilinen ya da şüpheli akciğer kanseri olan hastalarda spiral BT çekilmelidir

-Kontrastlı çekilmesi önerilir.

-Toraks kesitleri ile birlikte rutin olarak üst abdomen de görüntülenmelidir.

-Primer tümörün boyutu ve yayılımı, mediastinal ve üst abdomene (karaciğer ve sürrenal) metastazını gösterir.

-Hastaya yapılacak olan girişimler için rehberlik sağlar ve ileri tetkikler için yol gösterici olabilir.

-Kısa aksı 1 cm veya daha büyük olan mediastinal lenf bezi bulunması patolojik olarak kabul edilmektedir.

-Kısa aksı > 1 cm lenf nodları olan hastalarda cerrahi öncesi mediasteninin ileri incelemesi yapılmalıdır.

-Akciğer kanserini saptamak için duyarlılığı %50-80 arasındadır.

2.5.4. Manyetik Rezonans (MR)

Akciğer kanseri tanısında rutin olarak uygulanması önerilmez. Süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesi dışında akciğer kanseri tanısında ya da evrelemesinde toraks MRG'nin toraks BT'ye üstünlüğü bulunmamaktadır, ancak beyinde metastaz araştırmasında MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır.

2.5.5. Pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET- BT)

Tümörün anatomik değerlendirmesinden ziyade biyolojik değerlendirmeyi esas alan bir görüntüleme yöntemidir. Standart uptake degeri olarak 2.5'in üzeri patolojik

olarak kabul edilmektedir. Tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Akciğer kanserinin tanısında ve özellikle uzak metastaz odaklarında yüksek duyarlılığa %79-95 sahiptir fakat spesifitesi düşüktür. Histopatolojik evreleme ile karşılaştırıldığında %98 oranında doğru tümör evrelemesi sağlar. Uzak metastazların tespit edilmesinde BT ve kemik sintigrafisinden üstündür. Beyin dışındaki metastazlar aynı seansta saptanabilir. Cerrahi düşünülen hastalarda sadece PET-BT pozitifliğine bakarak cerrahi dışlanmamalı, biyopsi yapılmalıdır. PET-BT negatifse mediastinoskopiden uzaklaşılmalıdır. PET-BT, günümüzde mediastinoskopinin yerini almaktan ziyade yardımcı ve yol gösterici olarak kullanılmaktadır.

PET-BT; tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz ve diğer bazı infeksiyonlarda yanlış pozitif sonuç gösterirken, düşük metabolik aktiviteli tümörler (bronkoalveoler karsinom ve karsinoid tümörler), 1 cm'den küçük lezyonlarda, hiperglisemi durumunda yanlış negatiflik gösterebilmektedir. Ayrıca PET-BT'de tümör büyüklüğü ve komşu dokulara invazyonu, beyin metastazları iyi değerlendirilemez. Mediastinal LAP, göğüs duvarı invazyonu, mediasten invazyonu ve plevral efüzyonların malignitesini saptama yeteneği de sınırlıdır.

2.5.6. Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında sensitivitesi % 20-90 arasında değişmektedir. Santral ve periferik lezyonlarda ilk adım 3 kez balgam sitolojisi alınmasıdır.

2.5.7. İnvaziv torasik işlemler

Periferik lezyonlarda; transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda bronkoskopiye göre daha etkili olması nedeniyle bronkoskopiye nazaran daha çok tercih edilebilir. Soliter metastaz ile uyumlu lezyonu olan olgularda ince iğne aspirasyonu ya da doku biyopsisi ile metastaz kanıtlanmalıdır.

Plevral efüzyonu olan olgularda ilk tanı girişimi plevral ponksiyon olmalıdır. Eksuda vasfında sıvılarda sitoloji negatif ise 2. girişimde ponksiyon ile birlikte kapalı plevra biyopsisi uygulanması düşünülebilir. Sitoloji 3 kez tekrarlanmalı, üçünde de sitoloji negatif gelirse ve operasyona engel başka bir neden yoksa torakoskopi yapılmalıdır.

Mediastinoskopi; akciğer kanserinin evrelemesi için altın standarttır. PET-BT ile mediasten değerlendirildikten sonra şüpheli durumlarda hasta mediastinoskopi ile tekrar değerlendirilir. Mediastinoskopi ile yapılan mediasten evrelemesi yerine noninvaziv teknikler kullanıldığında, kullanılan noninvaziv tekniğe bakılmaksızın sonuçlarda %10

hata görülmektedir. Servikal mediastinoskopi (7) nolu subkarinal nodlara ek olarak, paratrakeal düzeylerdeki (2R, 2L, 4R, 4L, 10R, 10L) nodlara ulaşım için kullanılır. Anterior (parasternal) mediastinoskopi (5) ve (6) nolu lenf nodlarına ulaşım için kullanılır. Genel anestezi gerektirmesi ve cerrahi rezeksiyonu geciktirmesi rezeksiyon öncesi mediastinoskopi ile evrelemenin yapılmasının handikaplarından (194).

2.6. Akciğer Karsinomunda Evreleme

Akciğer kanseri evrelemede uluslararası TNM (primer tümör yayılımı-bölgesel lenf nodu tutulumu-intratorasik veya uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi prognozun belirlenmesini, tedavinin planlamasını, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı merkezler arasında standart bilgi alışverişini sağlayan bir evreleme sistemidir. Uluslararası akciğer kanser evreleme komitesi bu amaçla, 2005 yılında yayınlanan TNM evrelemesi 6. sürümünü 2009 yılında güncelleyerek 2010 yılının temmuz ayında 7. sürüm olarak yayımladı (195).

TNM evrelemesi 7. sürümüne göre:

Primer tümör (T)

T1: Tümör çapının 3 cm'den küçük olması, invazyon olmadan lobar bronştan proksimali tutması

T1a: Tümör çapının 2 cm'den küçük olması

T1b: Tümör çapının 2-3 cm arasında olması

T2: Tümör çapının 3-7 cm arasında olması ya da aşağıdakilerden herhangi biri olması:

- Distal karınaya 2 cm uzaklıktaki ana bronş invazyonu olması
- Visseral plevra invazyonu
- Tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümör çapının 5 cm'den küçük olması

T2b: Tümör çapının 5-7 cm arasında olması

T3: Tümörün 7 cm'den büyük olması ya da aşağıdaki özelliklerden birinin olması:

- Göğüs duvarının, diyaframın veya frenik sinir invazyonunun olması

- Mediastinal plevranın veya parietal perikardın direkt invazyonu
- Tüm akciğerle ilişkili atelektazi veya obstrüktif pnömoni olması
- Karina invazyonu olmadan karinaya 2 cm'den yakın ana bronş tümörü
- Aynı akciğer lobundaki satellit tümör nodül varlığı

T4: Tümör çapından bağımsız aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- Mediasten invazyonu
- Kalbin veya büyük damarların invazyonu
- Trakeanın, özefagusun veya rekürren laringeal sinirin invazyonu
- Karina ya da vertebra korpus invazyonu
- Farklı bir ipsilateral lobda ayrı tümör nodülü varlığı

Bölgesel lenf nodları (N)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral hiler veya peribronşiyal nodal tutulum

N2: İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu

N3: Kontralateral mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral / kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Kontralateral bir lobda ayrı bir tümör nodülü veya plevral nodüller ya da malign plevral / perikardiyal efüzyon varlığı

M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 2.1 AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi

KHDAK Evreleme			
Evre	Tümör (T)	Nod (N)	Metastaz (M)
0	<i>T in situ</i>	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.7. Akciğer Karsinomunda Tedavi

KHDAK'li hastalar için tedavinin hedefleri hastalığın evresine bağlıdır: evre 1- 3 hastalığı olan hastalarda amaç küratif tedavi iken, evre 4 hastalığı olanlarda hedef semptomların hafiflemesi ve yaşamın uzatılmasıdır.

2.8.1. Evre 1, Evre 2 ve Evre 3A Hastalarda Tedavi

Cerrahi Tedavi

KHDAK'li hastaların yaklaşık % 25'ine evre 1 veya 2 düzeyinde tanı konulur. Birincil küratif yöntem, mediastinal lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonu ile birlikte hastalığın derecesine bağlı olarak lobektomi veya pnömonektomi ile cerrahi rezeksiyondur. Yapılan randomize bir çalışmada, kama rezeksiyonu veya segmentektomi

gibi sublobar rezeksiyonların lobektomiye göre lokal / bölgesel nüks oranı fazla iken 5 yıllık sağkalım oranının düşük olduğu tespit edilmiştir (196). Prospektif, randomize olmayan çalışmalar, küçük tümörleri olan hastalar için sınırlı rezeksiyonların, özellikle yaşlı hastalarda ve sınırlı akciğer fonksiyonuna sahip hastalarda lobektomi ile aynı sonuçları sağlayabileceğini öne sürmektedir (197).

Toraks cerrahisinin ilk yıllarında hastaların ameliyatı kabul etmemeleri nedeniyle mediastinal kitlelerin büyük çoğunluğuna radyoterapi uygulanmıştır. 1897 yılından önce mediastinal hastalıklarla ilgili sadece iki operasyon kaydı bulunmaktadır. Toraks cerrahisindeki gelişmelerle birlikte median sternotomi ve torakotomi işleminin güvenli olduğu anlaşıldı. Bundan sonra cerrahi rezeksiyon çoğunlukla küratif olduğundan akciğer ve mediastinal kitlelerin tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edildi. Lateral ve posterolateral torakotomi genel toraks cerrahisinde en yaygın kullanılan insizyonlardır. Pulmoner rezeksiyonlara ilave olarak mediastinal lezyonların biyopsi ve rezeksiyonlarında da torakotomi önemli rol oynamaktadır (198).

Torasik cerrahi teknikler son on yılda belirgin bir şekilde gelişti, ana ilerleme VATS'ta oldu. VATS lobektomi, akut postoperatif ağrı, pulmoner fonksiyonda daha az bozulma ve daha kısa hastanede kalış ile ilişkilidir. VATS ile daha düşük pulmoner morbidite oranı olması, açık torakotomi için uygun kabul edilmeyen hastalar için cerrahi şansı tanımıştır (199).

Cerrahi Dışı Tedavi

Geleneksel radyoterapi

Evre 1/ 2 KHDAK'li bazı hastalar, özellikle bozulmuş akciğer fonksiyonu nedeniyle cerrahi rezeksiyon için aday değildir. Bu gibi durumlarda, bakım standardı primer tümöre ve ilgili lenf bezlerine radyasyon tedavisidir (RT). İnoperabl KHDAK'lı hastaların çeşitli RT dozlarında randomize edilerek yapılan bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca 2 Gy günlük fraksiyonlarda uygulanan toplam 60 Gy radyasyon dozunun, lokal kontrol ve 2 yıllık hayatta kalma oranlarında en iyi sonucuna ulaşıldığı sonucuna varılmıştır (200).

RT'nin büyük bir sınırlılığı, yüksek radyasyon dozları ile normal akciğer dokusunda hasarının meydana gelmesidir. Özel BT tarayıcılarına, tümörün ve bitişik normal yapıların üç boyutlu tanımlanmasına izin veren yazılımların dâhil edilmesi,

torasik RT güvenliğini büyük ölçüde artırdı. Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi, solunum yolu kontrolü ve hedef hacme kilavuzluk etmek için PET kullanımı dâhil olmak üzere diğer ilerlemeler, radyasyon onkolojistlerinin tümöre radyasyon iletimini en üst düzeye çıkarmasına ve normal çevre dokulardaki hasarı en aza indirmesine izin vermiştir.

Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT)

SBRT, az sayıda fraksiyonda yüksek hassasiyet düzeyinde, tanımlanmış bir tümör hacmine yüksek dozda radyasyon vermek için çoklu foton ışınları içerir. Daha yüksek doz tedavisinin neden olduğu gelişmiş tümör öldürme potansiyeline ek olarak SBRT, normal çevre doku tarafından alınan dozda da önemli bir düşüşe izin verir. SBRT, küçük (<5 cm) tümörler için daha çok tercih edilmekte ve solunum döngüsünün belirli noktalarında radyasyon iletimi ile tümör hareketinin en aza indirilmesini ve / veya izlenmesini sağlar. SBRT için toplam doz ve fraksiyonlama, 1 fraksiyonda 30 Gy ile 3 ila 5 fraksiyonda 60 Gy arasında değişir. Bu tedavilerin biyolojik etkili dozu, 3 fraksiyonda 60 Gy ile geleneksel 2 Gy günlük fraksiyonlarda verilen 150 Gy'ye kabaca eşdeğer olduğu dozun mutlak değerinden daha yüksektir. Medikal olarak inoperabl evre 1 KHDAK olan hastalar için SBRT % 85-96 arasında mükemmel lokal kontrol oranları ve % 50'den fazla 5 yıllık sağkalım oranları elde etmiştir. Ek olarak, hastaların SBRT'ye girmek için minimum bir solunum fonksiyon eşliğini karşılamaları gerekmez (201). SBRT ile ilişkili toksisite, genellikle hastaların % 5'inden azında bildirilen olaylar ile sınırlıdır. Başlıca yan etkileri akciğer hasarı, göğüs duvarı ağrısı ve kaburga kırığıdır (202).

