



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK
FAKTÖRLER

Dr. Ali TUR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN

Kahramanmaraş 2014

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularda Sağ Kalımı Etkileyen Prognostik Faktörler ”			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	73			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji A.D			
	DESTEKLEYİCİ	Sorumlu Araştırmacı			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.05.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013/10-4	Tarih: 27.06.2013	Anket Formu			
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakinca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Üye	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELİ Üye	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	İl Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

ÖNSÖZ

Bir son daha yaşamak,

Yeni bir başlangıç adına...

Başlangıçlar ve sonlar arası geçen zaman dilimlerini kapsayan şu eğitim hayatımda en son başlangıcım Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlığım oldu. Bu yuvada bana ayrılmış zaman diliminin sonuna yaklaşıyorken, uzmanlığa başlangıç adına da olsa o noktaya "son" demeye hiç dilim varmıyor aslında. İnsan ailesinden uzakta yaşayabilir ama ailesinden uzaklaşamaz. Onlardan ayrılabilir ama aslında kalbi hep onlarıdır. İşte burada paylaşılan tüm güzellikler ve her şeyden önemlisi "iyi bir hekim" yetiştirmek adına gösterilen gayret ve özenin içtenliği ve samimiyeti ile kurulan o güçlü bağlar da, bizim her daim "biz bir aileyiz" bilinci içinde yetişmemizi sağlamıştır. Bu ailenin bir ferdi olmak da bu bilinci daima yaşatabilmeyi gerektiriyor. Tezimin tamamlanması ve sonlanması asistanlık süremi bitişinde yaklaştığını işaret ediyor sanırım. Her ne kadar çok güzel geçen asistanlık yıllarımın geride kalışı daha güzel olmasını umduğum uzmanlık yıllarımın başlangıcı olsa da tezimi tamamlamak asistanlığımın en zor işlerimden biri oldu. Bilim ve teknolojinin hızla ilerlediği günümüzde bizlerin de eğitimimize kesintisiz devam etmesi gerektiğine inanıyorum. Bu amaçla başladığım İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ne kadar doğru bir karar verdiğimi görmekten mutluyum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan her zaman onur duyacağım, bilimsel kişiliğini ve tıbbi yaklaşımını kendime rehber edineceğim, en zor görünen vakalarda bile bizi etkileyen genel tıbbi bilgi ve yaklaşımıyla en kısa sürede tanıya giden ve bize özgüven aşılayan, Uzmanlık eğitimim boyunca; engin tecrübesi, sınırsız sevgi ve hoşgörüsüyle bende büyük emeği olan, ilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hayat yolumda uçuruma giderken elimden tutan, bana ve kişiliğime her zaman sahip çıkan, bize sadece öğretim üyesi şevkati değil aynı zamanda baba kadar şevkat gösteren, koruyan kollayan, adil ve otoriter kişiliği ile her zaman örnek alacağım, hayatında şimdiye kadar hiçbir insanı kaybetmeyen başta bölüm başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN'e,

İç Hastalıkları ihtisas Eğitimim süresince, üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendisiyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her

zaman örnek aldığım, büyük bir sabır ve anlayışla hep desteğini gördüğüm, hoşgörüsünü benden esirgemeyen, o saf tertemiz pırl pırl kalbiyle saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya,

Eğitimimde, tezimin oluşturulmasında ve her konuda benden desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan her zaman onur duyduğum, bilgiyi edinmeye ve onu paylaşmaya olan iştahı ile beni kendine hayran bırakan ve bana vermiş olduğu tavsiyelerle mesleki olarak ufkumu açan, titizliliğini, çalışma aşkını, işini iyi yapmasını örnek aldığım, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında, konunun seçiminden araştırmanın yürütülmesi ve yazımına kadar her konuda beni destekleyen, aylarca büyük bir emek ve sabırla, hafta sonları, gece yaralarına kadar tezimin oluşturulmasında benle birlikte çalışan, çocuklarıyla geçireceği zamanı benim için özel hayatından bile fedakarlık yapan, tez danışmanım Sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN'a,

Eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU, Prof. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE, Prof. Dr. Ekrem DOĞAN, Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL, Doç. Dr. Kamile GÜL, Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Yrd. Doç. Dr. AYTEN OĞUZ' a, Yrd. Doç. Dr. Gözde Yıldırım ÇETİN, Yrd. Doç. Dr. Kadir GİŞİ, Yrd. Doç. Dr. Murat ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Dilek TÜZÜN, Uz. Dr. Murat İSPIROĞLU ve Uz. Dr. Yasemin Çoşkun YAVUZ'A,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN, Sayın Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU, Sayın Doç. Dr. Hasan UÇMAK, Sayın Doç. Dr. Gülizar SÖKMEN, Sayın Doç. Dr. Abdullah SÖKMEN, Sayın Doç. Dr. GÜRKAN ACAR, Sayın Doç. Dr. Ahmet AKÇAY'A;

Tez çalışmam süresince, Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde bana her türlü desteği sağlayan, Sayın Hocam Prof. Dr. Celalettin CAMCI'ya, Doç. Dr. Ahmet DİRİER 'e ve Uz. Dr. Ali SÜNER'e ve ayriyeten kamu personelleri Ercan ERDOĞAN, Şefik ŞİMŞEK, Sultan BALCI ya,

Yardıma ihtiyaç duyduğum zamanlarda hep yanımda olan sevgili arkadaşlarım, Dr. Hasan S. SAĞLIKER, Dr. Hanife BOLAT, Dr. Elif İNANÇ, Dr. Ömer Faruk AKGÜL ve Dr. Fazıl AVCI ya,

Yıllardır göremesem de, varlığını ve dostluğunu her zaman yanımda hissettiğim Uz. Dr. Hasan Can TOYGANÖZÜ 'ne,

Asistanlığım boyunca yardım, anlayış ve samimiyetlerinden dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm hemşire, sekreter ve personel çalışma arkadaşlarıma

Bazıları şu anda uzman olan çok şey paylaştığım ve daima dostluklarından destek ve güç aldığım tüm asistan arkadaşlarıma

Ortaokuldan bu zamana kadar, yirmi yılı geçen bir zamandır dostum olan İbrahim halil GÖKÇE'ye,

Sabırlarıyla daima yanımda olan, beni koşulsuz ve şartsız destekleyen, bugünlere gelmemde karşılığını ödeyemeyeceğim emekleri olan, bana doğruluğu, dürüstlüğü öğreten ve uzun tıp eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, varlıkları ile övündüğüm sevgili Babam Ali TUR'a,

Bana her zaman destek olan ve yanlarında kendimi güvende hissettiğim sevgili kardeşlerim Asuman TUR, Asef TUR ve Asım TUR 'a

İnşallah bundan sonraki süreçte, birlikte daha fazla vakit geçirme şansı bulacağım ve yorgunluğumu stresimi, neşeli, parlayan gözlerine bakınca unuttuğum Deren ve Oğlum Aziz Yusuf TUR 'a

En içten, sonsuz sevgimle ve saygıyla

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Merhum Annem Güler TUR anısına...

Benim için her fedakarlığı ettin, büyük bir sabır ve emekle okumamı sağladın, bugünlere senin sayende geldim ama sen şu anda yoksun, bugünümü göremedin. Şu mutlu günümde yanımda değilsin. Heryerde arıyorum seni ama bulamıyorum, korkuyorum çünkü her defasında seni bulmaktan korktuğum yerde izini görmekten korkuyorum çünkü hala inanmıyorum ve inanmak istemiyorum. Sen yanımdasın sanki, birgün çıkıp gelecekmisin gibi geliyor bana. Tam uzmanlık eğitimim sonuna gelmişken seni kaybetmek çok ağır geliyor bana. Biliyorum seni çok ihmal ettim, sana zaman ayıramadım, seni benden alan neydi... zamanı geldiğinde koroner anjio veya bypass olmamak mı, miyokard enfarktüsü mü, kalp yetmezliği mi, solunum yetmezliği miydi, ihmallerimiz miydi, kader miydi, yoksa ecel miydi kapıyı çalan, vakit saat tamam mıydı... hangisiydi anne ?... bunu bilmiyorum ama sunu söyleyeyim, sana layık bir evlat olamasam da, salih bir evlat, sana layık bir evlat olmaya çalışacağım. Beni affet ve hakkını helal et anne çünkü kader senden helallik dilememe bile izin vermedi.

Ama sunu bil anne, yüzünü kara çıkarmadım, başardım anne bak...

Cennette buluşmak dileğiyle...



Dr. Ali TUR
Kasım 2014
Kahramanmaraş

**EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA SAĞ
KALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

İç Hastalıkları uzmanlık tezi

Dr. Ali TUR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları A. D, Tıbbi Onkoloji B. D

Kasım-2014

ÖZET

Giriş ve amaç: Akciger kanseri, kanser nedenli ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir ve tüm dünyada ciddi bir toplum sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Prognostik faktörlerin bilinmesi en iyi tedavi seçeneğinin seçeneğinin belirlenmesinde ve hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayrılmasına yardımcı olur.

Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilmiş olan, eşzamanlı kemoradyoterapi almış evre 3 küçük hücre dışı akciğer kanserli yaşları 41 ile 78 arasında 60 erkek (%92.3) ve 5 kadın (%7.7) olarak, ortalanca yaşları 59 (± 10.6) olan toplam 65 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastaların histopatolojisini incelediğimizde 25 (%38.5) hastada ADK, 33 hastada (%50.8) YEK saptandı. 7 hastada (%10.8) alt tip tayini yapılamadı (NOS). Hastaların evrelerini incelediğimizde 31 hasta (%47.7) evre 3A iken, 34 hasta (%52.3) evre 3B olarak saptandı. Ortanca 16.3 aylık (%95 güven aralığında, 1.2-137.5 ay) takip süresi sonunda hastaların 50'si (%76.9) ölü, 15'i (%23.1) sağ idi. Ölümü de progresyon kabul ettiğimizde, çalışmaya aldığımız 65 hastanın 55 tanesinde progresyon olduğu görüldü. Hastaların ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 8.8 ay (± 1.3) (%95 güven aralığında, 6.4-11.3 ay), ortalanca genel sağkalım ise 18 ay (± 3.2) (%95 güven aralığında, 11.6-24.3 ay) bulundu.

Sonuç: Sigara grupları, komorbiditesi olanlar ile olmayanlar, histoloji alt tipleri, evre 3A ile evre 3B, operasyon olanlar ile olmayanlar, KRT tamamlayıp tamamlamayanlar,

kitle SUV max değerlerini > 15 ve < 15 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 55 yaşı ve altı ile 55 yaşı üstü arasında, tedavi yanıtları grupları arasında, CRP 26 üstü ve altı arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05^*$). Kadın ve erkeklerde arasında, ECOG PS ile genel sağkalım arasında, Primer kitlenin SUV değeri ile genel sağkalım arasında, Bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım arasında, Olgularda sigara (paket-yıl) içimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Genel sağkalımı ile progresyonsuz sağkalımı arasında, genel sağkalım ile yaş, CRP ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$)*. Evre III Akciğer kanserli KHDAK li vakalarda sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler zaman içerisinde değişebilir, kanser tedavi merkezleri arasında farklılık gösterebilir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olup, çalışma sonuçlarımızın geliştirilmesi ve yeni prognostik faktörlerin bulunması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

Sayfa adedi: 92+XIII

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN

**PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN STAGE III NON-
SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS**

INTERNAL MEDICINE SPECIALIST THESIS

ALİ TUR MD.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE AND MEDICAL ONCOLOGY

NOVEMBER-2014

ABSTRACT

Background and aim: Lung cancer is one of the main causes of cancer mortality and a serious public health problem throughout the world and continues to be. Knowledge of prognostic factors in determining the choice of the best treatment options and helps patients better prognostic subdividing.

Methods: The study includes patients who were followed and treated in the Gaziantep University School of Medicine and Kahramanmaras Sutcu imam University School of Medicine in the Medical Oncology department. Concurrent chemoradiotherapy have taken by the stage 3 non-small cell lung cancer patients. The patient population had a age rage from 41 to 78. Sixty men (92.3%) and 5 women (% 7.7) includes the trial. The median age was 59 (\pm 10.6) from the total of 65 patients. Files and records of these patients were studied retrospectively.

Results: When we examine the histopathology of non-small cell lung cancer patients diagnosed 25 (38.5%) in patients with adenocarcinoma in 33 patients (50.8%) squamous cell carcinoma was detected. In 7 patients (10.8%) subtype determination could not be made (NOS). When we examine the stages of the patients, 31 patients (47.7%) were stage 3, whereas 34 patients (52.3%) were found to be stage 3B. Median 16.3 months (95% CI, 1.2-137.5 months) follow-up period. 50 patients (76.9%) dead, 15 (23.1%) were alive. If we accept the death progression, we found progression in 55 patients of 65 patients. Median progression free survival of the patients (PFS) was 8.8 months (\pm 1.3) (at 95% confidence interval, 6.4-11.3 months), and median overall survival was 18 months (\pm 3.2) (at 95% confidence interval, 11.6-24.3 months).

Conclusion: The groups in the smoking patients, patients with and without comorbidity, and histology subtype, stage 3A with stage 3B, patients with and without operations, CRT complete and non completed patients, mass SUV max values > 15 and <15 in a statistically significant difference was not found ($p > 0.05$). Survival, between patients over 55 years and under 55 years old of age, treatment response between the groups, difference between over and under 26 (mg/dL) C-Reactive Protein, the survival were statistically significant ($p < 0.05^*$). Between males and females, Between SUVmax value of the tumor and overall survival, Between ECOG PS and overall survival, Between Cases smoking (pack-years) and overall survival, Between SUV max value of the regional lymph nodes and overall survival, there was no statistically significant relationship ($p > 0.05$). Between overall survival and progression free survival, Between overall survival and age, Between overall survival and C-Reactive Protein (mg/dL) we found a statistically significant relationship ($p < 0.05^*$). Stage III NSCLC cases affect survival prognostic factors may change over time, may differ between cancer treatment centers. Literature is consistent with the results of our study, the results of our work to develop and further studies are needed for the discovery of new prognostic factors.

Keywords: Lung cancer, overall survival, progression free survival

Number of Pages: 92+XIII

Supervisor: Assoc. Dr. Ozan BALAKAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Risk Faktörleri (Etyoloji).....	8
2.3.1. Sigara içimi ve Kanser	8
2.3.2. Pasif içicilik ve Diğer çevresel Faktörler	11
2.3.3. Mesleksel karsinogenler.....	11
2.3.4. Diğer Yatkınlaştırıcı Risk Faktörleri.....	13
2.4. Akciğer Kanserinde Belirtiler ve Bulgular	13
2.5. Akciğer Kanseri Tanısında Radyoloji ve Girişimsel yöntemler	14
2.6. Akciğer Kanseri ve Patoloji	17
2.6.1. Sınıflandırma.....	17
2.6.2. Yassı epitel hücreli Karsinom	19
2.6.3. Adenokarsinom	20
2.6.4. Büyük Hücreli Karsinom	22
2.7. Evreleme	22
2.8. Tedavi.....	25
2.8.1. Evre III KHDAK li Hastalarda Tedavi	25
2.8.1.1. Evre III A N2 Hastalık	25
2.8.1.2. Kemoradyoterapi.....	30
2.8.1.3. Evre III B Hastalık	36
2.8.1.4. Radyoterapi Prensipleri.....	38
2.8.1.5. Adjuvan Tedavi (Kemoterapi veya Kemoradyoterapi).....	39
2.8.1.6. Evre IV KHDAK'nde Tedavi	40
2.9. Prognostik Faktörler.....	40
2.9.1. Evre III KHDAK de Prognostik Faktörler	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Etik kurulu onayı.....	43
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri	43
3.3. İstatistik Yöntemi	43

4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	89
9. RESİMLER DİZİNİ.....	90
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	91
11. ÖZGEÇMİŞ.....	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
IARC	: Uluslararası Kanser Arastırmaları Ajansı
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VCSS	: Vena Cava Superior Sendromu
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Uygunsuz antidiüretik hormon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FDG-PET	: [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography
IASLC	: International Association For The Study of Lung Cancer
LDH	: Laktat dehidrogenaz
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
RRM1	: Regulatory subunit of ribonucleotide reductase 1
SUV	: Standardized Uptake Value
VAM	: Video associated mediastinoskopi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ERCC1	: Excision Repair Cross-Complementing
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
SWOG	: Southwest Oncology Group
KRT	: Kemoradyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
ASCO	: American Society for Clinical Oncology

CALGB	: Cancer and Leucemia Group B
KRAS	: Kirste-Rous sarkom virüsü viral onkojen homologu
YEK	: Yassı epitel hücreli karsinom
BAK	: Bronkoalveolar karsinom
ADK	: Adenokarsinom
BHK	: Büyük hücreli karsinom
CRP	: C Reaktif Protein
18-FDG	: 18 - Floro Deoksi Glukoz
UICC	: Uluslararası Kanser Karşıtı Birlik
SUV max	: Standartize uptake değeri
CKİ	: Charlson Komorbidite İndeksi
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
PS	: Performans Skoru
HLA	: Human leukocyte antigen
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
AUC	: Area under the pharmacokinetics
ACCP	: American College of Chest Physicians
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
DSMB	: Data Safety Monitoring Board
EML4-ALK	: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
AST	: Aspartat Transaminaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
TNM	: Evrelemesi T (primer tümörün lokalizasyonu), N (bölgesel lenf nodları) M (uzak metastaz)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TY	: Tam yanıt
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
GS	: Genel sağkalım
KY	: Kısmi yanıt
SH	: Stabil hastalık

FISH	: Fluorescence İnsitu hybridization
FDA	: Food and Drug Administration
PSS	: Progesyonsuz sağkalım süresi
IUAC	: International Union Against Cancer
Gy	: Gray

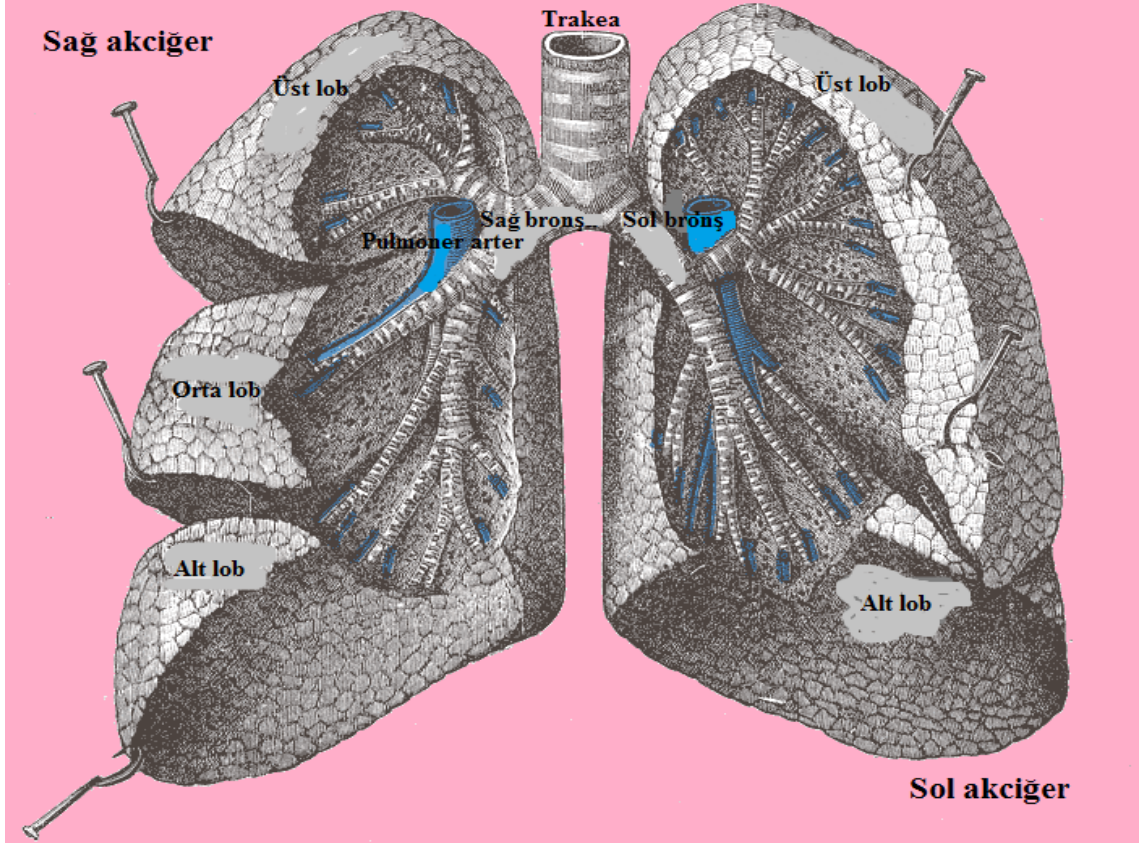
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, kanser nedenli ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir ve tüm dünyada ciddi bir toplum sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Akciğer kanseri insidansı gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımını ve çevresel etkenlere paralel olarak artmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda ilk tedavi seçeneği cerrahi olmakla beraber olguların çoğu tanı anında ileri evrededir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında, hastalığın yaygınlık derecesi, ECOG performans durumu, kilo kaybı, cinsiyet ve serum LDH düzeyi bilinen başlıca prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörlerin bilinmesi en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesine ve hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayrılmasına yardımcı olur. Akciğer kanserli vakalarda sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler zaman içerisinde değişebilir, kanser tedavi merkezleri arasında farklılık gösterebilir. Radyoterapi tekniklerinin ve yeni anti kanser ilaçlarının geliştirilmesi nedeniyle sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler değişiyor olabilir, bu nedenle olası böyle bir değişimin varlığını saptamaak amacıyla bu çalışma düzenlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

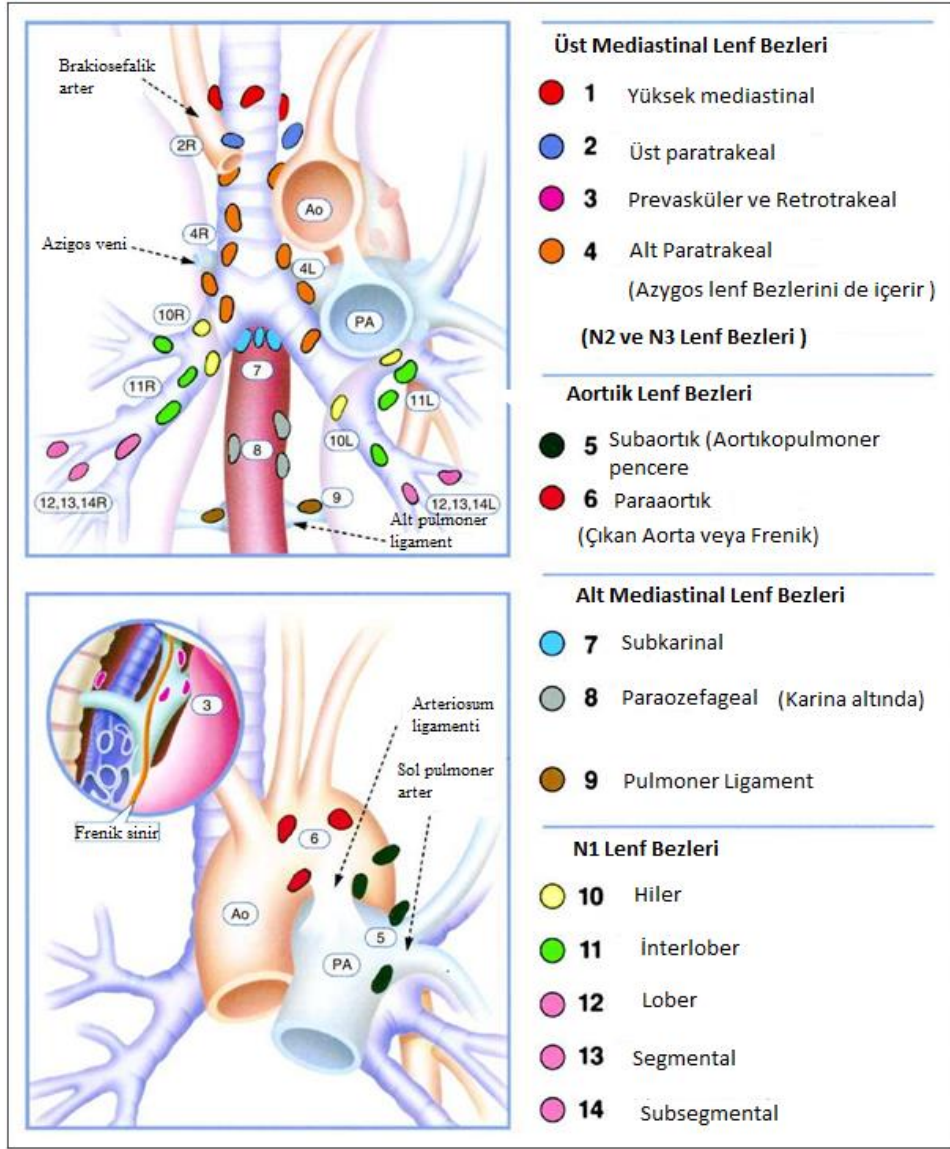
2.1. Anatomi

Alt solunum sistemi trakea ve akciğerlerden oluşmaktadır. Trakea, torasik kavitedeki ana hava yoludur ve uzunluğu 12 cm dir. Trakea anatomik olarak larenksin alt ucundan C6 vertebra seviyesinde başlayıp 5. torasik vertebra seviyesinde bifürkasyon yaparak sonlanmaktadır. Bu bifürkasyon bölgesine karina adı verilmektedir. Karina anatomik ve radyografik olarak torasik 4 ve 5. vertebra seviyesine denk gelmektedir. Trakea bifürkasyon bölgesinde sağ ve sol ana bronşlar olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ ana bronş sol ana bronşa göre daha kalın, daha kısa, daha diktir. Sol ana bronş ise daha ince, daha uzun ve daha yataydır. Ana bronşlar sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarına ve lobar bronşlarda daha küçük olan segmenter bronşlara bölünmeye devam ederler. Segmenter bronşlar mikroskobik yapılar olan bronşiolle, bronşiolle alveolar duktuslara ayrılırlar. Bu düzeyde alveolar duktusların beslenmesi pek çok kapiller damar tarafından yapılmaktadır. Alveolar-kapiller membrandan difüzyon yoluyla oksijen ve karbondioksit değişimi bu mikroskobik seviyede gerçekleşir. Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılmış üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşurken sol akciğer tek fissürle ayrılmış iki lobdan meydana gelmiştir. Sol üst lobun lingular bölümü sağ akciğerin orta lob kısmına uymaktadır. Akciğer hilusu kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerin akciğere girdiği ve çıktığı yerdir. Mediasten ise iki akciğer arasındaki boşluktur ve içerisinde kalp, timus, özofagus, ana damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır. Plevra, akciğerin dış yüzeyini ve diyafragmanın üst yüzeyini örten seröz bir zarıdır. İç ve dış olmak üzere iki yaprakçığa ayrılan plevranın bu iki yaprağı arasında plevra boşluğu olup içerisinde pleval sıvı vardır. Akciğerin solunum sırasında havalanarak büyüyüp küçülmesine yardımcı olur (1).



Şekil 1. Akciğer ve Anatomisi (2)

Akciğer kanserinde en önemli bölgesel yayılım yollarından biri lenfatik sistemdir. Akciğer lenfatikleri pek çok şekilde sınıflandırılır. TNM sistemine göre anatomik olarak intrapulmoner ve mediastinal olarak gruplandırılırlar. Mediastinal nodlar kendi içinde süperior ve inferior mediastinal lenf nodları olarak ikiye ayrılırken sayı ve yerleşime göre de ayrıca sınıflandırılır. Alt mediastinal nodlar; subkarinal, paraözofajeal (karinanın aşağısı) ve pulmoner ligaman olarak üç alt grup olarak adlandırılırken süperior mediastinal nodlar; üst mediastinal, üst paratrakeal, pretrakeal ve alt paratrakeal (azigos nodları dâhil) nodlar olmak üzere dört nod grubundan oluşur. Diğer majör lenf nodu grupları ise aortik; subaortik, aortikopulmoner pencere, paraaortik (asendan aortik ve frenik) hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental nodlardır (**Şekil 2**). Sağ üst loba ait lenfler trakeobronşial ve hiler lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venöz açıyla sağ süperior mediastene doğru ilerler. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ süperior mediastene (sol alt lob sol süperior mediastene de direne olabilir) direne olur (3).



Şekil 2. Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Lenf Nodu İstasyonları (4)

Solunum sisteminin kan dolaşımı kendi lenfatiklerine benzer. Çoğu damar benzer isimlere sahiptirler. Mesela trakeayı besleyen damarlar trakeal ven ve arterler olarak adlandırılırlar.

