

**T.C.
OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE
RADYOLOJİK EĞİLİMLER**

Dr. GÜNTÜLÜ AK

**Uzmanlık Tezi
Eskişehir, 2005**

**Bizlerin yetişmesinde büyük emekleri olan kıymetli hocalarım;
Prof. Dr. Muzaffer Metintaş, Doç. Dr. Sinan Erginel, Doç. Dr. Emel Kurt,
Doç. Dr. Füsun Alataş, Yrd. Doç. Dr. İrfan Uçgun, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Yıldırım'a,
tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Selma Metintaş hocama,
beraber çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,
bu süreçte desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan eşime
teşekkür eder, saygılarımı sunarım.**

Dr. Güntülü Ak

KISALTMALAR

KHK	:	Küçük hücreli karsinom
KHDK	:	Küçük hücreli dışı karsinom
AD	:	Adenokarsinom
SHK	:	Skvamöz hücreli karsinom
BHK	:	Büyük hücreli karsinom
TNM	:	T: Tümör, N: Nodül, M: Metastaz
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
DSÖ	:	Dünya sağlık örgütü
VCSS	:	Vena cava süperior sendromu
ALP	:	Alkalen fosfataz
GGT	:	Gama-glutamiltransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
SSS	:	Santral sinir sistemi
GİS	:	Gastrointestinal sistem
ALT	:	Alanin aminotransferaz
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
ADH	:	Antidiüretik hormon
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
UICC	:	International Union Against Cancer
IASLC	:	International Association for the Study Lung Cancer
MK	:	Miks karsinom
OR	:	Odds ratio
GA	:	Güven aralığı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
III. MATERYAL VE METOT.....	23
IV. BULGULAR.....	26
V. TARTIŞMA.....	51
VI. SONUÇLAR.....	69
VII. ÖZET.....	73
VIII. KAYNAKLAR.....	76

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri günümüzde en sık görülen kanser türüdür ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanserden ölümlerin başında gelmektedir (1, 2). Tüm dünyada yeni kanser olgularının %12.4'ünden ve kanser ölümlerinin %17.6'sından akciğer kanseri sorumludur ve her yıl yaklaşık 1 milyon insan bu hastalık nedeniyle ölmektedir (3).

Yeni kemoterapotik ilaçlara, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, histolojik sınıflama ve evrelemedeki düzenlemelere rağmen son 30 yılda yaşam sürelerinde kayda değer düzelmeler olmamıştır. Tanı sonrası 5 yıllık sağ kalım 1960'lı yıllarda %8 civarındayken, günümüzde %15 civarındadır (4).

Etyolojisinde yer alan faktörler göz önüne alındığında akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Diğer birçok kanserde olduğu gibi akciğer kanserinin gelişiminden de %94 oranında sorumlu olan en önemli etken sigaradır (5, 6). Diğer etyolojik faktörlerden olan yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immunolojik faktörlerin tümünün etyolojideki rolü %10'un altındadır (6). İnsidansı yaşla birlikte artmakta, 6. ve 7. dekatlarda en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Yıllık akciğer kanseri mortalitesi erkeklerde kadınlardan daha fazla olmuştur. Fakat son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında mortalite erkek hastalarda gözlenen azalmanın tersine hızla artmaktadır (7, 8). Bunun nedeni gelişmiş ülkelerde, sigaranın karsinojenik etkilerine erkeklerden daha duyarlı olduğu bilinen kadınlar arasında sigara kullanım prevalansının yüksek olmasıdır (9).

Diğer taraftan akciğer kanserinin sigara içenlerin yalnızca yaklaşık %20'sinde gelişmesi ve sigara içmeyen kişilerde de gelişmesi nedeniyle etyolojide %10'dan daha az rol oynayan, sigaradan bağımsız veya sigara ile etkileşen diğer genetik ve çevresel faktörler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Önemli bir çevresel faktör olan asbest liflerinin mesleksel ve mesleksel olmayan (çevresel temas, asbest çalışanlarının ailesinin teması) teması ile akciğer kanseri riski artmaktadır. Asbest teması ve sigara kullanımının birlikteliği ise tütün dumanı içindeki karsinojenleri yoğunlaştırarak sigaraya bağlı akciğer kanseri riskini daha da artırmaktadır (10, 11).

Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (12). Semptomlar genellikle ileri hastalığı yansıtır ve çok çeşitlidir; öksürük, hemoptizi, dispne, ateş, ses kısıklığı, kemik ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, konfüzyon, nöropatik ağrı, halsizlik, baş ağrısı, ataksi vs. Fizik muayene bulguları tamamen normal olabileceği gibi lokalize ronküs,

plevral sıvı bulguları, lenfadenopati, nörolojik defisit gibi çeşitli bulgular da saptanabilmektedir.