Radyofrekans Ablasyonu

Radyofrekans ablasyonu (RFA), yüksek frekanslı alternatif akım yayan bir probdan üretilen elektromanyetik enerji yoluyla termal yaralanmayı içerir. Prob, genellikle sedasyon altında BT rehberliği ile yerleştirilir. Patolojik çalışmalar, RFA probu çevresinde iyi sınırlı bir koagülatif nekroz bölgesi geliştiğini göstermiştir. RFA ile tümör ablasyonunun yeterliliği için önemli bir sınırlayıcı faktör, yakındaki kan dolaşımın, ısı emici etkisiyle konveksiyon yoluyla ısı kaybına sebep olmasıdır. Bu etki özellikle hedef tümörün çapı 3 mm'den büyük kan damarlarına yakın oturduğunda sorunludur. RFA'nın ana komplikasyonları hastaların % 11'inde göğüs tüpü yerleştirilmesi gerektiren, plevral efüzyon ve intrapulmoner kanama sonucu gelişen pnömotoraks ve/veya hemotorakstır. RFA sonrası akciğer fonksiyonunda önemli bir düşüş bildirilmemiştir. RFA, cerrahi aday olmayan hastalarda evre 1 KHDAK'nin birincil tedavisi olarak veya tekrarlayan akciğer tümörlerinde kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Primer akciğer

kanseri veya diğeri primer bölgelerden akciğer metastazları olan hastalarda RFA'nın yakın tarihli bir çalışması, görüntüleme ile yapılan tam ablasyon oranınının 3.5 cm'den küçük veya eşit tümörler için % 80 olduğunu, KHDAK'lı hastalarda 1 yıl ve 2 yıllık sağkalımın sırasıyla % 70 ve % 48 oranlarında olduğu bildirildi (203). RFA ile ilgili tüm raporlar, sonuçların tümör boyutuna göre değiştiğini ve 3 cm'den büyük çaptaki tümörlerde tam yanıt oranlarınının azaldığını göstermiştir (204).

Adjuvan Terapi

Uzak nüks, tam bir cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıl içinde ölen KHDAK hastalarında birincil ölüm nedenidir. Bu nedenle, kanser akciğer ile sınırlı gibi görünse de, saptanamayan mikrometastazlar ortak bir problem olmaya devam etmektedir. Randomize klinik çalışmalar yakın zamanda, tam cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan platin bazlı kemoterapi alan evre 2 ve 3 KHDAK hastaları için 5 yıllık sağkalım oranında % 5 ila % 15 oranında kesin bir iyileşme göstermiştir (205). Ancak, evre 1 hastalığı olan hastalarda adjuvan kemoterapinin yararı açık değildir. Sekonder analizler, 4 cm'den eşit veya büyük tümörlere sahip olan evre 1B KHDAK hastalarının adjuvan kemoterapiden sağkalım yararı sağlayabileceğini göstermiştir (206,207).

Halen ileri KHDAK'lı hastalarda kullanılan platin bazlı kombine kemoterapi rejimlerinin herhangi biri, adjuvan ortamda tedavi için makul seçenek olarak kabul edilir. Adjuvan kemoterapi, cerrahi rezeksiyonun 2 ilâ 3 ayı içerisinde başlatılmalıdır, bu nedenle sadece o zaman aralığında komplike olmayan bir cerrahi iyileşme gösteren iyi performans durumuna sahip hastalar adjuvan tedavi için düşünülmelidir. Her ne kadar standart adjuvan tedavi 4 siklus uygun bir rejimden oluşsa da, akciğer rezeksiyonu sonrası kemoterapinin toleransı zor olabilir ve hastaların sadece % 60 ila % 70'i 4 tedavinin tümünü tamamlayabilir. Toksikite, kullanılan ajanlara bağlı olarak değişir, ancak yaygın toksisiteler arasında nötropeni, anemi, bulantı, kusma, yorgunluk ve nöropati bulunur (208).

2.8.2. Evre 3B Hastalarda Tedavi

KHDAK'lı hastaların % 35'inde hastalık evre 3B düzeyinde tespit edilir. Bu lokal olarak ilerlemiş tümörler genellikle primer cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Ek olarak, genellikle nüks ile sonuçlanan sistemik mikrometastazlarla ilişkilidirler. Geçmişte, lokal olarak gelişmiş KHDAK'lı hastaları tedavi etmek için RT veya cerrahi rezeksiyon kullanıldı ve sık sistemik rekürrens nedeniyle 5 yıllık sağkalım oranları % 5'ten azdı.

Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalar, şimdi en yaygın olarak, hem lokal hem de uzak hastalıkları kontrol altına almak için kemoterapi ve RT içeren kombine modalite tedavisi ile tedavi edilmektedirler. Ardışık kemoterapi ile yapılan ilk çalışmaların ardından RT, 5 yıllık sağkalım oranlarını % 10 ilâ % 15 oranında iyileştirdiğini bildirildi (209). Eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulaması, uzun süreli sağkalım oranlarını % 20 ilâ % 30 oranında yükselterek ortanca sağkalım sürelerini 18 ilâ 24 ay civarına yükseltmiştir (210,211).

Kemoradyoterapi sırasında kullanılan standart kemoterapi rejimleri, sisplatin veya karboplatin artı etoposid, paklitaksel veya daha yakın zamanda pemetrekset içerir. Definitif RT, 60 ilâ 70 Gy toplam dozda 6 ilâ 7 hafta boyunca 5 gün/ hafta olarak verilir (212–214). Eş zamanlı tedavi ile sağkalımdaki artış olmasına rağmen artan toksisite sebebiyle başta özofajit ve pnömonit olmak üzere bir çok komplikasyonla karşılaşılabilir. Klinik evre 1 veya 2 KHDAK nedeniyle ameliyat geçiren bazı hastalar, belirgin tam rezeksiyon sonrası patolojik incelemede mediastinal lenf nodlarının mikroskopik tutulumuna sahiptir. Bu hastalar yüksek sistemik nüks riskine sahiptir ve adjuvan kemoterapi almalıdır. Her ne kadar adjuvan RT, lokal kontrol oranlarını arttırsa da, tamamen rezeke edilen KHDAK hastalarında açık bir sağkalım avantajı sağlamamıştır. Bununla birlikte, mikroskopik mediastinal lenf nodu tutulumlu hastalarda (N2) adjuvan RT ile genel sağkalımda bir iyileşme olduğunu gösteren retrospektif analizlere dayanarak, bu hastalarda adjuvan kemoterapinin tamamlanmasından sonra verilen mediastinal RT, makul bir seçenektir (208).

2.8.3. Evre 4 Hastalarda Tedavi

KHDAK, ileri bir aşamada hastaların % 40'ından fazlasında teşhis edilir. PET'in yaygın kullanımı, ileri veya metastatik hastalık tanısı alan hastaların oranındaki son artışa katkıda bulunmuştur (215). En sık metastaz görülen bölgeler kontralateral akciğer, beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. İleri hastalığı olan hastalarda, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasındaki klinik ve moleküler farklılıklar, terapötik karar vermede giderek daha fazla kullanılmaktadır. İleri evre KHDAK'lı hastaların yaşam süresi, özellikle son yıllarda daha etkin tedavi seçenekleri, gelişmiş destekleyici bakım önlemleri ve ileri görüntüleme teknolojisi gibi etkenlerin bir sonucu olarak istikrarlı bir şekilde iyileşmiştir (216).

Birinci Basamak Kemoterapi

Platin bazlı kemoterapi, ileri KHDAK'lı hastaların tedavisinin temel taşıdır (217). Platin temelli kemoterapinin, en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında üstünlüğü, hem genel sağkalımda hem de yaşam kalitesindeki artışı gösteren randomize çalışmalarda kesin olarak belirlenmiştir (218). Kombinasyon kemoterapi tedavisi, tek ajan tedavisinden daha yüksek yanıt oranları ve daha iyi genel sağkalım ile sonuçlanmıştır (219). Sisplatin veya karboplatin ile birlikte paklitaksel, doketaksel, vinorelbin, gemsitabin veya pemetrexed gibi üçüncü kuşak bir kemoterapötik ajan içeren kombinasyon rejimlerinin hepsi benzer etkinlik göstermiştir. İleri evre KHDAK'da genel bakım hedefinin palyasyon olup tedavi edilemez bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, karboplatin bazlı rejimler, daha düşük toksisite profillerinden dolayı, ABD'deki sisplatin bazlı rejimlerden daha popüler bir alternatif haline gelmiştir. Randomize çalışmalar, birinci basamak tedavi için 4 siklus kombinasyon kemoterapisinin optimal olduğunu göstermiştir. Kemoterapinin 4 siklusun ötesinde devam etmesi, genel sağkalımda iyileşme olmadan sıklıkla aşırı toksisiteye neden olur. Modern, platin bazlı kemoterapi rejimleri, 8 ilâ 10 ay ortanca genel sağkalım artışı olan % 30 ilâ % 40'luk objektif tepki oranları ile sonuçlanır (220).

İdame Tedavisi

İdame tedavisi veya erken ikinci basamak tedavisi, 4 siklus birinci basamak kemoterapisi ile objektif bir yanıt ya da stabil bir hastalık elde ettikten sonra aktif bir terapötik ajanı olan hastaların devam eden tedavisini ifade eder. İdame tedavisinin amacı, hastalığın ilerlemesini geciktirmek, genel sağkalımı artırmak ve birinci basamak tedaviyle elde edilen semptomatik yararların süresini sürdürmektir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), ileri evre KHDAK'lı hastalarda hem pemetrekset hem de erlotinib'i idame tedavisi olarak onaylamıştır.

İdame tedavisi savunucuları, idame tedavisinin, hastaların daha fazla sayıda etken madde almasını sağladığından kesin olarak faydalı olabileceğini iddia etmişlerdir. İdame tedavisi kullanımı şu an için birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasından sonra hastalığın ilerlemesi olmayan hastalar için bir seçenek olarak kabul edilir. İdame tedavisini kullanıp kullanmama kararı, hastalık yükü, hasta tercihi, performans durumu, hastalığa bağlı semptomlar, tedaviye bağlı yan etkiler ve maliyet gibi birçok faktöre dayanmaktadır (221).

Kurtarma Kemoterapisi

Birinci basamak kemoterapi alan çoğu hastada 4 ilâ 6 ay içerisinde hastalığın progresyonu izlenir. Docetaxel ve pemetrekset, ileri evre KHDAK'lı hastalarda FDA tarafından ikinci basamak kemoterapi olarak onaylanmıştır. Docetaxel, genel sağkalım ve semptom kontrolünde, nüks görülen KHDAK'de en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında üstünlük göstermiştir (222). Pemetrekset, relaps olmuş, ileri evre KHDAK'lı hastaların katıldığı geniş, randomize bir çalışmada docetaxel ile karşılaştırıldı ve benzer etkinlik izlendi, ancak daha az toksisite görüldü (223). Pemetrekset'in yararları, non-squamöz histolojisi olan hastalarla sınırlı görünmektedir (223).

Hedef Terapi

Son on yılda, karsinogenezi, hücresel proliferasyonu, apoptozu ve metastazı etkileyen kritik hücre sinyalleme yolları ile ilgili bilgilerde büyük bir artış olmuştur. Sonuç olarak, KHDAK da dâhil olmak üzere birçok kanser türüne sahip hastaların sonuçlarını iyileştirmek için spesifik moleküler hedeflerle etkileşime giren çok sayıda terapötik ajan geliştirilmiştir.

