



T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE İZLENEN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ
TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2016



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE İZLENEN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ
TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat DOĞAN

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN

KIRIKKALE

2016

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Murat Doğan'ın Yrd Doç .Dr Selim Yalçın'ın Danışmanlığında yürütülmüş olan "Kliniğimizde izlenen Küçük Hücre dışı Akciğer Kanseri tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Murat Doğan uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:03/11/2016

ÜYE

Yrd Doç Dr Selim Yalçın
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN
Dip. Tes. No: 104035
İç Hast. ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı

ÜYE

Prof Dr Bülent Yalçın
(Kurum dışından)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Bülent YALÇIN
Dip. Tes. No : 62387
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı

ÜYE

Prof Dr Dilek Oğuz

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hast. ve Gastroenteroloji Uzmanı
Prof. Dr. Dilek OĞUZ
Diploma Tes. No: 45227

TEŞEKKÜR

Tez konusunun tayininde ve tamamlanmasında kıymetli katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Selim YALÇIN' a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve gösterdikleri sabır, verdikleri her türlü destek için sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Murat DOĞAN

KIRIKKALE 2016

ÖZET

DOĞAN, Murat, Kliniğimizde İzlenen Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2016

AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde izlenen küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri, tedavileri, ortalama sağ kalımı, sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif dizayndaki bu çalışmaya Kırıkkale Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ocak 2012-Mayıs 2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 92 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastası dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların 81'i erkek (%88), 11'i kadın (%12), yaş ortalaması 65.3 ± 8.99 idi (min:41, max:94). Olguların %86.6 'i aktif sigara içicisiydi. Hastaların %94.5'inin başvuru sırasında ECOG performans durumları 0 veya 1'di. Histolojik alt gruplara göre hastaların 47 (% 51.1)'i adenokarsinom, 39 (% 42.4)'ü skuamöz hücreli karsinom ve 6 (% 6.5)'u diğer KHDAK'idi. Tümör tipleri ile lenfovasküler invazyon varlığı karşılaştırıldığında adenokarsinomların %62.5'inde (n=5), skuamöz hücreli karsinomların %37.5'inde (n=3) lenfovasküler invazyonun olduğu görülmüştür. Olguların %29.6'sında (n=8) lenfovasküler invazyon varken %70.4'ünde (n=19) olmadığı görüldü. Lenfovasküler invazyon, ECOG performans durumu ve kanser evresi sağ kalım üzerinde etkili bulunurken, yaş, cinsiyet, komorbiditeler, sigara kullanımı, kanser tipi, kemoterapi ve beyin metastazları sağ kalım üzerinde etkili değildi. Erkekler için ortalama sağ kalım 23.4 ay, kadınlar için ise 18.1 aydı (p:0.633).

SONUÇ: Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının klinik, histolojik, sağ kalım özellikleri ve sağ kalım üzerinde etkili olan faktörler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücre dışı, akciğer kanseri, sağ kalım, histolojik tip, ECOG

ABSTRACT

DOĞAN, Murat, Retrospective Evaluation Of Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Our Department , Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department Speciality Thesis, Kırıkkale 2016

OBJECTIVE: In this study, we aimed to determine the clinical and epidemiological features of lung cancer patients, treatment modalities, survival and factors affecting survival in the patients who were followed up at our clinic retrospectively.

MATERIALS AND METHODS: Ninety two non-small cell lung cancer patients who were referred to Kirikkale Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology Clinic between January 2012-May 2016 were included in the study.

RESULTS: 81 patients were male (88%) and 11 females (12%), that mean age was $65,3 \pm 8,99$ years. 86.6% of the patients are actively smokers. At the time of diagnosis 94.5% of patients were ECOG 0-1 performance status. For histopathologic subgroups, 47 (51.1%) adenocarcinoma, 39 (42.4%) were squamous cell carcinoma, 6 (6.5%) other NSCLC subtypes. The presence of lymphovascular invasion is compared with tumor types, lymphovascular invasion have observed in 62.5% (n=5) of adenocarcinoma, 37.5% (n=3) of squamous cell carcinoma. In the 29.6% (n=8) of the cases, there was lymphovascular invasion but the lymphovascular invasion have not observed in the majority of the patients (%70.4, n=19). Median survival was 23.4 months in males, 18.1 months in women (p= 0.63). The survival was effected by lymphovascular invasion, ECOG performance status and cancer stage but not by age, sex, co-morbidity, smoking, cancer type, treating with chemotherapy, existing brain metastasis.

CONCLUSION: In conclusion, our study evaluates clinical, histologic, survival features and factors affecting survival in non-small cell lung cancer patients who were followed up at our clinic.

Key Words: Non-small cell, lung cancer, survival, histologic subtypes, ECOG

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi	3
2.1.2. Akciğer kanserinin etyolojisi	3
2.1.3. Akciğer kanseri patolojisi	5
2.1.4. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular.....	9
2.1.5. Akciğer kanserinde tanı	13
2.1.5.1. Akciğer kanserinde radyolojik bulgular.....	13
2.1.5.2. Laboratuvar inceleme.....	15
2.1.5.3. Akciğer kanseri tanısında girişimsel/girişimsel olmayan yöntemler	15
2.1.6. Evreleme	16
2.1.7. Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Grubu	22
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	23
3.3. Evrelendirme ve Takip.....	23
3.4. İstatiksel Analizler	24
4. BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	33
SONUÇ	40

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması.....	6
Tablo 2. IASLC, ATS, ERS tarafından önerilen Akciğer Adenokarsinom sınıflaması	9
Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı	10
Tablo 4. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı.....	11
Tablo 5. Metastatik hastalığı düşündürülen klinik bulgular.....	12
Tablo 6. Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar	13
Tablo 7. Akciğer kanseri yeni evreleme sistemi	17
Tablo 8. Yeni evreleme sistemindeki TNM sistemi.....	18
Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri	25
Tablo 10. Hastaların aldığı kemoterapi ilaçları.....	26
Tablo 11. Gruplar arasında lenfovasküler izvazyon dağılımı	27
Şekil 1. Tüm Olgulara İlişkin Genel Sağkalım Eğrisi.....	28
Şekil 2. Kansere Türüne Göre Genel Sağkalım Eğrisi	29
Şekil 3. Hastaların ek hastalık grafiği	30
Şekil 4. Ek hastalık durumuna göre sağkalım süreleri.....	30

SİMGE VE KISALTMALAR

IASLC:	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma grubu
EGFR:	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
UICC:	International Union Against Cancer
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
TNM Evrelemesi:	T (primer tümörün lokalizasyonu) N (bölgesel lenf nodları) M (uzak metastaz)
TBİA:	Transbronşiyal iğne aspirasyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

20. yüzyılın başlarında akciğer kanseri nadir görülen bir hastalık iken, sigara içiminin artması ile birlikte akciğer kanserinin görülme sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü olmuştur (1). Akciğer kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanser türü iken, kadınlarda dördüncü sıklıkta görülmektedir. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin, erkeklerde en sık nedeni akciğer kanseri iken, kadınlarda meme kanserinden sonraki ikinci en sık nedeni olarak belirtilmiştir (2). Yaşla birlikte akciğer kanserinin sıklığı da artmaktadır. Yeni saptanan kanser vakalarının % 12,4 ünü akciğer kanseri oluştururken, kansere bağlı ölümlerde yılda 1,18 milyon ölüm ile ilk sırayı akciğer kanseri almaktadır (3). Ülkemizde yapılan araştırmada, akciğer kanserli hastaların tanı anında % 86,7'sinin III. ve IV. evrede tanı aldıkları gösterilmiştir. Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri(KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 80'ini KHDAK oluşturmaktadır (4). KHDAK başlıca skuamöz, epidermoid, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomayı kapsar (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün patolojik tanı yöntem ve kriterlere bağlı olarak yapmış olduğu sınıflandırmaya göre: patolojinin, akciğer kanserinin sınıflandırılmasını; invazyonun, akciğer kanserinin derinliğini ve cerrahi sınırını gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca akciğer kanseri tedavisinde kullanılan EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) nin tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığının veya direncinin varlığının saptanmasını sağladığı belirtilmiştir (6). Sigara, akciğer kanserinin başlıca sorumlusudur. Akciğer kanseri gelişme riski, sigara içenlerde içmeyenlere oranla 24-36 kat daha fazla iken, pasif içicilerde 3,5 kat oranındadır (7). Akciğer kanserinin etyolojisinde rol alan demografik özellikler (yaş, ırk, cinsiyet, meslek), hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin % 6 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir (8).

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2012-2016 yılları arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak analiz edilmiştir. KHDAK hastalarında; hastaların demografik, klinik ve

patolojik özelliklerini inceleyen yeterli çalışma mevcut olmadığından dolayı Kırıkkale toplumu düzeyinde bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi

Dünyada en yaygın görülen kanser türü ve kanserle ilişkili ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir (3). Tüm dünyada kanserden ölümlerin erkeklerde birinci nedeni, kadınlarda ise ikinci nedenidir. Dünya çapında, erkeklerde en sık görülen kanserdir. Akciğer kanseri, tüm yeni kanser vakalarının %17'sinden ve tüm kanser ölümlerinin %23'ünden sorumludur (2). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarının yaptığı sigara karşıtı kampanyalar sonucunda 1980' den sonra erkeklerde akciğer kanserinin görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir. Kadınlarda sigara kullanımının artması ile birlikte kadınlarda da akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (9).

Ülkemizdeki 2016 yılı kanser insidansı verilerine göre akciğer kanseri tüm kanser grupları içerisinde erkeklerde en sık, kadınlarda dördüncü en sık görülen kanserdir. 2016 yılı istatistiklerine göre insidans erkeklerde 59.3 /100.000, kadınlarda 10.0/100.000 kişidir (10).

Amerikada 40.909 KHDAK hastalarının incelendiği bir çalışmada hastaların, %24,4'ünün evre I, %8,3'ünün evre II, %28,9'unun evre III, %38,4'ünün evre IV hastalık ile tanı aldıkları belirlenmiştir (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer kanserli hastaların tanı anında %86,7'si evre III ve IV' te tanı aldıkları tespit edilmiştir (11).

2.1.2. Akciğer kanserinin etyolojisi

Akciğer kanseri tanısı konulan vakaların %90 nının sigara tükettiği tespit edilmiştir. Bu tespite bakıldığında akciğer kanserinin gelişmesindeki en önemli etkenin sigara tüketimidir. Sigaraya bağlı gelişen akciğer kanserindeki sigaraya bağlı diğer faktörler; sigara içimine başlanan yaş, inhalasyonun derecesi, içilen sigaradaki nikotin oranı ve sigaranın filtreli olup olmamasıdır (12). Ayrıca sigara içimindeki

yoğunluk, 20 yıl 2 paket/gün sigara tüketenin, 40 yıl 1 paket/gün sigara tüketene göre daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (13). Sigara dumanında tanımlanmış karsinojenlerden birkaçı, polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehydler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopirendir. Sigara dumanının etkisi, karsinojenlerin DNA' ya kadar ulaşması, DNA' da hatalı kodlama ve mutasyona yol açması ile olmaktadır (14). Sigara dumanında bulunan özgün metabolitlerden biri olan benzopirin, p53 tümör süpresör geninde üç ayrı lokus harabiyeti yaptığı ve hasara uğrayan bu genin primer akciğer kanserlerinin %60' ında görüldüğü belirtilmektedir (15).