Tablo 1. Bölgesel lenf bezi sınıflaması (4)

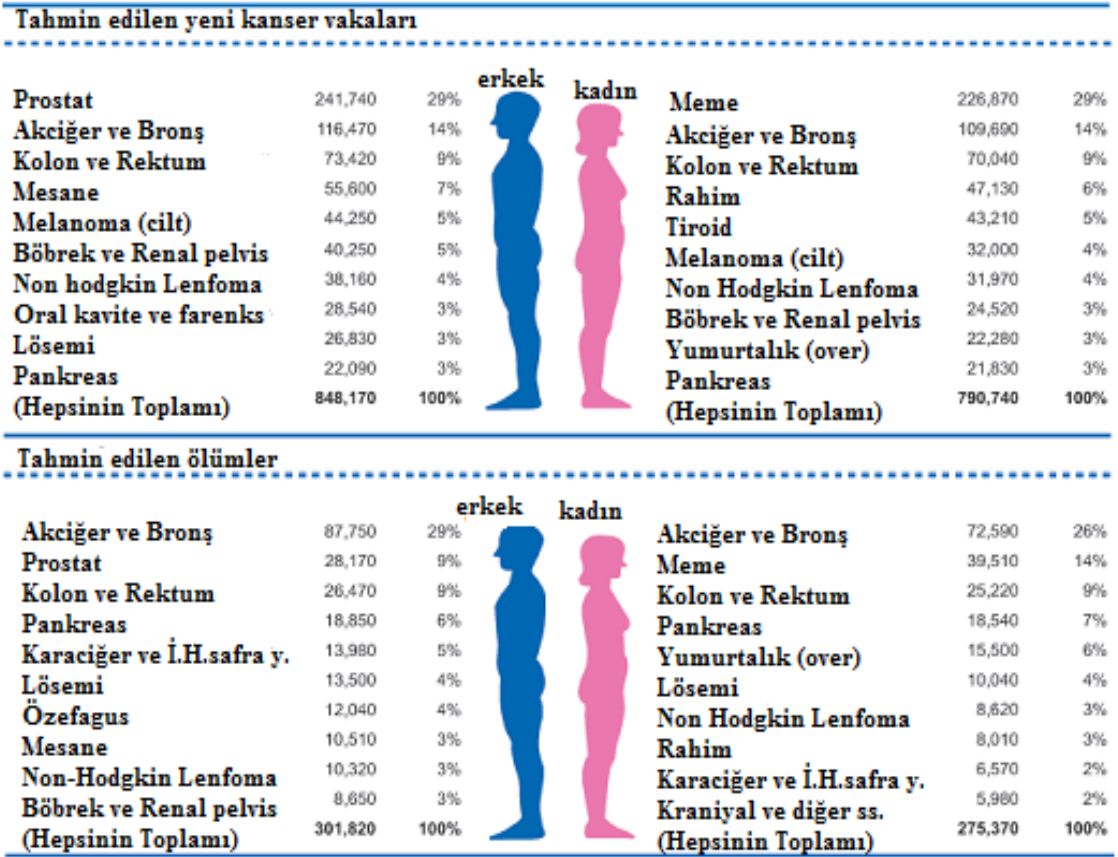
N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir
Üst Mediastinal Bezler
1. Yüksek mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri.
2. Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleri.
3. Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.
4. Alt paratrakeal: Sağda: Trakea orta hattının sağında: Aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediaslinal plevra içinde kalan lenf bezleri. Solda: Trakea orta hattının solunda: aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.
Aortik Lenf Bezleri
5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.
6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir: Üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasıdır.
Alt Mediastinal Lenf Bezleri
7. Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).
8. Paraözofajial: Özofagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.
9. Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.
N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)
10. Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan. Sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.
11. Interlober: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.
12. Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.
13. Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.
14. Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir.

2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artmıştır (5). Akciğer kanseri dünyada en sık tanımlanan major kanserlerdendir. Kuzey Amerika ve dünyada erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (6). Amerika Birleşik Devletlerinde 2012

yılında 1.638.910 yeni kanser vakası olmuş ve buna bağlı 577.190 ölüm meydana gelmiştir. Bu ölümlerin 158.340' ı (% 27.4) akciğer kanseri nedenli ölümlerdir. Akciğer kanserinin görülme sıklığı uzun yıllardır artış göstermektedir ancak son yıllarda özellikle gelişmiş batı ülkelerinde sigara içme oranlarındaki azalmaya paralel olarak akciğer kanseri sıklığında da azalma olmaya başlamıştır. 1950'li yıllarda akciğer kanseri erkeklerde kanserle ilişkili ölümlerin en sık sebebi olmuştur. 1980'li yıllarda ise kadınlarda da kanserle ilişkili ölümlerin başlıca sebebi haline gelmiştir. Erkekler arasında akciğer kanserine bağlı ölümlerde sigara içiciliğindeki azalmaya bağlı olarak gerileme olmuştur (7). Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 95'lik kısmı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) dir. Kalan %5'lik kısmını ise sarkomlar, karsinoid tümörler gibi diğer nadir görülen alt gruplar oluşturur. Bu patolojik sınıflamanın yapılması evreleme, tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir (8).

Akciğer kanseri insidans oranları erkeklerde kadınlarda da 1990 lardan sonra düşmeye başlamıştır. 1990 lardan sonra Akciğer kanseri ölüm oranlarındaki azalma son 50 yılda tütün kullanımındaki azalmaya bağlanmıştır. Erkeklerde ve Kadınlarda akciğer kanseri insidansındaki farklılığın nedeni, sigara içimindeki özgeçmişlerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Kadınlardaki sigara içiminin prevalansının en yüksek seviyesi , erkeklerdeki sigara kullanımına göre 20 yıl geriden gelmektedir. 1990/1991 ile 2008 yılları arasında kanser ölüm oranları erkeklerde % 22.9, kadınlarda % 15.3 oranında azalmıştır. Ölüm oranları Akciğer ve Bronş, kolorektal, meme ve prostat kanserinde azalmaya devam etmektedir. Bu kanserler içinde Akciğer kanseri erkeklerde toplam düşüşün % 40'ını oluştururken, meme kanseri % 34 oranında kadınlardaki toplam düşüşü oluşturmaktadır (7).



Şekil 3. Amerika birleşik devletlerinde 2012 yılında on kanser tipine göre tahmin edilen cinsiyete göre yeni kanser vakaları ve ölümleri (7)

Her ne kadar son yıllarda kadınların sigara içme prevalansları stabil olarak değerlendirilse bile 1950'lerden bu yana akciğer kanseri kadın ölüm oranlarında % 600 lük artış olmuş ve artık tam gelişmiş bir salgın olarak değerlendirilmektedir. Kadınlarda 1930 ile 2000 yılları arasında daha önce 7. sırada olan akciğer kanseri ölüm oranı ABD'li kadınlarda birinci sıraya çıkmıştır ve 1987 yılında kadınlarda meme kanseri ölüm oranını geçmiştir. 2012 yılında bütün kadın kanser ölümlerinin %26'sını oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar kadınların tütün kansorejenine erkeklerden daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Kadınlar erkeklere göre Adenokarsinom (ADK) geliştirmeye daha meyillidir. Hiç sigara içmeyen kadınlar, hiç sigara içmeyen erkeklere göre akciğer kanseri gelişmesine daha yatkındır. Bu fenomen östrojen sinyalizasyonun rol oynadığını düşündürmektedir. ADK'nın bir alt tipi olan ve lepidik büyüyen tümör olarakta bilinen bronkoalveolar karsinom (BAK) kadınlarda ve sigara içmemiş bireylerde daha fazla görülmektedir (9). Ülkemizde, 2001 yılında yayınlanan topluluğa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasına göre, yaşa göre standartlaştırılmış insidans 61.6/100.000'dir (10). Akciğer kanserinin görülme oranı yaşla artar, En sık 50-70

yaşlarında görülür (11). Akciğer kanserinin erken evrelerde beş yıllık sağkalımı %60-70 iken, ileri evre olgularda bu oran %5'in altına düşmektedir. Tüm alttipler ve evreler göz önüne alındığında, tedavi ile beş yıllık sağkalım oranı %14'tür (12). Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı artıkça, görülme yaşı daha da aşağılara inmektedir. Türk Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu'nun çalışmasında olguların %86,7'si ileri evrede yer almaktadır. Başvuru sırasında akciğer kanserli olguların %80'i inoperabl olup, sadece %20 olgu da cerrahi tedaviye adaydır (13).

2.3. Risk Faktörleri (Etyoloji)

2.3.1. Sigara içimi ve Kanser

Akciğer kanseri gelişiminde, sigara en önemli risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl erkeklerde akciğer kanseri ölümlerinin % 90 ile kadınlarda akciğer kanseri ölümlerinin % 75-80'i sigara içimine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Sigara içen kişiler arasında, akciğer kanser gelişim riski %17,2 ve kadınlarda %11,6'dır (14). 1957-1960 yılları arasında Lahey Kliniği'nden bildirilen serilerde erkek-kadın oranı 6.8:1 iken, şimdi bu oran 1.5:1'dir (15). Vücut yüzeyine göre içilen sigara miktarları kıyaslandığında, kadınların erkeklere göre akciğer kanserine yakalanma olasılığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (16,17). Sigaranın akciğer kanseri oluşum döngüsünde iki yolu vardır. İlk olarak, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve sigaranın içindeki diğer kanserojen bileşikler hücre siklusunun düzenlenmesi ve karsinogeneizde kritik rol alan p53 geninde mutasyonlara neden olmaktadır. İkinci olarak hücre siklusunda G den T ye transversiyonlara neden olmaktadır. İkincil olarak da sigara içimiyle oluşan N nitrozo ürünleri kanser oluşumunda suçlanmaktadır (18).

Son yirmi otuz yıla bakıldığında, Kadın ve erkekte ADK insidansı YEK'e göre daha fazla artış göstermiştir. Aynı zamanda filtreli sigaralar bu dönem içinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu sigaralarda bulunan yüksek konsantrasyonlarda nitrozamin ADKun diğer patolojik doku tiplerine göre fazla olmasının nedenidir. Yine filtreli sigaralarda katran maddesinin azaltılması ve nitrozamin maddesinin artması bu ADK baskınlığının artmasının nedenidir (19). Yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki medium, düşük ve çok düşük katran oranları ile sigara içen insanlar arasında akciğer kanseri rikinde bir farklılık görülmemiştir (20).

Sigara dünya çapında ölümün ikinci en sık nedenidir. Her on erişkinin birinin ölümünden sorumludur, ortalama olarak her yıl beş milyon insanın ölümünden sorumlu tutulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, tütün kullanımı bu şekilde devam ederse 2025 yılında on milyon kişinin ölümüne neden olması beklenmekte ve bu ölümlerin %30'unun akciğer kanserinden olacağı beklenmektedir (21). Sigara akciğer kanseri gelişimindeki en önemli faktördür. Sigara ve akciğer kanseri arasında açık bir doz cevap ilişkisi mevcut olup bu içilen sigara sayısı, içme süresi, başlama yaşı, inhalasyon derecesi ve sigaradaki nikotin miktarı ile artan ve sigarayı bırakma ile azalan bir doz cevap ilişkisidir (22). Sonuçta, sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 24-36 kat artmıştır (5,23). Pasif sigara içiminde akciğer kanseri gelişme riski yaklaşık % 3.5'tir (23). Sigara içen kişilerle birlikte yaşayan kişilerde gelişen akciğer kanserlerinin 1/3'ünün pasif sigara içiciliğine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (24).

Pechacek and Graham Warrenin söylemine göre sigara içimiyle 7000 den fazla bileşimin oluştuğunu, bunların 60 tanesinin karsinojen olduğu bilinmektedir. Tat oluşturmak ve nikotin emilimini artırmak için tütüne 600 bileşim eklenmektedir. Sigara içimi sırasında bu kimyasal karışımın solunması sonrasında doku hasarı artmakta ve hücresel çevrede hasar ve değişimler olmakta, bu değişim hücre çoğalmasını kolaylaştırarak kanser hücrelerine transformasyonunu kolaylaştırmaktadır (25). Fadlo Khuri, sigaranın hangi yollarla kanser oluşturduğunu, DNA da kilitlenme meydana getirerek kritik genlerde mutasyonlara yol açtığını göstermiştir. Aynı zamanda Khuri, sigara içiminde bazı oluşan bileşimlerin tümör süpresör genlerini etkisizleştirebildiğini vurgulamıştır. Khuri, Ömür boyu Sigara içimi ile kritik tümör süpresör genlerini etkisizleştiren genetik değişimler arasında çok güçlü bir korelasyon olduğunu vurgulamıştır. Warren ve arkadaşlarının yaptıkları çeşitli çalışmalar ile nikotinin kanser çoğalmasını artırdığını, anjiogenez, migrasyon, invazyonu artırdığını ve kemoterapi ile radyoterapinin etkinliğinin azaldığı kaydedildi. Tütünün içinde bulunan çeşitli ürünler tarafından Nikotin ve sistemik nikotinic asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonu, mutant hücrelerin ölümünü engelleyen hücre yaşam siklusunu tetiklemektedir (25). Khuri nin tabirine göre tütün ilişkili karsinogenez öyle bir saha ki birçok tümörün geliştiği alan ve eğer bir tanesini tedavi etseniz bile diğer oluşabilecek tümörler, ilk tedavi edilen tümörün yerini almaya çalışmakta, gün yüzüne çıkmaya çalışmaktadır. Sigara içmeye devam etmek, ikinci primer tümörlerin ortaya çıkış olasılığını artırır. Bazı genlerin

overekspresyonu nedeniyle bazı tümörlerin ortaya çıkması kısmen muhtemel olmaktadır, bunlardan bir tanesi Siklooksijenaz-2 dir. Siklooksijenaz-2, direkt tümöre neden olmamakta fakat başka tümöre neden olabilecek genlerin regülasyonunu yapmaktadır (25). Kanserde sigaranın etkisi büyüktür. Sigara tüm kanser ölümlerinin en az yüzde 30 na neden olmakta ve akciğer kanseri ölümlerinin yüzde 80 ne neden olmaktadır. Sigara, Akciğer kanserinde birincil risk faktörüdür. Kanser, kadınlarda ve erkeklerde ölümün önde gelen nedenidir. Bununla birlikte, sigara baş ve boyun kanseri, lösemi ve yemek borusu, mesane, pankreas, böbrek, karaciğer, mide, kolorektal, serviks, uterus ve yumurtalık kanserleri de dahil olmak üzere hemen hemen bütün kanserlerin riskini arttırmaktadır (25). Sigara aynı zamanda kanser sağkalımlarını da azaltmaktadır. Warren ve ark. çalışma sonuçlarına göre, sigara ile çok güçlü bağlantıları olan akciğer, özofagus, ya da baş ve boyun kanserleri ile meme kanseri, prostat kanseri gibi sigara ile bağlantıları daha zayıf olan kanserlerde bile sigara içmiş olan ve hala sigara içmeye devam eden hastaların sağkalım analizleri kötüdür (25). Warren ve ark. yaptıkları yüzden fazla çalışmada, sigara içen ve hala sigara içmekte olan kanser hastalarında düşük tedavi cevaplarına, artmış kanser nükslerine, artmış kanser tedavisi komplikasyonlarına, yara iyileşmesi ile ilgili problemlere, enfeksiyonlara, kardiyovasküler komplikasyonlara ve ikincil malignensilerin gelişimine daha yatkın olduklarını göstermişlerdir. Warren ve ark. kanser hastalarında, Sigara içiminin ikincil malignite gelişimi açısından çok yüksek riski taşıdığını savunmuşlardır (25). Kaufman ve arkadaşları, Lorigan ve diğerleri, Travis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Radyoterapi ve veya Kemoterapi ile tedavi edilmiş meme kanseri veya hodgkin lenfoma tanılı hastalarda sigara içmenin, Akciğer kanseri gelişme riskini artırdığına dair sonuçlar elde ettiler (25). Boorjian ve ark. yaptığı çalışmada, sigara içmenin Radyoterapi tedavisi görmüş hastalarda Mesane kanseri riskini artırdığını göstermiştir. Tütün ile Kanser tedavisi birlikte güçlü bir sinerjistik etki yaparak tümörojenik aktiviteyi artırır ve ikinci bir malignitenin ortaya çıkma riski artmaktadır (25). Warren ve ark. kanser tedavisi boyunca tütün ürünlerine maruz kalmanın, verilen kanser tedavilerinin yanıtlarının değişiminde birincil etken olduğunu savundu. Kanser hastalarına zorunlu sigara bırakma çabaları yapılmalıdır. Sigarayı bırakmanın etkilerini anlamak için sigarayı bırakan hastaların tedavi yanıtları düzenli takip edilmelidir. Warrenin görüşüne göre, Kanser tedavisinde en çok faydayı elde etmek için en kısa sürede tütün kullanmayı durdurmak kritik önem taşımaktadır. Warren ve ark. elde ettikleri bilgilere göre, geçmiş zaman içinde sigara kullanımını azaltan yada sigara içmeyi bırakan hastaların genel

sağkalımın arttığını Akciğer kanserinde gördüler. Buna göre tütünün genel sağ kalım üzerine olan bazı etkileri geri dönüşümlü olabilir (25). Pechacek sigara dumanını teneffüs etmenin sağlığa zararlı olduğunu anlattı. Warren ise hem sigara içmenin hem de pasif içiciliğin akciğer kanseri riskini artırdığını işaret etti. Hackshaw ve arkadaşları yaklaşık 37 tane sigara içen insanların eşleri üzerinde yaptığı çalışmalarda gösterdi. gösterdi. Flanders ve ark. yaptıkları çalışmada, sigaraya maruz kalma süresinin, maruziyet düzeyinden kanser riski açısından daha önemli olduğunu gösterdi. Sigara içerek geçen her yıl kanser olma riski, içtiğiniz sigara adetine göre kıyaslandığında kanser olma riski daha fazla artmaktadır (25).

2.3.2. Pasif içicilik ve Diğer çevresel Faktörler

Çevresel tütün dumanı maruziyeti akciğer kanserinin bir sebebidir. Sigara içmeyen, sigara dumanına maruz kalan kişilerde tütün ile ilişkili kanserojen ürünler kanda ve idrarda saptanmaktadır. Sigara içmeyen, sigara dumanına maruz kalan kişilerde , akciğer kanseri riski sigara içenlere göre %24 daha fazla gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm akciğer kanserlerinin %5 mesleki kanserojen maruziyetinden kaynaklanmaktadır. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer çevresel ajanlar radon, silika, krom, kadmiyum, nikel, arsenik ve berilyumdur (25).

2.3.3. Mesleksel karsinojenler

Arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar klorometil eter ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika ve formaldehit akciğer kanseri gelişme riskini arttırmaktadır (23, 6, 26).

Beslenme: A vitamini ve beta-karotenden fakir diyet akciğer kanseri gelişme riskini artırır. E vitamini ve selenyum ise kanser gelişme riskini azaltmaktadır (6,23,).

Geçirilmiş akciğer hastalığı: Akciğerde skar gelişimine neden olabilen tüberküloz, pnömoni, apse, bronşiektazi gibi hastalıklar akciğer kanseri gelişme riski attırırlar.

Genetik: Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında risk artmıştır (6,23).

Tümör süpresyon genleri olan p 53 ve retinoblastom geni mutasyonu görülenlerde akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (27). Ayrıca c-myc amplifikasyonu ,k-ras nokta mutasyonu, c-erb B2 transkripsiyonunun değişikliği, kromozom 3p, 5q, 9p,

11p ve 17p delesyonları, EGFR (epidermal growth factor reseptor) mutasyonları da genetik yatkınlık sağlamaktadır (30). Akciğer kanser tedavisine güncel araştırmalar moleküler tedavilere odaklanmış durumdadır. Akciğer kanserlerinde, tümörler çıkarabilen farklı somatik mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyonlara karşı antikanser ajanlar oluşturuldu. Bu mutasyonlar moleküler hedef gibi davranmakta ve tedavi yanıtına karşı biyolojik belirteç olarak kullanılabilmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homolog (KRAS) ve anaplastik lenfom kinazı (ALK) mutasyonları özellikle akciğer ADK tedavisinin bir parçasıdır. EGFR, epitelyal tümörlerde gösterilmiş olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. Bazı tümörlerde, hücre çoğalması ve tümör büyümesi yollarında EGFR sinyal aktivasyonu artmaktadır. EGFR mutasyonu daha çok ADKlarda gözükmektedir (%30 adeno-%2 diğer doku tipleri). EGFR mutasyonu sigara içmeyenlerde daha çok gözükmektedir (sigara içenler %7- sigara içmeyenler %45). EGFR mutasyonu olan Akciğer kanseri kadınlarda ve coğrafi konumlarından dolayı Doğu Asya toplumunda daha çok gözükmektedir. Küçük hücre dışı Akciğer kanserinde, EGFR gen kolundaki Tirozin Kinaz reseptöründeki somatik mutasyonlar, EGFR inhibitörü olan Gefitinib ve Erlotinib ile elde edilen klinik cevaplarla ilişkilendirilmiştir. Iressa bütün Asya çalışmasında, Asya da sigara içmeyen ADKlu hastalar, Birinci basamak gefitinib tedavisi aldı ve EGFR inhibisyonunun terapötik potansiyeli bu çalışmada analiz edildi. KRAS mutasyonları da akciğer ADKunda diğer küçük hücre dışı kanserlere göre daha fazla gözükmektedir. KRAS mutasyonları cinsiyet farklılığı göstermemekte, Asyalılardan çok Beyaz ırkda daha fazla gözükmekte ve sigara içenlerde daha fazla gözükmektedir. KRAS mutasyonu olan Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda hem adjuvan kemoterapi ve anti EGFR ilaçlar için klinik fayda açısından negatif bir faktördür. ALK mutasyonu yine ADKla ilişkili olmakla birlikte, daha genç yaşda küçük hücre dışı akciğer kanserine yakalanmakta, bütün maruziyetinde ya çok az veya hiç maruz kalmamakta ve yine ADKda olmaktadır. Crizotinib, ALK ve Met tyrosine kinaz mutasyonu olan hastalarda kullanılan selektif bir inhibitördür ve ALK mutasyonu olan birçok kanserli hastada etkisi gösterilmiştir. EGFR ve ALK mutasyonları tipik olarak yassı epitel hücreli kanserde görülmemektedir. ADK için üretilen bu akıllı moleküller böylece yassı epitel hücreli karsinom (YEK) tedavisinde tümüyle etkisiz kalmaktadır. YEK akıllı moleküler terapi açısından geleceğine bakıldığında, yapılan genetik profil çalışmalarında onbir tane mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların bir kısmı TP53 ve İnsan lökosit antijen A (HLA-A) ile ilişkili olup yassı epitel hücreli

hücreli kanserin akıllı molekül tedavisi için gelecekte yapılacak genotipik araştırmalara ihtiyaç vardır (9).

Radon: Amerika birleşik devletleri evre koruma ajansı tarafından Radon, sigaradan sonra ikinci neden olarak akciğer kanseri nedeni olarak belirtildi. Toprakdaki patlamalar sonucu oluşan Radon gazının akciğere diffüzyonu ile alfa partiküllerinin emisyonu ile akciğerde karsinojenik etki yapmaktadır, Bu nedenle yer altı madencilerinde Akciğer kanseri riski artmaktadır. Bununla birlikte aynı zamanda sigara da içildiğinde sinerjistik etki göstermektedir (9).

2.3.4. Diğer Yatkınlaştırıcı Risk Faktörleri

Akciğer kanseri riski, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan kişilerde de yüksektir ve aynı zamanda genel popülasyona göre de HIV ile enfekte olan kişilerde akciğer kanseri daha yüksek oranda görölmektedir. Akciğer kanseri HIV ile enfekte olan kişilerde en sık görölen kanser türüdür (9). Yapılan çalışmalarda, sigara içmekte olan meme kanseri tanısı almış ve radyoterapi görmüş olan hastalarda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Sigara içimi ile birlikte Radyasyon maruziyeti akciğer kanserine olan yatknılığı artırmaktadır (9).

2.4. Akciğer Kanserinde Belirtiler ve Bulgular

Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular dört grupta toplanmaktadır (29, 30).

1. Primer tümör ile ilişkili yakınma ve bulgular: Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi

2. İntratorasik yayılma bağlı yakınma ve bulgular: Sinir tutulumu sonucu ses kısıklılığı, diyafragma paralizi, Horner sendromu, kolda güçsüzlük, göğüs duvarı ve plevra tutulumu sonucu göğüs ağrısı, plörezi ve buna bağlı nefes darlığı, vasküler yapıların tutulumu sonucu vena kava superior sendromu, kalp tamponadı ve özefagus tutulumu sonucu disfaji gibi yakınmalar ve bulgular meydana gelebilir (29).

3. Toraks dışı metastazlara bağlı yakınma ve bulgular: Uzak metastazların en sık olduğu bölgeler kemikler, karaciğer, beyin, böbreküstü bezleri, deri ve lenf bezleridir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündüren bulgulardır. Böbreküstü metastazı düşündürecek spesifik bir yakınma veya bulgu yoktur. Serum transaminaz düzeylerinde yükseklik durumunda

karaciğer metastazı düşünülmelidir. Baş ağrısı, bulantı-kusma, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, denge kusuru, konfüzyon beyin metastazlı hastalarda saptanan yakınmalardır. Kilo kaybı ve anemi gibi bulgular uzak organ metastazı düşündürcek diğer bulgulardır (29, 30).

4. Paraneoplastik sendromlar: Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar; endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, Cushing sendromu vb.), nörolojik (Lambert-Eaton sendromu, ensefalomyelit, nöropati), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili), iskelet (hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, sistemik lupus eritamatozis (SLE), polimiyozit), cilt (Sweet sendromu, Bazex sendromu, hipertrikoz, eritrodermi), koagülopati (dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), tromboflebit), diğer (ateş, kaşeksi) olarak gruplandırılabilir (30). Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen 3 yakınma sırasıyla öksürük (%75), kilo kaybı (%68) ve nefes darlığıdır (%60) (29,30).

2.5. Akciğer Kanseri Tanısında Radyoloji ve Girişimsel yöntemler

PA ve lateral akciğer grafileri: Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelettazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir (31)

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok rehber tarafından önerilen yöntemdir. Toraks BT'' de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özofagusu veya karınayı tutup/tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Yine BT'de göğüs duvarı tutulumu T2 ile T3 arasında kesin ayırım yapılamayabilir (31). Toraks BT' de kısa eksen çapı 1.0 cm'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır, ayrıca tersine büyümüş bir mediastinal lenf nodu %30 oranında malign değildir (32,33). Karaciğer ve adrenal bezlere metastaz sık olduğundan Toraks BT çekilirken tetkike üst abdominal BT de dahil edilmelidir. Düşük doz BT, kalsifiye olmayan pulmoner nodülleri saptamada kullanılabilir ve erken evre akciğer kanseri algılama olasılığı artar ve potansiyel olarak daha kür sağlayacak bir evrede akciğer kanseri yakalanabilir (34). Düşük doz spiral BT, akciğer kanseri taraması için umut vermektedir. Akciğer lezyonlarının tespiti için tekniğin etkinliği araştırma konusudur. Tekniğin rutin kullanılması için, BT tanı

kriterlerinin netleştirilmesi, bir teşhis destek sistemi geliştirilmesi, kesin tanı için yöntemlerin kurulması ve etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir (35).

Manyetik rezonans görüntüleme(MR): Pancoast tümörü, mediastinal yağ dokusu ve vasküler yapılara invazyon, hiler vasküler yapılarla lenfadenomegali ayrımında MR, BT'ye göre biraz daha üstündür (36).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. PET taramasında en sık florodeoksi glukoz (FDG) kullanılmaktadır. KHDAK'lerinde PET , Fokal pulmoner lezyonlar da benign/malign ayrımında, Mediastinal lenf nodlarında benign/malign ayrımında, Uzak metastazların belirlenmesinde, Nükslerin belirlenmesinde, Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, Prognostik bilgi sağlanmasında kullanılmaktadır. Bir tümörün metabolik aktivitesi, florodeoksiglukozun tümör dokusu tarafından alımı, standart alım değeri (SUV) kullanılarak ölçülebilir. Yassı epitel hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glukoz kullanırlar. Bronkioloalveoler kanserler, karsinoidler ve müsinöz kanserler düşük glukoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir (37). En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, koksidiomikoz, aspergillus gibi granulomatöz infeksiyonlar ve sarkoidoz gibi nonenfeksiyöz granulomatöz hastalıklardır. F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir (38). Pozitron emisyon tomografisi (PET), tek başına veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte, tümör tutulum bölgelerini belirlemek için ilk evrelemede yararlıdır. Entegre PET-BT nin yalnızca PET taramaya oranla evrelemede daha faydalı olduğu gösterilmiştir (39). Hiler lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'in BT'den üstün olduğu ortaya konmuştur. BT ve FDG-PET'in birlikte kullanılması durumunda lenf nodlarının evrelemesinde en yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmaktadır. KHDAK'lerinde özellikle adrenal ve kemik metastazların ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. FDG-PET ile yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünde kemik metastazı tespit edilmiştir ve bunların %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (40).

Balgam Sitolojisi: Akciğer kanseri tanısında kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir. Tanı için en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Yöntemin sensitivitesi % 42- 97, spesifitesi % 66–100 olarak bildirilmektedir. Ortalama sensitivite değeri, santral lezyonlarda % 71, periferik lezyonlarda % 49 olarak rapor edilmiştir. Tanı oranı tek örnek için % 68, iki örnek için % 78 ve üç örnek için % 85 olarak ölçülmüştür (41).