EGFR Mutasyonu: EGFR, KHDAK'da kritik bir hücre sinyal yolunun bir parçasıdır. EGFR'nin aktivasyonu, daha sonra kanser proliferasyonunu ve metastazı teşvik eden aşağı akım proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur. Erlotinib, afatinib ve gefitinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), tekrarlayan KHDAK'lı hastalarda başlangıçta moleküler seleksiyon olmadan değerlendirildi (224,225). 2004 yılında, EGFR TKI'lere verilen güçlü klinik tepkilerin, EGFR geninin 19 veya 21 ekzonlarındaki aktive edici mutasyonlarla bağlantılı olduğu ve bu mutasyonların, kadın cinsiyet, adenokarsinom histolojisi, hiç sigara içmeyenler ve doğu asya etnik köken gibi bazı klinik özelliklerle ilişkili olduğu gösterildi (226,227). EGFR aktive edici mutasyonları barındıran tümörleri olan hastalarda, EGFR TKI'ler % 60 ilâ % 80 yanıt oranları ve 9 ilâ 11 ay ortanca progresyonsuz sağkalım ile kemoterapiden daha üstündür (224,228–231).

ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesi: ALK geninin yeniden düzenlenmesi tümörlerin % 4 ilâ % 5'inde gözlenir. KHDAK olan hastalarda, sigara içmeme durumu ve adenokarsinom histolojisi ile ilişkilidir (232). Elde edilen füzyon proteini baskın bir onkojenik sinyal olarak görev yapar (233). ALK kinazın bir inhibitörü olan Crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib ve lorlatinib yakın zamanda ALK mutasyonu pozitif KHDAK'lı hastaların tedavisi için FDA tarafından onay almıştır.

Antianjiyogenik Tedavi: Anjiyogenez, tümör oluşumu ve metastaz için kritik bir olaydır. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisidir ve anti-kanser tedavisi için kapsamlı bir hedef olarak değerlendirilmiştir. Bevacizumab, VEGF'ye bağlanan ve yeni damar oluşumunu engelleyen monoklonal bir antikordur. Bevacizumab, ileri evre KHDAK'lı hastalarda ilk tedavi olarak kemoterapi ile birlikte kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Bevacizumab artı kemoterapinin, sadece kemoterapiyle karşılaştırıldığında daha yüksek bir yanıt oranı ve genel sağkalım ile sonuçlandığı randomize bir çalışmaya dayanılarak gösterilmiştir (234).

İmmünoterapi: KHDAK tedavisinde immünoterapinin rolü, etkisi ve ona olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

T hücre reseptörlerinin (TCR) hedef hücrelerdeki insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkisini düzenleyen stimülan veya inhibitör mekanizmalar immün sistemin bir parçasıdır. Kanser tedavisinde, özellikle TCR ve HLA üzerinden etki eden çok önemli terapötik ajanlar keşfedilmiştir. Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) reseptörü, antijen tarafından aktivasyonunun ardından T lenfositlerde sentezlenir ve T lenfositlerinin aktivasyonuna sınırlama getirir. Programlanmış ölüm proteini 1 (PD1) T hücrelerinde bulunan ve vücuttaki immün cevapları kontrol altında tutmaya yardımcı olan bir proteindir. PD-1, kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-L1 adlı reseptöre bağlanarak T hücrelerinin, kanser hücrelerini öldürmesine engel olur.

Atezolizumab, avelumab ve durvalumab anti PD-L1 monoklonal antikorları olup; nivolumab ve pembrolizumab ise anti PD1 monoklonal antikorlarıdır. İpilimumab ve tremelimumab ise tedavide kullanılan CTLA-4 inhibitörleridir (235–237).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı kliniğine tanı ve tedavi amacıyla başvuran 01.01.2009 - 01.01.2018 tarihleri arasında opere olup akciğer karsinomu tanısı alan 202 hasta dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2017/ 23).

İlgili veriler, hastanenin elektronik veri tabanı, hastane otomasyon sistemi ve hasta poliklinik dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Hasta verilerinin kaydedilmesi amacıyla çalışma formu oluşturuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tümör boyutu, çıkarılan ve pozitif olan lenf nodu sayısı, tümörün histopatolojik alt tipi, tümörün gradesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı, tanı için kullanılan görüntüleme yönteminin çeşidi, sigara kullanım süresi, yapılan operasyon türü ve tümörün anatomik yerleşimi, tedavi başlangıcındaki toplam lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), nötrofil (NE), lenfosit (LY), monosit (MO) platelet (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, glukoz (GLU), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, C- reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların genel sağkalımı ve hastaliksız sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı. 179'u (%88,6) erkek, 23'ü (%11,4) kadın, en genci 23 en yaşlısı 81 yaşında, yaş ortalaması 61,43±9,26 olan toplamda 202 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmamız retrospektif yapılmış olup hastalara invaziv herhangi bir işlem yapılmadı.

Araştırmaya dâhil olma kriterleri:

- 1- Hastaların 18 yaşından büyük olması
- 2- 01.01.2009 - 01.01.2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış olması
- 3- Takiplerinin merkezimizde yapılmış olması
- 4- Tanı anında erken evre (evre 1A, evre 1B, evre 2A, evre 2B ve evre 3A) olması
- 5- Hastaların akciğer kanseri için tedavi amacıyla opere olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- İkinci bir solid organ malignitesinin olması
- 2- Tanı anında hastanın mortalitesini etkileyecek ciddi kalp yetmezliği olması
- 3- Patolojik olarak benign akciğer tümörü varlığı olması

Hastaların evrelemesi tanı anındaki görüntüleme yöntemlerine göre ve cerrahi ile çıkarılan dokunun patoloji sonucu doğrultusunda yapıldı. Akciğer kanseri için geçerli evreleme sistemi olan The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2009 TNM 7. sürümüne göre yapıldı. Hastaların tanı anındaki yaşları kaydedildi. Tanı tarihi olarak hastaların operasyon geçirdiği tarih kabul edildi. Tümör boyutu tanı anındaki PET-BT ya da BT sonucundaki ve patoloji raporundaki primer tümörün maksimum çapına göre değerlendirildi. Tümör yerleşimi primer tümörün sağ üst lob, sağ orta lob, sağ alt lob, sol üst lob ve sol alt lobda olmasına göre 5 alt gruba ayrıldı. Tümör alt tipleri hastane otomasyon sisteminden ya da kayıtlı hasta dosyalarından elde edilen verilerle skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, bronkoalveolar karsinom, küçük hücreli karsinom ve diğer alt tipler olarak 6 grupta incelendi. Tümörün sınıflandırılması (grade) iyi diferansiye, orta diferansiye ve kötü diferansiye olarak yapıldı. Hastaların sağ ya da ölü olduğu Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) üzerinden vatandaşlık numaraları taranarak kontrol edildi ve kaydedildi. Hastaların sigara kullanım süresi, paket/yıl olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalısız sağkalım; hastanın tanı anından, nüks etmesine kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla tespit edildi. Genel sağkalım; tanı anından hastanın vefat ettiği tarihin kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla tespit edildi.

3.2. İstatistiksel yöntemler

Veriler ortalama (\pm standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov- Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Spearman korelasyon katsayısı ve sınıf içi korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. Sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 179'u (%88.6) erkek, 23'ü (%11.4) kadın olmak üzere toplam 202 hasta dâhil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Cinsiyete Göre Hasta Sayısının Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 23 ile 81 arasında olup, tüm hastaların yaş ortalaması 61.43 ± 9.26 yıldır. Erkek hastaların yaş ortalaması 61.75 ± 9.08 yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması 58.87 ± 10.43 yıldır.

Hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 61 yaş ve üstü (2. grup) olarak 2 grup şeklinde gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde 1. grupta genel sağkalım 69.54 ± 5.41 ay iken, 2. grupta 56.88 ± 4.57 ay olarak tespit edilmişti. 2 gruba ayrılıp incelendiğinde yaşın, genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir veri olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Tanı anındaki yaş arttıkça genel sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p = 0.037$). Ancak yaşın sağkalım analizinde hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

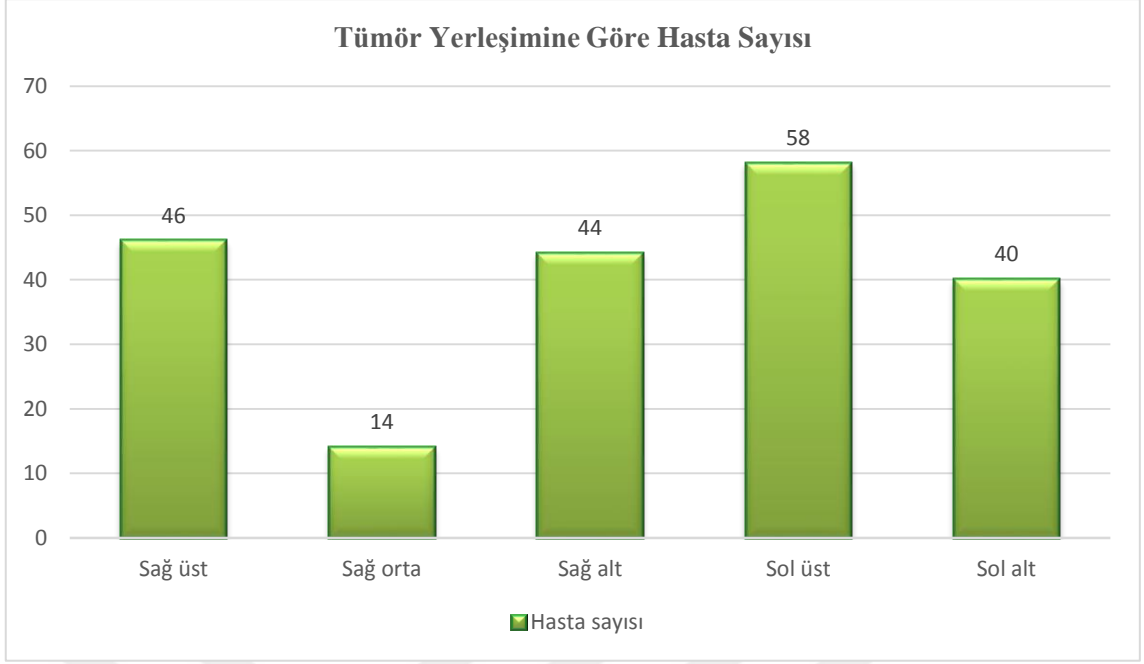
Tablo 4.1 Yaşın Hastalısız ve Total Sağkalım Üzerine Etkisi

Yaş grupları	Genel sağkalım		Hastalısız sağkalım	
	Ortalama (±standart sapma)	p değeri	Ortalama (±standart sapma)	p değeri
1.grup	69.54(5.41)	0.037	34.52(2.25)	0.99
2.grup	56.88(4.57)		33.11(2.16)	

Çalışmamızdaki 202 olgunun 122 (%60.3)' si yaşıyorken, 80 (%39.7) tanesi vefat etmişti. Genel sağkalım parametresi vefat eden hastalar üzerinden hesaplandı. Yapılan sağkalım analizi sonucunda genel sağkalım ortalama 63.30 ± 5.51 ay olarak tespit edildi. Cinsiyete göre bakıldığında erkek hastalarda genel sağkalım 58.52 ± 3.29 ay iken kadın hastalarda 77.58 ± 10.49 ay olarak tespit edildi. Nüks eden hastalarda genel sağkalım 38.32 ± 4.21 ay iken nüks etmeyen hastalarda genel sağkalım 76.54 ± 4.39 ay olarak tespit edildi.