Akciğer kanseri gelişiminde, antioksidan besinlerin DNA hasarını azaltarak kanser gelişimini önleyeceği hipotezi kurularak besinlerin etkisi araştırılmıştır. Sebze ve meyve ağırlıklı beslenen bireylerde akciğer kanseri riskinin düşük olduğu; antioksidan içeren sebze ve meyvelerin tüketilmesi durumunda oksidatif DNA hasarının azaldığı ve kansere karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (16) (17). Vitamin A ve β karotenden fakir beslenenler ile sigara içicisi olup yüksek yağlı diyetle beslenenlerde akciğer kanseri riski artarken; antioksidan etkisinden dolayı diyetinde vitamin E ve selenyumdan zengin besinler ile beslenenlerde akciğer kanseri riskini azaldığı belirtilmiştir (18).

Mesleki maruziyet sonrası en sık gelişen kanser türü akciğer kanseridir. Akciğer kanserine neden olan mesleki maruziyet etkeninin en bilineni ise asbesttir. Asbest dışında arsenik, klormetil eter, krom, silis tozu, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve radon gazı da akciğer kanserine yol açar (19). Bu faktörler hem sigaranın kanser yapıcı etkisini arttırırken hem de sigara içmeyen kişilerde akciğer kanserine neden olur (20).

Hava kirliliğine maruziyetin ölçülmesindeki zorluklar nedeni ile hava kirliliği ve akciğer kanserinin epidemiyolojik ilişkisi açısından çalışma sayısı kısıtlıdır. Fakat şehirlerde akciğer kanseri oranlarının kırsal bölgelere göre daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (21).

Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi hala tartışılırken yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalitesini etkilediği istatistiklerde gösterilmektedir.

Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26-2.33 kat daha fazladır. Havayı kirlettikleri saptanan kanser yapıcı maddeler arasında 3-4 benzpren, 1-12 benzperilen, arsenik oksit, kömür katranı, kömür tozları, petrol ve petrol türevi dumanlar ve radyoaktif maddeler yer almaktadır (22).

Akciğerde skatris bırakan hastalıklardan (tüberküloz, interstisyel akciğer hastalıkları, pnömoni, abse, pulmoner emboli, bronşektazi vb) sonra, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir. Bu tür hastalarda sigara içmenin akciğer kanseri riskini daha da artırmaktadır (23).

Akciğer kanseri diffüz pulmoner fibroz, sarkoidoz ve skleroderma gibi hastalıklarda daha sık görülmektedir. Pulmoner fibrozu olan olguların %10'u akciğer kanserinden ölmektedirler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), yaş, cinsiyet ve sigara durumu kontrol edilse dahi akciğer kanseri gelişiminde, bağımsız risk faktörüdür (24).

Tüm sigara içicilerinin %10-20'sinde akciğer kanserinin gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların sigara içen akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski 14 kat artarken, sigara içmeyen akrabalarında 2.5 kat artmaktadır (25).

K-ras aktivasyonu KHDAK' li hastaların %15-50' sinde görülür. K-ras mutasyonu sağkalımda azalma, erken relaps ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. P53 supresör geni küçük hücreli akciğer kanserli hastaların (KHAK) %90'ında, squamöz hücreli kanserlerin % 65'inde gösterilmiştir (26).

2.1.3. Akciğer kanseri patolojisi

Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'i içinde bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal bez neoplazmaları, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur (27). Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturmaktadır (4). WHO, Akciğer kanserindeki epidemiyolojik, histogenetik ve

molekuler bazdaki gelişmelere paralel olarak 2004 yılında yapmış olduğu Tablo 1 de belirtilen sınıflandırma kullanılmaktadır (28).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflandırma	
Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Ploropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal
Küçük hücreli karsinom	miyofibroblastik tumor
Kombine küçük hücreli karsinom	Diffuz pulmoner lenfanjiyomatozis
Adenokarsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tumor
Adenokarsinom, mikst tip	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Asiner adenokarsinom	Sinovyal sarkom
Papiller adenokarsinom	Monofazik
Bronkioloalveoler	Bifazik
Non-müsinöz	Pulmoner arter sarkoması
Müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da	Benign Epitelyal tumorler
belirsiz hücre tipi	Papillomalar
Musin salgılayan solid adenokarsinom	Skvamöz hücreli papillom
Fetal adenokarsinom	Ekzofitik
Musinoz (kolloid) karsinom	Ters yerleşimli
Musinoz kistadenokarsinom	Glanduler papilloma
Taşlı yüzük adenokarsinom	Mikst skuamöz hücreli ve glanduler

Berrak hücreli adenokarsinom	papilloma
Buyuk hucreli karsinom	Adenomalar
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Alveoler adenoma
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Papiller adenoma
Bazaloid karsinom	Tükrük bezi tipi adenom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Mukoz gland adenomu
Berrak hücreli karsinom	Pleomorfik adenom
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Diğerleri
Adenoskuamöz karsinom	Müsinöz kistadenom
Sarkomatoid karsinom	Lenfoproliferatif tumorler
Pleomorfik karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hucre lenfoması
İğ hücreli karsinom	Diffuz buyuk B hucreli lenfoma
Dev hücreli karsinom	Lenfomatoid granulomatozis
Karsinosarkom	Langerhans hucreli histiyositozis
Pulmoner blastom	Çeşitli tumorler
Karsinoid tümörler	Hamartoma
Tipik karsinoid	Sklerozan hemanjiom
Atipik karsinoid	Berrak hücreli tumor
Tukruk bezi tipindeki karsinomlar	Germ hücreli tumor
Mukoepidermoid karsinom	Teratom, matür
Adenoid kistik karsinom	İmmatür
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	Diğer germ hücreli tümörler
Preinvazif lezyonlar	İntrapulmoner blastom
Skvamöz hucreli in situ karsinom	Melanoma
Atipik adenomatoz hiperplazi	Metastatik tümörler
Diffuz idyopatik pulmoner noroendokrin	

hucre hiperplazisi	
--------------------	--

Squamöz Hücreli Karsinom

Skvamöz hücreli akciğer kanseri, bronşial epitelyal hücrelerden kaynaklanır ve genellikle büyük hava yollarından (lobüler ve segmental bronş) köken alır.. Genellikle santral yerleşimlidir fakat % 25'i periferik bronşlerden kaynaklanabilir. Bronşların içine yayılmış kitle adenokarsinoma göre daha geç metastaz yapar (4).

Büyük hücreli karsinom

Genellikle periferik yerleşimli olan büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyasyon göstermemekte ve skuamöz veya glandüler kagibi sınıflandırılmayacak kadar indifferansiye şeklindedir. Kanser bazen kötü bir anaplazi gösteren dev hücrelerden oluşur. Erken dönemde uzak metastaz yapabilmektedirler (27).

Adenokarsinom

Sıklıkla periferik yerleşimli olan adenokarsinom kitle görünümünde ve pnömonik infiltrasyon şeklinde izlenen, müsin salgısı olsun ya da olmasın akciğerin papiller, nodüler, alveoler ve bronko-alveoler epitelin adenomatöz malign tümörüdür. Aynı zamanda sigara içmeyen kadınlarda en sık saptanan akciğer kanseridir (29).

2011 yılında Ulusal ve Uluslararası çalışma örgütlerinin ortak yayınladığı adenokarsinom sınıflamasında, bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. İnvaziv adenokarsinomlar predominant paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid olarak ayrılmış, mikropapiller tipe eklenmiştir (Tablo 2) (30).

Tablo 2. IASLC, ATS, ERS tarafından önerilen Akciğer Adenokarsinom sınıflaması

Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ(≤ 3 cm önceden BAC) Nonmusinöz Musinöz Mix musinöz/nonmusinöz
Minimal invaziv adenokarsinom(≤ 3 cm lepidik predominant tümör ile ≤ 5 mm invazyon) Nonmusinöz Musinöz Mix musinöz/nonmusinöz
İnvaziv adenokarsinom Lepidik predominant(Önceden nonmusinöz BAC paterni ile > 5 mm invazyon) Asinar predominant Papiller predominant Micropapiller predominant Müsin üreten solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları İnvaziv musinöz adenokarsinom Kolloid Fetal(düşük ve yüksek grade) Enterik

2.1.4. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular

Primer tümörün lokal ve büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan semptom öksürüktür. Yeni başlayan öksürük ve yoğun sigara tüketen kişilerde bronşit anfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu vakalarda öksürüğün şiddetinin artması, kanlı balgam ile birlikte olması ya da tedaviye yanıt vermemesi akciğer kanserinin işareti olabilir (31). Hemoptizi, akciğer radyografisi normal olan bir vakada tek ipucu olabilir. Endobronşial tümörün major atelektaziye sebep olması, kitlenin büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral yada perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir ya da arttırabilir. Hava yollarına bası ile inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental anfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni nedeni ile, ya da

neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse nedeni ile, tabloya ateş eklenebilir (31). Tablo 3 'te akciğer kanserindeki belirti ve bulguların sıklığı belirtilmiştir.

Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

<i>Semptom ve bulgular</i>	<i>Görülme sıklığı (%)</i>
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Superior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing stridor	2

İntratorasik yayılmaya bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakiyal pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülmektedir. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir (32).

Primer tümörün sağ tarafta olması durumunda süperior vena kava obstrüksiyonu daha sık görülmektedir. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstrüksiyona neden olmaktadır. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder (33).

Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özefagusu etkilemesi ya da özefagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir (34) (35).

Metastazlara bağlı semptom ve bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır (31). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 4'de, metastatik hastalığı düşündürülen klinik bulgular ise Tablo 5'de gösterilmiştir (36).

Tablo 4. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

<i>Tutulan</i>	<i>Sıklık %</i>
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal system	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Tablo 5. Metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular	Laboratuvar
10 kg daha fazla kilo kaybı Lokal kemik ağrısı Baş ağrısı, senkop, inme, kol veya bacaklarda güçsüzlük, mental durumda yeni gelişen değişiklikler	Periferik Lenfadenopati >1 cm VCSS Hepatomegali Fokal nörolojik bulgular Papilödem Yumuşak doku kitlesi Kemik duyarlılığı Ses kısıklığı	Hematokrit erkeklerde <%40, kadınlarda Yükselmiş ALP, GGT, SGOT, seviyeleri

Paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendrom, tümörün varlığına bağlı olarak ortaya çıkan dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen fakat bir tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan belirtilerdir. Paraneoplastik sendromlar, tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif bileşenler salgılaması sonucu meydana gelirler. Salgılanan maddelere göre; hiponatremi, Cushing sendromu, hiperkalsemi, jinekomasti gibi çeşitli belirtilere yol açabilir (37) (38). Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immun kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (39). Akciğer kanserine bağlı saptanan paraneoplastik sendromlar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH-LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, Karsinoid Sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstruksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan Myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipourisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilde ait	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans*, iktiyozis*, Palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweetsendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagulopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, Hipertansiyon
Kollagen-Vasküler	Dermatomyozit, polimyozit, sistemik lupus eritematozus, Vaskulit

2.1.5. Akciğer kanserinde tanı

2.1.5.1. Akciğer kanserinde radyolojik bulgular

Radyolojik inceleme tanı ve evrelemede kullanılan başlıca yöntemdir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (33).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılmakta ve konvansiyonel radyografiler ile ortaya çıkarılmayan lezyonlar BT ile saptanabilmektedir (40). Bilgisayarlı tomografi tanı, evreleme ve aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından çok önemli bir yöntemdir. Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi tümörün fissüre, göğüs duvarına veya mediastene invazyonunu büyük bir güvenle ortaya koyabilmektedir (41) (42).