Bronkoskopi: Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Santral tümörlerin tanısında yüksek tanı değerine sahiptir. Bu tümörlerin tanısında kullanılan tanısal işlemler bronşiyal yıkama, fırçalama, bronkoskopik biyopsi ve bronkoskopik iğne aspirasyonudur. Santral tümörlerin tanısında bronkoskopik tanısal işlemlerin sensitivitesinin değerlendirildiği bir meta analizde sensitivite değeri endobronşiyal biyopsi için % 74, fırçalama için % 59 ve bronşiyal yıkama için % 48 olarak ölçülmüştür. Bronkoskopik iğne aspirasyonu için % 23 ile % 90 arasında değişen sensitivite değeri bildirilmiştir (41). Bir başka çalışmada ise sensitivite değeri bronkoskopik biyopsi için % 82,7, fırçalama için % 68,4, endobronşiyal iğne aspirasyonu için % 68,6 ve bronşiyal yıkama için % 31,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tanısal işlemler kombine edildiğinde bronkoskopinin tanı değeri % 89,8 olarak bulunmuştur (42). Periferik lezyonların tanısında kullanılan yöntemler transbronşiyal biyopsi, fırçalama, bronkoalveolar lavaj veya bronşiyal yıkama ve transbronşiyal iğne aspirasyonu olup bu işlemler için bildirilen ortalama sensitivite değeri sırasıyla % 46, % 52, % 43 ve % 67'dir. Bu yöntemler birlikte uygulandığında sensitivite değeri % 69 olarak ölçülmüştür (41).

Otofloresan Bronkoskopi: Otofloresan bronkoskopinin, beyaz ışık bronkoskopi kullanarak yakalanmaları güç olan ciddi displazi ve karsinoma in-situ gibi preinvazif lezyonları saptamada daha hassas bir yöntem olduğu gösterilmiştir (43). Tedavi edilmiş preinvaziv akciğer kanserli (Evre 0) hastaların 5 yıllık yaşam süresi %90'dan fazladır (43).

Transtorasik İğne Aspirasyonu ve Kesici Biyopsi: Çeşitli radyolojik yöntemlerin rehberliğinde uygulanan bu yöntemler, özellikle periferik lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu iki yöntemin tanı değerinin kıyaslandığı çalışmalarda benzer sensitivite değerleri rapor edilmiştir (40). Yapılan bir çalışmada (44), ince iğne aspirasyonunun malign lezyonlardaki tanı değerini % 88 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada yanlış pozitif tanı oranı % 0 olarak ölçülmüştür.

Plevral sıvı aspirasyonu/plevral biyopsi: Plevral efüzyon, akciğer kanserli olguların yaklaşık % 50'sine eşlik eden bir bulgudur. Torasentez ve plevra biyopsisi, plevral efüzyonların tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Torasentez ve plevra biyopsisi için bildirilen tanı değerleri sırasıyla % 50–60 ve % 46 olarak bildirilmektedir (45). Adenokanserlerde sitolojik tanı diğer tip tümörlere göre daha yüksektir. Birlikte uygulandığında tanı oranı artar.

Video eşliğinde torakoskopi (VATS): Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortiko-pulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (44).

Mediastinoskopi ve Anterior Mediastinotomi: Mediastinoskopi trakea, karina, v.cava superior komşuluğundaki lezyonların tanısı , üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, anterior subkarinal, supraaortik, lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (46).

Lenf bezi biyopsisi: Supraklavikuler bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Pozitif ise inoperabilite kriteridir (45).

Torakotomi: Tanı ve rezeksiyon amacıyla yapılabilir.

2.6. Akciğer Kanseri ve Patoloji

2.6.1. Sınıflandırma

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Aşağıda malign tümörlerin sınıflaması verilmiştir (8) (**Tablo 2**). Küçük hücreli dışı karsinom olarak ışık mikroskobu ile belirlenen tümör hücrelerinin baskın morfolojisine göre üç ana kategoriye ayrılır. Tümör hücrelerinin morfolojisi ya da gen profili kullanarak bu şekilde farklı histolojik alt grupları ayırt etmek mümkün olsa da, tedavi henüz tümör evrelemesi, yaş ve performans durumu esas alınarak belirlenir ve tümör histolojisinden bağımsızdır.

Amerika birleşik devletlerinde, 2004 ile 2009 yılları arasında akciğer kanseri doku tipleri arasında insidans oranları incelendiğinde , bütün oranlarda azalma saptanmış fakat elli yaş ve üstü kadınlarda bu oranın stabil olduğu görülmüştür.

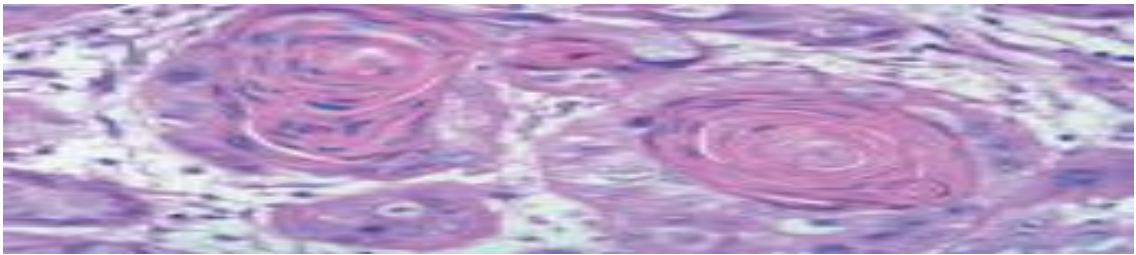
Histolojik alt tipler incelendiğinde ADK ve yassı epitel hücreli karsinom en sık görülen iki doku tipidir. ADK, erkek ve kadınlarda ayrı ayrı artmaya devam ederken, yassı epitel hücreli hücreli karsinomda sadece kadınlarda görülme oranı artmaya devam etmiştir. Beyaz kadınların bütün histolojik alt tiplerde oran olarak siyah kadınları geçtiği görüldü. Küçük hücreli akciğer karsinomu hariç histolojik oranlarda, Siyah erkeklerin beyaz erkekleri geçtiği görüldü. İspanyol kökenlilerde görülen histolojik alt tip insidans oranları, siyah ve beyaz larda görülen insidans oranlarının hemen hemen yarısına yakın oranlarda saptandı. ADKdaki insidans artışının artmaya devam etmesi, kadınlarda yassı epitel hücreli karsinom insidans artışının artmaya devam etmesi ve yaş, etnik yapı, ırk, bölge arasındaki farklılıklarda rol alan eklenen yada sinerjik etki gösteren faktörlerin daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır. Sigaranın akciğer kanseri histolojisinde gözlenen farklılıklarda katkısı olabilir (47).

Tablo 2. Akciğer tümörlerinin 2004WHO/IASCL patolojik sınıflaması (8)

<p><u>Yassı epitel hücreli karsinom (YEK)</u> Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid</p>	<p><u>Küçük hücreli karsinom</u> Kombine küçük hücreli karsinom</p>
<p><u>Büyük hücreli karsinom</u> Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom</p>	<p><u>Adenokarsinom</u> Asiner Papiller Bronkioloalveoler karsinom Non-müsinöz (Clara hücreli/ tip II pnömosit) Müsinöz (Goblet hücreli) Mikst müsinöz-non müsinöz veya belirlenemeyen Müsin içeren solid ADK Mikst subtipler içeren ADK <u>Tipleri:</u> İyi diferansiye fütal ADK Müsinöz (kolloid) ADK Müsinöz kistADK Taşlı yüzük hücreli karsinom Berrak hücreli ADK</p>
<p><u>Adenoskuamöz karsinom</u> Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar İğsi hücreli ve/veya dev hücreli karsinomlar Pleomorfik karsinom İğsi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom</p>	<p><u>Karsinoid tümör</u> Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükruk bezi tipinde karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom</p>
<p><u>Pulmoner blastom</u></p>	<p><u>Diğerleri</u> Sınıflandırılmayan karsinomlar.</p>

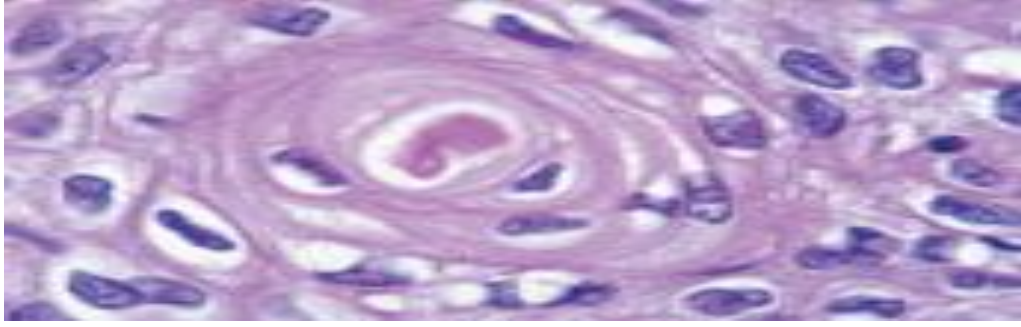
2.6.2. Yassı epitel hücreli Karsinom

Yassı epitel hücreli hücreli karsinom, bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür (48). Akciğer tümörlerinin yaklaşık % 30 yassı epitel hücreli hücreli karsinom (YEK) dur. YEK' da hücreler büyük, basık ve tabakalı, çekirdek oranı yüksek, tek sitoplazmalı hücrelerdir (49). Çoğu YEK ana, lobar, segmental veya subsegmental bronşlar merkezi içinde ortaya çıkan, ancak biraz daha periferik oluşan tümörlerdir. Tümör kitlesi genellikle hava yolu lümenine yatan duvar içine doğru uzanır. Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, intersellüler köprüler ve çok katlı hücresel yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücresel farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla hasarlı bir epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde, tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye YEK' ların yaklaşık % 50'inde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Yassı epitel hücreli karsinomların en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8).



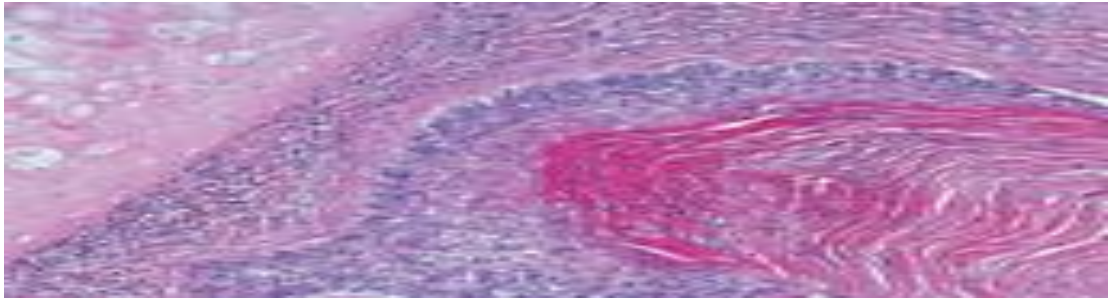
Resim 1. YEK Histopatolojik preparat I (8)

Fibröz stromanı invazyonu. Yassı epitel hücreli hücre farklılaşması, keratin inci ve tanınmış keratinizasyon ile belirgin Hiperkromatik çekirdekleri ile sitolojik atipi mevcut (8)



Resim 2. YEK Histopatolojik preparat II (8)

Sitolojik malign hücrelerin yassı epitel hücreli farklılaşması, yassı epitel hücreli inci ve farklı hücreler arası köprüler (8)



Resim 3. YEK Histopatolojik preparat III (8)

Keratin tabakaları tarafından yansıtılan yassı epitel hücreli farklılaşma (8)

2.6.3. Adenokarsinom

KHDAK'nin % 30-50'sini oluşturur. Bu tümör tipi en çok sigara içmeyen kadınlarda yaygındır. Daha sık plevral efüzyon ve uzak metastaz ile ilişkilidir. ADK subgruplara ayrılır; papiller, bronkoalveoler (BAK), müsin içeren solid, karışık, asiner. ADK olarak en çok heterojen olan histolojide mixt tip olarak görülür. Tümörler genellikle (as kıkırdak taşıyan bronş ayrı) daha küçük periferik hava yollarında meydana gelir. Fakat merkezi olarak da bulunabilirler. Tümör hücreleri merkezi bir lümen etrafında düzenlenir. ADK'nın en önemli tanısal özellikleri ve/veya müsin üretimi yapan bez yapısını içermesidir. Müsin içermesi kötü prognoz göstergesidir. ADK en yaygın fibrotik skarlar ile ilişkili bir tümör tipidir. Total akciğer kanserinin % 2-6 temsil eden BAK, klasik bronkioloalveolar karsinomlar, tüm ADK'ların % 15'ini oluşturur. ADKların en sık metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, adrenaller, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Histolojik olarak tümör; iyi, orta, az diferansiye ve bronkioloalveoler tiplerden oluşur (8)



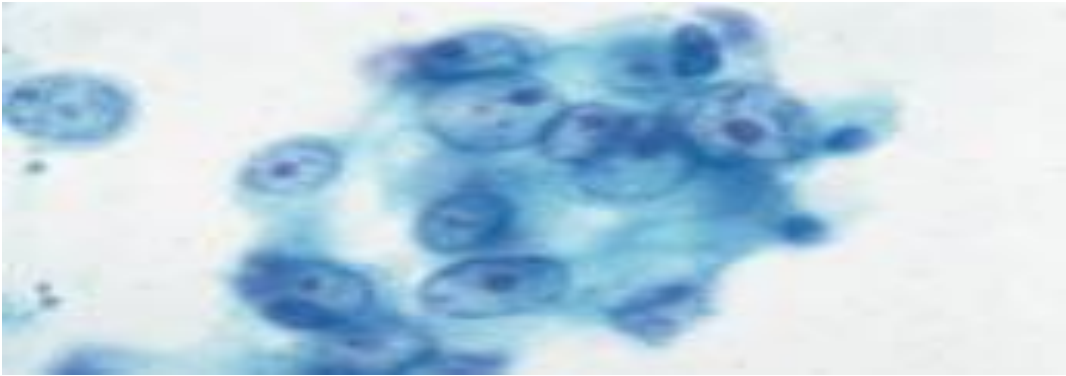
Resim 4. ADK Histopatolojik preparat I (8)

Farklı nükleer yapıda ve ince vaküollü tek düze habis hücrelerin üç boyutlu büyük küme halinde görünüşü. (Papanicolaou boyası tekniği) (8)



Resim 5. ADK Histopatolojik preparat II (8)

Papiller desenli Koheziv üç boyutlu kümeler (Papanicolaou boyası tekiği) (8)

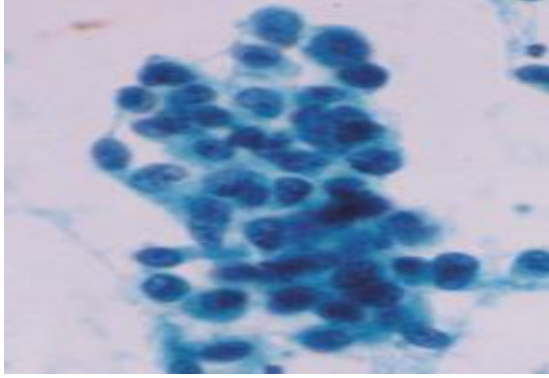


Resim 6. ADK Histopatolojik preparat III (8)

Kötü huylu hücrelerin kümesi, sitoplazmik sınırları yoksun ama vakuolizasyon gösteriyor küçük soluk belirgin çekirdekler ve Nükleoler belirgin. (Papanicolaou boyası tekniği) (8)

2.6.4. Büyük Hücreli Karsinom

KHDAK'nin yaklaşık % 10'nu büyük hücreli karsinom (BHK) oluşturur. Geniş stoplazmalı ve belirgin hücre nükleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşur. BHK'lar, hücrel herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için "indiferansiye karsinom" olarak da adlandırılırlar. Bir kötü diferansiye tümör, KHAK, YEK veya ADK belirleyici özelliklerin hiçbirine uymuyorsa BHK olarak sınıflandırılabilir. Lezyonun hücrel özellikleri, sütunlu (kolumnar) değil, mukus içermeyen yassı epitel hücrel diferansiyasyon görünmüyor olmasıdır ve nöroendokrin özellikleri veya küçük hücrel özellikleri yoktur. Büyük hücrel karsinomların yaklaşık % 60'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. BHK türevleri büyük hücrel nöroendokrin karsinomlardır. (Büyük hücrel nöroendokrin karsinom, berrak hücrel karsinom, dev hücrel karsinom). Dev hücrel tipi tümörler genellikle saldırgan yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler. Çoğunlukla geç evrelerde saptanırlar ancak evre I ya da II gibi erken evrelerde saptanırsa cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır. Tümörün yaygın metastaz yapma yeteneği vardır ve ince barsaklar metastazın en sık görüldüğü organdır (8).



Resim 7. BHK Histopatolojik preparat (8)

Bronşiyal fırçalama sonucu elde edilmiş bu numunede, sinsityal bir görünüm varken, toplu habis hücrelerin aralarında gevşek bağlar gözükmeindedir. Çekirdekler koyu kromatine sahip, kaba taneli görünümde, belirgin ve düzensiz nükleole sahiptir. Belirli bir farklılaşmaya dair kanıt yoktur (Papanicolaou boyası tekniği) (8).

2.7. Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer tarafından 5000'den fazla hastadan elde edilen klinik veritabanından edinilen

bilgiye göre uluslararası akciğer kanseri evreleme sistemi yeniden revize edilmiş ve 2010 yılında kabul edilmiştir (**Tablo 3**) (50). PET görüntüleme ile evre ve prognoz arasındaki durumu önceden ilişkilendirmesine rağmen bu revizyonlar prognoz için hasta gruplarında daha fazla özgüllük sağlar.

Primer tümör (T)

TX Primer tümör yok olarak değerlendirilir. Bronkoskopik biyopsi veya görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen, balgam veya bronşiyal yıkama ile tümör varlığı kanıtlanmış.

T0 Primer tümör yoktur.

T1 Tümör ≤ 3 cm, lobar bronş*dan daha proksimale bronkoskopik bir kanıt olmaksızın viseral pleura veya akciğer tarafından çevrili, ana bronş tutulmamıştır.

T1a ≤ 2 cm tümör çapı

T1b >2 cm ≤ 3 cm tümör çapı

T2 Tümör çapı >3 cm ≤ 7 cm yada aşağıdaki özellikler olmaksızın:

Ana bronş tutulumu, karinaya tümörün uzaklığı ≥ 2 cm, visseral pleura invazyonu, obstruktif pnömoni veya atelektazi ile ilişkili hiler bölgeyi aşmış ancak akciğeri aşmamış.

T2a Tümör çapı >3 cm ancak ≤ 5 cm

T2b Tümör çapı ≥ 5 cm ancak ≤ 7 cm

T3 Tümör boyutu 7cm' den büyük yada aşağıdakilerden biri direkt invaze ise:

Göğüs duvarı (Süperior sulkus tümörlerini içeren), diafram, parietal perikard, mediastinel pleura, frenik sinir; yada tümör karinayı tutmaksızın ana bronşta karinaya <2 cm; yada tüm akciğer ile ilişkili obstruktif pnömoni veya atelektazi varlığı; yada aynı lobta ayrı tümör nodülleri

T4 Aşağıdakilerden birini invaze eden herhangi bir boyutta tümör:

Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, rekkürren larengeal sinir, vertebra cismi, karina; veya aynı taraf farklı lobta satellit tümör nodülü

Rejyonel lenf nodları (N)

NX Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş.

NO Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

NI Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları ve direk invazyonla tutulan intrapulmoner nodlar

N2 Aynı taraf mediastinel ve /veya subkarinal lenf nodları

N3 Karşı taraf mediastinel lenf nodu metastazı, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen, veya supraklavikular lenf nodu veya nodları

Uzak metastaz (M)

MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

M1a Karşı taraf lobda ayrı tümör nodülleri; yada pleural nodül yada malign pleural efüzyon

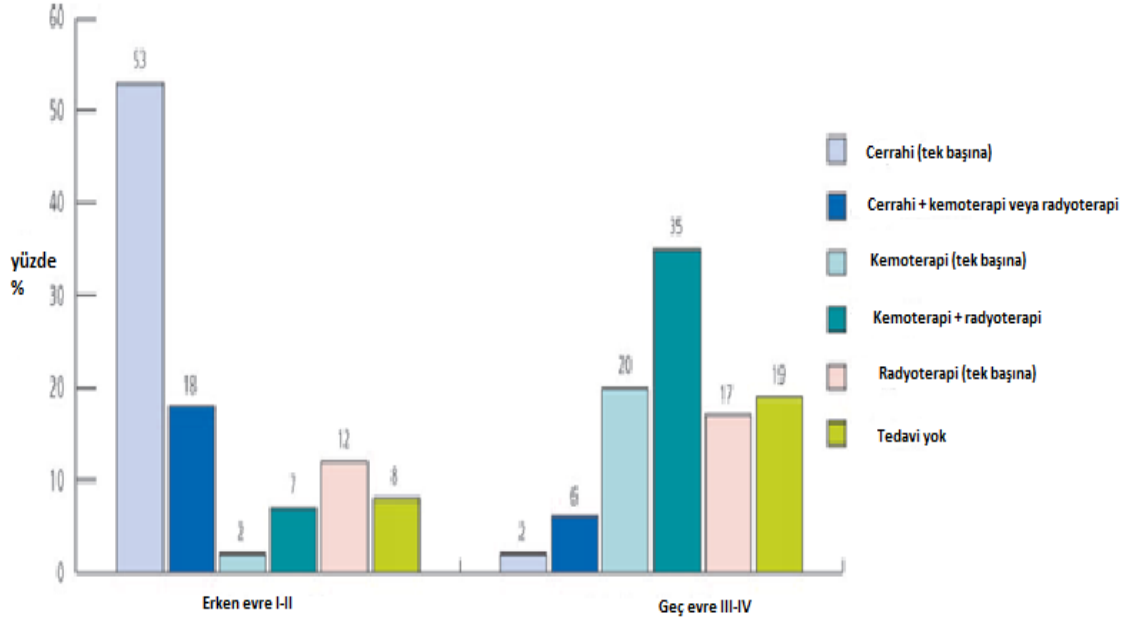
M1b Uzak metastaz varlığı

*Ana bronş duvarına sınırlı invazyonu olan herhangi bir boyutta yüzeysel tümör nadirdir bu da T1 olarak sınıflandırılır.

Tablo 3. AJCC 7. Edition (TNM evreleme) (50)

6. Baskı T/M	7. Baskı T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invazyon	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (aynı lobda nodül)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (uzantı)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (aynı akciğer)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (plevral efüzyon)		IV	IV	IV	IV
M1 (karşı akciğer)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (uzak)	M1b	IV	IV	IV	IV

2.8. Tedavi



Şekil 4. 2008 yılında evrelere göre verilen küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavi modelleri (51)

KHDAK’nde tedavi öncesi değerlendirmede hastanın klinik evresi ve ECOG PS belirlenir. Bu iki etken en iyi tedavi seçeneğini belirlemede yol göstericidir. KHDAK’de tedavi seçenekleri cerrahi, KT ve RT’den oluşmaktadır. En uygun tedavi, bu üç tedavi seçeneğinin ilgili bölümlerin birlikte çalışması ile belirlenmelidir. Aynı evre hastalarda bile tedavi seçeneği alt grup hastalarda değişebilir. Multidisipliner yaklaşım, tedavi planlamasına ve sağkalım süresine katkıda bulunmaktadır. Standart bir KT ve RT protokolü kullanılması yerine her hasta uygun bir planı yapılarak tedavi edilmelidir. Tüm çabalara rağmen ileri evre hastalıkta sağkalım hala istenilen düzeye ulaşmamıştır. Erken evre hastalıkta bile sağkalım oranları çok düşük düzeydedir. 5 yıllık sağkalım oranı evre IB, IIA ve IIB hastalık için sırasıyla % 55, % 50 ve % 40’dır (52).

2.8.1. Evre III KHDAK li Hastalarda Tedavi

2.8.1.1. Evre III A N2 Hastalık

Birçok çalışmada evre 3 A(N2) hastalarda cerrahinin sağkalımı iyileştirmediği gösterilmiştir. Albain ve arkadaşlarının yaptığı 202 hastayı içeren faz 3 çalışmada

indüksiyon kemoterapisi ve 45 Gy RT alan hastalarda tedaviyi 61 Gy RT ye tamamlamak ile cerrahi rezeksiyon yapmak arasında progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır ($p=0.24$) (53). Yine aynı hasta gurubunda indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi tedavi ile RT nin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada indüksiyon kemoterapisi ile hastaların % 61 inde tedavi cevabı elde edilmiştir. Bu çalışmada cerrahi yapılan hastaların % 40'ı da postoperatif RT almıştır. İndüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon ile RT yapılan guruplar karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalımda (sırasıyla, 16.4 ay ve 17.5 ay, $p=0.596$) ve progresyonsuz sağkalımda da iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.605$) (54). Bu sonuçlara rağmen çoğu klinisyen preoperatif dönemde mediastinal lenf nodu negatif hastalarda ve torakotomide görülen < 3 cm altında mediastinal lenf nodu varlığında cerrahi rezeksiyonu daha uygun görmektedir. Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmada, cerrahi olarak tam rezeke edilmiş evre 3A hastalarda tek mediastinal lenf nodu metastazı olan hastalar, çoklu mediastinal lenf nodu metastazlı hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım daha fazla bulunmuştur (sırasıyla % 40 ve % 25, $p = 0.028$). Çoklu analizlerde, lenf nodu sayısı sağkalım üzerinde bağımsız risk faktörü bulunmuştur ($p = 0.032$) (55). Bir retrospektif analizde N2 hastalarda NCCN üyesi kanser merkezlerin yarısının neoadjuvan kemoradyoterapiyi uygun görürken diğer yarısı neoadjuvan kemoterapiyi tercih ettiği görülmektedir (56). Higgins ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada patolojik olarak doğrulanmış evre 3 (N2) hastalarda preoperatif kemoterapi ile preoperatif kemoradyoterapi karşılaştırıldığında mediastinal patolojik tam yanıt preoperatif kemoradyoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (Sırasıyla % 65 ve % 35, $p=0.01$). Rezeksiyon oranlarında ise KRT kolu daha iyi gibi gözükmesine karşın bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla % 69 ve % 84, $p=0.1$). Üç yıllık genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol oranında ise farklılık saptanmamıştır fakat mediastinal patolojik tam yanıt elde edilenlerde hastaliksız sağkalım ($p=0.03$) ve lokal kontrol oranında ($p=0.03$) bir iyileşme görülürken bu iyileşme genel sağkalıma yansımamıştır ($p=0.86$) (56). Bununla birlikte Shah ve ark. yaptığı yedi çalışmayı içeren metaanalizde ne randomize çalışmaların ne de retrospektif çalışmaların verilerinin cerrahi rezeksiyon öncesi indüksiyon kemoterapisine RT eklemenin tek başına KT den üstünlüğünü desteklemediğini göstermiştir (57). Martins ve ark. görüşüne göre Evre III A(N2) tedavi kararında tutulum açısından şüpheli lenf nodunun histopatolojik incelemesi şarttır. Bu evredeki hastalarda tek taraflı mediastinal

lenf nodu tutulumu tedavi seçiminde kararsızlığa yol açmaktadır. Lenf nodunun tutulma derecesinin prognoza ve tedaviye etkisi vardır. Klinik çalışmalarda elde edilen verilerde bu konuda tedavi planında ortak görüş yoktur. En iyi tedavi planı akciğer kanserinde uzman bir merkezde multidisipliner işbirliği yoluyla elde edilir (58). Stefani ve ark. yaptığı ‘‘İndüksiyon kemoterapisi sonrası hangi hastalara cerrahi tedavi yapılmalıdır?’’ sorusunun araştırıldığı 175 hastalık bir retrospektif çalışmada, tedaviye klinik yanıt, ‘‘nodal evrenin gerilemesi’’, kemoterapi kür sayısı ve histopatolojik yanıtın genel sağkalımı etkilediği görülmüştür (59). Mediastinal birden çok patolojik lenf nodu ve 3 cm den daha büyük lenf nodu varlığında cerrahi rezeksiyon uygun değildir. Bu hastalara Definitif Kemoradyoterapi tedavi açısından daha uygundur. İndüksiyon kemoterapisine iyi yanıt veren N2 hastalarda ise cerrahi uygun olabilir (58,59). Neoadjuvan tedavi sonrası yapılacak cerrahi rezeksiyon şeklinin hangisinin daha uygun olup olmadığı tartışmalıdır. Preoperatif tedavi alanlarla alamadan cerrahi rezeksiyon yapılan evre 2B- evre 4 hastaların araştırıldığı bir çalışmada postoperatif hastane ölümleri arasında bir fark saptanmamıştır (sırasıyla % 4.3, % 6.6, p=0.73) (60). Mansour ark. yaptığı çalışmada, indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon yapılanlarla doğrudan cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar karşılaştırıldığında 30 günlük postoperatif mortalite (sırasıyla, % 6.7 ve % 5.5, p=0.458) ve 90 günlük mortalite (sırasıyla, %11.7 ve % 10.9, p=0.512) arasında bir fark saptanmamıştır (61). Preoperatif tedavi sonrası pnömonektominin mortalitesi için % 26 gibi yüksek rakamlar da bildirilmiştir. Bu nedenle ‘‘seçilecek cerrahi prosedür pnömonektomi mi yoksa lobektomi mi olmalıdır?’’ sorusu önemlidir. Weder ve arkadaşlarının yaptığı neoadjuvan kemoterapi alan ve 45 Gy radyoterapi ile kombine neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda pnömonektominin postoperatif 90. gün mortalitesi % 3 bulunmuştur. Ortanca genel sağkalım 23 ay, 5 yıllık sağkalımda % 38 olarak oldukça iyi bulunmuştur. Evre 3A ve evre 3B hastalar arasında da bir sağkalım farkı bulunmamıştır (p=0.669). En iyi sağkalım preoperatif tedavi sonrası tam cevap alınanlarda olmuştur (5 yıllık sağkalım % 56). Yine bu çalışmada preoperatif kemoradyoterapi alan hastalarda major postoperatif komplikasyonlar tek başına kemoterapi alanlara göre daha az bulunmuştur (p=0.024) (62). Bu sonuçlarda seçilmiş bazı N2 hastalarda preoperatif tedavi sonrası cerrahi tedavinin önemini göstermektedir. Kappers ve ark. yaptığı çalışmada ise indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi tedavilerin sonuçlarının araştırıldığı retrospektif çalışmada indüksiyon kemoterapisine patolojik yanıt % 5, parsiyel cevap % 59, stabil hastalık ise % 36 bulundu. Postoperatif mortalite % 3 tü. Beş yıllık sağkalım %28 saptandı. Beş

yıllık sağkalım lobektomi yapılanlarda, pnömonektomiye göre daha iyi bulundu (43% ye karşı 16% ; $p=0.03$) (63). Bu sonuçlar cerrahi tedavi yapılabilen N2 hastalarda uzun dönem sağkalım ve kür sağlanabileceğini göstermiştir (59). Decaluwe ve ark. yaptığı prospektif çalışmada başlangıçta mediastinoskopik biyopsi ile patolojik olarak kanıtlanmış evre IIIA(N2) KHDAK li hastalardan indüksiyon kemoterapi sonrası radyolojik yanıt ya da stabil hastalık elde edilen (progresyon gelişmeyen) 92 hastaya cerrahi tedavi yapılmış ve sonuçlar analiz edilmiştir. Hastaların % 68'ine R0 rezeksiyon yapılabilirken % 24'üne belirsiz ya da inkomplet cerrahi yapılmış, % 8'ine ise yalnızca cerrahi eksplorasyon yapıp hiçbir rezeksiyon yapılamamıştır. Hastaların % 24'üne pnömonektomi, % 62'sine lobektomi, % 13'üne sliv lobektomi yapılmıştır. Hastane mortalitesi % 2.3 bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım toplamda % 33, patolojik tam yanıt sağlananlarda % 43 bulunmuştur. Başlangıçta histopatolojik doğrulama için yapılmış olan mediastinoskopide tek seviyede lenf nodu pozitif olanlarda sağkalım birden fazla seviyede lenf nodu tutulumu olanlara göre daha iyi bulunmuştur (sırasıyla, % 39 ve % 17, $p<0.005$). Böylece bu gurup hastalarda tek seviyede lenf nodu tutulumu olup olmaması bağımsız bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Yine mediastinal ‘nodal evrede gerileme’ olanlarda olanlarda 5 yıllık sağ kalım persistan olanlara göre daha iyi bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla, % 49, % 27, $p=0.095$). Persistan N2 hastalığı olanlarda da tek seviyede lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağkalım çoklu seviyede lenf nodu tutulumu olanlara göre daha iyi bulunmuştur (sırasıyla, % 37 ve % 7, $p<0.005$) (64).