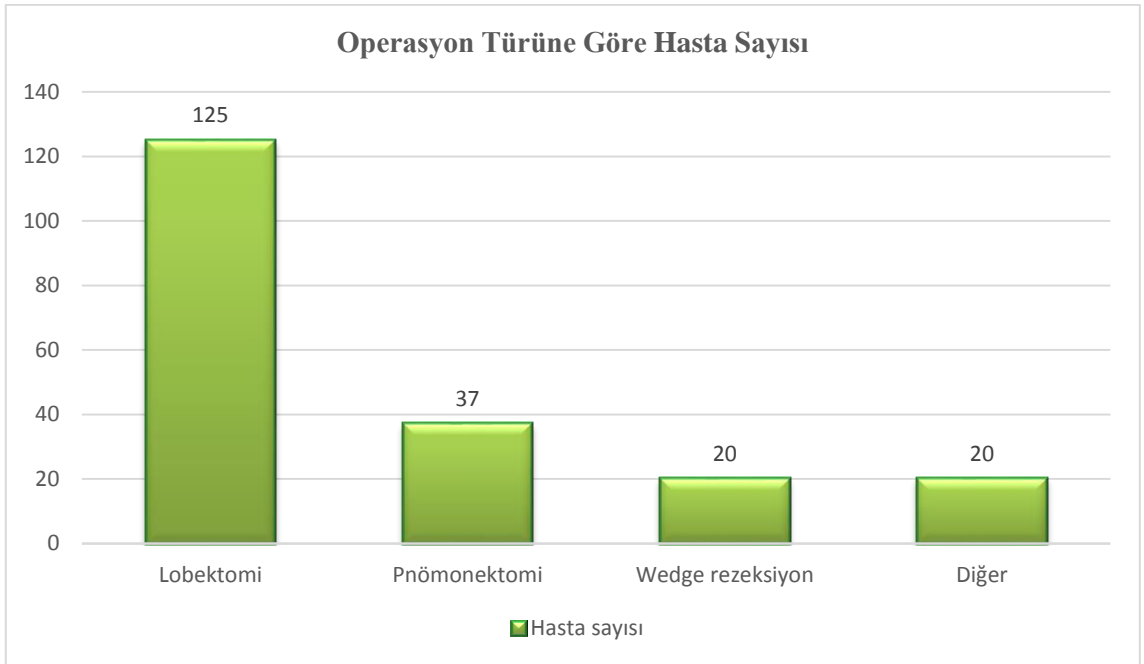
55 (%27.2) hastanın takiplerinde nüks tespit edildiği için bu hastalardan hastalısız sağkalım parametresi elde edildi. Buna bağlı olarak çalışmaya katılan hastaların hastalısız sağkalımı ise ortalama 33.80 ± 2.25 ay olarak bulundu.

Hastalar tümör yerleşimine göre; sağ akciğer üst, sağ akciğer orta, sağ akciğer alt, sol akciğer üst ve sol akciğer alt lob olarak 5 farklı grupta incelendi. Hastaların 58 (%28.7)'i sol akciğer üst lob, 46 (%22.8)'sı sağ akciğer üst lob, 44 (%21.8)'ü sağ akciğer alt lob, 40 (%19.8)'i sol akciğer alt lob ve 14 (%6.9)'ü ise sağ akciğer orta lob grubunda yer almaktaydı. Tümör lokalizasyonun sağkalım analizinde, genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p > 0.05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Tümör Yerleşimine Göre Hasta Sayısı

Hastalar geçirdikleri operasyon türüne göre sınıflandırıldıklarında; hastaların 125 (%61.9)' i lobektomi, 37 (%18.3)' si pnömonektomi, 20 (%9.9)' si wedge rezeksiyon ve 20 (%9.9)' si ise diğer operasyon türlerini geçiren grupta yer almaktaydılar. Operasyon türünün sağkalım analizinde genel ve hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Operasyon Türüne Göre Hasta Sayısı

Çalışmaya dâhil edilen hastaların patolojik tümör boyutu ortalaması 44.68 ± 27.05 mm olup median değeri 40 (2-170) mm'dir. Erkek hastalarda patolojik tümör boyutu ortalaması 46.27 ± 27.58 mm olup median değeri 45 (2-170) mm'dir. Kadın hastalarda patolojik tümör boyutu ortalaması 32.30 ± 18.69 mm olup median değeri 27 (4-80) mm'dir (Tablo 4.2).

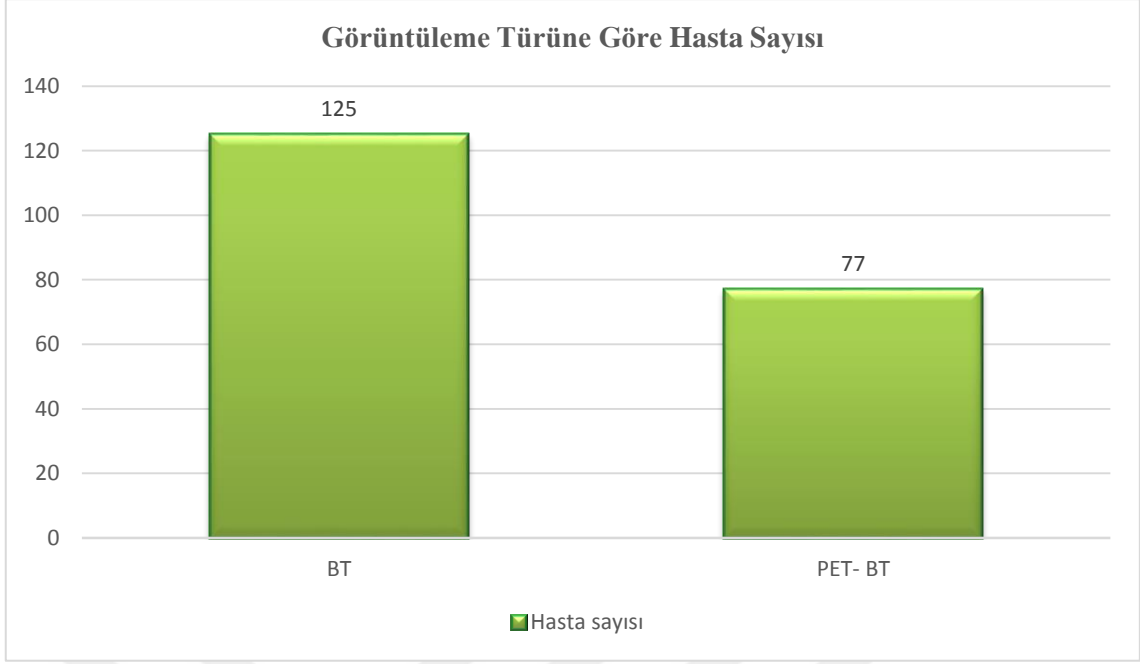
Tablo 4.2 Patolojik Tümör Boyutları

	Erkek		Kadın		Total	
	Ortalama (\pm standart sapma)	Min-Maks (Median)	Ortalama (\pm standart sapma)	Min-Maks (Median)	Ortalama (\pm standart sapma)	Min-Maks (Median)
Tümör Boyutu	46.27(27.58)	2-170(45)	32.30(18.69)	4-80(27)	44.68(27.05)	2-170(40)

Hastalar patolojik tümör boyutu açısından 0-40 mm arası (1. grup) ve 41 mm ve üzeri (2. grup) olarak gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde patolojik tümör boyutu ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup, patolojik tümör boyutu arttıkça hastalısız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ($p=0.034$). Ancak patolojik tümör boyutunun genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

Patolojik tümör boyutu ile toplam çıkarılan lenf nodu arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$), korelasyon değeri $r=0.269$ olup düşük düzeyde ilişki tespit edildi. Yine patolojik tümör boyutu ile pozitif lenf nodu varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$), korelasyon değeri $r=0,398$ olup düşük düzeyde ilişki tespit edildi. Patolojik tümör boyutu ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p=0.031$), PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.42$).

Çalışmaya katılan hastaların 125 (%61.9) tanesinin tanısı BT ile konulurken, 77 (%38.1) tanesinin tanısı ise PET-BT ile konulmuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Görüntüleme Türüne Göre Hasta Sayısı

BT ile tanı konulan hastalarda görüntüleme boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında anlamlı ($p<0,001$) ve çok kuvvetli oranda ilişki saptanmış olup, korelasyon değeri $r=0.915$ olarak tespit edilmiştir.

PET-BT ile tanı konulan hastalarda görüntüleme boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında anlamlı ($p<0.001$) ve çok kuvvetli oranda ilişki saptanmış olup, korelasyon değeri $r=0.892$ olarak tespit edilmiştir.

Görüntüleme boyutunu tespit etmede BT ile PET-BT arasındaki sınıf içi korelasyonda çok kuvvetli ilişki tespit edilmiş olup korelasyon değeri $r=0.958$ olarak saptanmıştır. Her iki yöntemin de lezyon boyutunu tespit etmede eşit duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür.

Hastaların 107 (%53) tanesi adjuvan kemoterapi alırken, 95 (%47) tanesi herhangi bir kemoterapötik tedavi almamıştır. 35 (%17.3) hasta 1. Basamak kemoterapi, 17 (%8.4) hasta 2. Basamak kemoterapi ve 6 (%3) hasta ise 3. Basamak kemoterapi almıştır.

Adjuvan kemoterapi alan hastaların 67 (%33.2) tanesi Vinorelbine+ Sisplatin, 15 (%7.4) tanesi Gemsitabin+ Sisplatin, 12 (%5.9) tanesi Paklitaksel+ Karboplatin, 3 (%1.5) tanesi Doksetaksel+ Sisplatin, 3 (%1.5) tanesi Vinorelbine+ Karboplatin, 2 (%1) tanesi Etoposid+ Sisplatin, 2 (%1) tanesi Sisplatin, 2 (%1) tanesi Gemsitabin ve 1 (%0.5) tanesi ise Gemsitabin+ Karboplatin tedavisi almıştır. Adjuvan kemoterapi türünün sağkalım analizinde genel ve hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi

olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$). Takiplerinde nüks gelişip 1. , 2. ve 3. basamak kemoterapi tedavisi verilen hastalar için yeterli sayıda veri olmadığından bu hastalar için sağkalım analizi yapılamadı.

Çalışmaya katılan 55 (%27.2) hastada nüks var iken, 147 (%72.8) hastada nüks tespit edilmemişti. 179 erkek hastanın 49 (%27.4)' unda nüks varken, 130 (%72.6)' unda ise nüks tespit edilmemişti. 23 kadın hastanın 6 (%26.1)' sında nüks varken, 17 (%73.9)' sinde ise nüks tespit edilmemişti.

Çalışmaya katılan hastaların 90 (%44.55) tanesi squamöz karsinom, 81 tanesi adenokarsinom, 31 (%15.34) tanesi ise diğer histopatolojik alt tiplerden oluşmaktaydı. Hastalar 1. grup squamöz karsinom, 2. grup adenokarsinom ve 3. grup kalan diğer alt tiplerin hepsi olacak şekilde gruplandırılarak yapılan hastalıksız sağkalım analizinde adenokarsinom grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde hastalıksız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ($p=0.035$). Ancak histopatolojik alt tipin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

Erkeklerde en sık görülen tümör alt tipi 88 (%49.2) hasta ile squamöz karsinom iken, kadınlarda en sık görülen tümör alt tipinin 18 (%78.3) hasta ile adenokarsinom olduğu görüldü. Yapılan pearson chi-square testinde cinsiyetin tümör alt tipini belirlemede anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.003$). Tümör alt tipi ile LVİ arasında ilişki saptanırken ($p=0.025$), PNI arasında ilişki saptanmadı ($p=0.46$). Yine tümör alt tipi ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı ($p=0.065$).

Çalışmaya katılan hastalardan sigara kullanan ya da eski içici olanların ortalama sigara kullanım süresi 38.75 ± 31.03 paket/yıl olup median değeri 36 (0-200) paket/yıl' dır. Erkek hastaların sigara kullanım süresi 40.82 ± 31.85 paket/yıl, median değeri 40 (0-200) paket/yıl iken; kadın hastalarınki 22.61 ± 16.75 paket/yıl, median değeri 30 (0-45)' dir. Yapılan analizde sigara kullanma süresinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

Çalışmaya aldığımız hastaların biyopsi sonuçlarının çok az bir kısmında (21/202) grade parametresi değerlendirilmiştir. Yeterli sayıda veri olmadığı için bu parametre sağkalım analizinde istatistiksel çalışmaya dâhil edilemedi.

Pozitif lenf nodu varlığında hastalıksız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p=0.015$). Ancak pozitif lenf nodu varlığının, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

LVİ varlığında hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). LVİ pozitifliğinde genel sağkalım süresi 51.72 ± 4.53 ay iken, negatifliğinde 70.71 ± 4.76 ay olarak tespit edildi.