Toraks BT tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özefagusu veya karinayı tutup tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar (43).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yumuşak dokuları görüntülemeye öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle pankreas tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemidir (41). Akciğer kanserinde MR kullanımı göğüs duvar invazyonu, mediasten invazyonu, transdiafragmatik dağılımın belirlenmesinde kullanılır. MR beyin ve karaciğer metaztazı belirlemede oldukça etkin bir görüntüleme yöntemidir (44).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET- BT) Yöntemi

Akciğer kanserlerinin PET-BT görüntülemesi için en sık kullanılan madde [2-18F] 2-floro-2 deoksi-D-glukoz (F-18FDG)'dir. Çoğu tümör hücrelerinde artmış glukoz metabolizma hızını gösterir ve dolayısıyla glukoz tutulumu (F- 18FDG) normal hücrelere göre artmıştır. Ayrıca pek çok malign hücre normal hücrelere göre düşük defosforilasyon hızı gösterir. Sonuçta F-18FDG-6-fosfat tümör hücrelerinde birikir ve görüntülemeye izin verir. Soliter pulmoner nodüllerin benign malign ayırımında, metastatik lezyonların saptanmasında, normal boyuttaki bir lenf noduna olan metastazı veya büyümüş olan lenf nodunda tümör olmadığını gösterebilir. Meta analizlerde, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı % 93-98, özgüllüğü ise % 78-80 arasında değişmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık % 98, özgüllük ise % 91-92

olarak bildirilirken bilgisayarlı tomografide >1 cm lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 73 ve % 97 dir. Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük % 93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Bu sonuçlar eşliğinde PET-BT endikasyonu için hasta seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (45).

2.1.5.2.Laboratuvar inceleme

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalin fosfataz, albümin, AST, ALT, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi yoktur (46).

2.1.5.3.Akciğer kanseri tanısında girişimsel/girişimsel olmayan yöntemler

Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında kullanılan en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Yapılan bir çalışmada balgam sitolojisinin duyarlılığı % 66, özgüllüğü % 99 olarak saptanmıştır (47).

Bronkoskopi

Günümüzde akciğer kanserinin tanısının koyulması ve evrenmesinde; bazı tedavi uygulamalarında rijid ve fiberoptik bronkoskopi kullanılmaktadır. Bronkoskopi, endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutuna bağlıdır. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alanlardan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebildiği gibi uygun alanlardan da gereken örnekler alınabilir. Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri uygulanıp, şüpheli alanlardan gereken örnekler alınarak tanıya gidilebilir (48).

Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir. BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü % 96-100, duyarlılığı % 89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı % 10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir (46).

Plevral sıvının değerlendirilmesi/plevra biyopsisi

Akciğer kanserli hastaların % 8-15'inde plevrada sıvı saptanır. Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (post obstrüktif atelektazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir (46). Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir ve tanı değeri % 50-60 kabul edilmektedir. Olguların % 65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür (49).

2.1.6. Evreleme

Evreleme sisteminin amacı; iletişim için ortak bir dilin kullanımını sağlamak, homojen hasta gruplarını elde etmek, benzer yaşam sürelerine sahip grupları tanımlamak, tedavi seçiminde evre gruplarına göre karar vermek, benzer biyolojik davranış gösteren grupları tanımlamaktır (50). Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre sınıflandırıp, tedavi planlayabilmek için evreleme sistemine ihtiyaç duyulmuştur. İlk kez 1946 yılında önerilen TNM sistemi, Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği (UICC) olarak; 1986 yılında ise Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi adı altında tek bir sistem oluşturmuşlardır. 1996 yılında tekrar gözden geçirilen bu sistemin KHDAK hastalarında uygulanması önerilmiştir (51). 2007 yılında 19 ülkede toplam 46 merkezden 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak TNM evrelendirme sistemi tekrar gözden geçirilerek 7. düzenleme yapılarak öneriye sunulmuştur (52).

Aynı akciğerde farklı lobdaki nodül M1 iken 2009 yılında yayınlanan yeni evreleme sisteminde T4; malign plevral ve perikardiyal efüzyon T4 iken M1a kabul edilmiştir. Lenf bezlerinin evrelemesinde alt grupları değerlendirmek için yeterli sayıda hasta olmadığı için değişiklik yapılmadan lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılması önerilmiştir (53).

Tablo 7. Akciğer kanseri yeni evreleme sistemi

T	<p>Primer tümör</p> <p>Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.</p> <p>T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok</p> <p>T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok).</p> <p>T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük</p> <p>T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük</p> <p>T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip</p> <ul style="list-style-type: none"> •Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş •Visseral plevra invazyonu var •Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni <p>T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük</p> <p>T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük</p> <p>T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip</p> <ul style="list-style-type: none"> •Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu •Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede •Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
----------	--

	T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör
	• Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina
	• Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
N	Bölgesel lenf nodları
	Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
	N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
	N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
	N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
	N3: Kontrateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M	Uzak metastaz
	M0: Uzak metastaz yok
	M1: Uzak metastaz var
	M1a: Kontrateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri
	M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 8. Yeni evreleme sistemindeki TNM sistemi

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a,b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Evre 2B	T2b	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre 3B	T4	N2	M0

	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a,b

2.1.7. Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

Evre I-II tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif ve randomize yapılan çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ile yaşam süreleri açısından fark olmadığı belirtilmektedir (54). Evre IIA ve IIB KHDAK vakalarının standart tedavi olarak cerrahi işlem yapılması ve postoperatif dönemde de adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Tam rezeke edilemeyen olgularda cerrahi tedavi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda ve medikal inoperabl olgularda primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır (55).

Günümüzde cerrahi işlem yapılmış vakalarda, Evre IA'da adjuvan kemoterapi kullanılmamaktadır; evre IB'de adjuvan kemoterapi yararı olmadığı belirtilmektedir. Fakat adjuvan kemoterapinin, >4 cm kötü diferansiyasyon tümörlerde nöroendokrin karsinom gibi kötü prognostik faktörlerin olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra Evre II'de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı olup olmadığı konusunda deliller bulunmaktadır (56). Ameliyat edilemeyen ya da ameliyat olmayı kabul etmeyen evre I ve II KHDAK hastalarda küratif intent fraksiyonel radyoterapi önerilmektedir. Pozitif

cerrahi sınırlı hastalara ilave lokal tedavi yöntemleri (re-rezeksiyon veya uygun değilse radyoterapi) uygulanmalıdır. Cerrahi kontrendikasyonu olmayan ve evre I deki KHDAK hastalar için neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi rutin olarak kullanılmaz. Tam (komplet) rezeksiyon yapılan evre IA ve IB KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi uygulamanın sağ kalımı azalttığından önerilmemektedir. Tam rezeksiyon uygulanan evre II KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi uygulaması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmekle birlikte sağ kalıma faydası gösterilememiş olduğundan postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir (57).

Evre IIIA tedavi

T3 (N1) olgularında, göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle tedavi olarak hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonu tercih edilir. Tam rezeksiyon yapılan vakalarda rutin olarak post-operatif torasik RT uygulamasının sağ kalımı uzattığına dair kanıt olmamasına rağmen, lokal nüksü azalttığı belirtilmektedir. Cerrahi öncesi mediasten değerlendirmesi(BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) yapıp, torakotomi ve anında yapılan “frozen” sonucunda N2 saptanmayan vakalarda: primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeksiyon yapılan ve N2 saptanmayan vakalarda postoperatif torasik radyoterapiye gerek yoktur (58). Ameliyat öncesi N2 hastalık belirlenen, evre IIIA akciğer kanserli hastalarda kesin tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalara primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi önerilmektedir. Cerrahi debulking prosedürleri önerilmemektedir. Tam rezeksiyon yapılmayan hastalarda postoperatif platin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Performans durumu iyi olan Bulky N2 hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (59).

Evre IIIB tedavi

Evre 3B de standart tedavi ardışık veya kombine kemoradyoterapidir (60). Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 vakalarında (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon kemoterapisi uygulanır. KT'i sonrası primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi için yeniden değerlendirilir. KT' i sonrası primer tümör stabil ya da ilerleme varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Operasyon için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB vakalarda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılması önerilir (61). Kombine kemoradyoterapi uygulaması, tek başına uygulanan kemoterapi ya da radyoterapiden üstün olduğu belirtilmiştir (62).

Evre IV tedavi

Evre IV' teki vakalarda temel yaklaşım, sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir (63). Tedavideki amaç, hastalığa bağlı semptomların iyileştirilmesi ve sağ kalımı arttırmaktır. Tedavi seçenekleri sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlardır. Tedavi seçimini etkileyen faktörler; kanserin histolojik yapısı, moleküler genetiği, performans durumu ve komorbiditesidir. Semptom palyasyonu için seçilmiş vakalarda radyoterapi ve cerrahi uygulanabilir (64).

EGFR mutasyonu saptanan hastalarda ilk basamak olarak tirozin kinaz inh kullanılabilmektedir (64). Sisplatin temelli kemoterapiler ile yapılan randomize kontrollü çalışma sonuçlarında, performans durumu iyi olan hastalarda sağ kalımı artırdığı ve hastalığa bağlı semptomları kontrol altına aldığı belirtilmektedir. Yakın zamanda kardiyovasküler olay geçirmeyen, hemoptizi yada diğer kanama bozukluğu olmayan, iyi performansla sahip nonsküamöz hücreli hastalarda bevacizumabın carboplatin ve paklitaksel eklenmesi yarar sağlayabilir. İkinci basamak sistemik tedavi olarak nivolumab, dosetaksel, pemetreksat veya erlotinibin iyi performanslı hastalarda kullanılması sağ kalımı uzatması üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Bu tedavinin düşük performanslı hastalar üzerine etkisi kesin değildir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.05.2016 Tarihinde 14/01 Karar Numarası ile yazılı onay alınmıştır.