Superior sulkus ve N2 hastalık dışındaki hastalarda neoadjuvan kemoterapiyi takiben cerrahi tedavi sonrası hastaların tedaviye uyumluluğu sorun olabilmektedir. Felip ve ark. yaptığı NATCH Faz III çalışmasında tek başına cerrahi, preoperatif 3 kür paklitaksel-karboplatin kemoterapisi sonrası cerrahi ve cerrahi tedavi sonrası 3 kür postoperatif paklitaksel-karboplatin kemoterapinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktasının hastaliksız sağkalım olduğu bu çalışmaya evre 1A (tümör çapı<2cm), evre 1B, 2 ve T3 N1 hastalar alınmıştır. Preoperatif kemoterapi alan hastalarda % 97 oranında planlanmış KT tamamlanmış ve % 53.3 hastada radyolojik cevap alınmıştır. Postoperatif KT alanlarda ise % 66.2 oranında planlanan KT tamamlanabilmiştir. Hastaların % 94'üne cerrahi tedavi uygulanabilmiş ve üç kolda da postoperatif mortaliteler ve uygulanan cerrahi prosedürler benzer bulunmuştur. Beş yıllık hastaliksız sağkalımda guruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark

saptanmamıştır. Bununla birlikte preoperatif kemoterapi kolunda tek başına cerrahi yapılan kola göre daha iyi olma eğilimi görülmüştür (sırasıyla, % 38.3 ve % 34.1, $p=0.176$). Postoperatif kemoterapi alan kolda ise % 36.6 bulunmuştur (65). Westeel ve ark. yaptığı çalışmada iste Erken evre (evre1 ve 2) KHDAK de 4 kür preoperatif kemoterapi sonrası cerrahi tedavi yapılanlarla (pre-gurup) 2 kür preoperatif kemoterapi sonrasında cerrahi ve sonrasında 2 kür de postoperatif kemoterapi alan gruplar (peri-gurup) kıyaslanmış ve üç yıllık genel sağ kalımda anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla, % 67.4 ve % 67.7, $p=0.92$). Her iki grupta tedaviye yanıt oranları, toksisite ve postoperatif ölüm oranları benzer bulunmuştur. Patolojik tam yanıt oranlarında sırasıyla % 8.2 ve % 6.1 bulunmuştur. Yaşam kaliteleri arasında gruplar arasında benzer bulunurken kemoterapi uyumu preoperatif gurupta belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Uygulanan kemoterapi rejimleri olan Gemsitabin-sisplatin ile paklitaksel-karboplatinin toksisite profilleri farklı bulunurken 3 yıllık genel sağkalım ve yanıt oranları açısından benzer bulunmuştur ($p=0.80$) (66). Bu sonuçlara rağmen erken evre hastalıkta postoperatif kemoterapi standart tedavi olarak kabul görmüştür (67). Bazı çalışmalar neoadjuvan tedavinin N2 hastalıkta faydalı olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar neoadjuvan tedavinin sadece erken hastalıkta faydalı olduğunu göstermektedir (57,58,68,69,70,71). Pisters ve ark. yaptığı çalışmada, Evre IB den Evre III A KHDAK (N2 hariç) neoadjuvan KT verilmiş ve tek başına cerrahi ile sağkalım açısından kıyaslanmış. Postoperatif adjuvan kemoterapinin sağkalım faydasının gösterildiği diğer çalışmalar nedeniyle erken kapatılan 354 hastalık, evre 1B-3A (superior sulkus ve N2 hastalık hariç) KHDAK li hastaların alındığı çalışmada kemoterapiye major yanıt oranı % 41 bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım (sırasıyla, 33 ay ve 20 ay, $p=0.1$) ve genel sağkalımın (sırasıyla, 62 ay ve 41 ay, $p=0.11$) preoperatif kemoterapi kolunda iyileştiğine dair bir trend olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İki grup arasında rezeksiyon oranları açısından da bir fark bulunmamıştır (71). Scagliotti ve ark. yaptığı Faz III çalışmada ise Evre IB den IIIA ya kadar (Superior sulkus ve N2 hastalar hariç) 270 hastaya preoperatif sisplatin + gemsitabin KT rejimi ile cerrahi tek başına kıyaslandı. Kemoterapi yanıt oranı % 35.4 bulunmuştur. Preoperatif kemoterapi kolunda progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış bir eğilim varken (sırasıyla, 4 yıl ve 2.9 yıl, $p=0.09$), genel sağkalım (sırasıyla, 7.8 yıl ve 4.8 yıl, $p=0.04$) daha iyi bulunmuştur (68). Song ve arkadaşlarının yaptığı opere olabilecek KHDAK hastalarda preoperatif kemoterapinin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçlarının derlendiği bir inceleme yazısında. Toplam

13 çalışmanın sonuçları incelenmiştir. Neoadjuvan KT alan grup, sadece cerrahi gören grupla kıyaslandığında genel sağkalımın arttığı görüldü ($p=0.0001$) (72). Bu çalışmanın sonuçları Scagliotti ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdi (68). Neoadjuvan KT nin yararları, postoperatif KT alan hastaların ulaştığı yarar ile benzer bulunmuştur (68, 66, 73).

2.8.1.2. Kemoradyoterapi

Evre III KHDAK tedavisinde her üç tedavi yöntemi de (cerrahi rezeksiyon, Kemoterapi ve Radyoterapi kullanılabilir. Her üçünün hangi sıraya göre yapılacağı ile ilgili tartışmalar mevcuttur. 1990 yıllarda Evre 3 KHDAK tedavisinde tek başına RT % 3 -10% gibi bir 5-yıllık sağkalım oranı olmasına rağmen standart tedaviydi (74). Dillman Ro ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, RT öncesi indüksiyon KT verilenlerle verilmeyenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada genel sağkalımda 4.1 aylık bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (sırasıyla, 13.8 ay ve 9.7, $p=0.0066$) (75). Le Chevalier T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise radyoterapiye eşzamanlı olarak kemoterapi eklenmesinin (kemoradyoterapi) etkileri araştırılmış. Kemoradyoterapi koluyla RT kolu karşılaştırıldığında iki yıllık genel sağkalımda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan yüzde yedilik bir iyileşme eğilimi elde edilmiştir (sırasıyla % 21 ve % 14, $p=0.08$) (76). Schaake-Koning ve ark. yaptığı çalışmada, eş zamanlı günlük sisplatin ve radyoterapi, haftalık eş zamanlı sisplatin ve radyoterapi ve tek başına radyoterapinin sonuçları araştırılmıştır. Günlük sisplatin ve RT alan grubun sağ kalım sonuçları sadece RT alan gruba göre daha iyi olduğu bulunmuştur (sırasıyla 1 yıllık sağkalım, % 46, % 54, $p=0.009$). Bir yıllık lokal kontrol oranı günlük sisplatinli kemoradyoterapi alan kolda daha iyi bulunmuştur (sırasıyla % 59, % 42 ve % 41, $p=0.003$) (79). Yine Dilman Ro ve ark. yaptığı 155 hastalık CALGB 8433 çalışmasında, bir grup 6000 cG radyoterapi öncesi sisplatin ve vinblastin ile tek başına RT karşılaştırılmıştır. Tümör regresyonunda RT öncesi KT kolunda tek başına RT alan kola göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir iyileşme trendi görülmüştür (sırasıyla, % 56 ve % 43, $p = 0.092$). Genel sağkalım ise KT sonrası RT kolunda tek başına RT alan kola göre daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; 13.7 ay ve 9.6 ay, $p=0.012$) (74-78). Bu çalışmaların sonucunda anrezektabil Evre III A ve III B hastalarda kemoradyoterapinin, tek başına radyoterapiye göre üstün olduğu anlaşılmıştır (74,75,76,78). Eşzamanlı kemoradyoterapi sıralı kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında belirgin derecede artan bir tedaviye yanıt oranı, ortanca sağkalım ve artmış toksisiteye sahiptir. Curran ve ark.

yaptığı Faz III çalışmada, anrezektabil evre 2, 3A ve 3B hastalar alınmış, Hastalar sıralı kemoterapi ve radyoterapi (gurup 1) [sisplatin (1 ve 29. günler, 100 mg/m²) + vinblastin (5 hafta boyunca haftalık 5 mg/m²) + 50. günde başlayan günlük tek fraksiyonda 63 Gy RT], günlük tek fraksiyonlu eşzamanlı kemoradyoterapi gurubu (gurup 2) [sisplatin (1 ve 29. günler, 100 mg/m²) + vinblastin (5 hafta boyunca haftalık 5 mg/m²) + 1. günde başlayan günlük tek fraksiyonda 63 Gy RT] ve hiperfraksiyone eşzamanlı kemoradyoterapi gurubu (gurup 3) [sisplatin (1, 8, 29 ve 36. günler, 50 mg/m²) + oral etoposid (haftanın 1,2,5 ve 6. günlerinde 10 hafta boyunca günde 2 kez 50 mg) + 1. günde başlayan günlük 2 fraksiyonda 1.2 Gy den 69.6 Gy RT] olmak üzere 3 guruba ayrılmıştır. Ortanca genel sağkalım sırasıyla 14.6, 17.0 ve 15.6 ay bulunmuştur. Gurup 2 hastalarda beş yıllık genel sağkalım gurup 1 ile karşılaştırıldığında daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; % 10, % 16 ve % 22, p = 0.046) (79). Auperin ve ark. yaptığı lokal ileri KHDAK de sıralı ve eşzamanlı kemoradyoterapinin etkisini araştıran toplam 6 çalışmanın sonuçlarının derlendiği bir metaanalizde 1205 hastanın sonuçları incelenmiştir. Üç yıllık progresyonsuz sağkalımda eş zamanlı gurup daha üstün bulunmuşken (sırasıyla; % 16 ve % 13.1, p=0.07), 5 yıllık progresyonsuz sağkalımda (% 11.6 ve % 9.4, p=0.27) gurupların benzer olduğu bulunmuştur. Üç yıllık (sırasıyla; % 34.1 ve % 28.1) ve 5 yıllık (sırasıyla; % 35 ve % 28.9) lokorejyonel kontrol oranlarına bakıldığında eş zamanlı gurup daha üstün bulunmuştur (p=0.01). Üç yıllık (sırasıyla; % 39.5 ve % 39.1) ve 5 yıllık (sırasıyla; % 40.6 ve % 39.5) uzak progresyon oranlarında ise bir fark saptanmamıştır (p=0.69). Üç yıllık genel sağkalım eşzamanlı gurupta daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; % 23.8, % 18.1, p=0.004). Beş yıllık genel sağkalımda ise fark istatistiksel anlama ulaşılamamıştır (sırasıyla; % 15.1 ve % 10.6, p=0.66). Eşzamanlı tedavide sıralı tedaviye göre grade 3-4 özofagus toksisitesi artmıştır (sırasıyla; % 18 ve % 4, p<0.001). Akut pulmoner toksisite de ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.13) (80). Bu çalışmalardan sonra eş zamanlı kemoradyoterapi standart tedavi olmuş ancak verilecek RT nin dozu ve veriliş şekli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Socinski ve ark. yaptığı faz I / II çalışmada, anrezektabil evre IIIA / B küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalara, indüksiyon ve eşzamanlı olarak verilen kemoterapi ile birlikte dozu 60, 66, 70 ve 74 Gy arasında değişen 4 farklı dozda 3 boyutlu konformal radyoterapinin etkileri araştırılmıştır. Kemoterapi rejimi olarak RT öncesi 3 haftada bir 2 kür paklitaksel (225 mg/m²) + karboplatin (AUC 6) ve RT ile eş zamanlı haftalık paklitaksel (45 mg/m²) + haftalık karboplatin (AUC 2) kullanılmıştır. İndüksiyon tedavisine genel yanıt oranı % 40 bulunmuştur. Hastaların %

13 ünün indüksiyon kemoterapisi fazında progrese olduğu görülmüştür. Kemoradyoterapi sonrası yanıt oranı ise % 52 bulundu. Bir , 2, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; % 71, % 52, % 40 ve % 36 bulunmuştur. Ortanca genel sağkalım 26 ay bulunmuştur. Bir, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalımlar sırasıyla; % 47, % 35 ve % 29 bulunmuştur. 60 ile 74 Gy dozların arasında doz sınırlayıcı bir toksisite görülmedi. Tedavi yanıtları ve genel sağkalım oranları cesaret vericiydi bulundu (81). Furuse ve ark. yaptığı 320 hastalık bir faz III çalışmada, anrezektabil evre III KHDAK hastalarda eşzamanlı ve sıralı kemoradyoterapinin etkileri araştırılmıştır. Kemoterapi ajanları mitomisin, vindesin ve sisplatindi. Eşzamanlı grupta, tedaviye yanıt oranı sıralı gruba göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %84 ve %66, p = 0,0002). Eşzamanlı grupta ortanca sağkalım sıralı gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla, 16.5 ay ve 13.3 ay, p = 0.03998). İki, 3, 4 ve 5 yıllık sağkalım oranları eşzamanlı grupta (%34.6, %22.3, %16.9 ve %15.8) sıralı gruba göre (%27.4, %14.7, %10.1 ve %8.9,) daha iyi bulundu Kemik iliği toksisitesi, eş zamanlı grupta belirgin derecede fazlaydı (p = 0.0001) (82). Sıralı KT ve RT ye göre, eşzamanlı KRT de yüksek derecede grade 3-4 özefajit oranı vardır.

Bütün histolojilerde eş zamanlı KRT de Sisplatin /Etoposid veya Sisplatin/Vinblastin rejimlerini daha çok tercih edilmektedir. Albain ve ark. yaptığı faz II çalışmada (SWOG 9019), histopatolojik olarak kanıtlanmış evre IIIB (T4N0/1, T4N2, ya da N3) küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalara sisplatin, 50 mg/m²/gün (1, 8, 29, ve 36. günlerde) ve etoposide, 50 mg/m²/gün (1-5 ve 29-33. günler) ve kemoterapinin 1. gününde başlanan RT (1.8 Gy/gün, haftada 5 gün, toplam 45 Gy) ve eğer hastada progresyon saptanmazsa RT'nin 61 Gy e tamamlanması. Evre 4 nötropeni en yaygın görülen toksisiteydi (% 32). Grad 3/4 özofajit ise gruplarda % 12 ve % 8 oranında oluştu. Ortanca takip süresi 52 ay saptandı ve genel ortanca sağkalım 15 ay (10-22 ay, % 95 güven aralığında) bulundu. Alt guruplara bakıldığında ortanca sağkalım T4N0/1, T4N2 ve N3'lerde sırasıyla 20, 9 ve 21 ay bulundu. Yine aynı alt guruplara göre 5 yıllık sağkalım sırasıyla %17, %13, ve %15 bulunmuştur. Tüm hastalar toplamda ele alındığında bir, 2, 3 ve 5-yıllık sağkalımlar sırasıyla % 58, % 33, % 17 ve % 15 saptandı (83). Belani ve ark. anrezektabil evre 3A ve 3B hastalarda (T1-3 N2, T4 ve N3 hastalar) yaptığı bir faz II çalışmada ardışık KT sonrası RT (2 kür paklitaksel 200 mg/m² + karboplatin AUC 6 indüksiyon 63 Gy RT kolu), indüksiyon kemoterapisi sonrası eş zamanlı KRT (2 kür paklitaksel 200 mg/m² ve karboplatin AUC 6

indüksiyon kemoterapisi sonrası 63 Gy RT ile eş zamanlı haftalık paklitaksel 45 mg/m² + karboplatin AUC 2 kolu) ve eş zamanlı KRT sonrası konsolidasyon (63 Gy RT ile eş zamanlı haftalık paklitaksel 45 mg/m² + karboplatin AUC 2 sonrası 2 kür paklitaksel 200 mg/m² ve karboplatin AUC 6 ile konsolidasyon kolu) tedavileri biribiri ile karşılaştırılmıştır. Ortanca takip süresi 39.6 ay saptandı. Ortanca genel sağkalım sırasıyla 13 ay, 12.7 ay ve 16.3 ay bulundu. Ortanca progresyonsuz sağkalım sırasıyla 9 ay, 6.7 ay ve 8.7 ay bulunmuştur. Bir, 2 ve 3 yıllık sağkalım ardışık KT sonrası RT kolunda sırasıyla %57, % 30 ve % 17, indüksiyon kemoterapisi sonrası eş zamanlı KRT kolunda sırasıyla % 53, % 25, % 15, eş zamanlı KRT sonrası konsolidasyon kolunda sırasıyla % 63, % 31, % 17 bulundu. İndüksiyon kemoterapisi esnasında görülen grade 3 granülozitopeni birinci ve 2. grupta sırasıyla %32 ve %38 bulundu. RT esnasında ve sonrasında grad 3-4 özefajit sırasıyla %3, % 19 ve % 28 bulundu. Grad 3-4 lökopeni sırasıyla % 2, % 31, % 51 bulundu. Bu çalışmada grupların sağkalım sonuçları birbiriyle karşılaştırılmamış, tarihi kontrol gurubu olan RTOG 88-08 çalışmasındaki hastalarla karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı açıklanmamasına rağmen bu çalışma eşzamanlı KRT sonrası konsolidasyon kemoterapisi alan gurubun daha iyi sağkalıma sahip olduğunu telkin etmektedir. Ancak bu grupta toksisitede yukarıda oranları verildiği gibi daha yüksek bulunmuştur (84).

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda eşzamanlı KRT de, KT rejimi olarak karboplatin + pemetrekset, sisplatin + pemetrekset ve setuximabın da denendiği bazı çalışmalar da yapılmıştır. Govindan ve ark. yaptığı CALGB 30407 faz 2 çalışmasında anrezektabil evre 3A ve 3B KHDAK hastalar çalışmaya alınmıştır. Birinci guruba Pemetrexet 500 mg/m² + Karboplatin AUC 5, 3 haftada bir 4 kür ile birlikte 70 Gy eş zamanlı RT verilmiş. Diğer guruba ise aynı tedaviye ek olarak ilk kürde 400 mg/m² lik yükleme dozu sonrası RT boyunca haftalık 250 mg/m² setuximab da eklenmiş ve sonuçlar analiz edilmiştir. Gruplar arasında başlangıç ECOG PS'ler eşit değildi (ECOG PS 0 olanlar sırasıyla, % 58 ve % 34, p=0.04). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 18 aylık genel sağkalımlar karşılaştırıldığında iki grupta birbirine benzer bulundu (sırasıyla, % 58 ve % 54) bulundu. Hastaların % 44 ADK iken % 35 yassı hücreli karsinomdu. Çalışmada başta planlanmamasına rağmen histolojik alt gruplar arasındaki sağkalım analizlerine bakıldığında yassı epitel hücreli olan ve olmayan grupta ortanca genel sağkalım sırasıyla 22.2 ay ve 22.4 ay bulunmuştur (p=0.667) (85). Vokes ve ark. lokal ileri anrezektabil küçük hücreli olmayan akciğer

kanseri olan hastalara Pemetrexed/sisplatin rejimi eşzamanlı RT sonrası konsolidasyon tedavisi olarak tek başına pemetrexetin etkisi araştırıldığı bir faz III çalışma başlatmış ancak çalışmanın sonuçları henüz yayımlanmamıştır. (86). Huber ve ark. yaptığı BCTG CTRT99/97 isimli çalışmada, inoperabil Evre III A ve III B hastalar alındı. Çalışmaya 303 hasta ile başlanmış, üç haftada bir iki kür paklitaksel 200 mg/m² + karboplatin AUC 6 sonrasında 7. haftada hastalar yanıt değerlendirilmesi yapılmıştır. İndüksiyon kemoterapisi ile tam cevap % 1.1, parsiyel cevap % 39.1, stabil hastalık % 42 ve progresyon % 15.2 oranında görülmüştür. Progresyon gösteren ya da operabil hale gelip operasyona giden hastalar çalışma dışı bırakılıp geri kalan 219 hasta sadece RT kolu (115 hasta, 60 Gy RT) ve eş zamanlı KRT kolu (104 hasta, 6 hafta boyunca haftalık 60 mg/m² paklitaksel ile birlikte 60 Gy RT) olarak iki guruba ayrılmıştır. Radyoterapi ve kemoradyoterapi gurupları arasında ortanca sağkalımda kemoradyoterapi kolunda daha iyi olduğuna dair bir eğilim bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla, 14.1 ay ve 18.7 ay, p = 0,091). Progesyonsuz sağkalım tek başına radyoterapi kolunda eşzamanlı KRT alan gruba göre daha düşük bulundu (sırasıyla, 6.3 ay ve 11.5 ay, p < 0.001). İndüksiyon kemoterapisi sonrası yanıtılık ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki saptandı (p=0.10). En sık görülen G3-4 toksisite olan öze fajit RT kolunda KRT alan kola göre daha düşük bulundu (sırasıyla, % 6.5 ve % 12.8) (87). NCCN paneli, cerrahi şansı bulunan ‘superior sulkus’ T3 N0-1 tümörlerde operasyon öncesi eşzamanlı KRT, takiben cerrahi rezeksiyon ve sonrasında KT önerir. Superior sulcus tümörlerinde neoadjuvan eşzamanlı KRT ardından cerrahi rezeksiyonla 2 yıllık sağkalımda %50 - %70 oranına varan sonuçlar elde edilmiştir. Kozower ve ark. yaptığı ACCP kılavuzunda, KHDAK'nin bazı özel guruplarında tedavide güncellemeler yapıldı. Bu rehber göre, Pancoast tümörlü hastalarda neoadjuvan KRT sonrası cerrahi tedavi önerilmektedir. Santral T4 tümörlü hastalarda da tek başına definitif KRT'dense tedaviye cerrahi tedavininde eklenmesi önerilir. Göğüs duvarı tutulumu olan hastalarda tümör tamamen rezeke edilebilecekse ve N2 hastalık yoksa primer cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (88). Rusch ve ark. yaptığı çalışmada, KHDAK li hastalara (T3 yada T4 ve N0-1) sisplatin (50 mg/m² 1, 8, 29, ve 36. günler) + etoposide 50 mg/m² (1-5 ve 29-33. günler) + 45 Gy RT (1.8-Gy/gün, 5 hafta) sonrası stabil hastalık ya da yanıt elde edilenlere cerrahi tedavi yapılmış ve cerrahi sonrasında da 2 ek siklus daha kemoterapi verilmiştir. Çalışmaya alınan 110 hastanın 104'ü (% 95) tedaviyi tamamlamış, cerrahi tedavi için uygun bulunan 95 (% 86) hastanın 88'ine (% 80) cerrahi tedavi yapılabilmış

ve bu vakalarında 83'üne (% 76) tam rezeksiyon yapılabilmiştir. Patolojik tam yanıt ve minimal mikroskopik hastalık bu vakaların 61'inde (% 56) görülmüştür. Beş yıllık sağkalım tüm hastalarda % 44, tam rezeksiyon yapılanlarda % 54 bulunmuş, T3 ve T4 vakalar arasında anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamıştır. Patolojik tam yanıt saptanan hastalar rezidüel hastalığı bulunanlara göre daha iyi bir sağkalıma sahip bulunmuştur (p =0.02) (89). Kwong ve ark. yaptığı çalışmada, Pankost tümörlerinin üçlü tedavisinde yüksek radyoterapi verilmesi, yüksek patolojik tam yanıt ve yüksek sağkalıma neden olmuştur. Bu tedavi iyi tolere edilmekte ve yararlı olmaktadır. Neoadjuvan yüksek doz RT ve KT sonrası cerrahi rezeksiyon güvenle yapılabilir (90). Superior sulcusun küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan ve evresi (T3-4) (N0-1) olan hastalara indüksiyon KRT'si ve sonrasında cerrahi rezeksiyonun yapıldığı bir çalışmada, bütün hastaların iki yıllık sağkalımı %55 saptandı. Tam cerrahi rezeksiyon olan hastaların iki yıllık sağkalımı %70 olarak hesaplandı. Hastaların cinsiyeti, T evresi ve patolojik tam cevap sağkalımı etkilemedi (91). Pourel ve ark. yaptığı çalışmada, evre 2B-evre 3 Pankoast tümörlü hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi (sisplatin/etoposid + üç boyutlu konformal RT) verildiği çalışmada patolojik tam yanıt oranı % 39.5 bulunmuş ve patolojik tam yanıtın sağkalım üzerine belirgin etkili bir prediktif faktör olduğu saptanmıştır (92). Rezeke edilebilen superior sulcus tümörlü hastalar, cerrahi tedaviden önce eşzamanlı KRT tedavisi görmektedir. Eğer başlangıçta kemoterapi eşzamanlı olarak radyoterapiyle birlikte verilmemişse, anrezektabil T4 N0-1 superior sulcus tümörlü hastalarda definitif eşzamanlı KRT uygulanmaktadır ve takiben iki kür KT verilmektedir (84). Gandara ve ark. yaptığı Faz II çalışmada, Evre IIIB KHDAK li hastalara, eş zamanlı KRT takiben doksetaksel verildi. Sisplatin 50 mg/m² 1, 8, 29 ve 36.günler ile etoposide 50 mg/m² 1, 5, 29 ve 33. Günler ile eşzamanlı toraksa verilen radyoterapi (toplam doz 61 Gy) verildi. Başlangıç doz olarak 75 mg/m² doksetaksel KRT den dört ile altı hafta sonra konsolidasyon tedavisi olarak başlandı. Çalışmaya alınan 83 hastadan T4N0/1, 31 hasta (37%); T4N2, 22 hasta (27%) ve T1-3N3, 30 hasta (36%) olarak sınıflandırıldı. Eşzamanlı KRT hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edildi fakat iki hasta radyasyon pnömonisinden öldü. Konsolidasyon docetaxel tedavisi sırasında (57%) evre 4 nötropeni saptandı. Ortanca progresyonsuz sağkalım 16 ay, ortanca sağkalım 26 ay saptandı. 1, 2, and 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 76%, 54% ve 37% bulundu. Beyin metastazı kayıpların en sık nedeniydi. Bu çalışmanın karşılaştırılan diğer benzer S9019 çalışmasında ise ortanca sağkalım 15 ay saptanıp, birinci yıl, ikinci yıl ve üçüncü yıl sağkalım oranları sırasıyla 58%, 34%, and 17%

bulundu (93). Göğüs duvarında tümör bulunan, proksimal hava yollarında ve mediastende tümör bulunan T3-4, N0-1 hastalarda cerrahi rezeksiyon tedavisi uygun görülür. Diğer tedavi yöntemleri cerrahi rezeksiyondan önce, kemoterapi ve eşzamanlı kemoradyoterapiyi içerir. Anrezektabil plevral effüzyon bulunmayan T4, N0-1 hastalarda, definitif eşzamanlı KRT tercih edilir (53,79). Eşzamanlı tedavi olarak başlangıçta tam doz kemoterapi verilemiyorsa, iki kür kemoterapi tedaviye eklenebilir (53,79,84). Mediastinal lenf nodları pozitif bulunan (T 1-3, N 2) evre III A hastalarda tedavi, patolojik mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesine göre şekillendirilir. Negatif mediastinal lenf nodları bulunan hastalar cerrahi için adaydır. Torakotomi sırasında rezektabiliteye karar verilir. Rezektabil lezyonları bulunan hastalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve lenf nodunun örneğinin alınması cerrahi sırasında yapılmalıdır. Medikal inoperabil olan hastalar ise patolojik evrelerine göre tedavi edilmelidir. Eğer daha önce yapılmamışsa, T 1-2-3 ,N2 + hastalarda uzak metastaz varlığını araştırmak için Beyin MR ve PET CT taraması yapılmalıdır. Eğer uzak metastaz saptanmamışsa, NCCN tedavi kılavuzu, definitif eşzamanlı KRT ile tedavi önermektedir (80). T 1-3, N 2 hastalıkda (indüksiyon KT + - RT) tedavisi de ayrı bir seçenektir (54). Metastatik hastalıkta önerilen tedavi, lezyonun tek veya yaygın olmasına göre değişkenlik göstermektedir.