PNİ varlığında hastalıksız sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). Ancak PNİ varlığının, genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

Hastalar IASLC 2009 TNM 7. Edisyona göre evrelendirildiğinde evre 1A 53 (%26.2), evre 1B 36 (%17.8), evre 2A 70 (%34.7), evre 2B 34 (%16.8) ve evre 3A 9 (%4.5) hasta vardı. Evrelere göre yapılan sağkalım analizinde genel sağkalımın median değeri evre 1A hastalarda 31.66 (0.03-93.37) ay, evre 1B hastalarda 23.69 (0.17-108.40) ay, evre 2A hastalarda 27.29 (0.43-96.47) ay, evre 2B hastalarda 29.53 (0.37-89.73) ay, evre 3A hastalarda 19.30 (2.40-57.87) ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada evrenin, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Vakalarımızı nötrofil lenfosit oranı (NLO) açısından gruplandırarak sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Cut-off değerini 4.0 kabul ederek, 4'e kadar olanlar (1. grup), 4 ve üstü olanlar (2. grup) şeklinde gruplandırarak incelediğimizde; 1. grupta 149 (%73.8), 2. grupta ise 53 (%26.2) hasta vardı. 1. grupta genel sağkalım 68.30 ± 8.43 ay iken 2. grupta genel sağkalım 29.60 ± 13.22 ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada NLO'nun, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu izlendi ($p<0,0001$). Tanı anındaki NLO arttıkça hem genel hem de hastalıksız sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0,0001$).

Hastaların tedavi başlangıcındaki WBC, HGB, NE, LY, MO, PLT, AST, ALT, total protein, albümin, GLU, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, CRP parametrelerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Akciğer karsinomları solunum yolu epiteli ve pulmoner parankimden kaynaklanmakta olup kendi içinde KHDAK ve KHAK olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar (13). Her yıl dünyada yaklaşık 2.1 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konulmaktadır ve akciğer kanserinden yaklaşık olarak 1.8 milyon kişi ölmektedir (2). Teşhis anında, hastaların sadece %15'i hastalığın erken evresinde tespit edilmektedir. Cerrahideki ilerlemelere ve yeni kemoterapötik ajanlara rağmen, son 20 yılda hastalığın prognozunda ve sağkalımında çok fazla ilerleme sağlanamamıştır (13).

Yaptığımız bu çalışmada; opere olup akciğer kanseri tanısı alan erken evre 202 vakamızda yaş, cinsiyet, evre, patolojik alt tip, tümörün grade sınıfı, tanı koymada kullanılan görüntüleme çeşidi, nüks durumu, bazı laboratuvar parametreleri, operasyon türü, tümörün anatomik konumu, tedavide kullanılan kemoterapi çeşidi, sigara kullanımı ile genel ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik.

2015 yılında Kefeli ve ark. tarafından tek merkezde gerçekleştirilen, 1031 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 60 üstü (2. grup) olmak üzere 2 grup şeklinde gruplandırılmıştır. 60 yaş üstü hastalarda genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$) (238). Bizim yaptığımız çalışmada hastalar yaşlarına göre 60 yaş ve altı (1. grup), 60 yaş üstü (2. grup) olarak 2 grup şeklinde gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde 1. grupta genel sağkalım 69.54 ± 5.41 ay iken, 2. grupta 56.88 ± 4.57 ay olarak tespit edilmişti. Yaşın, genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir veri olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda tanı anındaki yaş arttıkça genel sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p = 0.037$). Literatürlerde yaşın sağkalım üzerine etkisi ile ilgili değerlendirmeler incelendiğinde; Kwas ve ark. ile Ünal ve ark. yapmış olduğu çalışmalar da dâhil yapılan bazı çalışmalarda, yaşın hastalıksız sağkalım parametreleriyle istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (239,240). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde yaşın hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p > 0.05$).

Erturan ve ark. yapmış olduğu tek merkezli retrospektif bir çalışmada, 1999-2008 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle izlenmiş ve takiplerinde ölmüş olan tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiş ve hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanıp kullanmadığı,

tanı anındaki evresi, yaşam süresi değerlendirilmiş. Çalışmaya 219 hasta alınmış. Olguların 191'i erkek, 28'si kadınmış ve yapılan çalışmada cinsiyetin genel ve hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir ilişkisi bulunamamış (241).

Akciğer kanseri tanısı alan kadın hastaların oranları ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Günbatar ve ark. yapmış olduğu çalışmada erkek hastalar % 77.7, kadın hastalar % 22.3, kadın/erkek oranı 1/3.4 olarak saptanmıştır. Sevgi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1/6.8 olarak saptanmıştır. Yine benzer şekilde Köktürk ve arkadaşlarının çalışmalarında kadın/erkek oranı 1/9 olarak bulunmuştur (242). Yıldız ve ark. opere olan erken evre akciğer kanseri vakaları üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %81.4'ü erkek iken %18.6'sı ise kadındı ve kadın/erkek oranı 1/4.4 olarak tespit edilmiştir (243). Bayız ve ark. merkezlerinde tanı alan 306 KHDAK vakası üzerinde yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada hastaların %88.9'ü erkek iken %11.1'i ise kadındı ve kadın/erkek oranı 1/8 olarak tespit edilmiştir (244).

Bizim çalışmamızda ise yalnızca erken evre akciğer kanseri vakaları olup; 179'u (%88.6) erkek, 23'ü (%11.4) kadın olmak üzere toplam 202 hasta bulunmaktaydı ve kadın/erkek oranı literatürle uyumlu bir şekilde 1/7,7 olarak tespit edildi.

KHDAK'lı hastalarda yaş ve cinsiyetin prognoza etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve değişik sonuçlar ortaya konmuştur. Oldukça geniş bir hasta serisini (n= 2531) inceleyen bir çalışmada, kadın cinsiyet ve yaşın 70'in altında olması iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (245). Evre I KHDAK'lı olan olguların alındığı bir çalışmada, kadın cinsiyette prognozun daha iyi olduğu görülmüştür (246).

Bizim çalışmamızda hastalar cinsiyetlerine göre sınıflandırıldığında erkek hastalarda genel sağkalım 58.52 ± 3.29 ay iken kadın hastalarda 77.58 ± 10.49 ay olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu bir şekilde cinsiyet ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0.05$).

ABD'de akciğer kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi adenokarsinomdur. Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin % 40'ından, KHDAK'ın % 60'ından ve cerrahi olarak rezeke edilen vakaların % 70'inden sorumlu olan en yaygın akciğer kanseri türüdür (149,150). SCC'ler ise akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur (154). Ülkemizin de dâhil olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise SCC primer

akciğer kanserleri içinde en sık görülen histopatolojik alt tiptir. Ancak ülkemizde de her geçen gün tanı alan SCC sayısı azalmakta, adenokarsinom sayısı ise artmaktadır. Günbatar ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %30.9'u SCC, %8.6'sı adenokarsinom olarak tespit edilmiştir (242). Erturan ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların 52'si KHAK, 75'i SCC, 63'ü adenokarsinom, 3'ü büyük hücreli karsinom, 2'si bronkoalveolar karsinom, 1'i karsinoid olarak saptanmış, ayrıca 23 hastanın da KHDAK olduğu saptanmış, fakat alt tipleri belirlenememiş (241). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da benzer şekilde hastaların 90 (%44.55) tanesi SCC, 81 (%40.5) tanesi adenokarsinom, 31 (%15.34) tanesi ise diğer histopatolojik alt tiplerden oluşmaktaydı. Bayız ve ark. yapmış olduğu çalışmada tümör alt tipi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (244). Urvay ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, tümör alt tipinin genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,17$) (247). Ayrıca yine bu konuyla ilgili Kwas ve ark. , Ünal ve ark. , Kaçan ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmalarda da benzer şekilde tümör alt tipinin genel ve hastalısız sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır (239,240,248). Bizim çalışmamızda hastalar histopatolojik alt tiplerine göre; 1. grup SCC, 2. grup adenokarsinom ve 3. grup kalan diğer alt tiplerin hepsi olacak şekilde gruplandırılarak yapılan hastalısız sağkalım analizinde adenokarsinom grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde hastalısız sağkalım süresinin azaldığı tespit edildi ($p=0.035$). Ancak tümör alt tipiyle genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Erturan ve ark. yaptığı çalışmada, hastaların evrelerine göre gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde evre I+evre II olguların median sağkalımının 36,1+9,6 ay, evre IIIa olguların median sağkalımının 19,1+4,2 ay olarak tespit edilmiş ve evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiş ($p>0.05$) (241).

Bayız ve ark. yapmış olduğu çalışmada, hastaların evrelerine göre gruplandırılarak yapılan sağkalım analizinde evre IA olan 5 olgu sayı azlığı nedeniyle analize dâhil edilmemiş. Diğer gruplarda sırasıyla median sağkalımlar evre IB hastalarda 31 ay, evre IIB hastalarda 28 ay, evre IIIA hastalarda 20 ay, evre IIIB hastalarda 16 ay ve evre IV hastalarda 6 ay olarak tespit edilmiş. evre IIIB hastaların ölüm hızları referans olan evre IB hastalara göre 2.78 kat daha fazla, evre IV hastalarının ölüm hızları referans olan evre IB hastalara göre 5.1 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak erken evre gruplarının

kendi arasında evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$) (244).

Bizim çalışmamızda ise hastalar IASLC 2009 TNM 7. Edisyona göre evrelendirildiğinde evre 1A 53 (%26.2), evre 1B 36 (%17.8), evre 2A 70 (%34.7), evre 2B 34 (%16.8) ve evre 3A 9 (%4.5) hasta vardı. Evrelere göre yapılan sağkalım analizinde genel sağkalımın median değeri evre 1A hastalarda 31.66 (0.03-93.37) ay, evre 1B hastalarda 23.69 (0.17-108.40) ay, evre 2A hastalarda 27.29 (0.43-96.47) ay, evre 2B hastalarda 29.53 (0.37-89.73) ay, evre 3A hastalarda 19.30 (2.40-57.87) ay olarak hesaplandı. Yapılan çalışmada literatürle benzer şekilde evrenin, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Akciğer kanseri yerleşim yeri olarak incelendiğinde üst loblarda daha sık yerleşim göstermektedir. Bircan ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %25.3'ü sağ akciğer üst lob, %24.1'i sol akciğer üst lobta yerleşim göstermekteydi (249). Bizim çalışmamızda hastalar tümör yerleşimine göre; sağ akciğer üst, sağ akciğer orta, sağ akciğer alt, sol akciğer üst ve sol akciğer alt lob olarak 5 farklı grupta incelendi. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların 58 (%28.7)'i sol akciğer üst lob, 46 (%22.8)'sı sağ akciğer üst lob, 44 (%21.8)'ü sağ akciğer alt lob, 40 (%19.8)'ı sol akciğer alt lob ve 14 (%6.9)'ü ise sağ akciğer orta lob grubunda yer almaktaydı. Tümör lokalizasyonun sağkalım analizinde, genel ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$).

Bircan ve ark. 2000-2003 yılları arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 87 olguyu retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 74 (%85.1) tanesi sigara kullanan ya da eski içici iken, 13(%14.9) tanesi ise sigara kullanmamaktaydı. Hastaların ortalama sigara kullanım süresi 57 ± 32.9 paket/yıl olarak tespit edilmiştir (249). Ak ve ark. 1990 – 2005 yılları arasında histopatolojik olarak akciğer adenokarsinomu tanısı alan 205 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaları, hiç sigara içmemiş olan 59 hasta (1. grup) ile halen sigara içmekte olan 146 hasta (2. grup) şeklinde 2 farklı gruba ayırmışlardır. Ortanca sağkalım 1. grupta 7.1 ay iken 2. grupta 6.0 aydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.76$) (250). Bizim çalışmamızda ise hastalardan sigara kullanan ya da eski içici olanların ortalama sigara kullanım süresi 38.75 ± 31.03 paket/yıl olup median değeri 36

(0-200) paket/yıl' dır. Erkek hastaların sigara kullanım süresi 40.82 ± 31.85 paket/yıl, median değeri 40 (0-200) paket/yıl iken; kadın hastalarınki 22.61 ± 16.75 paket/yıl, median değeri 30 (0-45)' dir. Yapılan analizde sigara kullanma süresinin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı izlenmiştir ($p > 0.05$).