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bölümünde 2012-2016 yılları arasında izlenen KHDAK tanılı 92 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olmak
- 2) Evrelendirme tetkiklerinin yapılmış olması
- 3) Hasta dosyalarında klinik ve patolojik özelliklerinin olması

Çalışmanın dışlanma kriterleri:

- 1) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almamış olmak
- 2) Yetersiz evreleme tetkiki yapılmış olmak
- 3) Klinik ve patolojik bilgileri eksik olan hastalar

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik ve onkolojik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastalara ait bilgilerin kaydedileceği bir form oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalıkları, başvuru tarihi, radyolojik tetkikleri, tanı tarihi, akciğer kanserinin patolojik tipi, tanı anındaki evresi, başlanan tedavi, tedavi yöntemi, sağkalım bilgileri kayıt edildi. Performans durumunun değerlendirilmesinde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası kullanıldı. Bu skalaya göre ECOG 0; normal, ECOG 1; zorlu fizik aktivitede kısıtlama olan, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilen, hafif belirti ve bulguları olan hasta, ECOG 2;

ayakta ve kendi bakımını yapabilen, ancak herhangi bir işte çalışamayan, günün %50'sinden fazlasında yatak dışında olan hasta, ECOG 3; kendi bakımını yapmakta zorlanan, özel bakım ve yardım gerektiren, günün %50'sinden fazlasında yatağa bağlı olan ağır hasta, ECOG 4; hospitalize edilmesi gereken tamamen yatağa bağımlı ağır hastaydı.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Hastaların histopatolojik tanısı onkoloji dosyasındaki veya hastane otomasyon sistemindeki patoloji raporlarından elde edildi. Ayrıca opere olan hastaların cerrahi materyallerinde tümör çapları, lenfovasküler invazyonu, plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve çıkarılan lenf nodları kayıt altına alındı. Hastalar histopatolojik olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, büyük hücreli akciğer kanseri ve diğer olarak gruplandırıldı.

3.3. Evrelendirme ve Takip

Evrelendirme hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi (TNM sınıflaması 6. baskı) esas alınarak yapıldı. Patolojik evreleme mümkün olmayan hastalarda akciğer grafisi, Toraks BT, kemik sintigrafisi, abdomen BT, beyin BT, PET-BT, varsa diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre klinik evreleme yapıldı. Hastalar çalışma kapsamında yeni evreleme sistemine (TNM sınıflaması 7. baskı) göre tekrar evrelendirildi.

Sağkalım analizlerinde genel sağkalım oranı ilk tanı tarihinden ölüme ya da son izlem tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı ve ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyaları yardımıyla elde edildi. Altı ay ve daha uzun süreyle kontrol amaçlı hastaneye başvurmeyen hastaların son durumlarının belirlenmesi için telefon yoluyla hasta veya yakınlarına ulaşıldı.

3.4. İstatiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için SPSS versiyon 20.0 (SPSS, Inc Chicago, Illinois) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Sağkalım analizi yapıldı ve değişkenlere göre yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenler arasındaki farklılıklar Log-rank ve Breslow istatistiği kullanılarak test edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kırıkkale Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.01.2012-01.05.2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 92 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası dahil edildi. Hastaların %40,2'si (37) 2014 yılında, %29,3'ü (27) 2015 yılında, %13'ü (12) 2013 yılında, %8,7'si (8) 2016 yılında, %5,4'ü (5) 2012 yılında, %2,2'si (2) 2010 ve öncesi, %1,1 'i ise (1) 2011 yılında tanı almıştır. Hastaların %88'i (81) erkek, %12'si (11) ise kadındır. Hastaların yaş ortalaması $65,3 \pm 8,99$ 'dur (min:41, max:94). Erkeklerin yaş ortalaması $65,64 \pm 8,35$, kadınların yaş ortalaması ise $62,82 \pm 13,05$ dir. Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 9 'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	Sayı (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	81	88
Kadın	11	12
Yaş		
40-49	2	2,2
50-59	20	21,7
60-69	43	46,7
70-79	23	25
>80	4	4,3
Sigara		
Hiç içmemiş	12	13,35
20 paket/yıldan az	4	4,35
20-39paket/yıl	25	27,2
40-59 paket/yıl	48	52,2
>60 paket/yıl	3	3,3
Toplam	92	100

Hastaların %37'si (34) evre 4, %26,1'i (24) evre 3 , %20,7'si (19) evre 2, %16,3'ü (15) ise evre 1 dir. Hastaların %51,1'i (47) adeno ca, %42,4'ü (39) skuamöz hücreli kanser, %3,3'ü (3) adenoskuamöz hücreli kanserdir. Hastaların başvuru sırasındaki performans değerlendirmesi ECOG sınıflamasına göre %65,2'sinin (60) ECOG puanı 0, %29,3'ünün (27) ECOG puanı 1, %3,3'ünün (3) ECOG puanı 2, %2,2'sinin (2) ECOG puanı 3 dür. Hastaların %96,7'si (89) radyoterapi tedavisi almamışken, %3,3'ü (3) ise radyoterapi almıştır. Hastaların %13'ü (12) hiç kemoterapi almamışken, %57,6'sı (53) 1. basamak, %21,7'si (20) 2.basamak, %7,6'sı (7) 3. basamak kemoterapi tedavisi almıştır. Hastaların aldığı kemoterapi ilaçları tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların aldığı kemoterapi ilaçları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Gemsitabin + sisplatin	32	34,8
Paklitaksel + karboplatin	14	15,2
Sisplatin + vinorelbin	5	5,4
Sisplatin + pemetrekset	11	12
Gemsitabin + karboplatin	2	2,2
Pemetrekset	2	2,2
Sisplatin + paklitaksel	1	1,1
Dosetaksel	4	4,3
Paklitaksel	2	2,2
Sisplatin + dosetaksel	2	2,2
Vinorelbin	3	3,3
Krizotinip	1	1,1
Toplam	79	86

Hastaların %87'sin de (80) beyin metastazı yokken,%13'ün de (12) beyin metastazı vardır. Hastaların %29,3'ü (27) cerrahi operasyon geçirmişken, %70,7'si (65) cerrahi bir operasyon geçirmemiştir. Cerrahi operasyon geçirenlerin %29,6'sında (8) lenfovasküler invazyon varken, %70,4'ünde (19) lenfovasküler invazyon yoktur.

Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan hasta gruplarının akciğer kanseri evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p:0,184)(tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arasında lenfovaskuler invazyon dağılımı

	NSCL evre					P değeri*
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
Lenfovasküler invazyon	Yok	11(%57,9)	3(%15,8)	0	5(%26,3)	0,184
	Var	2 (%25)	3(%37,5)	1(%12,5)	2(%25)	

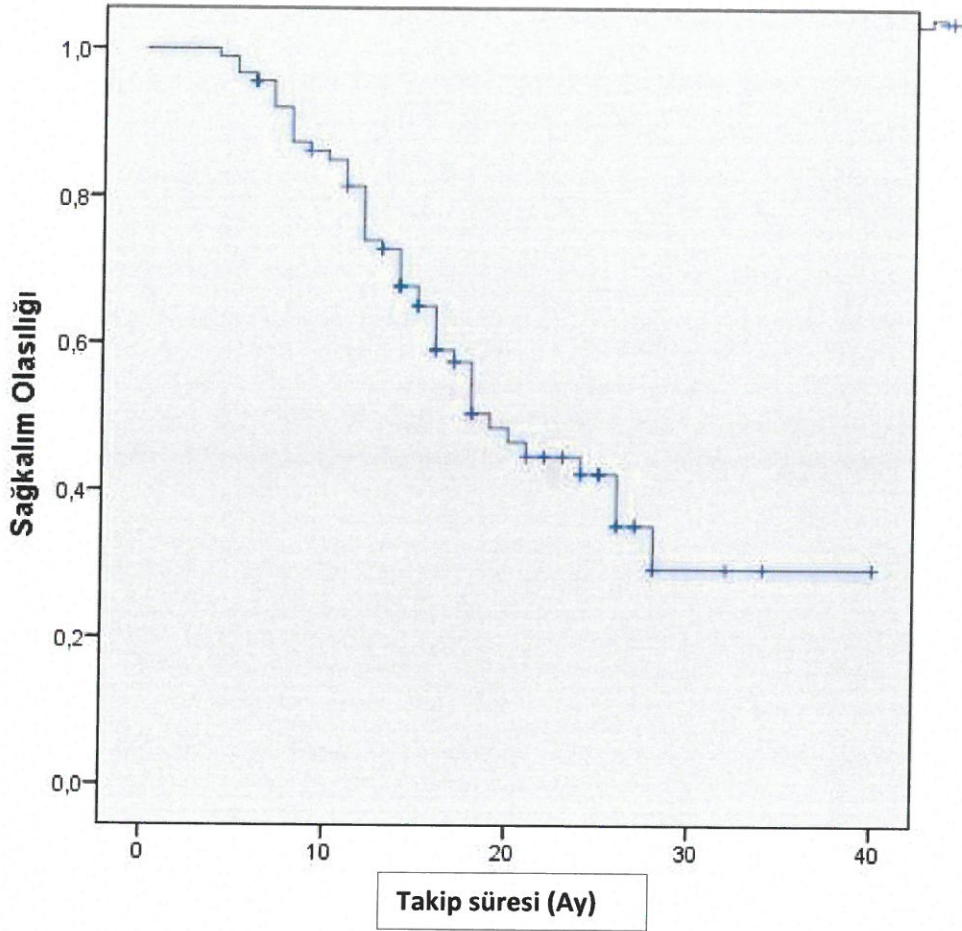
*MonteCarlo testi kullanılmıştır

Lenfovasküler invazyonu olan hastaların %62,5'i (5) adenokanser iken, %37,5'i (3) skuamöz hücreli kanserdir. Lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların %47,4'ü (9) adenokanser iken, %47,4'ü (7) skuamöz hücreli kanserdir. Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan hasta gruplarında kanser tipleri açısından bir fark tespit edilememiştir (p:0,772).

Lenfovasküler invazyonu olan hastaların %75'inin (6) ECOG puanı 0 iken, %25'inin (2) ECOG puanı 1 dir. Lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların %73,7'sinin (14) ECOG puanı 0 , %21,1'inin (4) ECOG puanı 1, %5,3 ünün (1) ECOG puanı 3 dir. Gruplar arası ECOG sınıflaması açısından bir fark yoktur (p:0,794).

Çalışmamızdaki 92 hastanın %50'si (46) ölmüşken, %50'si (46) yaşıyordu. Ölen 46 hastanın tanı aldıktan sonraki ortalama yaşam süresi 13,62±5,81 dir. Çalışmamızdaki hastaların 6 aylık sağkalımı %95,6±%0,02, 12 aylık sağkalım %81,4±%0,42, 24 aylık sağkalım %42,4±%0,6 olarak bulunmuştur (Şekil 1).