2.8.1.3. Evre III B Hastalık

Evre III B tümörler iki grupta toplanır. Birinci grup T1-3 N3 tümörler, ikinci grup T4 N2-3 olan ve anrezektabil olup kontralateral mediastinal lenf nodu olanlar (T4, N3). T1-3, N3 hastalıkda cerrahi rezeksiyon tedavisi önerilmez fakat bazı şüpheli bulunan N3 hastalıkda, tedavi rehberleri lenf nodlarının patolojik incelenmesini önermektedir. Bu durum Pearson ve ark. 1982 yılında yaptığı, rezeke edilebilen akciğer kanserli hastaların mediastinoskopisi sırasında superior mediastinal lenf nodu pozitifliği tespitinin anlamlılığını araştıran çalışmalarında gösterilmiştir (94). Rice ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada, torakal malignitelerin evrelemesinde torakoskopinin önemini göstermişlerdir (95). Eğer daha önce yapılmamışsa, tedavi öncesi değerlendirmede Beyin MR ve PET CT taraması yapılmalıdır. Eğer bu tetkikler negatif saptanırsa, uygun lenf nodu tutulumuna göre tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Eğer N3 hastalık varlığı tespit edilmişse ve başlangıçta eğer tam doz KT eşzamanlı olarak RT birlikte verilmemişse definitif eşzamanlı KRT (kategori 1) önerilir. Bundan sonrada takiben, iki kür tam doz KT verilmesi önerilmektedir. Gandara ve ark. nın 2006 yılında

yaptıkları Faz II çalışmada, Evre III B KHDAK hastalarda, eşzamanlı KRT sonrası doksetaksel verilen hastaların uzun dönem (beş yıllık) sağkalım sonuçları incelendi. cisplatin 50 mg/m² 1, 8, 29 ve 36. günler; etoposide 50 mg/m² 1-5.günler ve 29-33.günler verildi. Eşzamanlı toraksa radyoterapi (toplam doz 61 Gy) verildi. Konsolidasyon tedavisi olarak docetaxel (75 mg/m²) ilk doz) kemoterapinin tamamlanmasından 4-6 hafta sonra başlandı. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, eşzamanlı KRT iyi tolere edilmişken, hastalarda düşük gradlı radyoterapiye bağlı özefajit gelişti. İki hasta pnömoniden kaybedildi. Konsolidasyon doksetaksel tedavisi sırasında grad 3-4 nötropeni saptandı. Hastaların ortanca takip süresi 71 ay, ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 16 ay, ortanca sağkalım süresi 26 ay bulundu. Hastaların 3, 4, ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 40%, 29%, ve 29% saptandı. Daha önce yapılmış olan öncü S9019 çalışmasında ise ortanca sağkalım 15 ay bulunup, 3-4-5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla 17%, 17%, ve 17% bulunmuştu. S9540 çalışmasındaki beş yıllık sağkalım oranı %29 bulundu ve bu sonuç S9019 çalışması sonuçlarından daha iyiydi (96). Mina ve ark. 2008 yılında yaptığı Faz III çalışmada, inoperabil Evre IIIA ve B KHDAK hastalara cisplatin etoposid eşzamanlı toraksa radyoterapi verildi. Bir gruba konsolidasyon doksetaksel verilirken diğer gruba verilmedi. Çalışmanın sonuçları Hanna ve ark. nın 2007 yılında yaptığı ASCO çalışmasının sonuçlarını doğrular nitelikteydi. Çalışmaya 243 hasta katıldı ve hastalara cisplatin 50 mg/m² iv 1,8,29,36 ıncı günler ile etoposid 50 mg/m² iv 1-5.günler, 29-33.günler de eşzamanlı RT 5940 cGy dozunda verilmişti. Progrese olmayan hastalar, doksetaksel 75 mg/m² iv her 21 günde bir üç kür verilmiştir. Çalışmadaki birincil son nokta, Kaplan – Meier sağkalım analiz yöntemiyle genel sağkalımın sonuçlarının karşılaştırılmasıydı. Çalışmaya 243 hasta katılmasına rağmen, 203 hastanın incelenmesi sonrasında bir kurul tarafından çalışma erken sonlandırıldı (p > 0.7271). Çıkan güncellenmiş sonuçlara göre, eşzamanlı KRT sonrasında doksetaksel ile konsolidasyon tedavisi sağkalımı iyileştirmemektedir. Çıkan anlamlı sonuçlar toksisiteler ile ilişkilidir ve artık KRT sonrası konsolidasyon standart tedavi olarak evre III inoperabil KHDAK hastalarda önerilmemiştir (97). T4N2-3 (evre IIIB) hastalıkda cerrahi rezeksiyon tedavisi genel olarak önerilmemektedir. Yapılacak İlk işlemler N2 ve N3 lenf nodlarına yapılacak biyopsileri içermektedir. Eğer bu biyopsiler negatif saptanırsa, Evre III A (T4, N0-1) hastalıkda uygulanan tedavi protokollerinin aynısı geçerlidir. Eğer ipsilateral veya kontralateral lenf nodlarında pozitiflik varsa definitif eşzamanlı KRT tedavisi verilmelidir (kategori 1). Eğer başlangıç tedavisi olarak tam doz KT, eşzamanlı RT ile birlikte verilmemişse,

iki kür tam doz KT, definitif eşzamanlı KRT yi takiben verilmelidir. Hanna ve ark. 2007 yılında yaptığı ASCO Faz III, randomize prospektif çalışmada, İnoperabil evre III KHDAK hastalarda sisplatin ve etoposid RT ile beraber eşzamanlı verildi. Bir grup hastaya konsolidasyon doksetaksel verilirken diğer gruba verilmedi. DSMB tarafından ilk 203 hasta sonrasında çalışmada erken sonlanma yapıldı. KRT sonrası doksetaksel ile konsolidasyon yapılan hastalarda PFS 12.3 ay, yapılmayanlarda ise 12.9 bulundu (p=0.9412). Bütün hastaların ortanca sağkalım süresi 21.15 ay saptandı. Doksetaksel alan hastaların ortanca sağkalım süresi 21.6 ay, gözlem kolunda ise 24.2 ay bulundu (p=0.9402). Fakat bu çalışmada hastaların ortanca sağkalım sürelerinin tarihsel kontrollerden daha yüksek olduğu not edilmelidir. Sonuç olarak doksetaksel ile konsolidasyon tedavisi sağkalımda iyileşme sağlamamakta, toksisite, hastaneye yatış oranlarında ve erken ölümlerde artma olmaktadır (98).

2.8.1.4. Radyoterapi Prensipleri

Definitif KRT, lokal ileri (evre I-II) yandaş tıbbi sorunlar nedeniyle inoperabil olan hastalar için uygundur (101). Cerrahi sonrası evresi N2 ye yükselen (evre I-II) KHDAK li hastalarda, postoperatif KT verilmelidir, takiben postoperatif RT verilebilir (cerrahi sınır pozitifse) (100,101). Eğer pnömonektomi gerekecekse, postoperatif pulmoner toksisitenin önlenmesi için, bazı klinisyenler preoperatif KRT nin yapılmamasını önermektedir, yalnız bu konu tartışmalıdır (53,58,62,102,103). Daha önce 60 Gy RT görmüş bir alanda cerrahi yapmak zor birşeydir çünkü cerrahi sırasında görülecek alanlar yüksek doz RT ile kaybolmaktadır. Bu yüzden cerrahlar, daha önce 45 Gy üstünde, özellikle de 60 Gy üstünde RT görmüş (örnek definitif eşzamanlı KRT almış hastalar) alanların cerrahi rezeksiyonunda ihtiyatlı davranmaktadır. Bu yüzden cerrahi olma olasılığı bulunan hastaların RT dozları dikkatle ayarlanmalıdır (104,105). Eğer bu hastalar cerrahiye aday değilse, RT definitif doz olarak kesilmeksizin devam edilmelidir. Cerrahiden sonra akciğerlerin RT ye toleransı, RT almamış akciğerlere göre daha azdır. Bu nedenle postoperatif RT dozu olabildiğince düşük tutulmalıdır. Definitif RT de doz 60-70 Gy arasında (2 Gy fraksiyonda) dır (106). RTOG 0617 Faz III çalışmasında, standart doz 60 Gy RT ye göre, yüksek doz 74 Gy eşzamanlı KRT nin sağkalımı artırmadığı saptanmıştır (107,108,109).

2.8.1.5. Adjuvan Tedavi (Kemoterapi veya Kemoradyoterapi)

Cerrahi tedavi esnasında T1-3N2 veya T3N1 hastalık saptanmış veya pozitif cerrahi sınır bulunan hastalarda adjuvan KRT önerilir. R1 rezeksiyonlu hastalarda ardışık veya eşzamanlı , R2 rezeksiyonlu hastalarda ise eş zamanlı kemoradyoterapi verilebilir. Cerrahi sınırı negatif olan hastalar kemoterapi (kategori 1) veya KT sonrası RT (sadece N2 evre) ile tedavi edilebilir (73). Adjuvan KT, cerrahi geçirmiş evre III KHDAK hastalarda kullanılır. Potansiyel rezektabil superior sulkus tümörlerinde (T4, N0-1) eşzamanlı KRT sonrasında lezyon rezektabil duruma dönüşmüşse rezeksiyonu takiben KT verilmesi uygundur. Eğer lezyon hala anrezektabil ise definitif RT yi takiben KT adjuvan tedavi olarak uygulanır. Başlangıçta cerrahi tedavi almış, T3 invazyon, T4 ekstansiyonlu N0-1 göğüs duvarı lezyonları olan hastalar cerrahi sınırlar negatif ise adjuvan tedavi olarak KT yi tek başına alabilir. Eğer cerrahi sınırlar pozitif ise tekrar rezeksiyon sonrası sadece KT ile, tekrar rezeksiyon yapılmayacaksa R1 rezeksiyonlu hastalar ardışık, R2 rezeksiyonlu hastalar eşzamanlı KRT ile adjuvan tedavileri yapılabilir. Benzer bir tedavi planı proksimal hava yolları ve mediasten rezektabil tümörleri (T3-4, N0-1) içinde kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası hastalık progresyonu olmayan, Evre III A (T1-3 N2) hastalarda cerrahi öncesi RT ya da KT verilip verilmemesine göre RT veya KT ile adjuvan tedavileri yapılabilir.. Eğer hastalık progese olmuşsa hastalar önceden almamışlarsa kemoterapi ile yada yalnız RT ile ya da sistemik tedavi ile tedavi edilebilirler. Eğer N 2 hastalıkda cerrahi sınırlar negatifse ardışık KRT verilir. Eğer N 2 hastalık için, cerrahi sınırlar pozitif ise eşzamanlı KRT (R2 rezeksiyon ve bazen de R1 rezeksiyon için) verilmelidir. Çünkü evre III hastalıkda hem lokal hemde uzak nüks/progresyon görülebilir. Kemoterapinin kullanımı ile olası mikrometastazlar yok edilebilir. Bazı KT ler tek başına, bazıları ardışık veya eşzamanlı RT ile birlikte verilir. NCCN Adjuvan tedavi rehberine göre, sisplatin vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile kombine halinde verilir. Başka kombinasyon alternatiflerinde sisplatin, gemitabin, pemetreksed veya doksetaksel ile birlikte verilir (109,110,111). Eğer bazı nedenlerden dolayı sisplatin tolere edilemeyecekse ve komorbidite mevcutsa, carboplatin ile paklitaksel kombinasyonu bir seçenektir (109,112). Eşzamanlı veya ardışık sıralı KRT, postoperatif adjuvan tedavide (rezeksiyonun tipine veya hastanın evresine göre) kullanılmaktadır. Eşzamanlı KRT R2 rezeksiyonlar için uygundur. R1 rezeksiyonlar için ise ardışık veya eşzamanlı KRT uygundur. NCCN paneli tarafından önerilen eşzamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi

rejimi sisplatin/etoposid dir (83). Yassı hücreli olmayan histolojiye sahip hastalarda, eşzamanlı KRT de pemetreksed ile birlikte sisplatin veya carboplatin kullanılabilir. NCCN tedavi rehberindeki KRT rejimleri aynı zamanda evre II –III hastalıkta da kullanılabilir (79,80,84,85,86,113,114).

2.8.1.6. Evre IV KHDAK'nde Tedavi

Evre I, II ve bazı evre III hastalarda genellikle amaç kür sağlamaktır ve cerrahi, RT ve KT yaklaşımları tek başına veya kombine olarak uygulanır fakat evre IV vakalarda palyatif sistemik KT en uygun tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin yanında “en iyi destek bakım”ında eklenmesi bu hastalarda genel sağkalımı artırmaktadır. Endikasyon olarak uygun ve ECOG PS yeterli görülen, tedaviye istekli tüm hastalara antikanser tedavi başlanmalıdır (115).

2.9. Prognostik Faktörler

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley (116), yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada (V.A. Akciğer Grup Protokolleri) 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), evre ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenlerdir. Tümör boyutu ve histolojik alt tipi gibi tümöre özgü faktörler tek başlarına dikkate alındıklarında önemli görümler de çok değişkenli analizler bunu desteklememiştir. IASLC' de benzer şekilde tümör evresinin ve performansın KHDAK için önemli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (117). Klinik ve demografik özellikler göz önüne alınarak değerlendirilen prognostik faktörler şunlardır; tutulan lenf nodu sayısı, primer tümörün çapı, akciğer fonksiyonlarının başlangıçtaki durumu, cinsiyet, önemli bir kilo kaybı olup olmaması ve ECOG PS durumu (118). Lokal ileri NSCLC li 203 hastayı içeren bir prospektif çalışmada ise prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Bu faktörler şunlardır; Yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara içilip içilmeme durumu, performans statüsü, body mass index, FEV1 düzeyi, başlangıçta FDG-PET kullanım, başlangıçta Hb değerinin 12g/dl nin üstünde veya altında olmasıdır.

Güncel çalışmalar KHDAK hastalarında belirli alt gruplarının tanımlanmasına olanak sağlayan çeşitli moleküler anormallikler tespit etmiştir. Bu alt sınıflandırma hasta bakımını kişiselleştirmek için ve hastaları farklı prognozlara göre kategorize etmek için kullanılabilir. KHDAK'nin iki farklı moleküler alt grubundaki hastalar için

özgül, hedefe yönelik tedaviler mevcuttur: Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive eden mutasyonlar ADKlu hastaların bir alt grubunu içerir ve bu hastalar genellikle tipik olarak sigara içmeyen, bayan ve/veya Asya kökenli hastalardır. Bu hastalar genellikle EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (erlotinib, gefitinib) son derece duyarlı olup EGFR mutasyonu olmayanlara oranla anlamlı derecede daha iyi bir prognoza sahiptirler. EML4-ALK füzyonu geni varlığı ise başka KHDAK alt kümesini tanımlar ve sigara içmeyenlerde veya eski sigara içenlerde ve daha genç yaşlarda ortaya çıkar. Bu hastalar, anaplastik lenfoma kinazın (ALK) bir inhibitörü olan crizotinibe son derece duyarlıdır. Klinik özelliklerin dışında moleküler düzensizlikler de büyük olasılıkla kemoterapi ve radyoterapiye verilen cevapta önemli bir rol oynamaktadır. EGFR normalde epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelere değişen derecelerde overekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler diferansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide göstergedir (119). EGFR mutasyonuna bakılması immünohistokimyasal incelemeden daha duyarlıdır. Özellikle Exon 19 delesyonu tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılık ile ilişkilidir. Ayrıca FISH ile amplifikasyon ve polizomi değerlendirilebilir (120). K-ras EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer ADKlar nın % 15-30 unda mutasyonu saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu tirozin kinaz inhibitörleri ve platinum/vinorelbine kemoterapisi direnci ile ilişkilidir (119,121). Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platinum temelli kemoterapi için, RRM1 yüksek ekspresyon düzeyi ise Gemcitabin temelli kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir (122,123).

Prognozun değerlendirilmesi, her bir vaka için uygun tedavi seçeneğini belirlemede önemlidir. Prognoz ile ilişkili değişkenler, tümör ile ilgili değişkenler (tümörün primer yerleşim yeri, hücre tipi ve hastalığın yaygınlığı gibi) ve hasta ile ilgili değişkenleri içerir. Hasta ile ilgili değişkenler, hastanın yaşı, cinsiyeti, nutrisyonel durumu, komorbiditelerin varlığı, performans statüsü, çevresel faktörler ile tedavinin kalitesi ve seçimidir. KHDAK'li hastaların başvuru sırasındaki TNM evresi prognozun en önemli belirleyicisidir (124). Hastalığın yaygınlığı arttıkça sağkalım süresi belirgin şekilde azalmaktadır. Evre I KHDAK'li hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalar, ADK

ve yassı epitel hücreli karsinom ayrımının prognozu etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir (125-126). Histolojik alt tip henüz bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmemektedir. Bazı çalışmalarda, prognoz ile bağlantılı olan diğer patolojik faktörler arasında diferansiyasyonun derecesi (127-128) ve lenfatik invazyon (129-130) vardır. Evre I KHDAK nedeniye operasyon geçiren 244 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada beş yıllık kansersiz sağkalım, lenfovasküler invazyonu olmayan olgularda daha yüksek saptanmıştır (%54'e karşılık %74) (131). Okkült lenf nodu metastazı immünohisto kimyasal olarak tespit edilebilir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada, evre I hastalığı olan hastalarda böyle bir mikrometastaz varlığının, uzun dönem sağkalım sonuçları üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (132). Evre I'den evre IV'e kadar KHDAK tanısı olan 2637 hastanın dahil edildiği 21 retrospektif çalışmanın meta-analizinde, yüksek SUV değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (133). Evre I KHDAK hastalar ile sınırlı ikinci bir meta-analizde de benzer bir sonuç elde edilmiştir (134). Hasta ile ilişkili faktörlerden kötü performans durumu ve kilo kaybı, kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (135). İştahsızlık da kilo kaybının bir erken bulgusudur ve olumsuz prognostik etkileri vardır (135). Cinsiyeti incelediğimizde, kadınlarda prognozun erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir (136).

2.9.1. Evre III KHDAK de Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde, bilinen klasik prognostik faktörler; evre, ECOG performans statüsü, kilo kaybı varlığı ve cinsiyettir (128). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir (48). Bu faktörler arasında en önemlisi tümör evresidir. Laboratuvar parametrelerinden; beyazküre sayısı, albümin ve kalsiyum düzeylerinin, prognostik değeri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (137). Evre III KHDAK de, hastalığın evresi ve performans durumu en önemli prognostik faktörlerdir. Yeni biyomarkerlar, p53, Bcl-2, apoptotik index, hMSH2, cyclin D1 veya rhTRAIL in DR5 reseptörü ile metabolik (SUV) değerleri yeni tanımlanmaya başlanan prognostik faktörlerdendir. Bunların kesin rolünün teyit edilmesi gerekmektedir. Bu aşamada büyük, iyi tasarlanmış, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (138).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurulu onayı

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 27.06.2013 tarih ve 2013 / 10 – 4 sayılı kararı ile onay alındı. Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2003 – 2014 yılları arasında izlenilmiş unrezektabıl Tanı anında evre III KHDAK tanısı konan ve eşzamanlı KRT gören hastaların dosyaları geriye dönük olarak (Retrospektif) analiz edilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun bulunan tüm hastaların veri analizleri yapılmış, demografik, klinik özellikleri ve sağkalım analizleri yapılmıştır. Hastaların verileri, hastane arşivlerinden, hastane medulla sisteminden ve hastaların dosya ve görüntü kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

-Hastaların Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim dalında takip ve tedavilerinin yapılmış olması

-Hastaların yaşının 18 yaşından büyük olması

-Histopatoloji olarak kanıtlanmış Evre III Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri olmak ve eşzamanlı KRT görmüş olmak

3.3. İstatistik Yöntemi

Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama \pm standart sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için "İBM SPSS Statistics version 21.0.0.0" paket programı kullanılmış ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastalardan elde ettiğimiz verilerden gruplar arası karşılaştırmalarda, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile test edildi. Dağılım normal olanlarda Student T testi, anormal dağılım olanlara Man Whitney U testi yapıldı. İki parametrik veri arasındaki ilişkilendirmelerde ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler

arasındaki korelasyonda, korelasyon olup olmadığı Korelasyon katsayısına göre belirlendi. Korelasyon katsayısı ± 0.250 den düşük ise ilişki yok, ± 0.250 ile ± 0.500 arasında ise zayıf ilişki, ± 0.500 den büyük ise güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri ise Kaplan – Meier sağkalım testi ile yapıldı. P değeri (long rank) < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilmiş olan, eşzamanlı kemoradyoterapi almış evre 3 küçük hücre dışı akciğer kanserli yaşları 41 ile 78 arasında 60 erkek (%92.3) ve 5 kadın (%7.7) olarak, ortalama yaşları 59 (± 10.6) olan toplam 65 hasta dahil edildi. Ortalama takip süreleri 16.3 ay bulundu.

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastalarımızın Demografik Özellikleri

		N	%
Sigara	İçen	61	%94
	İçmeyen	4	%6
Cinsiyet	Erkek	60	%92.3
	Kadın	5	%7.7
Histopatoloji	ADK	25	%38.5
	Squamöz Cell Karsinom	33	%50.8
		7	%10.8
Evre	NOS		%10.8
	Evre III A	31	%47.7
	Evre III B	34	%52.3
Operasyon	Yok	51	%78.5
	Var	14	%21.5
Yaş	55 yaş altı	23	%35.4
	55-65 yaş arası	19	%29.2
	65 yaş üzerinde	23	%35.4
Eşzamanlı KRT rejimleri	Doksetaksel+Sisplatin	51	%78.5
	Doksetaksel+Carboplatin	4	%6.2
	Etoposid+Sisplatin	2	%3.1
	Gemcitabin+Sisplatin	1	%1.5
	Paklitaksel+Carboplatin	1	%1.5
	Kemoterapi verisi yok	6	%9.2
RT amacı	Küratif	45	%69
	Palyatif	4	%6
	Adjuvan	12	%18.5
	Neoadjuvan	4	%6.2
Tedaviye yanıt oranları	Progresyon	8	%12.3
	Parsiyel Cevap	23	%35
	Stabil Hastalık	20	%30.8
	Tam Cevap	2	%3.1
	Yanıt Değerlendirilemedi	11	%16.9
	KRT sonrası Yanıt bilinmiyor	1	%1.5

Yaş gruplarına baktığımızda hastaların 23'ü (%35.4) 55 yaş ve altında, 19'u (%29.2) 55-65 yaş arasında ve 23'ü (%35.4) hastada 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların 60'ı (%92.3) erkek, 5'i (%7.7) kadındır. Hastaların 61'i (%93.8) öyküsüne sahipken 4'ü (%6.2) hiç sigara içmemiştir. Ortanca 40 (\pm 30.7) paket-yıl sigara içmişlerdir. İçilen sigara miktarına göre sınıflandırdığımızda 34 kişi (%52.3) 40 paket/yıl altında içmişken, 27 kişi (%41.5) 40 paket/yıl üstünde sigara içmiştir.



Şekil 5. Çalışmaya aldığımız Hastaların Cinsiyet Oranı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastaların histopatolojisini incelediğimizde 25 (%38.5) hastada ADK, 33 hastada (%50.8) squamöz cell karsinom saptandı. 7 hastada (%10.8) alt tip tayini yapılamadı (NOS). Hastaların evrelerini incelediğimizde 31 hasta (%47.7) evre 3A iken, 34 hasta (%52.3) evre 3B olarak saptandı. Çalışmaya aldığımız hastalardan 12 hasta (%18.5) kemoradyoterapi öncesinde opere olmuştu. Dört hasta (%6.2) ise kemoradyoterapi sonrasında opere oldu. Eş zamanlı kemoterapi rejimlerine bakıldığında 51 hasta (%78.5) doksetaksel+sisplatin, 4 hasta (%6.2) doksetaksel + carboplatin, 2 hasta (%3.1) etoposid + sisplatin, 1 hasta (%1.5) gemitabin+sisplatin, 1 hasta (%1.5) paklitaksel+carboplatin almıştı. Altı hastanın (%9.2) ise eş zamanlı kemoterapi rejimi verilerine ulaşamadı. Hastaların KRT verilme amaçlarına bakıldığında 45 hasta (%69) küratif, 4 hasta (%6) palyatif, 12 hasta (%18.5) adjuvan, 4 hasta (%6.2) neoadjuvan amacıyla almıştı. Tedaviye yanıtına bakıldığında 12 hastanın (%18.4) tedaviye yanıtı değerlendirilemedi. İki hastada (%

3.1) tam cevap, 23 hastada (% 35) kısmi cevap, 20 hastada (% 30.8) stabil hastalık, 8 hastada (% 12.3) progresyon saptandı. Ortanca 16.3 aylık (% 95 güven aralığında, 1.2-137.5 ay) takip süresi sonunda hastaların 50'si (%76.9) ölü, 15'i (%23.1) sağ idi. Ölümü de progresyon kabul ettiğimizde, çalışmaya aldığımız 65 hastanın 55 tanesinde progresyon olduğu görüldü. Hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 8.8 ay (± 1.3) (% 95 güven aralığında, 6.4-11.3 ay), ortanca genel sağkalım ise 18 ay (± 3.2) (% 95 güven aralığında, 11.6-24.3 ay) bulundu.