Kaçan ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların Hgb ve LDH düzeyinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Hgb düzeyinin sağkalım ile ilişkisi bulunmazken, LDH 246 U/L değerine göre cut-off alındığında LDH yüksek olan grup ($n=21$) LDH düşük olan gruba ($n=37$) göre total sağkalımı kısa bulunmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (248). Bizim çalışmamızda ise hastaların Hgb ve LDH düzeyinin hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalımla istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir ($p > 0.05$). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Trombositozun kötü bir prognostik faktör olarak saptanması tümör ilişkili interlökin ve diğer sitokinlerin salınımını düşündürmektedir. Ayrıca trombositoz varlığında direkt olarak trombositlerden salgılanan mediatörlerin, metastaz ya da tümör invazyonuna yol açabileceği düşünülmektedir. 2006 ile 2009 yılları arasında KHDAK tanısı almış daha önce tedavi almamış olan 510 hasta Yu ve ark. tarafından gerçekleştirilen, prospektif tipte bir çalışmada değerlendirilmiş. PLT sayısı cut-off değeri $300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak alınmış ve medyan hastaliksız sağkalım süreleri; PLT sayısı $< 300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olanlarda 34 ay iken PLT sayısı $> 300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grupta 27,4 ay olarak izlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak hastaların PLT değeri ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, tümör histopatolojisi ve grade arasında korelasyon bulunamamıştır (251). Bizim çalışmamızda ise PLT için $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ cut-off değer alındı. PLT $< 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grup, PLT $\geq 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grup ile kıyaslandığında; hem total sağkalım hem de hastaliksız sağkalım parametreleri ile istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir ($p > 0.05$). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda yeni ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalarda WBC değerinin yüksek olmasının kötü prognoz ile ilişkilendirilmesi enfeksiyon ve kemik iliği tutulumu olabileceği gibi, tümöral hücrelerden salgılanan sitokin ilişkili lökositoz da olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca lökositlerden salgılanan

mediatörlerin artabileceğini bunun da tümör progresyonunu ya da metastazı kolaylaştırabileceğini bize düşündürmektedir. Hao ve ark. 2010 ile 2016 yılları arasında, KHDAK nedeniyle opere edilen 208 hastanın verilerini retrospektif olarak incelenmiş ve WBC sayısının genel ve hastalısız sağkalım üzerine olan etkisini araştırmıştır. Adjuvan kemoterapiden sonra tespit edilen WBC sayısı $7 \times 10^3/\text{MI}$ 'den büyük ise, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız bir kötü prediktif faktör olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.000$) (252). 2000-2005 yılları arasında Tomita ve ark. 289 tane KHDAK'lı cerrahi rezeksiyon öyküsü olan hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, cerrahi öncesi lökositoz, anemi ve trombositoz sıklığı sırasıyla %4.15 (12/289), %35.64 (103/289) ve %9.34 (27/289) olarak tespit edildi. Lökositoz için $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ cut-off değer olarak alınmış ve lökositozu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %25,0 ve %69.17 olarak tespit edilmiş ($p<0.0001$). Aynı çalışmada benzer şekilde anemisi (erkeklerde 13 gr/dl kadınlarda 12gr/dl altı alındığında) olan hastaların, olmayan hastalara göre anlamlı derecede kötü prognoz gösterdiği görülmüştür ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %50.10 ve %76.84 olarak tespit edilmiş ($p<0.0001$). Yine aynı çalışmada benzer şekilde trombositoz varlığında ($320 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den fazla olanlar) hastaların 5 yıllık sağkalımları, olmayanlarla kıyaslandığında sağkalımlar sırası ile %42.55 ve %69.56 olarak bulunmuş. Trombositozun da benzer şekilde kötü prognostik faktör olduğu izlenmiştir ($p<0.0001$) (253).

Bizim yaptığımız çalışmada ise WBC değerleri $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı (1. grup) ve $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üstü (2. grup) olarak incelendi. Bu gruplar karşılaştırıldığında genel ve hastalısız sağkalım ile anlamlı bir istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konularla ilgili sitolojik ve biyokimyasal çalışmaların artması bu konuya ışık tutacaktır.

Literatürden de bilindiği üzere adjuvan kemoterapide tercih edilen tedavi rejimlerinin hem genel hem de hastalısız sağkalım üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı fark ve birbirlerine üstünlükleri olmayıp yalnızca yan etki profilleri farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde adjuvan kemoterapi rejimlerinin sağkalım parametrelerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

1960 yılından bu yana erken evre akciğer kanseri için ana tedavi yöntemi cerrahi olup, standart yaklaşım mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte lobektomi yapılmasıdır. Her ne kadar anatomik segmentektomi, standart mediastinal lenf nodu diseksiyonuna izin verip, daha iyi korunmuş pulmoner fonksiyon ile birlikte, lobektomiden daha az pulmoner rezeksiyon sağlasa da klinik olarak pratikte kullanımı hala tartışmalıdır. Bu nedenle, sublobar rezeksiyonlar cerrahi ve post-operatif morbiditeyi bozma ihtimali olan birden fazla komorbiditeleri olan “riskli” hastalar için ikinci sırada tercih edilecek olan bir seçenek olarak kullanılma eğilimindedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (254).

1988 ve 2005 yılları arasında tanı konulan, boyutları ≤ 1 cm olan KHDAK vakaları üzerinde gerçekleştirilen; gözetleme, epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) veri analizi segmentektomi sonrası lobektomi ile eşdeğer bir genel sağkalım göstermiştir. Aynı veri tabanı, 2000 ve 2012 yılları arasındaki popülasyonu değerlendirmek için kullanıldı ve < 2 cm KHDAK’lı segmentektomi yapılan hastalardan daha kötü genel sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Bununla birlikte, erken evre KHDAK’lı hastalarda Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanı kullanılarak yapılan bir başka büyük veri analizinde, lobektomi ile karşılaştırıldığında segmentektomi için daha zayıf genel sağkalım olduğu gösterilmiştir.

Akciğer kanserinin popülasyon demografisi evrimleşmekte, birçok komorbidite tanısı olan ve cerrahi tedavi gören daha yaşlı hastaların sayısı artmaktadır. Ayrıca, teşhis çalışmaları, cerrahi teknikler ve hastaların yönetimi giderek iyileşmekte ve bu durum da son on yılda sağkalımda artışa sebep olmaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar için genel sağkalım verilerinin gözden geçirilmesi gerekir. Moon ve ark. yapmış olduğu çalışmanın amacı, kitlesi ≤ 2 cm olan lobektomi ve segmentektomi yapılan KHDAK’lı hastalarda iki yöntem arasında genel sağkalım analizi yapmaktır. Hastalar, 1972’den beri ABD’nin 18 bölgesinde, tüm kanser vakalarının epidemiyolojik, patolojik ve sağkalım verilerini içeren Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen SEER programından seçildi. SEER nüfusu coğrafya, sosyo-ekonomik durum, ırk, etnik köken ve yaş bakımından oldukça temsil edilmektedir. Analiz edilen 15358 hastanın 14549’una lobektomi ve 8092’sine ise segmentektomi yapılmıştı. Yapılan analiz sonucunda 5 yıllık genel sağkalım, lobektomi grubu için % 76 ve segmentektomi grubu için ise % 74.4’idi. İstatistiksel olarak gösterildiği gibi, segmentektomiye karşı lobektomi yapılan hastalarda genel sağkalımda anlamlı bir fark yoktu (254).

Bizim çalışmamızda ise hastalar geçirdikleri operasyon türüne göre sınıflandırıldıklarında; hastaların 125 (%61.9)'i lobektomi, 37 (%18.3)'si pnömonektomi, 20 (%9.9)'si wedge rezeksiyon ve 20 (%9.9)'si ise diğer operasyon türlerini geçiren grupta yer almaktaydılar. Operasyon türünün sağkalım analizinde literatürle uyumlu olarak genel ve hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlenmiştir ($p>0.05$)

Kanserlerin tamamına yakını enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininde gelişmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sistemik inflamatuvar cevabın kanser oluşumu ve yayılmasında çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. İnflamasyon nedeniyle salgılanması uyarılan sitokinler DNA'ya da zarar vererek anjiogenezi ve tümör invazyonunu arttırlar. Tümör hücreleri; nötrofil, monosit ve lenfositleri çeken farklı kemokinler sekrete ederler. Tümör gelişiminin ilk evrelerinde bu hücreler, büyümeyi ve anjiogenezi sitümüle eden bir etki oluştururlar. İnflamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir (255).

Nötrofil lenfosit dengesinin nötrofil lehine bozulduğunda bu durumun, sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterildi. Tümör büyümesi, invazyon ve metastaz kavramları için anahtar rol oynadığı düşünülen lökosit ve salgıladığı mediatörler, lenfosit ve salgıladığı sitokinler ile ilişkili apoptozis mekanizmaları bilinmekte olup bizlere gelecekte yeni tedavi protokollerinin olabileceğini düşündürmektedir ayrıca NLO değerinin sağkalım için önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

2000 ile 2010 yılları arasında Scilla ve ark. tarafından, KHDAK tanısı olan toplam 276 hasta üzerinde yapılan çalışmada NLO için cut-off değeri 5 olarak alınmış. Buna göre genel sağkalım; $NLO < 5$ olan grupta 26 ay iken, $NLO \geq 5$ olan grupta 11 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0.00001$). Bu çalışmada, tanı anında ölçülen NLO değeri ile genel sağkalımın ters orantılı şekilde ilişkili olduğu hipotezi doğrulanmıştır (256).

2011 ile 2015 yılları arasında Meriggi ve ark. tarafından yapılan 5 merkezin dâhil edildiği, EGFR ile mutasyonu pozitif olan KHDAK ile takipli toplam 63 hastanın katıldığı analizde NLO ile sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. NLO değeri, tam kan sayımındaki mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayılarının oranlanmasından elde edilmiştir. Ortalama NLO değeri 3.5 olarak hesaplanmış ve buna göre cut-off değeri 3.5 olarak belirlenmiştir. 3.5 altı NLO olanlar 1. grup olarak kabul edildi ve bu grupta 40

hasta var iken; 3.5 ve üstünde NLO olanlar ise 2. grup olarak kabul edildi ve bu grupta ise 23 hasta çalışmaya dâhil edilmişti. 1. Grupta genel sağkalım ortalaması 21 ay iken, 2. grupta 8.3 ay olarak bulunmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p=0.013$). Hastalısız sağkalım 1. grupta ortalama süre 12 ay iken, 2. grupta 6.5 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p=0.025$) (257).

2013 ile 2015 yılları arasında Zhang ve ark. tarafından, KHDAK hastalarının klinik verilerinin retrospektif olarak incelendiği EGFR mutasyonu pozitif 127 hastayla yapılan çalışmada, Epitelyal growth faktör – tirozin kinaz inhibitörü (EGFR-TKI) ile tedavi edilmiş hastaların genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine NLO ve lenfosit monosit oranının etkisi incelenmiştir. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.001$). NLO cut-off değeri 2.9 olarak alınmış, $NLO \leq 2.9$ hastalarda genel sağkalım 32,6 ay olarak tespit edilirken, $NLO > 2.9$ hastalarda ise bu süre 20.9 ay olarak tespit edilmiştir. NLO değeri 2.9'dan düşük olanlarda hastalısız sağkalım 17.7 ay iken NLO değeri 2,9 üstünde olanlarda bu süre 10.6 ay olarak bulunmuştur. Lenfosit monosit oranının ise hastalısız sağkalım ve genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (258).

2009 ve 2012 yılları arasında Lin ve ark. gerçekleştirdiği, EGFR mutasyonu pozitif KHDAK ile takipli toplam 81 hastanın dâhil edildiği çalışmada; $NLO < 3.5$ olan grupta 48 hasta, $NLO \geq 3.5$ olan grupta ise 33 hasta bulunmaktaydı. $NLO < 3.5$ olan grupta genel sağkalım ortalaması 23.2 ay iken diğer grupta 17.2 ay olarak bulunmuş ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Hastalısız sağkalım ortalaması $NLO < 3.5$ olan grupta 10.6 ay iken diğer grupta 8.2 ay olarak bulundu ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (259).

Cedres ve ark. gerçekleştirdiği tek merkezli olarak yapılan KHDAK hastalarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada NLO değerinin bu hastaların sağkalım parametrelerine etkisi incelenmiştir. Tedavi öncesi nötrofil ve lenfosit sayılarına göre değerlendirme yapılmış ve NLO için cut-off değeri 5 olarak belirlenmiştir. $NLO < 5$ olan grupta genel sağkalımın 11.6 ay, $NLO \geq 5$ olan grupta ise 5.6 ay olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$) (260).