Şekil 1. Tüm Olgulara İlişkin Genel Sağkalım Eğrisi

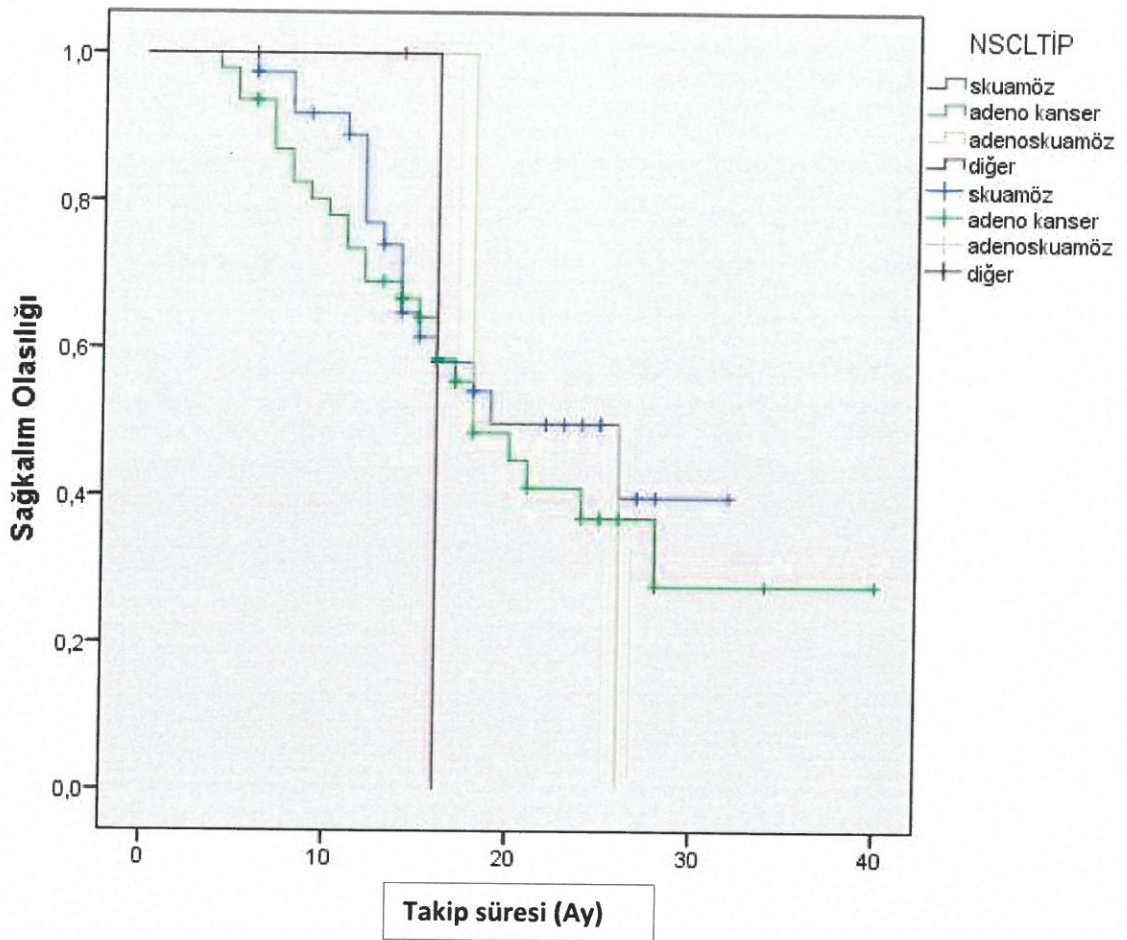


Skvamöz hücreli kanser olan 38 hastanın %55,3 'ü (21) ,adenokanser olan 47 hastanın %46,8'i (22), adenoskvamöz hücreli kanser olan 3 hastanın %33,3'ü (1) yaşamaktadır.

Skvamöz hücreli kanser için beklenen 6 aylık sağkalım %97,4±0,2, 12 aylık sağkalım %88,9±0,5, 24 aylık sağkalım ise %49,8±0,9 dur. Adenokanser için beklenen 6 aylık sağkalım %97,9±0,2, 12 aylık sağkalım %69,1±0,6, 24 aylık sağkalım ise %37±0,8 dir.

Ortanca sağkalım skvamöz hücreli kanserde 19 ay, adenokanserde 18 ay, adenoskvamöz hücreli kanserde 18 aydır. Kanser tipine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 2) (p:0,90).

Şekil 2. Kanser Türüne Göre Genel Sağkalım Eğrisi



Çalışmamızda hastaların evrelerine göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında genel sağ kalım evre 1 hastalar için 28,5 ay, evre 2 hastalar için 23 ay, evre 3 hastalar için 19 ay, evre 4 hastalar için 18,8 ay bulunmuştur ($p=0,04$).

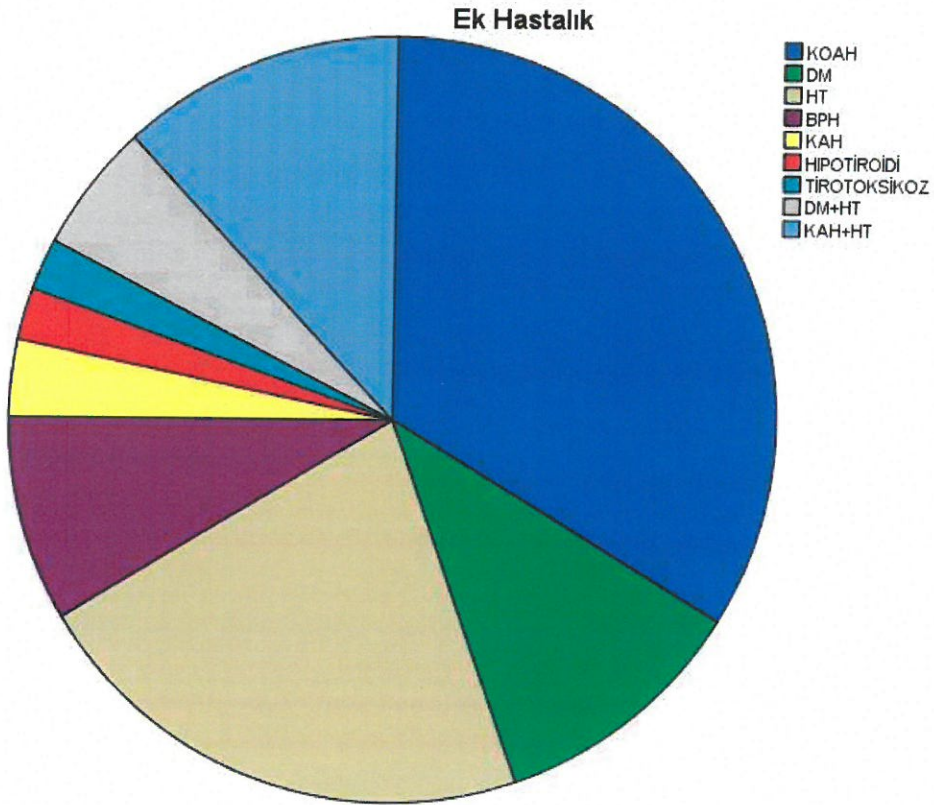
Çalışmamızda sigara kullanımına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında korelasyon görülmemiştir ($p=0,482$ $r=0,075$).

ECOG puanı 0 olan 59 hastanın %55,9 'u (33) , ECOG puanı 1 olan 27 hastanın %40,7'si (11), ECOG puanı 2 olan 3 hastanın %66,7'si (2) yaşamaktadır. ECOG puanı 3 olan 2 hasta da ölmüştür. ECOG puanı 0 olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %98,3±0,1, 12 aylık sağkalım %76±0,5, 24 aylık sağkalım ise %45±0,7 dur. ECOG puanı 1 olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %92,6±0,5, 12 aylık sağkalım %77,2±0,8, 24 aylık sağkalım ise %37,7±11 dir. ECOG puanı 2 olan hastalar için 12 aylık sağkalım %50±35 dir. ECOG puanı 3 olan

hastalar için 12 aylık sağkalım %0 dır. Ortanca sağkalım ECOG puanı 0 olanlarda 20 ay, ECOG puanı 1 olanlarda 19 ay, ECOG puanı 2 olanlarda 12 ay, ECOG puanı 3 olanlarda 5 aydır (p:0,016).

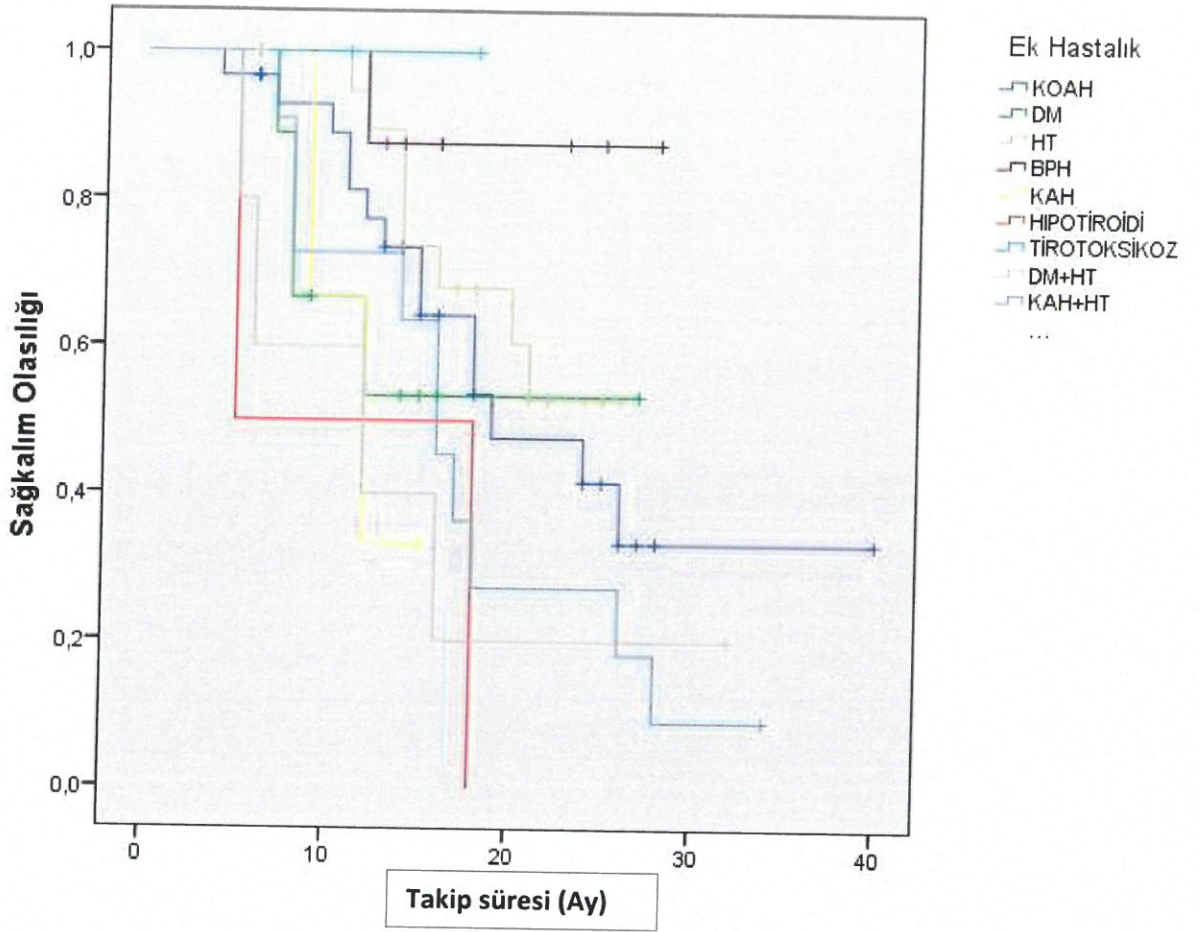
Çalışmamıza katılan hastaların %32,6'sında (30) KOAH, %21,7'sinde (20) hipertansiyon, %12'sinde (11) koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, %10,9'unda (10) diyabet, %8,7'sinde (8) prostat hiperplazisi, %5,4'ünde (5) diyabet ve hipertansiyon, %3,3'ünde (3) koroner arter hastalığı, %2,2'sinde (2) hipotiroidi ve %2,2'sinde (2) tirotoksikoz bulunmaktadır (Şekil 3).