Tablo 5. Cinsiyete göre sağkalım süresi

Cinsiyet	Genel sağkalım (ay)	Standart Sapma	Alt sınır -üst sınır (ay) (%95 güven aralığında)		P değeri (long rank)
Erkek (n=60)	18.3	3.59	11.3	25.3	0.45
Kadın (n=5)	18	11.2	0	39.9	
Toplam (n=65)					

Erkeklerde ortanca genel sağ kalım 18.3 ay iken kadınlarda ortanca genel sağ kalım 18 ay bulundu. Kadın ve erkeklerde ortanca sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Sigara tüketimine göre sağkalım süresi

Sigara tüketimi	Genel sağkalım (ay)	Standart Sapma	Üst sınır	Alt sınır	P (long rank)
			(%95 Güven aralığında)		
≥ 40 paket-yıl (n=27)	18.3	9.34	36.6	0	0.44
< 40 paket-yıl 34 (n=34)	18	2.45	22.7	13.1	

Sigara tüketimine göre sağkalımları incelediğimizde; ≥ 40 paket-yıl sigara içenlerde ortanca sağkalım 18.3 ay iken, < 40 paket-yıl sigara içenlerde ortanca sağkalım 18 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$)

Tablo 7. Komorbidite olup olmasına göre sağkalım süresi

Eşlik eden hastalık	Ortanca Genel Sağkalım (ay)	Standart Sapma	Üst sınır- Alt sınır (ay) (%95 güven aralığında)		P değeri (long rank)
Yok (n=29)	18	4.6	26.9	9	0.84
Var (n=28)	16.3	3.9	24	8.6	

Çalışmaya aldığımız hastaların 29 tanesinde eşlik eden komorbidite (diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, bir başka malign hastalık, kronik karaciğer hastalığı, romatoid artrit ve skleroderma gibi sağkalım üzerine etkili olabilecek hastalıklar) yokken, 28 hastada eşlik eden komorbidite mevcuttu. Eşlik eden komorbiditesi mevcut olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 16.3 ay iken, komorbiditesi olmayanlarda ortanca sağkalım süresi 18 ay saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 8. Histopatolojiye göre sağkalım süreleri

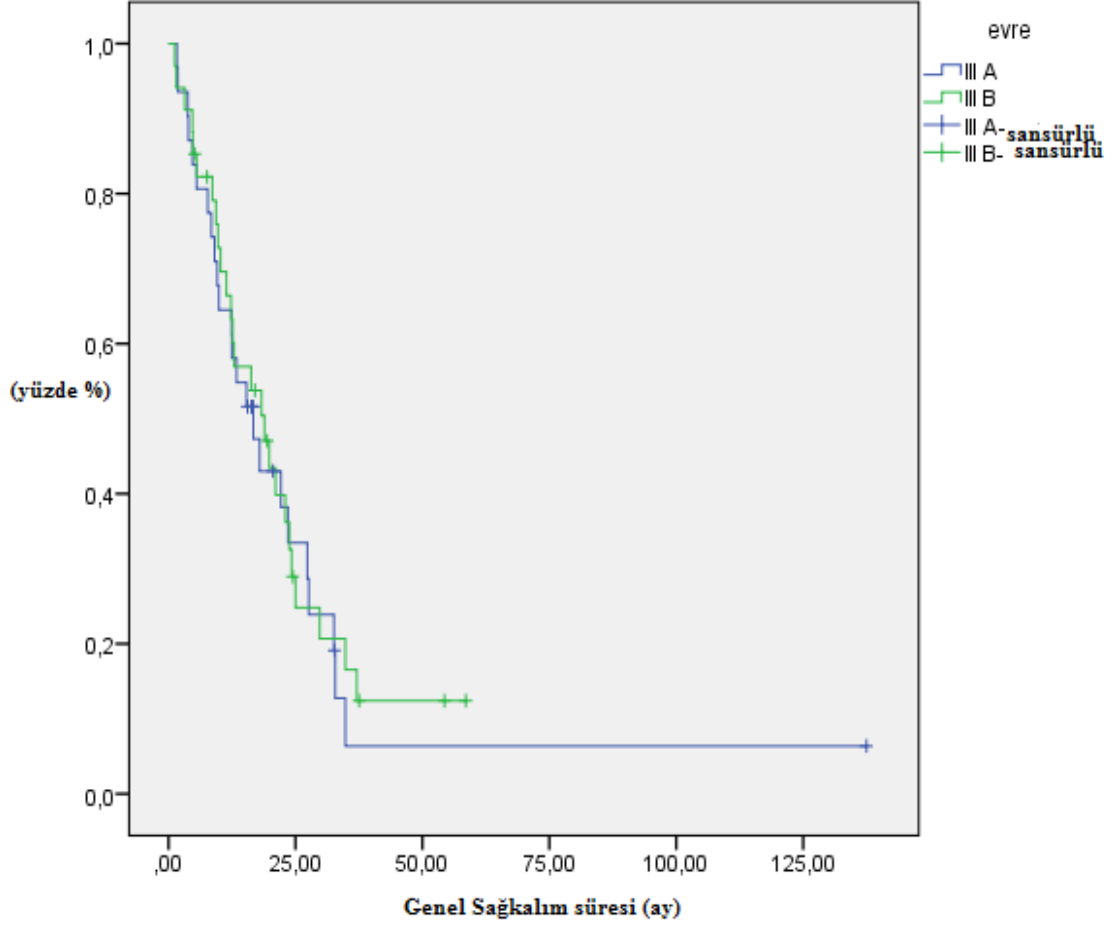
Histopatoloji	Ortanca Genel Sağkalım (ay)	Standart Sapma	Üst sınır- Alt sınır (ay) (% 95 güven aralığında)		P değeri (long rank)
ADK (n=25)	17.9	4.6	27	9	0.85
YEK (n=33)	13.4	4.2	21.8	5	
NOS (n=7)	23.8	6.3	36.2	11.4	

Histopatolojilerine göre sağkalım analizi yapıldığında ortanca genel sağkalım ADK da 18 ay, yassı epitel hücreli karsinomda 13.4 ay, alt tip tayini (NOS) olmayanlarda 23.8 ay bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 9. Evreye göre sağkalım süreleri

Evre	Ortanca Genel Sağkalım	Standart Sapma	Üst sınır - Alt sınır (ay) (%95 Güven aralığında)		P değeri (long rank)
Evre III A (n=31)	16.7	3.36	23.3	10.1	0.69
Evre III B (n=34)	18.9	4.54	28	10	

Çalışmaya aldığımız hastaların ortanca sağkalım süresi, evre 3A da 16.7 ay , evre 3B de 18.9 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

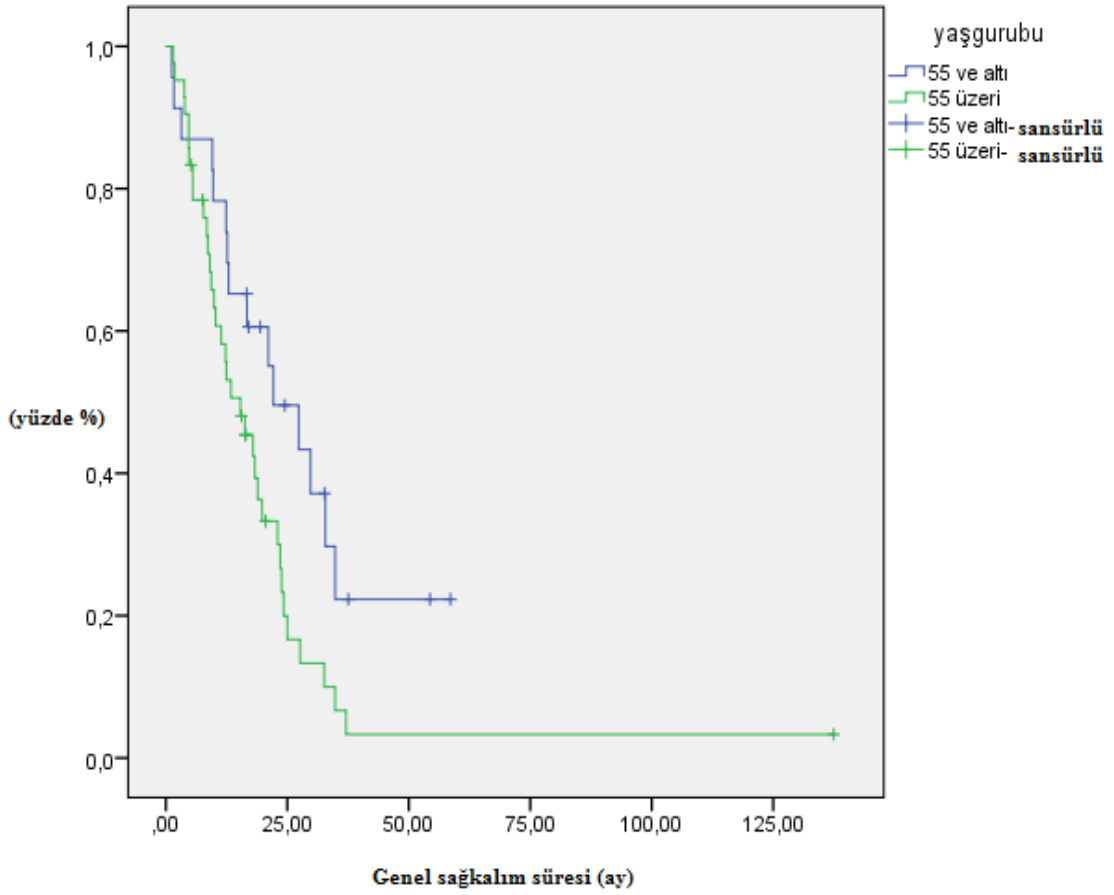


Şekil 6. Evrelere göre sağkalım süresilerini gösteren grafik

Tablo 10. Yaş grubuna göre sağkalım süresi

Yaş Grupları	Ortanca Genel Sağkalım	Standart Sapma	Üst sınır - Alt Sınır (%95 Güven aralığında)	P değeri (Log rank)
55 yaş ve altı (n=23)	22.1	5.85	33.6 10.7	0.027*
55 yaş üstü (n=42)	15.4	3.34	21.9 8.8	

Ortanca sağkalım süresi, 55 yaş ve altı hastalarda 22.1 ay iken, 55 yaş üstü hastalarda 15.4 ay bulundu. İki grup arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

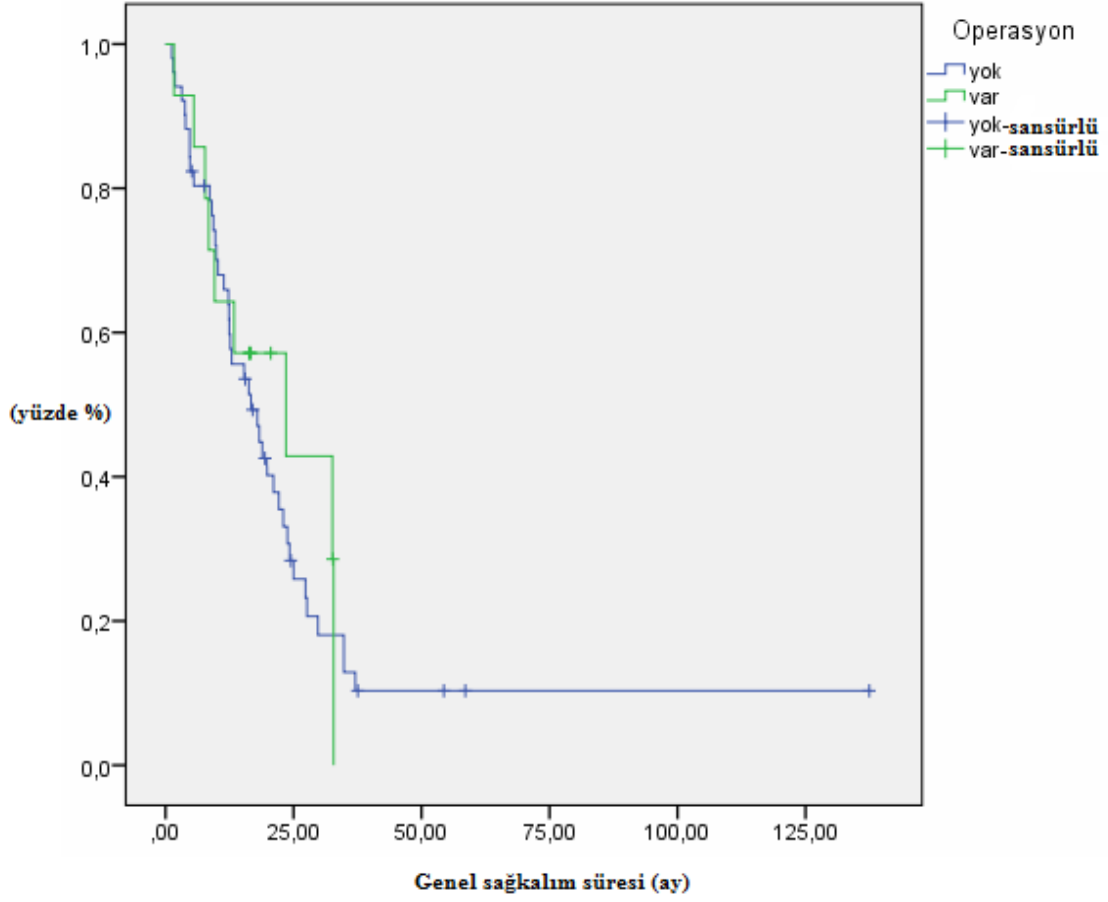


Şekil 7. Yaş gruplarına göre sağkalım süresini gösteren grafik

Tablo 11. Operasyonun olup olmamasına göre sağkalım süresi

Operasyon	Genel Sağkalım (Ortanca)	Standart Sapma	Üst sınır-alt sınır (%95 güven aralığında)		P değeri (long rank)
Var (n=14)	23.5	11.2	45.4	1.5	0.66
Yok (n=51)	16.7	3.56	23.6	9.7	

Çalışmaya aldığımız toplam 65 hastanın 14 tanesi kemoradyoterapi öncesi ya da sonrasında opere olmuştu. Opere olmamış hastalarda ortanca sağ kalım 16.7, opere olmuş hastalarda ise 23.5 bulundu. Opere edilmiş hastalarda sağkalım daha iyi görünmesine rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak bulunmadı ($p>0.05$).



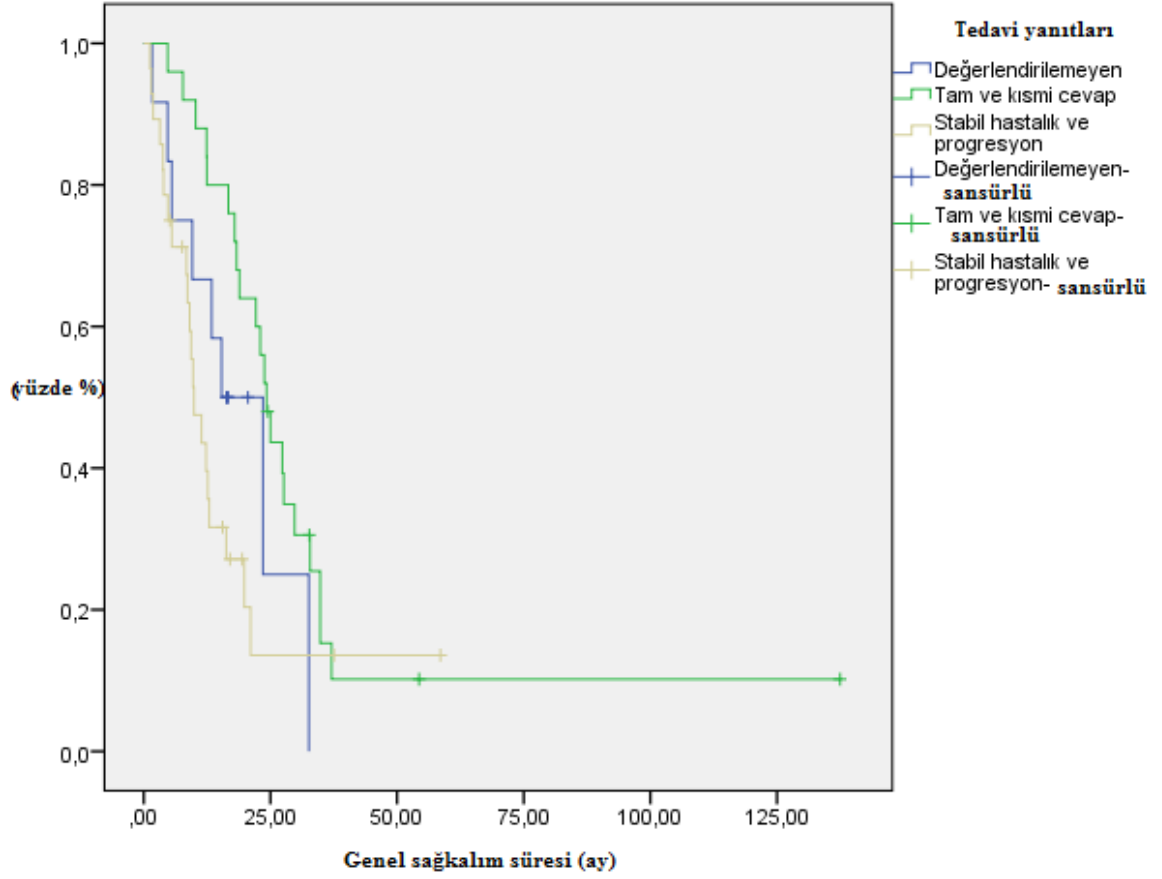
Şekil 8. Operasyon olan ile olmayan hastaların tanıya göre takip süresi içinde genel sağkalımlarını gösteren grafik

Tablo 12. Tedavi yanıtlarına göre ortanca sağkalım sürelerini gösteren tablo

Tedavi Yanıtı	Ortanca Genel Sağkalım	Standart Sapma	Üst sınır - Alt sınır (%95 güven aralığında)	P değeri (long rank)
Değerlendirilmeyen (n=12)	15.4	4.4	23.9	6.8
TY+KY (n=25)	24.3	1.6	27.4	21.1
SH + progresyon (n=28)	9.9	1.7	13.3	6.6

Çalışmaya aldığımız hastaların tedavi yanıtlarına göre sağkalımlarını karşılaştırdığımızda; yanıt değerlendirmesi yapılmayanlarda 15.4 ay, tam ve kısmi

cevaplılarda 24.3 ay, stabil hastalık ve progresyonlularda ise 9.9 ay saptandı. Gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05^*$).

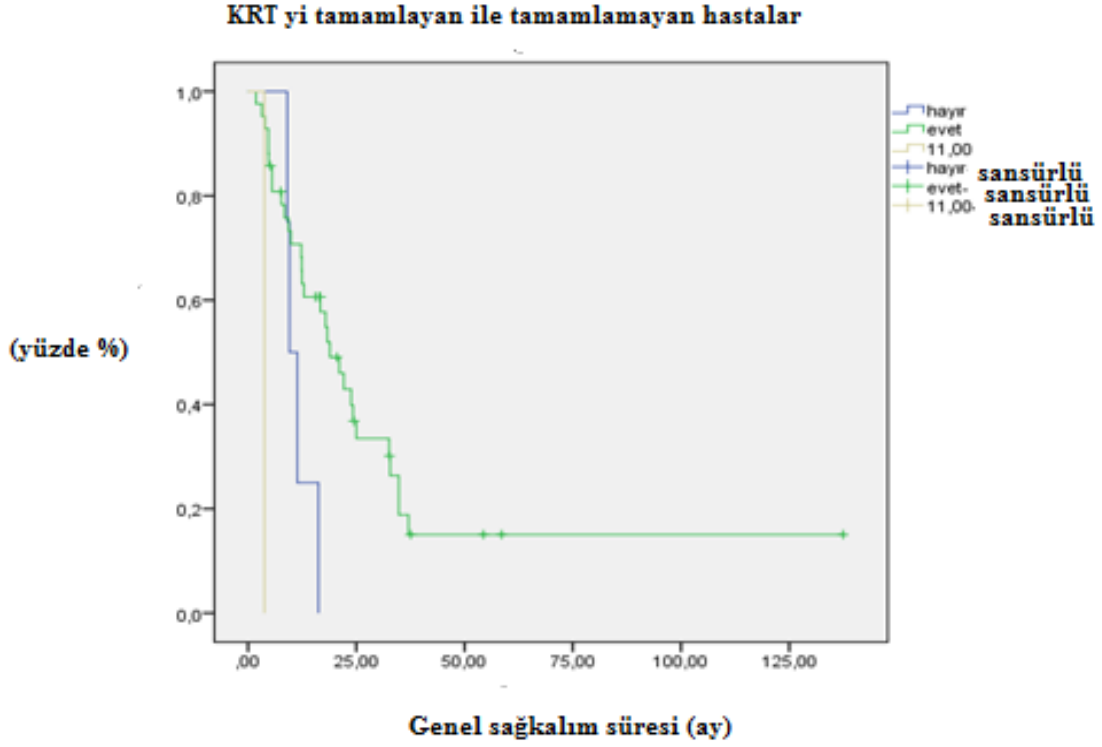


Şekil 9. Tedavi yanıtlarına göre ortanca genel sağkalımları gösteren grafik

Tablo 13. KRT nin tamamlanıp tamamlanmamasına göre ortanca sağkalım sürelerini gösteren tablo

KRT nin tamamlanması	Ortanca Genel Sağkalım	Standart Sapma	Alt sınır (%95 güven aralığında)	Üst sınır (%95 Güven aralığında)	P değeri (long rank)
KRT tamamlayamayanlar (n=4)	9.6	1.2	7.3	11.9	
KRT tamamlayan hastalar (n=43)	18.9	3.1	12.8	24.9	0.073
Bilinmiyor (n=18)	15.4	.	4.7	26	

Çalışmaya aldığımız hastalardan, KRT yi tamamlayan hastalarda ortalama sağkalım 18.9 ay, KRT yi tamamlayıp tamamlamadığı bilinmeyen hastalarda 15.4 ay, tedavi sürecini çeşitli nedenlerle tamamlayamayan hastalarda ise 9.6 ay bulundu. Gruplar arasında sKRT yi tamamlayanlar lehine bir eğilim bulunsa da sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

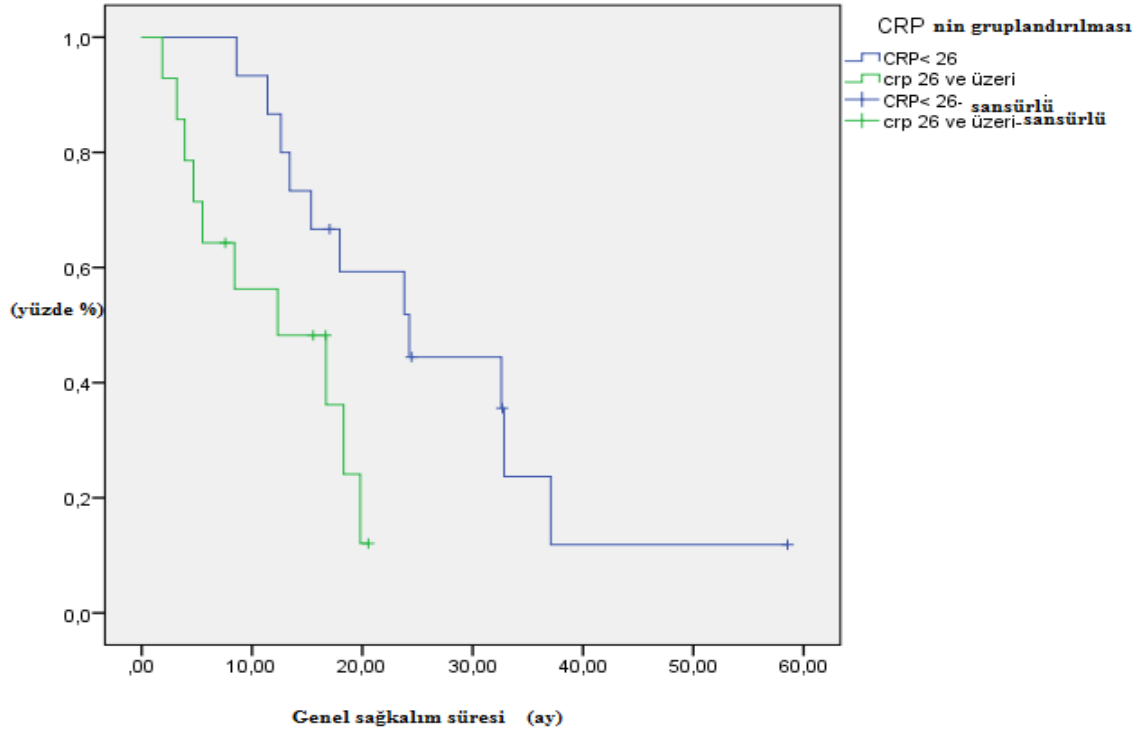


Şekil 10. KRT tamamlama durumlarına göre sağkalım sürelerini gösteren grafik

Tablo 14. CRP düzeyi sınıflamasına göre genel sağkalım farkını gösteren tablo

CRP durumu	Ortanca genel Sağkalım	Standart Sapma	Alt sınır (%95 güven aralığında)	Üst sınır (%95 Güven aralığında)	P değeri (long rank)
CRP < 26 (n=15)	24.3	5,6	13.2	35.3	
CRP ≥ 26 (n=14)	12.3	5.7	1.2	23.4	0.019*
Toplam (n=29)	18	2.2	13.6	22.3	

CRP < 26 olan hastalarda ortalama genel sağkalım CRP ≥ 26 olanlardan daha iyi bulundu ($p<0.019$)



Şekil 11. CRP düzeyi sınıflamasına göre genel sağkalım farkını gösteren grafik

Tablo 15. SUV max değeri > 15 ve 15 > olarak gruplandırıldığında sağkalım farkını gösteren tablo

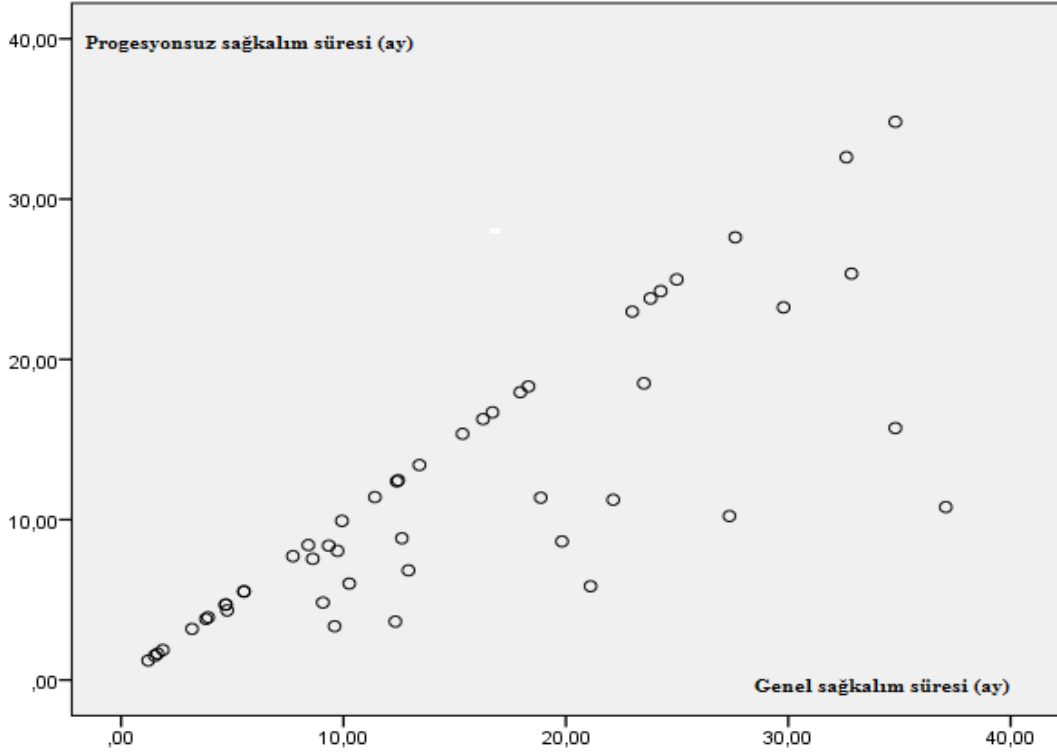
SUV max değeri	Ortanca genel Sağkalım	Standart Sapma	Alt sınır (%95 güven aralığında)	Üst sınır (%95 Güven aralığında)	P değeri (long rank)
SUV < 15	18	3.7	10.7	25.2	
SUV ≥ 15	15.4	3.7	8.2	22.5	0.837
Toplam (n=29)	16.7	3.3	10.2	23.2	

Primer kitlenin SUV max değerlerini ≥ 15 ve < 15 olarak sınıflandırdığımızda iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; 18 ay ve 15.4 ay, $p=0.837$)

Tablo 16. Genel Sağkalımı ile progresyonsuz sağkalımı arasında ilişki

N	Korelasyon katsayısı	p değeri (Spearman's)
50	0.864**	0.00*

Olguların genel sağkalımı ile progresyonsuz sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($p= 0.00$)



Şekil 12. Progesyonsuz sağkalım ile Genel sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Tablo 17. Genel sağkalım ile yaş arasındaki ilişki

N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (Spearman's)
50	0.022	0.878

Olguların **genel sağkalım** ile **yaş** arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 18. ECOG PS ile genel sağkalım arasındaki ilişki

N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (Spearman's)
50	-0.115	0.428

ECOG PS ile **genel sağkalım** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 19. Primer kitlenin SUV max değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki

N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (Spearman's)
43	-0.101	0.519

Primer kitlenin **SUV değeri ile genel sağkalım** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p; 0.519 $p>0.05$)