Merkezimizde yapmış olduğumuz bizim çalışmamızda NLO oranı için cut-off değeri 4 olarak belirlendi. Mevcut nötrofil ve lenfosit sayıları tanı anında bakılan hemogram testi sonuçlarından elde edilip oranlandı. Vakalarımızı NLO açısından

gruplandırarak sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Cut-off değerini 4.0 kabul ederek, 4'e kadar olanlar (1. grup), 4 ve üstü olanlar (2. grup) şeklinde gruplandırarak incelediğimizde; 1. grupta 149 (% 73.8), 2. grupta ise 53 (%26.2) hasta vardı. 1. grupta genel sağkalım 68.30 ± 8.43 ay iken 2. grupta genel sağkalım 29.60 ± 13.22 ay olarak hesaplandı. Yapılan alışmada NLO'nun, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu izlendi ($p < 0.0001$). Tanı anındaki NLO arttıka hem genel hem de hastalıksız sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p < 0.0001$).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olması nedeniyle çok ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sigara kullanım öyküsü en önemli önlenebilir etiyolojik nedendir.

Çalışmamızda hastaların yaş, NLO ve LVİ parametrelerinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu görüldü. NLO, LVİ, PNI, patolojik tümör boyutu, histopatolojik alt tip ve pozitif lenf nodu varlığı parametreleri ise istatistiksel olarak hastalısız sağkalım için anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerin belirtilen cut-off değerleri kullanıldığında hastaların sağkalımını ve prognozunu öngörmeye yarar sağlayabileceği öngörülmüştür.

Günümüzde prognozun ve sağkalımın tahmin edilmesinde NLO gibi çok daha güncel belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutinde çalışılan laboratuvar tetkikleri aslında anti-tümör immunitiyi ve sistemik inflamatuvar cevabı göstermesi nedeniyle tedaviye olan yanıt değerlendirmesi için prediktif olabileceği düşünülmektedir. İlerleyen yıllarda bu ve benzeri parametrelerin kılavuzlar aracılığıyla rutin olarak kullanılmasının gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10–29.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212–36.
3. Antuleska-Belčeska G, Petrović S, Ristić L, Stojanov D, Jocić M. Demographic Characteristics of Lung Cancer. *Acta Medica Median.* 2014;53:40–8.
4. Meniga IN, Tiljak MK, Ivankovic D, Aleric I, Zekan M, Hrabac P, Mazuranic I, Puljic I. Prognostic value of computed tomography morphologic characteristics in stage I non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2010;11:98–104.
5. Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M, Spaggiari L, Pelosi G, Rampinelli C, Bertolotti R, Rotmensz N, Field JK, Decensi A, Veronesi G. Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT--a model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1778–89.
6. WHO | WHO Framework Convention on Tobacco Control. *WHO.* 2018;
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:21S-49S.
8. Klein F, Amin Kotb WFM, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;65:13–8.
9. World Health Organization. World Health Statistics 2018 : monitoring health for the SDGs : sustainable development goals. 86 p.
10. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971. *Bull World Health Organ.* 2001;79:161–70.
11. Gersten O, Wilmoth JR. The Cancer Transition in Japan since 1951. 2002;
12. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer>
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
14. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:093–8.
15. Rubin SA. Lung cancer: past, present, and future. *J Thorac Imaging.* 1991;7:1–8.
16. Thiele. Die Schneeberger Lungenkrankheit. In: Ärztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1930. p. 85–92.

17. Ochsner A, Debaquey M. Primary pulmonary malignancy: treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Ochsner J.* 1999;1:109–25.
18. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. *Bull World Health Organ.* 1999;77:84–93.
19. Fielding JE. Smoking: Health Effects and Control. *N Engl J Med.* 1985;313:491–8.
20. WYNDER EL, GRAHAM EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143:329–36.
21. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res.* 2010;12:876–87.
22. Marshall TR. The 1964 Surgeon General’s report and Americans’ beliefs about smoking. *J Hist Med Allied Sci.* 2015;70:250–78.
23. Centers for Disease Control (U.S.) SR, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.) K, Malarcher A, Caraballo R. Morbidity and mortality weekly report : MMWR. Vol. 58, Morbidity and Mortality Weekly Report. [U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control]; 2009. 1227–1232 p.
24. Pearl R. TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY. *Science (80-).* 1938;87:216–7.
25. Proctor RN. Angel H Roffo: the forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. *Bull World Health Organ.* 2006;84:494–6.
26. Ochsner A, Debaquey M. Primary pulmonary malignancy: treatment by total pneumonectomy; analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Ochsner J.* 1999;1:109–25.
27. WYNDER EL, GRAHAM EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 1951;4:221–35.
28. Hoffmann DHI, Hoffmann I. THE CHANGING CIGARETTE, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997;50:307–64.
29. Smith CJ, Perfetti TA, Rumpel MA, Rodgman A, Doolittle DJ. “IARC group 2A Carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:371–83.
30. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ. “IARC group 2B Carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:825–48.
31. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res.* 1994;54:5284–95.

32. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *Int J Oncol.* 2006;29:745–52.
33. Hoffmann D, Djordjevic M V, Rivenson A, Zang E, Desai D, Amin S. A study of tobacco carcinogenesis. LI. Relative potencies of tobacco-specific N-nitrosamines as inducers of lung tumours in A/J mice. *Cancer Lett.* 1993;71:25–30.
34. Belinsky SA, Devereux TR, Maronpot RR, Stoner GD, Anderson MW. Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the K-ras protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines. *Cancer Res.* 1989;49:5305–11.
35. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res.* 1992;52:2665s-2669s.
36. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, Askin FB, Rodenhuis S, Hruban RH. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer.* 1993;72:432–8.
37. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science.* 1996;274:430–2.
38. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, Pfeifer GP. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:803–11.
39. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987;77:425–31.
40. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ.* 2004;328:72.
41. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res.* 1984;44:5940–58.
42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55:74–108.
43. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5622–5.
44. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25:472–8.
45. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee I-M, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. Adami H-O, editor. *PLoS Med.* 2008;5:e185.

46. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:778–90.
47. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006;11:533–8.
48. Yang P. Lung cancer in never smokers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:10–21.
49. Brenner DR, Hung RJ, Tsao M-S, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, Rubenstein W, McLaughlin JR. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer*. 2010;10:285.
50. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, Kosaka T, Osada H, Yanagisawa K, Mitsudomi T, Takahashi T. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. *J Clin Oncol*. 2006;24:1679–88.
51. Lam DCL, Girard L, Suen W-S, Chung L, Tin VPC, Lam W, Minna JD, Wong MP. Establishment and expression profiling of new lung cancer cell lines from Chinese smokers and lifetime never-smokers. *J Thorac Oncol*. 2006;1:932–42.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: current cigarette smoking among adults aged >or=18 years --- United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1135–40.
53. Hernandez BY, Morita SY, Wilkens LR. UH cancer center hotline: thyroid cancer: rising incidence and ethnic disparities. *Hawaii J Med Public Health*. 2012;71:240–1.
54. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LAG, Anderson RN, Thun MJ. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*. 2003;97:3133–275.
55. Blanchard EM, Arnaoutakis K, Hesketh PJ. Lung cancer in octogenarians. *J Thorac Oncol*. 2010;5:909–16.
56. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol*. 2007;25:1898–907.
57. Willett WC, Trichopoulos D. Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes Control*. 1996;7:178–80.
58. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Eur J Cancer Prev*. 2000;9:395–400.
59. Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res*. 1990;50:2–9.
60. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1738–43.

61. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;22:226–30.
62. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio JC, Ronco A, Olivera L. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 1999;34:100–10.
63. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997;146:231–43.
64. Shekelle RB, Lepper M, Liu S, Maliza C, Raynor WJ, Rossof AH, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet (London, England).* 1981;2:1185–90.
65. Byers TE, Graham S, Haughey BP, Marshall JR, Swanson MK. Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiol.* 1987;125:351–63.
66. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029–35.
67. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150–5.
68. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1550–9.
69. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Omenn GS, Valanis B, Williams JH. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1743–50.
70. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145–9.
71. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Beaver SH, Etzel C, Forman MR. Dietary zinc, copper and selenium, and risk of lung cancer. *Int J cancer.* 2007;120:1108–15.
72. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1976–83.

73. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11:101–15.
74. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Gemignani F, Chabrier A, Hall J, Hung RJ, Boffetta P, Canzian F. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet (London, England)*. 2005;366:1558–60.
75. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol*. 1990;19 Suppl 1:S32-42.
76. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research. *Nutr Rev*. 1999;57:133–45.
77. Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8:883–93.
78. Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J. Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer*. 1996;14 Suppl 1:S63-74.
79. De Stefani E, Fontham ET, Chen V, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Fatty foods and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J cancer*. 1997;71:760–6.
80. Goodman MT, Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol*. 1988;128:1241–55.
81. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;216:181–91.
82. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:679–82.
83. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431–7.
84. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371:569–78.
85. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer*. 2010;46:2581–92.
86. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, Chlebowski RT, Rohan TE. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*. 2008;168:158–69.

87. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:715–26.
88. Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, Amos CI, Wei Q, Wu X, Hong WK. An expanded risk prediction model for lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008;1:250–4.
89. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer.* 2008;98:270–6.
90. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis.* 2007;28:507–18.
91. Takemiya M, Shiraishi S, Teramoto T, Miki Y. Bloom's syndrome with prokeratosis of Mibelli and multiple cancers of the skin, lung and colon. *Clin Genet.* 1987;31:35–44.
92. Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, Kitagawa M. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27:415–8.
93. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93:825–33.
94. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet.* 2004;75:460–74.
95. Le Marchand L, Guo C, Benhamou S, Bouchardy C, Cascorbi I, Clapper ML, Garte S, Haugen A, Ingelman-Sundberg M, Kihara M, Rannug A, Ryberg D, Stücker I, Sugimura H, Taioli E. Pooled analysis of the CYP1A1 exon 7 polymorphism and lung cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2003;14:339–46.
96. Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie A-K, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, Brockmüller J, Clapper ML, Daly A, Dolzan V, Ford J, Gaspari L, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kihara M, Kremers P, Le Marchand L, London SJ, Nazar-Stewart V, Onon-Kihara M, Rannug A, Romkes M, Ryberg D, Seidegard J, Shields P, Strange RC, Stücker I, To-Figueras J, Brennan P, Taioli E. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis.* 2002;23:1343–50.
97. Ye Z, Song H, Higgins JPT, Pharoah P, Danesh J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. Lewis C, editor. *PLoS Med.* 2006;3:e91.

98. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, Dong Q, Zhang Q, Gu X, Vijayakrishnan J, Sullivan K, Matakidou A, Wang Y, Mills G, Doheny K, Tsai Y-Y, Chen WV, Shete S, Spitz MR, Houlston RS. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008;40:616–22.
99. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:689–98.
100. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605–44.
101. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1995;141:1023–32.
102. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105:503–7.
103. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med.* 1987;106:512–8.
104. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:285–90.
105. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest.* 2006;129:1305–12.
106. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34:380–6.
107. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:712–9.
108. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry M-C, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008;168:1097–103.
109. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:5–8.
110. Mornex JF, Thivolet F, De las Heras M, Leroux C. Pathology of human bronchioloalveolar carcinoma and its relationship to the ovine disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;275:225–48.

111. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung.* 1980;158:131–42.
112. Willey JC, Broussoud A, Sleemi A, Bennett WP, Cerutti P, Harris CC. Immortalization of normal human bronchial epithelial cells by human papillomaviruses 16 or 18. *Cancer Res.* 1991;51:5370–7.
113. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, Cagle PT, Ro JY. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32:863–72.
114. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, Degano B. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92:743–6.
115. Galateau-Salle F, Bidet P, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, Paireon JC, Moritz S, Brochard P, Jaurand MC, Freymuth F. Detection of SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma and other pulmonary diseases. *Dev Biol Stand.* 1998;94:147–52.
116. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Manna A, D'Antonio D, Syrjanen K, Favalli C, Ciotti M. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2007;57:273–81.
117. Sion-Vardy N, Lasarov I, Delgado B, Gopas J, Benharroch D, Ariad S. Measles virus: evidence for association with lung cancer. *Exp Lung Res.* 2009;35:701–12.
118. Bando M, Takahashi M, Ohno S, Hosono T, Hironaka M, Okamoto H, Sugiyama Y. Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. *Respirology.* 2008;13:263–9.
119. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:773–8.
120. Yu Y-H, Liao C-C, Hsu W-H, Chen H-J, Liao W-C, Muo C-H, Sung F-C, Chen C-Y. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:32–7.
121. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu Y-Y, He X, Lan Q. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J cancer.* 2009;124:1183–7.
122. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med.* 1990;323:632–6.
123. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ.* 1981;282:183–5.
124. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997;315:980–8.

125. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA*. 1994;271:1752–9.
126. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med*. 1993;329:1543–6.
127. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993;14:1–15.
128. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1221–6.
129. WILKINS ET. Air pollution and the London fog of December, 1952. *J R Sanit Inst*. 1954;74:1–15; discussion, 15–21.
130. Pershagen G. Air pollution and cancer. *IARC Sci Publ*. 1990;240–51.
131. Nyberg F, Gustavsson P, Järup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, Pershagen G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology*. 2000;11:487–95.
132. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287:1132–41.
133. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1999;89:1009–17.
134. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*. 1998;9:84–91.
135. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, Prüss-Ustün A. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*. 2005;48:419–31.
136. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Prüss-Ustün A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 97:313–21.
137. Steenland K, Burnett C, Lalich N, Ward E, Hurrell J. Dying for work: The magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med*. 2003;43:461–82.
138. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med*. 1996;29:474–90.

139. Hughes JM, Weill H. Potency versus importance in fiber pathogenicity. *Am J Ind Med.* 1994;25:609–10.
140. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1666–80.
141. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest.* 1999;115:536–49.
142. Frank AL. The epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 1982;3:219–28.
143. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:817–27.
144. Samet JM, Stolwijk J, Rose SL. Summary: International workshop on residential Rn epidemiology. *Health Phys.* 1991;60:223–7.
145. Hei TK, Piao CQ, Willey JC, Thomas S, Hall EJ. Malignant transformation of human bronchial epithelial cells by radon-simulated alpha-particles. *Carcinogenesis.* 1994;15:431–7.
146. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:175–80.
147. Yıldız K, Üniversitesi K, Fakültesi T, Dalı PA, Kocaeli T. AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASINDA PATOLOJİDE YENİLİKLER.
148. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *Bull World Health Organ.* 2004;50:9–124.
149. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243–60.
150. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer.* 2014;120:2883–92.
151. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-LA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:15–25.
152. Rekhman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011;24:1348–59.

153. Tacha D, Yu C, Bremer R, Qi W, Haas T. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2012;20:201–7.
154. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120:2883–92.
155. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, Toffart A-C, Petel F, Hainaut P, Rousseaux S, Khochbin S, de Reyniès A, Brambilla E. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5777–86.
156. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:447–68.
157. Planchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S272–83.
158. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Katoh R. Expression of Thyroid Transcription Factor-1 in Normal and Neoplastic Lung Tissues. *Mod Pathol*. 2002;15:1058–67.
159. Zamecnik J, Kodet R. Value of thyroid transcription factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas: a study of 109 cases. *Virchows Arch*. 2002;440:353–61.
160. Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014;464:347–58.
161. Verma M. The Role of Epigenomics in the Study of Cancer Biomarkers and in the Development of Diagnostic Tools. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:59–80.
162. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar J-S, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M, College of American Pathologists International Association for the Study of Lung Cancer and Association for Molecular Pathology. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Mol Diagnostics*. 2013;15:415–53.
163. Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:352–66.
164. Pines G, Köstler WJ, Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR: lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett*. 2010;584:2699–706.

165. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T, North-East Japan Study Group. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380–8.
166. Toyokawa G, Seto T. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement in lung Cancer: Its biological and clinical significance. *Respir Investig.* 2014;52:330–8.
167. Maione P, Sacco PC, Sgambato A, Casaluce F, Rossi A, Gridelli C. Overcoming resistance to targeted therapies in NSCLC: current approaches and clinical application. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7:263–73.
168. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7:930–49.
169. Gainor JF, Shaw AT. Novel Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: ROS1 and RET Fusions. *Oncologist.* 2013;18:865–75.
170. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:3484–515.
171. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest.* 1997;111:877–84.
172. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest.* 1974;65:299–306.
173. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth--the facts. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1114–8.
174. Van Houtte P, De Jager R, Lustman-Maréchal J, Kenis Y. Prognostic value of the superior vena cava syndrome as the presenting sign of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Eur J Cancer.* 1980;16:1447–50.
175. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol.* 1984;2:961–9.
176. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med.* 1989;149:1076–80.
177. Rohwedder JJ, Handley JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. *Chest.* 1990;98:1393–6.
178. Andersen H, Prakash U. Diagnosis of Symptomatic Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 1982;3:165–75.
179. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol.* 1990;25:12–24.

180. Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, Faulkner CS, Rist K, North WG. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep.* 1983;67:971–6.
181. Padfield PL, Morton JJ, Brown JJ, Lever AF, Robertson JJ, Wood M, Fox R. Plasma arginine vasopressin in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Med.* 1976;61:825–31.
182. Vorherr H. Para-endocrine tumor activity with emphasis on ectopic ADH secretion. Genetic, diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Oncology.* 1974;29:382–416.
183. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1191–8.
184. Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein: biochemistry and molecular biology. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1991;26:377–95.
185. Argyriou KN, Peters M, Ishtiaq J, Enaganti S. Case Report A Rare Case of Paraneoplastic Syndrome Presented with Severe Gastroparesis due to Ganglionic Loss. *Case Rep Med.* 2012;2012.
186. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology.* 1988;38:1391–1391.
187. Croteau D, Owainati A, Dalmau J, Rogers LR. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology.* 2001;57:719–22.
188. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production--biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res.* 1984;142:291–316.
189. Odell WD, Wolfsen AR, Bachelot I, Hirose FM. Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med.* 1979;66:631–8.
190. Hansen M, Bork E. Peptide hormones in patients with lung cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1985;99:180–6.
191. Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: The underlying mechanisms. *Br J Dis Chest.* 1981;75:113–31.
192. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest.* 1998;114:1535–7.
193. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer* Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes.
194. Yıldızdan Akın. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri. 2012.
195. Akman C, Bakan S. Akciğer Kanserinde Evreleme: Yenilikler. *Türk Radyoloji Semin.* 2015;2:340–53.

196. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615–22; discussion 622-3.
197. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg.* 2001;71:956–60; discussion 961.
198. Turkyilmaz A, Aydin Y. Mediastinal Kitlelere Yaklasimda Sternotomi Ve Torakotomi. *Toraks Cerrahisi Bul.* 2011;2:51–6.
199. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW. Use of Video-Assisted Thoracic Surgery for Lobectomy in the Elderly Results in Fewer Complications. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:231–6.
200. Salazar OM, Slawson RG, Poussin-Rosillo H, Amin PP, Sewchand W, Strohl RA. A prospective randomized trial comparing once-a-week vs daily radiation therapy for locally-advanced, non-metastatic, lung cancer: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol.* 1986;12:779–87.
201. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA.* 2010;303:1070.
202. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J. Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833–9.
203. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621–8.
204. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger T V. Comparison of Survival after Sublobar Resections and Ablative Therapies for Stage I Non–Small Cell Lung Cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;211:68–72.
205. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MKB, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375:1267–77.
206. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson DH, Kesler KA, Green M, Vincent M, Cormier Y, Goss G, Findlay B, Johnston M, Tsao M-S, Shepherd FA. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non–Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28:29–34.

207. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043–51.
208. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M-A, Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72:695–701.
209. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF, Green MR. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 1990;323:940–5.
210. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452–60.
211. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002140.
212. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, Anderson T, Chowhan N, Nattam S, Mantravadi P, Johnson C, Breen T, White A, Einhorn L, Hoosier Oncology Group, US Oncology. Phase III Study of Cisplatin, Etoposide, and Concurrent Chest Radiation With or Without Consolidation Docetaxel in Patients With Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755–60.
213. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ. Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23:5883–91.
214. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, Garst J, Brotherton T, Vokes EE. Randomized Phase II Study of Pemetrexed, Carboplatin, and Thoracic Radiation With or Without Cetuximab in Patients With Locally Advanced Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011;29:3120–5.
215. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. *J Thorac Oncol*. 2010;5:29–33.

216. Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2004;31:68–74.
217. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:6251–66.
218. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 1988;6:633–41.
219. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16:2459–65.
220. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee J-H, Tynan M, Moore M, Kies MS. Phase III Trial Comparing a Defined Duration of Therapy Versus Continuous Therapy Followed by Second-Line Therapy in Advanced-Stage IIIB/IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:1335–43.
221. Owonikoko TK, Ramalingam SS, Belani CP. Maintenance Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Current Status, Controversies, and Emerging Consensus. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2496–504.
222. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095–103.
223. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V., Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589–97.
224. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123–32.

225. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch, Jr TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA*. 2003;290:2149.
226. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science (80-)*. 2004;304:1497–500.
227. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129–39.
228. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380–8.
229. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M, West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121–8.
230. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng JF, Liu X, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, investigators O behalf of the O. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with *EGFR*-activating mutation-positive (*EGFR* Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2011;29:7520–7520.
231. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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;13:239–46.

232. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247–53.
233. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming *EML4–ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561–6.
234. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542–50.
235. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M, Greillier L, Barlesi F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis*. 13:1753466619831906.
236. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié JB, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. Vol. 33, *BioDrugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 159–71.
237. Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: An update. *Immunotherapy*. 2016;8:279–98.
238. Kefeli U, Sonkaya A, Açıköz Ö, Öven Ustaaliolu BB, Erkol B, Yildirim ME, Aydın D, Şener N. Clinicopathological factors related to survival in lung cancer. *Marmara Med J*. 2015;28:21–6.
239. Kwas H, Guermazi E, Khattab A, Hrizi C, Zendah I, Ghédira H. Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Rev Pneumol Clin*. 2017;73:180–7.
240. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:5237–42.
241. EP-040 (Ref.0214): Akciğer kanserli hastalarda yaşam süresi ve hücre tipine göre ölüm nedenlerinin araştırılması - ElektronikPoster.com [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://www.solunum.org.tr/solunum2010/poster/html/EP-040.htm>
242. Günbatar H, Serto B, Özbay B. Akciğer Kanserli Olgular ın Değerlendirilmesi ; 3 Y ı ll ık Analiz. 2012;19:13–20.
243. Yon Rİ, Akc UTN, Er İĞ, Nom Aİ, Yaldiz D. OLGULARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER PROGNOSTIC FACTORS IN RESECTED T1N0 LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS. 2019;75–81.
244. Bayiz H. Küçük Hücreli Diş i Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sağlık kalima Etkisi. 2014;

245. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The southwest oncology group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9:1618–26.
246. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, So T, Ichiki Y, Sugaya M, Ono K, Yasuda M, Nozoe T, Yasumoto K. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2007;37:546–51.
247. Urvay SE, Yucel B, Erdis E, Turan N. Prognostic Factors in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:4693–7.
248. Kaçan T, Akgül Babacan N, Yücel B, Kılıçkap S, Atasever Akkaş E, Şeker MM, Eren MF, Ay Eren A. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler. *Cumhur Med J*. 2013;35:332–8.
249. Bircan HA, Öztürk Ö, Bahin Ü, Özaydın N, Akkaya A. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi. 2003;12:3–8.
250. Ak G, Metinta M, Hüseyin Y, Metinta S, Erginel S, Alata F. Akciğer Adenokarsinomlu Olguların Sigara Öyküsüne Göre Özellikleri Characteristics of Lung Adenocarcinoma Cases According to Smoking History. 2009;2–6.
251. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2013;5:1351–4.
252. Hao L, Zhang J, Di Y, Tan Z. Prognostic Value of White Blood Cells Detected for the First Time After Adjuvant Chemotherapy in Primary Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818802813.
253. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:2687–90.
254. Moon MH, Moon YK, Moon SW. Segmentectomy versus lobectomy in early non-small cell lung cancer of 2 cm or less in size: A population-based study. *Respirology*. 2018;23:695–703.
255. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Vol. 420, *Nature*. 2002. p. 860–7.
256. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, Bhooshan N, Feigenberg SJ, Edelman MJ, Feliciano JL. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*. 2017;22:737–42.
257. Meriggi F, Codignola C, Beretta GD, Ceresoli GL, Caprioli A, Scartozzi M, Fraccon AP, Prochilo T, Ogliosi C, Zaniboni A. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in Western advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer receiving a targeted therapy. *Tumori*. 2017;103:443–8.

258. Zhang Y, Feng Y-C, Zhu H-G, Xiong T-C, Hou Y-S, Song J, Jiang W, Zhu C-J. The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor for survival of EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11648.
259. Lin G-N, Peng J-W, Liu P-P, Liu D-Y, Xiao J, Chen X-Q. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:e189–94.
260. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864–9.