Şekil 3. Hastaların ek hastalık grafiği



Çalışmamızda hastaların ek hastalık durumlarına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4) (p:0,079).

Şekil 4. Ek hastalık durumuna göre sağkalım süreleri



Lenfovasküler tutulumu olmayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %98,3±0,6, 12 aylık sağkalım %87,5±0,8 dir. Lenfovasküler tutulumu olan hastalar için beklenen 24 aylık sağkalım %64,3±2 dir. Ortanca sağkalım lenfovasküler tutulumu olmayan hastalarda 29,2 ay, lenfovasküler tutulumu olanlarda ise 24,1 aydır (p:0,009).

Beyin metastazı olmayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %96,2±0,2, 12 aylık sağkalım %72,5±0,5, 24 aylık sağkalım ise %48,2±0,6 dir. Beyin metastazı olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %91,7±0,8, 24 aylık sağkalım ise %18,7±11' dir. Beyin metastazı olmayan hastalar için ortanca sağkalım 25,2 ay, beyin metastazı olanlar için ise 17,5 aydır (p:0,088).

Kemoterapi almayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %91,7±0,8, 12 aylık sağkalım %64,2±14, 24 aylık sağkalım ise %34,4±15' dir. 1. basamak

kemoterapi alan hastalar için beklen 6 aylık sağkalım %94,2±0,3, 12 aylık sağkalım %67,9±0,6, 24 aylık sağkalım ise %38,5±0,9' dur. 2. basamak kemoterapi alan hastalar için 12 aylık sağkalım %95±0,4, 24 aylık sağkalım ise %53,3±12 dir. 3. basamak kemoterapi alan hastalar için beklenen 12 aylık sağkalım %71,4±17, 24 aylık sağkalım ise %53,6±20 dir. Kemoterapi almayan hastalar için beklenen ortanca sağkalım 20,6 ay, 1. basamak kemoterapi alan hastalar için 18,2 ay, 2. basamak kemoterapi alan hastalar için 23,4 ay, 3. basamak kemoterapi alan hastalar için ise 24,8 aydır (p:0,453).

40-55 yaş arası hastalar için beklenen ortanca yaşam süresi 23,5 ay, 56-60 yaş arası hastalar için beklenen ortanca yaşam süresi 16,1 ay, 61-75 yaş arası için beklenen ortanca yaşam süresi 24 ay, 76-90 yaş için beklenen ortanca yaşam süresi ise 15,4 aydır (p:0,076).

Erkek hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %96,3±0,2, 12 aylık sağkalım %81,5±0,4, 24 aylık sağkalım ise %45,8±0,6' dır. Kadın hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %90,9±0,8, 12 aylık sağkalım %80,8±12, 24 aylık sağkalım ise %35,4±19' dur. Erkekler için ortanca sağkalım 23,4 ay, kadınlar için ise 18,1 aydır (p:0,633).

TARTIŞMA

Akciğer kanseri toplumda yaygın görülen önemli mortalite ve morbiditelere yol açan bir halk sağlığı sorunudur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturan KHDAK alanında medikal teknoloji ve tedavi modalitelerinde yaşanan gelişmeler her ne kadar yüz güldürücü olsa da hastalık neden olduğu sağlık problemleri ve mortalite oranıyla önemini korumaktadır ve hala her iki cinsiyet için en ölümcül kanser tipi olmaya devam etmektedir (66).

KHDAK hakkında mortalite veya sağ kalım verilerinin bilinmesi hastalık hakkındaki verilerimizi güncelleyecek ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmasını vurgulayacaktır, bununla birlikte sağ kalım ve mortaliteyle ilişkilendirilen nedenlerin tedavi hedefi içerisine alınmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda bu nedenle KHDAK tanısı almış hastalarda sağ kalım oranları ve mortaliteyle ilişkili muhtemel nedenler incelenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda yer alan hasta örnekleminde erkek hakimiyeti mevcuttu. Literatürde yer alan çalışmalar da bu yöndeydi. Yakın bir zamanda yapılan KHDAK hastalarının sağ kalımını inceleyen bir çalışmada 39 hastanın %89,7'sinin erkek, %10,3'ünün kadın olduğu bildirilmiştir (67). 2015 yılında Birleşik Devletlerde yapılan toplum tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada metastatik 226446 KHDAK vakasında benzer şekilde erkek oranı %56, kadın oranı %44 ifade edilmiştir (68). Çalışmamızda bulunan oranlar bu çalışma sonuçlarıyla benzerdi (%88 erkek, %12 kadın). Bununla birlikte KHDAK hastalarında cinsiyet dağılımının birbirine yakın olduğu çalışmalar da mevcuttur. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada 2139 KHDAK vakası değerlendirilmiş, erkek ve kadın oranı sırasıyla %51,6 ve %48,4 ifade edilmiştir (69). Hastaların yaşadığı coğrafyalar, uluslar arası düzeyde akciğer kanserlerini önleme programlarının değişkenlik göstermesi, akciğer kanserleri için risk faktörlerinin bölgelere göre sıklık ve sayı açısından değişiklik göstermesi bu oranlar da etkili muhtemel faktörlerdendir.

Çalışmamızda incelenen hastaların yaş ortalaması yüksekti ($65,3 \pm 8,99$). Benzer şekilde 2139 KHDAK vakası değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 61,8 (69), 126 vakanın değerlendirildiği başka bir çalışmada 60,7 (70), 226446 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada 69 (68) ifade edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatürü destekler nitelikte olup KHDAK'ın daha ileri yaşta görülme eğiliminde olduğuna işaret etmektedir.

Mortalitesi oldukça yüksek olan akciğer kanserleri sıklıkla ileri evrede saptanabilmektedir, bu nedenle hastalığın toplum sağlığı açısından önemi devam etmekte ve erken tanı için yoğun uğraşı sarf edilmekte, mevcut tedaviler sağ kalım sürelerini iyileştirmek ve palyatif bakıma odaklanmaktadır. Çalışmamızda hastaların %37'si evre IV, %26,1'i evre III, %20,7'si evre II, %16,3'ü ise evre I bulunmuştur. Hastaların önemli bir kısmının Evre III ve IV bulunduğu çalışmamızın sonuçları diğer çalışma sonuçlarına benzerlik göstermekteydi. Uzak doğuda yapılan bir çalışmada 516 KHDAK hastanın %48,4'ü erken evreyken (evre I-II) %51,6'sı geç evre olduğu bildirilmiştir (71). 778 KHDAK hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada 47 hasta (%6.0) evre I, 70 hasta (%8.9) evre II, 232 hasta (%29,8) evre III, 391 hasta (%50.2) evre IV olarak bildirilmiştir (72). Chen ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada, yeni tanı koyulmuş 126 KHDAK hastasının hemen hemen hepsinin ileri evrede (%36,5 evre IIIB, %63,5 evre IV) olduğu belirtilmiştir (70). Bu bulgular birlikte ele alındığında hastalığın geç tanı aldığını, mevcut tedavi hedeflerinin hastalığın kendisini olduğu kadar önleyici tedbirleri de içermesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede adenokarsinom (%51,1) sıklığı daha belirgindi, bunu skuamöz hücreli karsinom (%42,4) ve adenoskuamöz hücreli karsinom (%3,3) izlemektedir. Yapılan çalışmalarda da adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom histolojik tipleri ön plandaydı. Hasta sayısı oldukça geniş olan bir çalışmada bu oranlar; skuamöz hücreli karsinom için %48,8, adenokarsinom için %46,2, büyük hücreli karsinom için %2,5, adenoskuamöz karsinom için %2,5 şeklindedir (67). 2015 yılında Birleşik Devletlerde yapılan toplum tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada 226446 KHDAK vakasında adenokarsinom %47, skuamöz hücreli karsinom %20, tiplendirilememiş histoloji %27 olarak belirtilmiştir

(68). Oldukça yakın bir zamanda yapılan diğer bir çalışmada histolojik tipler %55,7'si adenokarsinom, %21,5'i skuamöz hücreli karsinom şeklinde ifade edilmiştir (69). 126 vakanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %54,8 skuamöz tip, %45,2'si adenokarsinom tip tespit edilmiştir (70). Daha farklı oranların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. 100 metastatik KHDAK hastasının incelendiği bir çalışmada, hastaların %81 adenokarsinom, %16'sı epidermoid karsinom histolojik tanısını almıştır (73). Bu oranların farklılaşmasındaki muhtemel nedenlerin başında dahil edilen hasta sayısı ve bazı çalışmalarda sadece metastatik vakaların dahil edilmesi gelmektedir. Buna rağmen çalışmamızda bulunan histolojik tip dağılımları literatürü destekler nitelikteydi.

Beyin metastazları merkezi sinir sisteminin en sık görülen maligniteleridir ve yaklaşık yarısının nedeni akciğer kanseridir (74; 75). Sağ kalım üzerinde belirgin etkisi olduğu bildirilmiştir, kanser tedavisindeki gelişmelere rağmen beyin metastazı durumunda median sağ kalım 4-6 ay olarak ifade edilmiştir (76). Beyin metastazı oranı literatürde %3,3-26,2 arasında bildirilmiştir (77; 78; 79). Çalışmamızda beyin metastaz oranı %13 bulunmuş olup literatür verileriyle paraleldi. Bazen asemptomatik de olabilen beyin metastazları hastaların yaşam süresini olumsuz yönde etkilemesi göz önüne alınarak ihmal edilmemesi gerekmektedir ancak çalışmamızda beyin metastazı olanlarla olmayanlar arasında sağ kalım açısından farklılık tespit edilememiştir ($p=0.088$). Beyin metastaz oranının kısmen düşük olması, çalışma örnekleminin sınırlı olması bu ilişkinin görülmesini gizlemiş olabilir. Diğer taraftan beyin metastaz oranının daha yüksek bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. 118 Evre IV KHDAK hastasının değerlendirildiği bir çalışmada beyin metastazı gelişen hasta oranı %48 bildirilmiş ve adenokarsinom tipinde daha sık görülme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (80). Bu oranın çalışmalar arasında farklılık göstermesinde ülkelerin gelişmişlik düzeyinin ve bunun hastalardaki geç tanıya neden olması ihmal edilemeyecek bir gerçektir, bununla birlikte metastazların değerlendirilme yöntemi de bulunan oranlarda etkili olabilir. Özgül ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada 62 KDHAK hastasının 8'inde beyin BT ile metastaz saptanırken beyin MRG ile 22'sinde saptanmıştır (81). Çalışmamızda hastaların metastazlarını değerlendirmede BT veya MRG tercih edilmiştir.