Tablo 20. Bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki

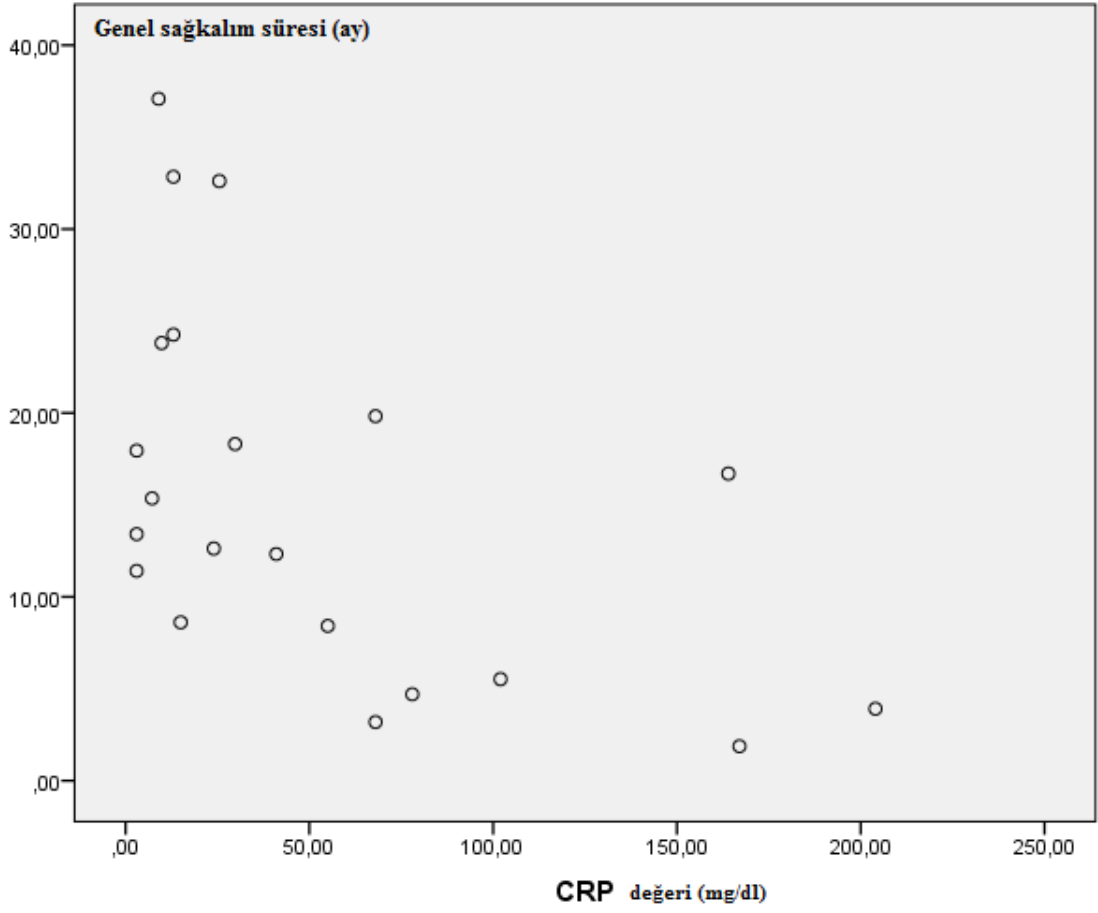
N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (Spearman's)
43	0.055	0.728

Bölgesel lenf nodlarının **SUV max değeri ile genel sağkalım** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

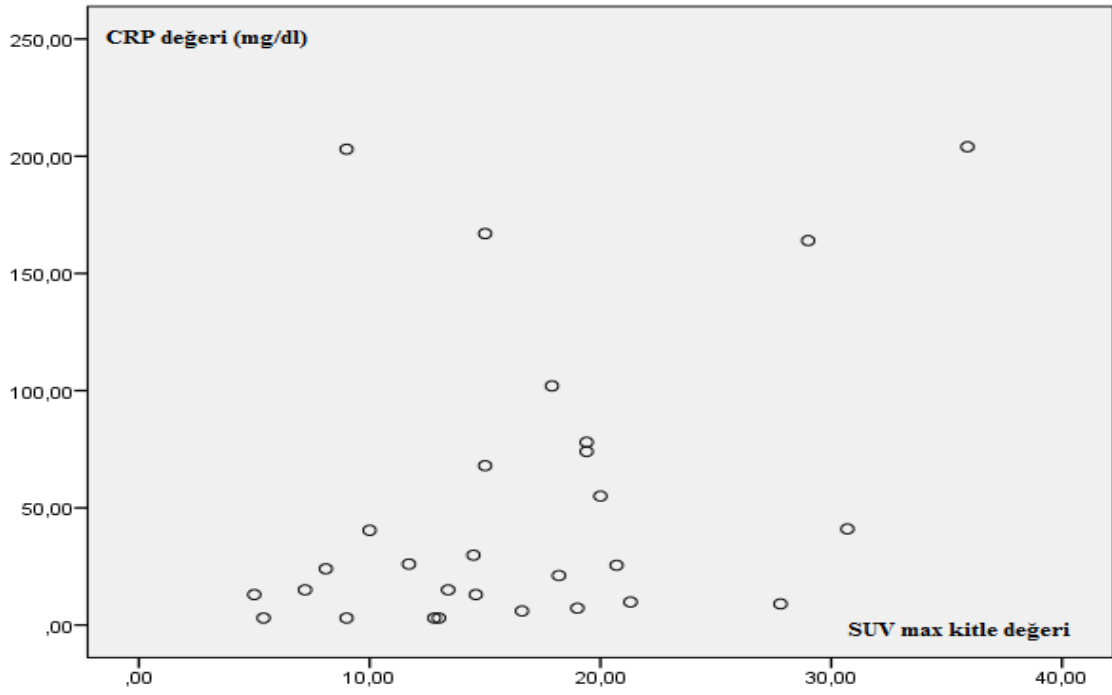
Tablo 21. CRP ile Genel Sağkalım arasındaki ilişki

N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (Spearman's)
21	-0.540*	0.012*

Olguların **CRP** ile **genel sağkalım** arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif bir ilişki bulundu ($p=0.012$, -0.540)



Şekil 13. CRP ile Genel Sağkalm arasındaki ilişkiyi gosteren grafik



Şekil 14. CRP değeri ile SUV max kitle değeri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Tablo 22. Sigara içimi (paket-yıl) ile genel sağkalım ilişkisi

N	Korelasyon Katsayısı	p değeri (spearman's)
65	-0.132	0.382

Olgularda sigara (paket-yıl) içimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$)

5. TARTIŞMA

Evre 3 KHDAK tanımı T3N1 operabil hastalıktan T4N3 inoperabil hastalığa kadar değişen bir tümör yüküne sahip heterojen bir hastalığı temsil eder. Bu evre hastalıkta kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi ve bunların değişik kombinasyonlarının neoadjuvan, adjuvan, küratif ve palyatif amaçlarla kullanıldığı çok geniş bir tedavi skalası mevcuttur. Bu nedenlerle bu heterojen hastalık ve heterojen tedavi yaklaşımları arasında birbirinin aynı gruplar bulup tüm evre 3 hastalarda geçerli prognostik faktörleri ortaya koymak oldukça güçtür. Evre 3 KHDAK li hastalarda günümüzde en çok yapılan tedavi şekli eşzamanlı KRT dir. Bu tedavi ile bus hastalarda ortanca 17-20 aylık bir genel sağkalım ve % 23-%27 lik bir 3 yıllık sağkalım elde edilmektedir. SWOG 9504 çalışmasında 5 yıllık % 29 gibi oldukça iyi olan sonuçlarında gösteren çalışmalar vardır (85,98,139). Akciğer kanserinde, bilinen klasik prognostik faktörler; evre, ECOG performans statüsü, kilo kaybı varlığı ve cinsiyettir (128). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın perform ans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir (48). Bu faktörler arasında en önemlisi tümör evresidir. Laboratuvar parametrelerinden; beyazküre sayısı, albümin ve kalsiyum düzeylerinin, prognostik değeri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (137). Evre III KHDAK de , hastalığın evresi ve performans durumu en önemli prognostik faktörlerdir. Yeni biyomarkerlar, p53, Bcl-2, apoptotik index, hMSH2, cyclin D1 veya rhTRAIL in DR5 reseptörü ile metabolik (SUV) değerler yeni tanımlanmaya başlanan prognostik faktörlerdendir. Bunların kesin rolünün teyit edilmesi gerekmektedir. Bu aşamada büyük, iyi tasarlanmış, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (138). Biz çalışmamızda tüm bu karşılaştırma güçlüklerine rağmen evre 3 KHDAK li hastalarda sağ kalım üzerine etkili prognostik faktörleri saptamayı amaçladık. Çalışmamıza evre 3A ve evre 3B olan neoadjuvan KRT sonrası opere olan ya da definitif KRT alan ya da cerrahi tedavi sonrası adjuvan KRT alan yaşları 41 ile 78 arasında 60 erkek (%92.3) ve 5 kadın (%7.7) olarak, ortanca yaşları 59 (\pm 10.6), ortanca takip süreleri 16.3 ay olan toplam 65 hasta dahil ettik ve sonuçları inceledik.

Eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş KHDAK li hastalarda sağ kalım için çeşitli çalışmalarda 12 ile 35 ay arasında değişen çeşitli sağkalım rakamları verilmiştir (144, 145). Branislav ve arkadaşlarının evre III KHDAK li hastalara

hiperfraksiyone RT ± eşzamanlı KT verildiğinde klinik prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada ortanca genel sağkalım RT kolunda 12 ay, KRT kolunda 21 ay bulunmuştur (142).

Ülkemizden yapılan evre 3 KHDAK li hastalarda Deniz Arslan ve arkadaşlarının yaptığı 122 hastalık bir retrospektif çalışmada (143) ve E.C.J Phernambucq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (144), ortanca genel sağkalım sırasıyla 18.3 ay ve 18.2 ay bulunmuştur. Hanna ve ark. 2007 yılında yaptığı ASCO Faz III, randomize prospektif çalışmada, İnoperabil evre III KHDAK hastalarda sisplatin ve etoposid RT ile beraber eşzamanlı verildi. Hastaların ortanca sağkalım süresi 21.15 ay saptandı (98). Bizim çalışmamızda da ortanca genel sağkalım bu literatürle uyumlu olarak 18 ay (± 3.2) (% 95 güven aralığında, 11.6-24.3 ay) bulundu. Morgensztern ve arkadaşlarının evre 3 KHDAK li hastalarda yaptığı bir SEER veritabanı çalışmada da ise genel sağkalım evre 3A ve B hastalarda sırasıyla 11 ve 9 ay bulunmuştur (145). Ancak bu çalışmada tedavi alan ve almayan tüm hastalar incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar eşzamanlı KRT almışlar ve bir kısmına da cerrahi rezeksiyon yapılmıştır.

Opere olmuş evre I, II, III küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir prospektif kohort çalışmada kadın hastaların erkeklerden daha uzun yaşadığı gösterilmiştir. Evre III hasta grubunda 5 yıllık sağkalım kadınlarda % 46 iken, erkeklerde % 37 bulunmuştur ($p=0.024$) (136). De Perrot ve ark.'rı da 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında KHDAK li hastalarda cinsiyete göre sağkalımın araştırıldığı bir retrospektif çalışmada Evre III A hastalarda kadınlar ile erkekler arasında bir sağkalım farkı yokken (19.4 ve 15.7 ay $p=0.27$), evre III B ve evre IV hastalarda kadınlarda sağkalımın erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (sırasıyla 33 ay ve 6.8 ay $p=0.077$) (146). Ancak her iki çalışmada da sadece opere hastalar ele alınmıştır (146). Bir metaanalizde de kadın cinsiyete sahip olanların prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (147). Branislaw Jeremic ve arkadaşları evre 3 KHDAK li hastalarda hiperfraksiyone RT ile birlikte eş zamanlı KT alan ve almayan hastalarda yaptığı bir çalışmada kadınlarda ortanca sağkalımı erkeklerdekinden daha iyi bulunmuşlardır (sırasıyla, 30 ay ve 16 ay, $p<0.001$) (142). Morgensztern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da genel sağkalım kadınlarda erkeklerden daha iyi bulunmuştur ($p<0.001$) (145). Dong Soo Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (148) ve E.C.J Phernambucq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (144) ise cinsiyetle sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamız Evre III opere olan ve olmayan ve KRT almış olan

tüm KHDAK hastalarını kapsamaktadır. Bizim çalışmamızda erkeklerde ortalama genel sağ kalım 18.3 ay iken kadınlarda ortalama genel sağ kalım 18 ay bulundu. Kadın ve erkeklerde ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kadın hasta sayımızın erkek hasta sayısına göre çok düşük olması (sırasıyla, % 7.7 ve % 92.3) sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Deniz Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi kadın hastaların oranı % 4.1 bulunmuş (143) ve muhtemelen bu dengesiz dağılım ve hasta sayısının azlığı nedeniyle bu çalışmada cinsiyetlere göre sağkalım analizi yapılmamıştı.

Evre 3 KHDAK li hastalarda yapılan çalışmalarda Morgensztern ve arkadaşları hastaları 21-60 yaşında olanlarla > 61 yaş olanlar şeklinde gruplandırıp genel sağkalımlarını karşılaştırdıklarında birinci gruptaki daha genç olan hastaların sağkalımlarının ikinci gruptaki daha yaşlı olan hastalardakilerden daha iyi olduğunu bulmuşlardır ($p=0.0003$) (145). Ülkemizden Deniz Arslan ve arkadaşları da ≤ 60 yaş olan hastalarda >60 yaş olanlara göre genel sağkalımı daha iyi bulmuşlardır (sırasıyla, 22.7 ay ve 15 ay, $p=0.007$) (143). Branislaw Jeremic ve arkadaşları ise yine aynı yaş gruplarında genel sağkalımlara baktıklarında bir fark bulamamışlardır (sırasıyla, 18 ay ve 19 ay, $p=0.37$) (142). Dong Soo Lee ve arkadaşları ise hastaları <65 yaş ve ≥ 65 yaş olarak gruplandırmış ve genel sağkalımlar arasında birinci grup lehine bir eğilim bulsalar da istatistiksel anlamlılık sınırda bulunmuştur ($p=0.062$) (148). Zuo-Lin Xiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar <70 ve ≥ 70 yaş olarak gruplandırılmış ve iki grup arasında sağkalım farkı saptanmamıştır ($HR=0.902$, $p=0.766$) (149). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalım ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) ancak hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde ortalama genel sağ kalım ≤ 55 yaş olan hastalarda >55 yaş olan hastalara göre daha iyi bulundu (sırasıyla 22.1 ay ve 15.3 ay, $p=0.027$). Bu durum genç hastalarda eşlik eden hastalıkların daha az olması, yaşam boyu karsinojenlere daha az maruziyet ve bilinmeyen başka nedenlerle de ilişkili olabilir.

2010 yılında yayınlanan bir raporda tütün kullanımı ve kanser ilişkisi mekanizmaları genişçe tanımlanmıştır. Tütün içimi ile insan vücudu 7000 den fazla kimyasala ve bilinen ya da şüpheli 60 dan fazla karsinojene maruz kalmaktadır. Tütün içimi ile her nefeste DNA hasarı oluşmakta ve takip eden içimlerle bir müddet sonra bu DNA hasarları DNA tamir mekanizmalarının gücünü aşmakta ve normal hücre

büyümesi ve düzenlenmesini etkileyen genlerde değişikliklere yol açarak kansere yol açmaktadır (150).

Ağır sigara içicilerde hafif içicilere göre anöploid tümör sıklığının daha fazla olduğu ancak sağkalım ile yaşam boyu toplam sigara tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı raporlanmıştır (151). Sigara içen ve hiç içmemiş ya da sigarayı uzun zaman önce bırakmış hastaların tedavi sonuçlarının incelendiği 4 çalışmanın bir metaanalizinde sigara içenlerde tedaviye parsiyel yanıt oranları daha kötü bulunmuştur. Yine sigarayı bırakanlarda progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımda bir üstünlük olduğu gösterilmiştir (152).

Sigara içiminin P 53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu ve k-ras protoonkogenini etkiler. Bu durum kanser kemoterapisine olan cevabı da azaltabilir (153). Bir çalışmada kemoterapi alan hastalarda sigara içmeyenlerde daha uzun yaşama süresi raporlanmıştır. Bu uzun yaşam süresinin bir nedenini daha az komorbid hastalığın olması ve akciğer fonksiyonlarının korunması da olabilir. Yine aynı çalışmada kemoradyoterapi alan gurupta farklı olarak ne sigara içimi ne de etnik köken, tümör histolojisi, tümör diferansiyasyonu ve cinsiyetin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır (154).

Evre 3 hastalarda yapılan diğer çalışmalara baktığımızda ülkemizden Deniz Arslan ve ark. yaptığı çalışmada sigara tüketim miktarı ile sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır (HR=1, p=0.88) (143). Mun Sem Liew ve arkadaşları sigara içmiş ve hiç içmemiş olmak ile genel sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır (HR=0.75, p=0.355) (155). Zuo-Lin Xiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yine aynı şekilde sigara içimi ile bir genel sağkalım ilişkisi bulunmamıştır (HR=0.249, p=0.171) (149). Bizim çalışmamızda hastaların 61 i (% 93.8) öyküsüne sahipken 4'ü (% 6.2) hiç sigara içmemişti. Olgularda sigara (paket-yıl) içimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05). İçilen sigara miktarına göre sınıflandırdığımızda 34 kişi (%52.3) < 40 paket-yıl sigara içmişken, 27 kişi (%41.5) ≥ 40 paket-yıl sigara içmişti. Sigara tüketimine göre sağkalımları incelediğimizde; ≥ 40 paket-yıl sigara içenlerde ortalama sağkalım 18.3 ay iken, < 40 paket-yıl sigara içenlerde ortalama sağkalım 18 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Çalışmalar çelişkili olmakla birlikte sigara içmiş bireylerde tümörde ek mutasyonların, KOAH ve koroner arter hastalığı gibi komorbid durumların daha fazla ve akciğerin fonksiyonel rezervinin daha kötü olması beklendiğinden genel

sağkalımın da daha kötü olacağı beklenmektedir. Bu beklentiyi destekler mahiyette yayınlar olsa da gerek bizim çalışmamız, gerekse yukarıda zikrettiğimiz diğer bazı çalışmalar bu görüşü desteklememektedir.

Yapılan bir çalışmada evre 1-3 KHDAK li hastalarda primer tümörün PET-CT de SUV max değeri ile genel sağkalım için yüksek SUVmax değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterildi (p=0.02). SUV değeri ≤ 5 olanlar > 5 olanlara göre daha iyi hastaliksız sağkalıma sahip bulunmuştur (cerrahi yapılan grupta p=0.02, radyoterapi grubunda p=0.0005). Yine aynı çalışmada evre 3A ve evre 3B grup incelendiğinde hastaliksız sağkalımın yine SUV değeri ≤ 5 olan grupta daha iyi olduğu bulunmuştur (p=0.004). Bölgesel lenf nodlarının SUV değerlerine göre aynı karşılaştırma yapıldığında ise aynı sonuca ulaşılamamıştır (p=0.19) (156).

KHDAK'de primer tümör SUV ölçümünün prognostik değeri olduğunu göstermiştir. Ayrıca SUVmax hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için iyi bir belirleyici olarak bulunmuştur (157). Ancak evre ve performans durumu ile karşılaştırıldığında SUVmax'ın bağımsız bir prognostik özellik olup olmadığı belirsizliğini korumuştur (158). Bizim yaptığımız çalışmada, SUV max ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05). Primer kitlenin SUV değerlerini ≥ 15 ve < 15 olarak sınıflandırdığımızda iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; 18 ay ve 15.4 ay, p=0.837). Bizim çalışmamızda anlamlı çıkan Sasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi (156) hastaları SUV max değeri > 5 olan ve olmayanlar olarak sınıflandırdığımızda \leq olan guruba çok az hasta düştüğünden istatistik yapamadık. Bizim anlamlı bir sonuca ulaşamamamızın nedeni bu olabilir. Ancak bizim çalışmamıza benzer olarak Zuo-Lin Xiang ve arkadaşlarının çalışmasında 84 adet anrezektabil evre 3 KHDAK li hastaya eş zamalı KT ile birlikte yüksek doz RT (74 Gy) verilmiş ve ortanca sağkalım 29.9 olarak bizim çalışmamızdan oldukça yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar SUV değerlerine göre < 14.2 olanlar ve ≥ 14.2 olanlar olarak 2 guruba ayırmışlardır. İki grup arasında lokal nüksüz sağkalım (p=0.002), uzak metastazsız sağkalım (p=0.001), progresyonsuz sağkalım (p=0.001) ve genel sağkalımda (p=0.008) SUV değeri < 14.2 olanlar lehine sonuçlar elde etmişlerdir (149). Sasaki ve arkadaşları bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardı (p=0.19) (156). Bizde bu

çalışmaya benzer olarak çalışmamızda bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.05$).

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada ise evre III KHDAK li hastalara KRT öncesinde ve KRT sırasında PET CT çekilmiş ve primer kitlenin SUVmax değeri ile tedavi yanıtı ilişkisi incelenmiştir. Tedavi öncesi SUV max değeri tedavi yanıtı olan gurupta olmayan gurupla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; 7.59 ve 14.72, $P=0.001$) (159). Bu sonuçlar tedavi öncesi SUV max değerinin tedaviye olan yanıtın bir belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Başlangıç SUV max değerleri düşük olan tümöre sahip hastalarda tedavi yanıtı daha iyi olmaktadır.

CRP ağırlıklı olarak hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteinidir (160). IL1, IL2, TNF α ve TGF gibi proinflamatuvar sitokinler karsinogeneziste rapor edilmiştir ve bu sitokinlerin CRP üretimini stimüle ettiği bilinir. Bu da tümör hücrelerinin migrasyon, diferansiyasyon, proliferasyon ve mutasyonunu etkiler (161). Serum CRP seviyeleri hem bir risk faktörü olarak hem de prognostik parametre olarak değişik malignansilerde incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi yüksek serum CRP seviyelerinin özofageal (162), kolorektal (163), hepatik (164) ve renal hücreli kanserde (165) anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yüksek serum CRP seviyelerinin yalnızca ilerlemiş evrelerde değil operabl evrelerde de negatif bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte serum CRP seviyeleri ve prognoz arasındaki korelasyon için spesifik sonuçlar henüz tespit edilmemiştir (166). Çalışmamızda olguların serum CRP seviyeleri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif bir ilişki bulundu ($p<0.05^*$). Ayrıca Jones ve arkadaşları 93 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada serum CRP değerleri ile tümör boyutu, patolojik TNM evresi ve tam rezeksiyon olasılığını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada serum CRP düzeylerinin tümör boyutuyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada yükselmiş serum CRP seviyelerinin ilerlemiş patolojik T evresi ile pozitif korele olduğu, ancak N evresi ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (166). Bizim yaptığımız çalışmada ise CRP ile T evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p= 0.583$), CRP ile evre N arasında pozitif zayıf bir ilişki bulundu ($p= 0.046$). Lee ve arkadaşları (167) pulmoner rezeksiyon geçiren 102 hastayı retrospektif olarak gözden geçirerek yüksek serum CRP seviyesi gibi bazı patolojik parametrelerin tümör hücre invazyonu ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada multivariate analiz ile operasyon öncesi CRP

seviyelerinin cinsiyet, sigara içme durumu, histoloji, tümör boyutu, tümör nekrozi, lenfovasküler ve plevral invazyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan multipl lineer regresyon analizinde ise maksimum patolojik tümör boyutu ve lenfovasküler invazyonun pre-operatif CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece operasyon öncesi bakılan serum CRP seviyelerininin bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli rezeksiyon geçiren hastalarda sadece tümör boyutu ve patolojik T evresi ile değil hastalığın progresyonunda kesin rol oynayan lenfovasküler invazyon ile de pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada 78 adet evre 3 ve 28 adet evre 4 KHDAK li hastaların sistemik inflamatuvar yanıtları ile bir çok değişkenin ilişkisi incelenmiştir. CRP yanıtlarına göre hastalar CRP< 10, CRP 11-100 ve CRP > 100 olmak üzere 3 guruba ayrılmıştır. Hastalar genel sağkalımları incelenmiştir. Ortanca genel sağkalımlar CRP si < 10 olan gurupta daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; 11 ay, 4.3 ay ve 3 ay, p<0.001). Bizim çalışmamızda da CRP ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif bir ilişki bulundu (koreleasyon katsayısı= -0.540, p=0.012). Hastalar CRP düzeylerine göre gruplandırıldıklarında CRP < 26 olan hastalarda ortanca genel sağkalım CRP ≥ 26 olanlardan daha iyi bulundu (sırasıyla; 24.3 ve 12.3 ay, p<0.019) . CRP genel sağkalım açısından negatif bir prediktör olarak gözükmekteydi.

Mellempgaard ve ark. yaptığı çalışmada evre, ECOG PS, yaş, cinsiyet ve akciğer fonksiyonlarının yanında komorbiditenin de komorbiditenin genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (168). E.C.J Phernambucq ve arkadaşlarının yaptığı kemoradyoterapi verilen evre 3 KHDAK li hastalarda komorbidite ile sağkalım ilişkisini araştıran çalışmada (144) ise De Ruyscher metoduyla hesaplanmış komorbidite skoruna göre komorbiditesi olmayanlarla belirgin komorbiditeye sahip hastalar kıyaslandığında genel sağkalım arasında bir fark saptanmamıştır (sırasıyla; 20.3 ay ve 18.2 ay, p=0.083). Deniz Arslan (143) ve arkadaşları da T4 N0-3 KHDAK li hastalarda sağkalımla ilişkili prognostik faktörleri incelemiş ve hastalarının % 36.9 unda komorbidite saptamışlardır. Komorbidite ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (HR: 1.21, p=0.46) (147). Bizim yaptığımız çalışmada da yukarıdaki çalışmaların sonuçlarıyla benzer olarak komorbiditesi olmayanlarda ortanca sağkalım süresini 18 ay, komorbiditesi mevcut olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 16.3 ay saptadık. İki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık (p>0.05).

ECOG PS de KHDAK de sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür. ECOG PS 2 olan hastaların sağkalımı, ECOG PS 0-1 olan hastaların sağ kalımına göre düşüktür (169). De cos escuin ve ark. yaptığı çalışmada (170) ve Mellemggaard ve ark.nı yaptığı çalışmada (168) ECOG PS nin kötü olması, kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Deniz Arslan ve arkadaşlarının çalışmasında da ECOG PS ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (HR: 2.36, p=0.001) (143). E.C.J Phernambucq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ECOG PS si 0 olma hastalar ile ≥ 1 olan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla; 36.6 ay ve 16.1 ay, p=0.014) (144). Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük Karnovski performans durumunun düşüklüğü daha kötü genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda ise ECOG PS ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Bizim sonuçlarımız ECOG PS ile genel sağkalım arasında bir ilişki saptayan çoğu çalışma ile uyumlu bulunmadı. Bu hastalarımızın büyük çoğunluğunun ECOG PS 0 ve 1 olması, ECOG PS 2 ve 3 olan aza sayıda hasta olması ile ilişkili olabilir.

Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YEK histolojisine sahip hastalar ADK, büyük hücreli karsinom ve NOS tiplerine göre daha iyi bir sağkalıma sahip bulunmuşlardır (sırasıyla; 24 ay, 17 ay, 12 ay ve 18 ay, p< 0.001) (142). Zuo Ling Xiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YEK histolojisine sahip olanlar ile adeno ca histolojisine sahip olanlar karşılaştırılmış ve tümör histolojisine göre genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (HR: 0.637, p=0.222) (149). Benzer şekilde Deniz Arslan ve arkadaşlarının çalışmasında da tümör histolojisi ile genel sağkalım ilişkisi saptanmamıştır (p=0.36) (143). Mellemggaard ve ark.nı yaptığı çalışmada ise NOS olanlarda sağkalım daha kötü bulunmuş ancak histolojik alt tiplere yapılan gruplar arasında bir sağkalım farkı saptanmamıştır (168). Mun sem Liew ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada da YEK ve diğer alt tipler arasında genel sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır (p=0.427) (155). Morgensztern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YEK ile diğer histolojik tipler arasında genel sağkalım açısından YEK lehine bir fark saptanmıştır (HR:0.98, p<0.001) (145). Bizim çalışmamızda hastaların histopatolojilerine göre sağkalım analizleri yapıldığında ortanca genel sağkalım ADK da 18 ay, yassı epitel hücreli karsinomda 13.4 ay, alt tip tayini (NOS) olmayanlarda 23.8 ay bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Bu durum yukarıdaki diğer bir çok çalışma ile uyumludur.

Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3A olanlar evre 3B olanlardan daha iyi genel sağkalıma sahip bulunmuştur (sırasıyla; 26 ay ve 13 ay, $p<0.001$) (142). Morgensztern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da evre 3A hastalarda genel sağkalım evre 3B lerden daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; 11 ay ve 9 ay) ve genel sağkalımla evre arasında evre 3A lehine bir genel sağkalım ilişkisi bulunmuştur (HR1.12, $p<0.001$) (145). De Cos Escuin JS ve arkadaşlarının çalışmasında evre 3 KHDAK li KRT verilen hastalarda prognostik faktörler araştırılmış ve TNM evresi ile genel sağkalım ilişkisi saptanmamıştır ($p=0.08$) (170). Mun sem Liew ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada evre 3A ile evre 3B arasında sağkalım farkı bulunmamıştır (HR: 1.15, $p=0.681$) (155). Dong Soo Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da evre 3A ve evre 3B hastalar arasında bir sağkalım farkı saptanmamıştır ($p=0.5466$) (148). Hale B Çağlar ve ark. yaptığı cerrahi olan ve olmayan evre 3 KHDAK li kemoradyoterapi alan hastaların sonuçlarının incelendiği çalışmada tüm ortanca genel sağkalım 22 ay bulunmuştur. KRT sonrası cerrahi yapılan kolda genel sağkalım 3 yılın üzerinde saptanmıştır. Sadece KRT alan hastalarda ise genel sağkalım 15 ay bulunmuştur. İstatistiksel analizde uzun sağkalım ile ilişkili olan faktörler olarak evre (3A ya da 3B oluşu) ve cerrahi rezeksiyon yapılıp yapılmaması olmuştur (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.001$). Evre 3A larda evre 3B ye göre ve cerrahi tedavi yapılanlarda yapılmayanlara göre sağkalım daha iyi bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, etnisite ve alınan eş zamanlı kemoterapi rejimi sağkalımı etkilememiştir (171). Bizim çalışmamızda ise ortanca sağkalım süresi, evre 3A da 16.7 ay , evre 3B de 18.9 ay bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum bazı çalışmalar ile uyumludur ancak bizim çalışmamızda beklenenin tersine olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da evre 3B hastalarda göreceli olarak sağkalımın daha iyi olması beklenmeyen bir durumdur. Bizim çalışmamızda evreleme yapılırken NCCN önerilerinin tersine olarak bir çok hastada mediastinoskopik lenf nodu örnekleme kullanılmamıştır. Bunun yerine BT ya da PET-CT görüntüleme elde edilen verilere göre evreleme yapılmıştır. Çalışmamızda ortaya çıkan bu çelişki mediastinoskopik biyopsi kullanılmadan yapılan ve yeterli olmayan bir evrelemenin neticesi olabilir.

Çalışmaya aldığımız hastaların tedavi yanıtlarına göre sağkalımlarını karşılaştırdığımızda; yanıt değerlendirilmesi yapılmayanlarda 15.4 ay, tam yanıt + kısmi yanıtlılarda 24.3 ay, stabil hastalık + progresyonlularda ise 9.9 ay saptandı. Gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.032$). Bu sonuçlar

beklenen sonuçlardı. Dong Soo Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tam yanıt + kısmi yanıt alınanlarda genel sağkalım stabil hastalık + progresyonlulardan daha iyi bulunmuştu ($p=0.002$) (148). Çalışmaya aldığımız hastalardan, KRT yi tamamlayan hastalarda ortanca sağkalım 18.9 ay, KRT yi tamamlayıp tamamlamadığı bilinmeyen hastalarda 15.4 ay, tedavi sürecini çeşitli nedenlerle tamamlayamayan hastalarda ise 9.6 ay bulundu. Gruplar arasında KRT yi tamamlayanlar lehine bir eğilim bulunsa da sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.073$). Evre 3 KHDAK li hastalarda en sık kullanılan 2 tedavi şekli definitif KRT ve neoadjuvan KRT sonrası cerrahi tedavidir. Evre 3 KHDAK li hastalarda cerrahinin yeri hala tartışmalıdır. Albain ve arkadaşlarının yaptığı evre 3A(N2) hastalarda tek başına KRT ile neoadjuvan KRT sonrası cerrahi tedaviyi karşılaştıran 202 hastalık bir randomize faz 3 çalışmada indüksiyon kemoterapisi ve 45 Gy RT alan hastalarda tedaviyi 61 Gy RT ye tamamlamak ile cerrahi rezeksiyon yapmak arasında genel sağkalımda bir fark saptanmamıştır (sırasıyla; 22.2 ay ve 23.6 ay, $p=0.24$). Progresyonsuz sağkalımda ise cerrahi gurubu daha üstün bulunmuştur. Neoadjuvan KRT sonrası cerrahi tedavi ile 5 yıllık % 27 lik bir sağkalım elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalımda da yine cerrahi yapılan gurup daha iyi bulunmuştur (sırasıyla; 12.8 ay ve 10.5 ay, $p=0.017$) (53). Hale B Çağlar ve ark. yaptığı cerrahi olan ve olmayan evre 3 KHDAK li kemoradyoterapi alan hastaların sonuçlarının incelendiği çalışmada tüm ortanca genel sağkalım 22 ay bulunmuştur. KRT sonrası cerrahi yapılan kolda genel sağkalım 3 yılın üzerinde saptanmıştır. Sadece KRT alan hastalarda ise genel sağkalım 15 ay bulunmuştur. KRT sonrası cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda genel sağkalım sadece KRT yapılanlara göre daha iyi bulunmuştur ($p=0.001$) (171). Deniz Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi yapılan kolda genel sağkalım daha iyi bulunmuştur (HR4.81, $p=0.005$) (143). Bizim çalışmamızda 12 hasta (%18.5) kemoradyoterapi öncesinde, 4 hasta (% 6.2) ise kemoradyoterapi sonrasında opere oldu. Opere olmamış hastalarda ortanca sağ kalım 16.7, opere olmuş hastalarda ise 23.5 bulundu. Opere edilmiş hastalarda sağkalım daha iyi görünmesine rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak bulunmadı ($p>0.05$). Bu durum bu konudaki en büyük çalışma olan Albain ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak evre 3B hastaların da olduğu unutulmamalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Evre III KHDAK tanımı T3N1 operabil hastalıktan T4N3 inoperabil hastalığa kadar değişen bir tümör yüküne sahip heterojen bir hastalık evresini temsil eder. Bu evre hastalıkta kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi ve bunların değişik kombinasyonlarının neoadjuvan, adjuvan, küratif ve palyatif amaçlarla kullanıldığı çok geniş bir tedavi skalası mevcuttur. Bu nedenlerle bu heterojen hastalık ve heterojen tedavi yaklaşımları arasında birbirinin aynı guruplar bulup tüm evre III KHDAK hastalarda geçerli olan ortak prognostik faktörleri ortaya koymak oldukça güçtür. Çalışmamızda, sigara grupları, komorbiditesi olanlar ile olmayanlar, histoloji alt tipleri, evre IIIA ile evre IIIB, operasyon olanlar ile olmayanlar, KRT tamamlayıp tamamlamayanlar, kitle SUV max değerlerini > 15 ve < 15 olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 55 yaş ve altı ile 55 yaş üstü arasında, tedavi yanıtları grubları arasında, CRP 26 üstü ve altı arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05^*$). Kadın ve erkekler arasında, ECOG PS ile genel sağkalım arasında, Primer kitlenin SUV değeri ile genel sağkalım arasında, Bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım arasında, Olgularda sigara (paket-yıl) içimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Genel sağkalımı ile progresyonsuz sağkalımı arasında, genel sağkalım ile yaş, CRP ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$)*. Evre III KHDAK li vakalarda sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler zaman içerisinde değişebilir, kanser tedavi merkezleri arasında farklılık gösterebilir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olup, çalışma sonuçlarımızın geliştirilmesi ve evre III KHDAK de yeni prognostik faktörlerin bulunması için çok fazla sayıda hastaya ve ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Tortora GJ, Grabowski SR. Principals of anatomy and physiology, ed 9, New York, 2001, HarpersCollins Collage Publisher.
2. Gray, Henry, Warren H., Lewis. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. www.bartleby.com/107/. [Date of Printout]. (Erişim tarihi: 26.11.2014)
3. Weinberg JA. The intrathoracic lymphatics. In: Haagensen CD, editor. The lymphatics in cancer. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1972:231-299.
4. Mountain CF, Dressler CM. Regional Lymph Node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718-1723.
5. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer. An overview, Cancer Research 1984; 44: 5940-58.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
7. Siegel, R., D. Naishadham, et al. (2012). "Cancer statistics, 2012." CA Cancer J Clin 62(1): 10-29.
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Patology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Pres 2004;10:1-344.
9. Carole A. Ridge, Aoife M. McErlean, Michelle S. Ginsberg. Epidemiology of lung Cancer, Semin Intervent Radiol 2013;30:93-98
10. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994: first result from İzmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37: 83-92.
11. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Türk toraks dergisi Aralık 2004, Cilt 5, Sayı 3, Sayfa(lar) 148-153.
12. Minna JD (2004). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 506-516. ISBN 0-07-139140-1.
13. Scagliotti G. Symptoms, sign and staging of lung cancer. European Respiratory Monograph 2001;17: 86-119.

- 14.** Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health* 1994; 85: 385-388.
- 15.** Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States Lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-70.
- 16.** Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends: A light at the end of the tunnel? *Chest* 1997; 111: 1414-16.
- 17.** Payne S. „Smoke like a man, die like a man?“. A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Soc Sci Med* 2001; 53: 1067-1080.
- 18.** Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002; 21(48):7435–7451
- 19.** Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80(3): 382–388
- 20.** Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. *BMJ* 2004;328:1–8
- 21.** World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011
- 22.** Garfinkel L and Stellman SD: Smoking and lung cancer in women: Findings in a prospective study. *Cancer Res* 1988;48:6951-5.
- 23.** Akciğer ve plevra maligniteleri çalışma grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7:1-37.
- 24.** Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS: Does breathing other people’s smoke cause lung cancer? *Br Med J* 1986;293:1217-22.
- 25.** Tobacco-Related Cancer Incidence and Mortality: Workshop Summary. National Cancer Policy Forum; Board on Health Care Services; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 Apr 16.

26. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;12:1-16.
27. Herbst RS, Lippman SM. Molecular signatures of lung cancer--toward personalized therapy. *NEJM* 2007; 356:76-8.
28. Inoue A, Nukiwa T. Gene mutations in lung cancer: promising predictive factors for the success of molecular therapy. *PLoS Med.* 2005; 2: e13.
29. Collins GL, Haines C, Perkel R, et al. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56-63
30. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132: 149S-160S.
31. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 1992; 6:238-241.
32. Bolleu E, Goei R, Hof Grootenboer BE, et al: Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 158-162.
33. Gdeedo A, Van Schil P, Corthout B, et al: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respr. J* 1997, 10: 1547-1551
34. Henschke, McCauley, Yankelevitz, Naidich, McGuinness, Miettinen, et al; Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
35. Kaneko M1, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H, et al; Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan, *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11 Suppl):2485-8.
36. Hayes SA1, Plodkowski AJ1, Ginsberg MS2; Imaging of thoracic cavity tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Oct;23(4):709-33

- 37.** Higashi K: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma Nucl Med Commun 2000; 21:707-714.
- 38.** Kumanlioğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde n¼kleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.
- 39.** Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. Eur Radiol. 2007; 17:23.
- 40.** Marom EM: Staging non small cell lung cancer with whole body PET. Radiology 1994; 212:803–809.
- 41.** Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. Chest 2003; 123: 115s-128s.
- 42.** Karahalli E, Yılmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely?. Respiration 2001; 68: 6114.
- 43.** Lam S, Mac Hulay C, le Riche JC, et al: Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy.Cancer 2000, 89:2468-2473
- 44.** Landseurau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 554–8, 1993.
- 45.** Akciğer ve Plevra Maligniteleri alışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1–37.
- 46.** Bocage JP, Mackenzie JW, Nosher JL. Invasive diagnostic prosedures.In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB; eds.General thoracic surgery.Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;2000: 273–84.
- 47.** Houston KA1, Henley SJ2, Li J3, White MC4, Richards TB5. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009. Lung Cancer. 2014 Aug 12.

- 48.** Yaman M. Akciğer Kanseri. In:Erk M. Göğüs Hastalıkları 11. cilt, İstanbul 2001; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:237, 753 805.
- 49.** WHO Histological Typing of lung cancers 2nd ed. Ann Pathol 1981;1(3):177-91.
- 50.** Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009;136:260-271.
- 51.** Siegel R1, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al; Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 2012 Jul-Aug;62(4):220-41.
- 52.** Putnam JB, Fossella FV, Komaki R; Implementation of Multidisciplinary Care in the Treatment of Patients with Lung Cancer; The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Springer, 1-24, 2003.
- 53.** Albain KS1, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al; Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
- 54.** Van Meerbeeck JP1, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):442-50.
- 55.** Cerfolio RJ1, Bryant AS; Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2008 Aug;86(2):362-6; discussion 366-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.042.
- 56.** Higgins K1, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW,et al; Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1;75(5):1462-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.069. Epub 2009 May 19.
- 57.** Shah AA1, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, et al; Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1807-12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.018.

- 58.** Martins RG1, D'Amico TA, Loo BW Jr, Pinder-Schenck M, Borghaei H, Chaft JE, et al; The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 May;10(5):599-613.
- 59.** Stefani A1, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, Jouni R, Magdeleinat P, et al; Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):356-63. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.018. Epub 2010 Apr 9.
- 60.** Gaissert HA1, Keum DY, Wright CD, Ancukiewicz M, Monroe E, Donahue DM, et al; POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):289-94. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.069.
- 61.** Mansour Z1, Kochetkova EA, Ducrocq X, Vasilescu MD, Maxant G, Buggenhout A., Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Feb;31(2):181-5. Epub 2006 Dec 1.
- 62.** Weder W1, Collaud S, Eberhardt WE; Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jun;139(6):1424-30.
- 63.** Kappers I1, van Sandick JW, Burgers SA, Belderbos JS, van Zandwijk N, Klomp HM. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer.* 2010 May;68(2):222-7.
- 64.** Decaluwé H1, De Leyn P, Vansteenkiste J, Doooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, Coosemans W, Lerut T. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep;36(3):433-9.
- 65.** Felip E1, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al; Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3138-45.
- 66.** Westeel V1, Quoix E, Puyraveau M, Lavolé A, Braun D, Laporte S et al; A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer.* 2013 Aug;49(12):2654-64.

- 67.** Howington JA¹, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. et al; Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143 (5 Suppl) :e 278S-313S
- 68.** Scagliotti GV¹, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orłowski TM, Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):172-8.
- 69.** Depierre A¹, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al; Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):247-53.
- 70.** Roth JA¹, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al; A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994 May 4;86(9):673-80.
- 71.** Pisters KM¹, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al; Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1843-9.
- 72.** Song WA¹, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al; Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010 Apr;5(4):510-6.
- 73.** Pignon JP¹, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al; LACE Collaborative Group Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
- 74.** Dillman RO¹, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Sep 4;88(17):1210-5.

- 75.** Dillman RO¹, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al; 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 Oct 4;323(14):940-5.
- 76.** Le Chevalier T¹, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al; Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Mar 20;83(6):417-23.
- 77.** Schaake-Koning C¹, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al; Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):524-30.
- 78.** Dillman RO¹, Seagren SL, Herndon J, Eaton WL Jr, Green MR. A randomized trial of Induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non small cell lung cancer five year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1993;12:329
- 79.** Curran WJ Jr¹, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al; Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
- 80.** Aupérin A¹, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al; Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181-90.
- 81.** Socinski MA¹, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al; Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer.* 2001 Sep 1;92(5):1213-23.
- 82.** Furuse K¹, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al; Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2692-9.
- 83.** Albain KS¹, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al; Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-

small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3454-60.

84. Belani CP¹, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al; Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5883-91.

85. Govindan R¹, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, et al; 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 Aug 10;29(23):3120-5.

86. Vokes EE¹, Senan S, Treat JA, Iscoe NA. A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer.* 2009 May;10(3):193-8.

87. Huber RM¹, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse H, Willner J, et al; Bronchial Carcinoma Therapy Group. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4397-404.

88. Kozower BD¹, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e369S-99S.

89. Rusch VW¹, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al; Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007 Jan 20;25(3):313-8.

90. Kwong KF¹, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W, et al; High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in

high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jun;129(6):1250-7.

91. Rusch VW1, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al; Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Mar;121(3):472-83.

92. Pourel N1, Santelmo N, Naafa N, Serre A, Hilgers W, Mineur L, et al; Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 May;33(5):829-36.

93. Gandara DR1, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al; Southwest Oncology Group. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2004-10.

94. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Jan;83(1):1-11.

95. Rice TW, Kaiser LR, Daniel TM, eds. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. Philadelphia, lipincott williams and wilkins, Thoracoscopic surgery 1993: 153-162

96. Gandara DR1, Chansky K, Albain KS, Gaspar LE, Lara PN Jr, Kelly K, et al; Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer.* 2006 Sep;8(2):116-21.

97. L. A. Mina, M. A. Neubauer, R. H. Ansari, R. Govindan, L. H. Einhorn, W. Fisher, et al; Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 7519

- 98.** N. H. Hanna, M. Neubauer, R. Ansari, R. Govindan, D. Bruetman, W. Fisher, N. Chowhan, S. Nattam, C. Yiannoutsos and L. Einhorn Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 7512
- 99.** Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY, Decker R, Dubey S, Kong FM, et al; ACR Appropriateness Criteria: nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Curr Probl Cancer*. 2010 May-Jun;34(3):228-49.
- 100.** Douillard JY1, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA; 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 Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):695-701.
- 101.** Lally BE1, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):2998-3006.
- 102.** Albain KS1, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al; Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1880-92.
- 103.** K. S. Albain, R. S. Swann, V. R. Rusch, A. T. Turrisi, F. A. Shepherd, C. J. Smith, D. et al; Miller North American Lung Cancer Intergroup Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7014

- 104.** Bosc R1, Lepage C, Hamou C, Matar N, Benjoar MD, Hivelin M, et al; Management of chest wall reconstruction after resection for cancer: a retrospective study of 22 consecutive patients. *Ann Plast Surg.* 2011 Sep;67(3):263-8.
- 105.** Skoracki RJ1, Chang DW. Reconstruction of the chestwall and thorax. *J Surg Oncol.* 2006 Nov 1;94(6):455-65.
- 106.** Bradley J1, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, et al; Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1;61(2):318-28.
- 107.** Bradley JD1, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J et al; A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1;77(2):367-72
- 108.** Jeffrey D Bradley, Rebecca Paulus, Ritsuko Komaki, Gregory A. Masters, Kenneth Forster, Steven E. Schild, and Radiation Therapy Oncology Group, A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *Journal of Clinical Oncology, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: 7501*
- 109.** Ohe Y1, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al; Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007 Feb;18(2):317-23.
- 110.** Fossella F1, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3016-24.
- 111.** Scagliotti GV1, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al; Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51

- 112.** Belani CP1, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):468-73.
- 113.** Bradley JD1, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al; Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3480-7.
- 114.** Feigenberg SJ1, Hanlon AL, Langer C, Goldberg M, Nicolaou N, Millenson M, et al; A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007 Apr;2(4):287-92.
- 115.** NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4617-25.
- 116.** Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
- 117.** Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11 Suppl 3:S19-23.
- 118.** Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 nonsmall- cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-2989.
- 119.** Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478
- 120.** Savic S, Tania C, Grilli B, et al. Comprehensive epidermal growth factor gene analysis from cytological specimens of non-small cell lung cancers. *BJCancer* 2008; 98: 154-60

- 121.** Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-5247.
- 122.** Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006; 355: 983-991.
- 123.** Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4731-4737.
- 124.** Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:694.
- 125.** Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer.* 1984; 54:1802.
- 126.** Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109:120.
- 127.** Lipford EH, Eggleston JC, Lillemoe KD, et al. Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 1984; 8:357.
- 128.** Takise A, Kodama T, Shimosato Y, et al. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer.* 1988; 61:2083.
- 129.** Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2000; 74:53.
- 130.** Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106:80.

- 131.** Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2468.
- 132.** Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *Clin Oncol.* 2011; 29:4313.
- 133.** Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2010; 5:612.
- 134.** Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2009; 4:1473.
- 135.** Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol.* 2005; 23:175.
- 136.** Cerfolio, RJ, Bryant, AS, Scott, E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796.
- 137.** Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378:1727-1740.
- 138.** Berghmans T1, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol.* 2011 May;3(3):127-38.
- 139.** Movsas B, Moughan J, Langer C, et al., Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation (HRT): long-term survival results of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9801, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, part 1. *J Clin Oncol.* 2007;18S (June 20 suppl).

- 140.** Vokes, E. E., J. E. Herndon, M. J. Kelley, et al. 2007. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 25:1698–1704
- 141.** Kelly, K., K. Chansky, L. E. Gaspar, et al. 2008. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J. Clin. Oncol.* 26:2450–2456
- 142.** Jeremić B1, Miličić B, Milisavljevic S, Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2995-3003.
- 143.** Arslan D1, Bozcuk H, Gunduz S, Tural D, Tattli AM, Uysal M, et al; Survival results and prognostic factors in T4 N0-3 non-small cell lung cancer patients according to the AJCC 7th edition staging system. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(6):2465-72.
- 144.** Phernambucq EC1, Spoelstra FO, Verbakel WF, Postmus PE, Melissant CF, Maassen van den Brink KI, et al; Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer and significant comorbidity. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):132-8
- 145.** Morgensztern D1, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small-cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) survey from 1998 to 2003. *J Thorac Oncol.* 2012 Oct;7(10):1479-84.
- 146.** Ferguson, MK, Wang, J, Hoffman, PC, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:245.
- 147.** Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17:469-480.
- 148.** Lee DS1, Kim YS, Kang JH, Lee SN, Kim YK, Ahn MI, et al; Clinical Responses and Prognostic Indicators of Concurrent Chemoradiation for Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2011 Mar;43(1):32-41.

- 149.** Xiang ZL1, Erasmus J, Komaki R, Cox JD, Chang JY ; FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer with high-dose proton therapy and chemotherapy. *Radiat Oncol.* 2012 Aug 28;7:144.
- 150.** (U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2010.)
- 151.** Holli K, Visakorpi T, Hakama M: Smoking and survival from lung cancer. *Acta Oncol* 38□989-992, 1999).
- 152.** Eckhardt SG, Pulte DE, Hilsenbeck SG: Response to chemotherapy in smoking and nonsmoking patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:357, 1995
- 153.** Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al: Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 92:1525-1530, 2001).
- 154.** Tsao AS1, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK ; Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006 Jun 1;106(11):2428-36.
- 155.** Liew MS1, Sia J, Starmans MH, Tafreshi A, Harris S, Feigen M, et al; Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2013 Dec;2(6):916-24.
- 156.** Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al; [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1136-43).
- 157.** Cerfelio RJ, Bryant AS, Ohja bB, Bartalucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ;130 (1):151-9.

- 158.** Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al ; Primary Tumor Standardized Uptake Value (SUVmax) Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 63:856-863.
- 159.** Zhang HQ1, Yu JM, Meng X, Yue JB, Feng R, Ma L ; Prognostic value of serial [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol.* 2011 Jan;77(1):92-6.
- 160.** Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279(47):48487-90.
- 161.** Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357: 539–45.
- 162.** Nozoe T, Saeki H, Sgumachi K. Significance of operative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg* 2001;182(2):197–201.
- 163.** Nozoe T, Matsumoto T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335 8.
- 164.** Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:1856–64.
- 165.** Miyata Y, Koga S, Nishikido M, Noguchi M, Kanda S, Hayashi T, et al. Predictive values of acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive asidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma. *Urology* 2001;58: 161–4.
- 166.** Jones JM, McGinogle NC, McAnaspie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53: 97–101.
- 167.** Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, et al; Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2009; 63:106-110.

- 168.** Mellemegaard A1, Lüchtenborg M, Iachina M, Jakobsen E, Green A, Krasnik M, et al. Role of comorbidity on survival after radio- and chemotherapy for non-surgically treated lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Nov 3.
- 169.** Schiller JH1, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92-8.
- 170.** De Cos Escuín JS1, Delgado IU, Rodríguez JC, López MJ, Vicente CD, Miranda JA. [Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: results of chemotherapy combined with radiation therapy and analysis of prognostic factors]. *Arch Bronconeumol.* 2007 Jul;43(7):358-65.
- 171.** Caglar HB1, Baldini EH, Othus M, Rabin MS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer.* 2009 Sep 15;115(18):4156-66.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akciğer ve Anatomisi (2)	3
Şekil 2. Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Lenf Nodu İstasyonları (4)	4
Şekil 3. Amerika birleşik devletlerinde 2012 yılında on kanser tipine göre tahmin edilen cinsiyete göre yeni kanser vakaları ve ölümleri (7)	7
Şekil 4. 2008 yılında evrelere göre verilen küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavi modelleri (51).....	25
Şekil 5. Çalışmaya aldığımız Hastaların Cinsiyet Oranı	46
Şekil 6. Evrelere göre sağkalım süresilerini gösteren grafik	49
Şekil 7. Yaş grublarına göre sağkalım süresini gösteren grafik	50
Şekil 8. Operasyon olan ile olmayan hastaların tanıya göre takip süresi içinde genel sağkalımlarını gösteren grafik.....	51
Şekil 9. Tedavi yanıtlarına göre ortanca genel sağkalımları gösteren grafik.....	52
Şekil 10. KRT tamamlama durumlarına göre sağkalım sürelerini gösteren grafik	53
Şekil 11. CRP düzeyi sınıflamasına göre genel sağkalım farkını gösteren grafik.....	54
Şekil 12. Progesyonsuz sağkalım ile Genel sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	55
Şekil 13. CRP ile Genel Sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	57
Şekil 14. CRP değeri ile SUV max kitle değeri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ...	58

9. RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. YEK Histopatolojik preparat I.....	19
Resim 2. YEK Histopatolojik preparat II	20
Resim 3. YEK Histopatolojik preparat III	20
Resim 4. ADK Histopatolojik preparat I	21
Resim 5. ADK Histopatolojik preparat II.....	21
Resim 6. ADK Histopatolojik preparat III	21
Resim 7. BHK Histopatolojik preparat	22

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bölgesel lenf bezi sınıflaması (4).....	5
Tablo 2. Akciğer tümörlerinin 2004WHO/IASCL patolojik sınıflaması (8).....	18
Tablo 3. AJCC 7. Edition (TNM evreleme) (50).....	24
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastalarımızın Demografik Özellikleri	45
Tablo 5. Cinsiyete göre sağkalım süresi	47
Tablo 6. Sigara tüketimine göre sağkalım süresi	47
Tablo 7. Komorbidite olup olmasına göre sağkalım süresi	48
Tablo 8. Histopatolojiye göre sağkalım süreleri	48
Tablo 9. Evreye göre sağkalım süreleri	48
Tablo 10. Yaş grubuna göre sağkalım süresi	49
Tablo 11. Operasyonun olup olmasına göre sağkalım süresi	50
Tablo 12. Tedavi yanıtlarına göre ortanca sağkalım sürelerini gösteren tablo	51
Tablo 13. KRT nin tamamlanıp tamamlanmamasına göre ortanca sağkalım sürelerini gösteren tablo	52
Tablo 14. CRP düzeyi sınıflamasına göre genel sağkalım farkını gösteren tablo	53
Tablo 15. SUV max değeri > 15 ve 15 > olarak gruplandırıldığında sağkalım farkını gösteren tablo	54
Tablo 16. Genel Sağkalımı ile progresyonsuz sağkalımı arasında ilişki	54
Tablo 17. Genel sağkalım ile yaş arasındaki ilişki	55
Tablo 18. ECOG PS ile genel sağkalım arasındaki ilişki	55
Tablo 19. Primer kitlenin SUV max değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	56
Tablo 20. Bölgesel lenf nodlarının SUV max değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki	56
Tablo 21. CRP ile Genel Sağkalım arasındaki ilişki	56
Tablo 22. Sigara içimi (paket-yıl) ile genel sağkalım ilişkisi	58

11. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Ali TUR, 1 Ağustos 1982'de Freiburg/Batı Almanya'da doğmuştur. İlköğretimi Almanya'da Allemannenschule Hartheim İlköğretim Okulu'nda, ortaöğretimi özel Sunguroğlu erkek lisesi Gaziantep'te, lise eğitimini Gaziantep merkez Anadolu lisesinde tamamlamıştır. 2002 yılında Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başlamıştır. Mayıs 2003 tarihinde Tıp fakültesi Dönem I öğrencisiyken İlk Yardım ve Temel Yaşam Desteği kursunu başarı ile tamamlamıştır. 2008 yılında Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru ünvanıyla mezun olmuştur. 2008-2010 yılları arasında Konya Doğanhisar Başköy sağlık ocağında ve Gaziantep Şahinbey Cevizli sağlık ocağında pratisyen tabip olarak görev yapmıştır. Şubat 2010 da Gaziantep ilinde gerçekleştirilen "Aile Hekimliği 1. Aşama Uyum Eğitimi"ni başarıyla tamamlamıştır. Şubat 2010'da Kahramanmaraş Sütcü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlamıştır. Halen Kahramanmaraş Sütcü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. İngilizce ve Almanca olmak üzere iki yabancı dil bilmektedir. Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD) üyesidir.

Yayımları: Toktas G., Tur A., Emre A., Uzdoğan A., Yıldırım A. (Department of Cardiology, Baskent University, Ankara, Turkey) THE CURRENT STATUS OF RISK FACTORS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GREFT SURGERY, The Heart Surgery Forum (Volume 8, Supplement 1, 2005) A Cardiothoracic Multimedia Journal Web: www.hsforum.com, Email: hsforum@hsforum.com, Founder and Editor-in-Chief; Mark M. Levinson, M. D. Hutchinson, Kansas. Available in Index Medicus/MEDLINE, EMBASE & ISI). Abstracts of the First Annual Congress of the Update on Cardiology and Cardiovascular Surgery, Forum Multimedia Publishing, LLC, is a subsidiary of Carden Jennings Publishing Co., Ltd.

Medeni Durumu: Evli ve bir çocuğu vardır

Adres: Binevler mah. 51 nolu sokak, Demirci Ali Tur apartmanı kat 1, Şahinbey/Gaziantep

Telefon: 0 (342) 3366712

E-mail: turfull@gmail.com