Dünya genelinde mortalitesi yüksek kanser listesinin en üstlerinde akciğer kanserleri gelmektedir. Sıklıkla ileri evrede ve metastatik düzeyde saptanabilen akciğer kanserlerinden olan KHDAK için bildirilen sağ kalım oranları iyimser olmanın çok gerisindedir. Çalışmamızda 92 hastada genel sağ kalım oranı %50, 6 aylık sağ kalım oranı %95,6, 12 aylık sağkalım oranı %81,4, 24 aylık sağ kalım oranı %42,4 bulunmuştur. Adenokarsinomda median sağ kalım 18 ay, skuamöz hücreli karsinomda 19 ay, adenoskuamöz hücreli kanrsinomda 18 ay bulunmuştur. Histolojik kanser tiplerine göre sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:0,90$). Uzak doğuda yapılan bir çalışmada 516 KHDAK hastası incelenmiştir, hastaların çoğunun ileri evre olduğu bu çalışmada, 28 aylık hasta takip süresi boyunca hastaların %45,3'ü kaybedilmiştir (71). 1998-2005 yılları arasında Kore'de yapılan bir çalışmada evre I, II, III ve IV hastalar için median genel sağ kalım sırasıyla 100, 41, 14 ve 7 ay bildirilmiştir (82). Başka bir çalışmada evre IIIA ve IIIB KHDAK için 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %2 - %18 arasında bildirilmiştir (83; 84). Geniş bir epidemiyolojik çalışmada ise daha kötümser oranlar bildirilmiştir (sağ kalımın 2,20-44,63 ay, median 7,45) (67). 2011-2013 yılları arasında gerçekleştirilen prospektif bir kohort çalışmasında 15020 hasta değerlendirilmiş, 1 yıllık sağ kalım evre I hastalar için %96,5, evre II için %89,1, evre IIIa için %78,8, evre IIIb/IV için %58,9 bulunmuştur (85).

126 KHDAK hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada 12 aylık sağ kalım 5,4 ay bildirilmiştir (70). Oldukça yakın bir zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmada ise 1. yılda hesaplanan genel sağ kalım oranı %25,9, 5. yılda %3,5 belirtilmiştir (68). Sağlık teknolojilerinde yaşanan gelişmelere rağmen hastalığın sağ kalım oranları oldukça düşük düzeyde kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle akciğer kanserlerinde sağ kalım üzerinde etkili olan faktörler üzerinde durulmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda sağ kalımı etkilemesi düşünülen yaş, cinsiyet, hastalık evresi, tümörün histolojik tipi, beyin metastazı, hastaların performans durumu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde yaş ($p=0,076$), cinsiyet ($p=0,633$), histolojik tip ($p=0,90$), kemoterapi kullanımı ($p=0,453$), sigara kullanımı ($p=0,482$), beyin metastazı ($p=0,088$) ve eşlik eden hastalıklar ile sağ kalım üzerinde

bir ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda sağ kalımla ilişkilendirilen faktörler içerisinde hastaların performans durumu (ECOG) ($p=0,016$) ve hastalık evresi ($p=0,04$) yer almaktaydı. Bu sonuçlarla çelişkili yayınlar da mevcuttur. Lin ve ark'ı tarafından 2015 yılında yapılan bir KHDAK çalışmasında 1998-2007 yılları arasında tanı almış 5054 hasta incelenmiş ve sağ kalımla ilişkili prognostik faktörler belirlenmiştir. Bu prognostik göstergeler içerisinde ise yaş, cinsiyet, tüütün kullanımı, tümör evresi, histolojisi, cerrahi, kemoterapi, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve diyabetes mellitus yer almaktaydı (86). Çalışmamızda ise yaş, kanserin histolojik tipi diyabet veya eşlik eden diğer komorbid hastalıklar ile sağ kalım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Sağ kalım üzerindeki prognostik faktörleri inceleyerek sağ kalım için bir skorum sistemi geliştirmeyi amaçlayan Schild ve ark'ı yaş, tümör çapı, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastazın, ECOG performans durumunun, sigara kullanımının sağ kalım üzerinde etkili prognostik faktörler olduğunu bildirmiştir (87). Başka çalışmalarda ise kadın cinsiyet, performans durumu, kilo kaybı, kanser evresi, histolojik tipi, uygulanan tedavi, radyoterapi tekniği, tümör hücrelerinde eritropoetin ve östrojen reseptörünün KHDAK'da sağ kalım üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (88; 89; 90; 91). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 2004-2006 tarihleri arasında 73 evre IV hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 65 yaşından genç olmak, performans durumunun/skorunun iyi olması, normal LDH düzeyleri sağ kalımda olumlu yönde ilişkilendirilirken, metastaz, histopatolojik tip, sigara kullanımı, kilo kaybı ve cinsiyet ile ilişkilendirilememiştir (92). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada 258 hasta değerlendirilmiştir ve ortalama sağ kalım $7,9 \pm 6,6$ ay bulunmuş, hastaların performans durumu, kemoterapi cevabı, radyoterapi uygulanması ve ikinci basamak kemoterapinin sağ kalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (93). Başka bir çalışmada ise cerrahi rezeksiyon ve sistemik kemoterapinin sağ kalımı iyileştirdiği ifade edilirken yaş, erkek cinsiyet, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazını, uzak metastaz ve skuamöz hücreli tipin sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (85). Ülkemize yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde ECOG performans durumuyla sağ kalım arasında bir korelasyon bulunmuştur, bu çalışmada performans durumunun yanında kilo kaybı ve hastalık evresi de sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (94).

Platinyum tabanlı kemoterapi ve taksanların KHDAK'ta sağ kalımı ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (95). Yine çalışmamızda en sık tercih edilen ajanlar içerisinde gemsitabin+sisplatin (%34,8), paklitaksel+karboplatin (%15,2) ve vinorelbin+sisplatin (%5,4) yer almaktaydı. Sistemik kemoterapi almayan ileri evre KHDAK hastalarında median sağ kalım 5-6 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı ise %10'un altında bildirilmiştir (96). Benzer oranlar başka çalışmalarda da bildirilmiştir (97). Çalışmamızda da hastaların sadece 13'ü kemoterapi almamıştı, buna rağmen sistemik kemoterapi almanın sağ kalım üzerinde etkili olmadığı görüldü. Hasta sayısının sınırlı olması, kemoterapi almayan hastaların erken evrede olup başka tedavi modaliteleriyle tedavi edilmeleri sistemik kemoterapi ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi maskeleyebilir.

Sağkalımı etkileyen faktörler içerisinde eşlik eden sistemik ve psikiyatrik problemler de yer almaktadır. Chen ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada yeni tanı koyulmuş 126 KHDAK hastasının %38'inde depresyonun eşlik ettiğini, depresyonun ise yaşam kalitesini, hastalık progresyonunu ve sağ kalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (70). Başka bir çalışmada genç hastalarda, kadınlarda, daha az sigara kullanılan bölgelerde yaşayanlarda ve adenokarsinom tipinde sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (68). Ayrıca bu çalışmada sağ kalımın zaman içerisindeki durumu da incelenmiş olup tüm histolojik gruplarda sağ kalımın günümüze yaklaştıkça arttığı, sağ kalımdaki bu düzelmenin adenokarsinom tipinde diğer tiplerden daha belirgin olduğu ve sağ kalımın düzelmesinde tedavi ajanları içerisinde yeni yer kazanmış olan bir kısmının ülkemizde de kullanıldığı erlotinib, bevacizumab ve pemetrexet gibi EGFR inhibitörleri ve diğer ajanların kullanımına bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu yeni ajanların sağ kalımda etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (98).

Sağkalım üzerinde etkili olan faktörlerin bilinmesi klinisyenlerin bunları modifiye edebilmesine, riskli hasta profilinin belirlenmesine ve daha kesin yaklaşımların uygulanabilmesine olanak sağlayacaktır. Çalışmamızda hastaların performans durumu ile ilişkilendirilebilen yaşam süresi ilişkisine ek olarak, bu alana odaklandırılmış çalışmalarda cinsiyet, hastalık evresi, histolojik tip, yaşam kalitesi, fonksiyonellik, yorgunluk, iştahsızlık, ağrı, tütün kullanımı, eşlik eden hastalıklar

gibi bir çok parametre ile yaşam süresi ilişkisi ortaya koyulmuştur (67). Muhtemelen çalışmamızın örneklem sayısının küçük olması ve retrospektif bir dizayna sahip olması bu ilişkilerin açığa çıkmasını baskılamıştır. Buna rağmen hastalık evresinin ve hastaların performans durumunun sağ kalımda güçlü bir belirleyici olduğunun altı çizilmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi retrospektif dizaynda olan bu çalışma retrospektif dizaynın tüm olası sınırlılıklarını içermektedir. İkincisi hasta popülasyonu 92 hastadan oluşmaktaydı ve bu sayı göreceli olarak düşüktü. Yapılacak olan prospektif dizayndaki daha büyük ölçekli çalışmalarla KHDAK hastalarının epidemiyolojik, klinik, histolojik ve sağ kalım verileri daha objektif bir şekilde belirlenebilir. Üçüncüsü, çalışmamızda çalışmanın dizaynının da bir yansıması olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, yaşam kalitesi, uygulanan kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi, depresyon ve eşik eden komorbid hastalıklar gibi sağ kalımı etkileyen faktörler üzerinde durulmamıştır. Hastalığın kendisi, uygulanan tedavilerin yan etkisi, komorbid hastalıklar ve kardiyovasküler olay gibi KHDAK hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörler üzerinde durulmamıştır. Yine hastaların kayıtları 4 yıl gibi kısmen kısa süreli bir zaman içerisinde incelenmiştir. Ancak literatürde 10 seneyi bulan hasta takip süreleri, 5-10 yıllık sağ kalım verileri ve oranları bildirilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak genellikle ileri evrede saptanan KHDAK halk sağlığı için önemli bir problem oluşturmaktadır. Yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle üzerindeki ilgiyi kaybetmeyen hastalıklardan olan bu kanser tipleri terapötik modalitelerde yaşanan gelişmelerden her ne kadar olumlu yönde etkilense de hastalığın mortalite oranlarında hızlı düşüşler görülmemektedir. Yıkıcı etkileri olan böyle bir hastalık karşısında tedavi yöntemlerinin önemini korurken önleyici çalışmaların ön plana çıkartılması, toplumsal anlamda vurgulanması daha rasyonel bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1166–1196,2002.
2. Jemal A, Bray F et al. "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90,2011.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57: 43-66.
4. Nacht M, Dracheva T, Gao Y, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. *ProcNatl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 15203-8.
5. Novaes FT, Cataneo DC. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 595-600.
6. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 423-9.
7. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi. 2007;58:113-8.
8. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In:Akkoclu A, Ozturk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22.
9. Celik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Ozyardımcı N, Ltd.Şti., eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık ve 2001:50-56.
- 10.http://kanser.gov.tr/Dosya/2016_Haberler/KANSER_iNSiDANSLARI_2013_kisa_rapor.pdf.
11. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002 ve 207-10, 69:.

12. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoclu A, Ozturk C, eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi ve 1999:17-22.
13. Peto R, Darby S, Deo S, et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two casecontrol studies. Br Med J, 2000 ve 323-9, 321:.
14. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. Solunum. 2003 ve 5:139-145.
15. Dr. Turhan Ece, Dr. Nil Molinas Mandel. Ulusal Akciğer Kanseri Kongre Kitabı ve 2013.
16. Wright ME, Mayne ST, Swanson CHA et al. Dietary carotenoids, vegetables and lung cancer risk in women: the Missouri Women's Health Study (United States). Cancer Causes Control 2003 ve 85-96., 14:.
17. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? Nature 290:201–208, 1981.
18. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk factor lung cancer among men and women. J Natl Cancer Inst 2000 ve 1812-23., 92(22):.
19. Bilir N., Meslek hastalıkları (tanı, tedavi ve korunma ilkeleri), Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42:147-152.
20. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst 2007 ve 99:920-8.
21. Dünya Sağlık Örgütü: Dünya Kanser Raporu 2008 (çeviri), Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu, Boyle P, Levin B (eds), Lyon Cedex 08, Fransa, 390-6, 2008.
22. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006 ve 56:1006-130.

23. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ve 161(1):5-8.
24. Bordow R, Ries A, Morris T (Çeviri: S Gönüllü, A Kaya). Akciğer Kanseri:Sınıflama, Patoloji Ve Epidemiyoloji. Akciğer Hastalıklarında Klinik Sorunlar El Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi ve S.606-9., 2001.
25. Amos CI, Xu W, Spitz MR, Is There a Genetic Basis for Lung Cancer Susceptibility? *Recent Results Cancer Res* 1999 ve 3-12, 151:.
26. Köktürk N, Öztürk C, Kirişoğlu. Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi. *Solunum Dergisi*, 2003 ve 5:127-38.
27. Robbins K (Çeviri: U Çevikbaş). *Solunum Sistemi*. 2th. İstanbul: Nobel & Yüce; 1995: S.385-437.
28. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: *World Health Organization classification of tumours*, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004.
29. Mountzios G, Fouret P, Soria JC. Mechanisms of disease: signal transduction in lung carcinogenesis-a comparison of smokers and never-smokers. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 ve 610-8., 5:.
30. Travis WD. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary *Proc Am Thorac Soc*. 8(5):381-5, 2011.
31. Kvale PA. Lung Cancer. In *ACCP Pulmonary Board Review*. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002 ve 35-5.
32. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G, et al. Superior sulcus tumors:Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11-15, Tokyo, Japan ,2000.

33. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 7 (Ek 2): 1-37, 2006.
34. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003 ve 97S-104S, 123(1 Suppl):.
35. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al, & Wilkins, eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams ve 521-34, 2000:.
36. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *Chest* 132: 149-60, 2007.
37. Mazzone P, Arroliga A, Endocrine Paraneoplastic Syndromes In Lung Cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003 ve 9:313-20.
38. Patel A, Davilla D, Peters S. Paraneoplastic Syndromes Associated With Lung Cancer. *Mayo Clin Proc* 1993 ve 68:278-87.
39. Cildağ O, Zamani A, Celik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoclu A, Ozturk C, et al.
40. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of respiratory medicine*. WB Saunders Comp Philadelphia 1988 ve 285-289, pp.
41. Verschakelen J, Wever W, Bogaert J. Role Of Computed Tomography In Lung Cancer Staging. *Curr Opin Pulm Med* 2004 ve 10:248-55.
42. Rivera M, Detterbeck F, Mehta A. Diagnosis Of Lung Cancer. *Chest* 2003 ve 1:129-36., 123 Suppl.
43. Michael A. Beckles, Stephen G. Spiro, Gene L. Colice and Robin M. Rudd *Chest* 2003, 123 ve 97S-104S.

44. Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, et al Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983 ve 971-6., 67:.
45. Detterbeck F, Falen S, Rivera M. Seeking A Home For A Pet, Part 1.
46. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lungcancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
47. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 123:115–128, 2003.
48. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14:87-98, 1993.
49. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000 ve 11:165-8.
50. Yurdakul SA, Türk Toraks Dergisi Aralık 2010, Cilt 11, Sayı 4: 173-180. 2012.
51. Silvestri G, Tanoue L, Margolis M. The Noninvasive Stagingof Non Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003 ve 1:147-56., 123 Supp.
52. Goldstraw P, Crowley J. The international association for the staging of lung cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006 ve 281e6, 1:.
53. Rusch V, Crowley J, Giroux D. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals Fort He Revision Of The N Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of.
54. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000 ve 358-66., 70:.

55. Scott W, Howington J, Movsas W. Treatment Of Stage II Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:188-201.
56. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ve 350(4):351-60.
57. Walter J. Scott, John Howington, Steven Feigenberg, Benjamin Movsasand Katherine Pisters Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132 ve 234-242, 2007.
58. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, 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. *JCO* ve 247-253., 2002:.
59. Lary A. Robinson, John C. Ruckdeschel, Henry Wagner, Jr and Craig W. Stevens Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132 ve 243-265, 2007.
60. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, et al. Concurrent cisplatin/etoposid plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group Phase II study 8805. *J Clin.*
61. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non- small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
62. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 1990 ve 940-5., 323:.
63. Akkoçlu A, Yaman M, Sanal S. Evrelere Göre Tedavi Ve İzlem. Çavdar T, Ekim N (Editörler). *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*“da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi ve S.64-74., 1999:.

64. Miller JI Jr, Phillips TW: Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 50 (2): 1905; discussion 1956,1990. [PubMed: 1696452].
65. Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al.: A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic nonsmallcell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9 (7): 1157-62, 1991.
66. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29. 10.3322/caac.21208.
67. Arraras JI, Hernandez B, Martinez M, et al. Quality of Life in Spanish advanced non-small-cell lung cancer patients: determinants of global QL and survival analyses. *SpringerPlus*. 2016;5(1):836. doi:10.1186/s40064-016-2559-9.
68. Olszewski AJ, Ali S, Witherby SM. Disparate survival trends in histologic subtypes of metastatic non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *American Journal of Cancer Research*. 2015;5(7):2229-2240.
69. Tu H, Heymach JV, Wen C-P, et al. Different dietary patterns and reduction of lung cancer risk: A large case-control study in the U.S. *Scientific Reports*. 2016;6:26760. doi:10.1038/srep26760.
70. Chen J, Li W, Cui L, et al. Chemotherapeutic Response and Prognosis among Lung Cancer Patients with and without Depression. *Journal of Cancer*. 2015;6(11):1121-1129. doi:10.7150/jca.11239.
71. Yin J, Li Y, Zhao H, et al. Copy- number variation of MCL1 predicts overall survival of non- small- cell lung cancer in a Southern Chinese population. *Cancer Medicine*. May 2016;10.1002/cam4.774. doi:10.1002/cam4.774.
72. Lis CG, Patel K, Gupta D. The Relationship between Patient Satisfaction with Service Quality and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer – Is Self-Rated Health a Potential Confounder? de Mello RA, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0134617.

73. Chaari A, Ben Nasr S, Labidi S, Afrit M, Boussen H. Metastatic non-small cell lung cancer: a Tunisian retrospective study about 100 cases. *Tunis Med.* 2015 May;93(5):294-6.
74. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(6):344–56. Epub 2011/04/14.
75. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–72. Epub 2004/07/16.
76. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2529–36. Epub 2003/06/28.
77. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49: 14-9.
78. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-9.
79. Tigin C, Kıyık M, Çıkrıkçıoğlu S, et al. The role of computed tomography in the detection of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Medical bulletin of Heybeliada* 2003; 9:16-8.
80. Li BT, Lou E, Hsu M, et al. Serum Biomarkers Associated with Clinical Outcomes Fail to Predict Brain Metastases in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancers. Dutt A, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0146063. doi:10.1371/journal.pone.0146063.
81. Özgül A, Uysal A, Kadakal F, Altıparlak B, Cinemre H, Yılmaz V. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi ve

- manyetik rezonans görüntüleme yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.2006,54(3).
82. Ahn MJ, Lee J, Park YH et al. Korean ethnicity as compared with white ethnicity is an independent favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer before and after the oral epidermal growth factor receptor tyrosine . kinase inhibitor era. *J Thorac Oncol* 2010;5:1185–96.
83. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence. *Chest*. 2005;127(4):1136–1139.
84. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the study of lung cancer lung cancer staging project:. proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(12):1067–1077.
85. Fan H, Shao Z-Y, Xiao Y-Y, et al. Incidence and survival of non-small cell lung cancer in Shanghai: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009419. doi:10.1136/bmjopen-2015-009419.
86. Lin J, Carter CA, McGlynn KA, Zahm SH, Nations JA, Anderson WF, Shriver CD, Zhu K. A Prognostic Model to Predict Mortality among Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in the U.S. Military Health System.*J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1694-702.
87. Schild SE, Tan AD, Wampfler JA, Ross HJ, Yang P, Sloan JA. A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*. 2015;4(9):1334-1343. doi:10.1002/cam4.479.
88. Movsas B, Moughan J, Sarna L, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J. Clin. Oncol*. 2009;27:5816–5822.

89. Nakayama H, Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Tokuyue K. High-dose conformal radiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78:645–650.
90. Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F. Prognostic impact of erythropoietin expression and erythropoietin receptor expression on locoregional control and survival of patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. . Oncol. Biol. Phys.* 2011;80:499–505.
91. Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F. The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118:157–163.
92. Çalığışu Z., Sakallı H., Yılmaz B., Mertsoylu H, Akçalı Z., Özyılkan Ö. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Cilt: 2, Sayı: 2, Nisan 2011.*
93. Bekci T., Erdal N. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006;4(3):19-23.
94. Kaya M. (2013). İleri yaştaki küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda klasik prognostik faktörlerle birlikte komorbiditelerin sağkalım üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.*
95. Bosch-Barrera J, Quer N, Brunet J. Costs and ethical issues related to first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: considerations from a public healthcare system perspective. *Clin Lung Cancer.* 2011;12(6):335–340.
96. Pinguart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Rohrig B. Associations of functional status and depressive symptoms with health-related quality of life in cancer patients. *Qual Life Res.* 2006;15:1565–70.
97. Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-

cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:146–50.

98. Owonikoko TK, Ragin C, Chen Z, Kim S, Behera M, Brandes JC, Saba NF, Pentz R, Ramalingam SS, Khuri FR. Real-world effectiveness of systemic agents approved for advanced nonsmall cell lung cancer: a SEER-Medicare analysis. *Oncologist*. 2013;18:600–610.