Akciğer kanseri klinik seyirleri, tedavi şekilleri ve prognozu tamamen farklı olan; ve küçük hücreli karsinom (KHK) ve küçük hücreli dışı karsinom (KHDK) diye iki histopatolojik tipe ayrılmaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin %70-80'ini oluşturan KHDK benzer şekilde tedavi edilebilen başlıca adenokarsinom (AK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinom (BHK) olmak üzere üç alt tipe ayrılmaktadır. KHK nispeten daha homojen olan oldukça agresif bir nöroendokrin kanserdir ve kemo/radyoterapi ile tedavi edilmektedir.

Akciğer kanserli hastaların göğüs radyografisinde kitle, nodül, infiltratif lezyonlar gibi direkt radyografik bulgular ya da tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral sıvı, diafragma yüksekliği gibi indirekt bulgular saptanabilmektedir.

Akciğer kanserinin evrelemesinde ilk olarak Deniox tarafından önerilen daha sonra birkaç kez gözden geçirilerek 1997'de son düzenlemesi yapılan TNM (T: Tümör, N: Nodül, M: Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (13). Bu evreleme sistemi ile hastaları pratik uygulamalar, analitik çalışmalar ve tedavi yaklaşımları için uygun gruplara ayırmak mümkün olmaktadır. Evre en önemli prognostik faktördür. Ne yazık ki olguların çoğu tanı anında lokal ileri ya da ileri evrede yer almakta ve %70-80'i cerrahi tedaviye uygun olmamaktadır.

Bu çalışmada, bir klinikte, uzun bir zaman diliminde, takibi iyi yapılmış, geniş bir akciğer kanseri olgu serisinde epidemiyolojik, klinik ve radyolojik özelliklerin belirlenmesi, kadın ve erkek olguların, asbest teması ve sigara öyküsü olan ve olmayan olguların, farklı hücre tipine sahip olguların, erken ve geç evrede tanı alan olguların ayırt edici olabilecek özelliklerinin belirlenip kıyaslanması amaçlanmış olup, çevresel asbest temasının akciğer kanseri etyoloji ve epidemiyolojisindeki yeri irdelenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

1. TANIM

Akciğer kanseri hava yolu epitel hücrelerinin kontrolsüz hücresel proliferasyon sonucu oluşan genetik değişikliğinin fenotipik yansımasıdır (14). Akciğerin malign epitelyal tümörleri sıklıkla akciğer kanseri veya bronşial karsinom terimleri ile eşanlamlıdır ve bu tümörlerin çoğu histogenetik olarak bronşial sistem içinde santral ve daha küçük hava yollarının epitelyal veya nöroendokrin hücrelerinden (amin prekürsör

uptake ve dekarboksilasyon sistem hücreleri), %10'undan daha azı da bronkoalveoler alandan kaynaklanmaktadır (15).

2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Akciğer kanserinin insidansı ve mortalitesi 20. yüzyılda birçok ülkede geçmiş yüzyılın majör epidemilerinden biri olarak düşünülmesini sağlayacak kadar dramatik bir şekilde atmıştır (8). Günümüzde genel ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır ve 2020 yılında 5. en sık neden olacağı tahmin edilmektedir. Kanser ölümlerinin ise başında gelmektedir (16, 17).

Gelişmekte olan ülkelerde akciğer kanseri insidans ve mortalitesi hakkındaki veriler eksik olmakla birlikte, elde edilebilen kanıtlar sigara tüketimi oranlarındaki artışın akciğer kanser mortalitesini yansıtacağını düşündürmektedir.

İnsidans oranları 1988–1992 yılları arasında, erkeklerde; ABD (Amerika Birleşik Devletleri), Kanada, Yeni Zelanda (yerlilerde) ve çoğu Avrupa ülkelerinde yüksek (>50/100,000), Çin, İrlanda, Malta, İspanya, Avustralya ve Yeni Zelanda (yerliler dışında)'da orta derecede (30–50/100,000), Utah (ABD), Latin Amerika, çoğu Asya ülkeleri, İzlanda, Norveç ve İsveç'te düşük olarak izlenmektedir (<35/100,000). Bu yıllar arasında kadınlardaki insidans oranları ise Yeni Zelanda (yerlilerde)'da oldukça yüksek (>50/100,000), ABD, Kanada, Danimarka, İzlanda ve İngiltere'de yüksek (20–50/100,000), Avustralya, Yeni Zelanda (yerliler dışında), Utah (ABD), Avusturya, Almanya, İrlanda, Hollanda, Norveç, Polonya, İsveç, İsviçre ve Asya'da orta derecede (10–20/100,000) ve Latin Amerika, diğer Avrupa ülkeleri, Hindistan ve Afrika'da düşük olarak izlenmektedir (<10/100,000) (18). Sigara kullanımındaki farklılıklara bağlı olarak toplumlar ve cinsler arasında akciğer kanseri insidansı değişmektedir. Son iki dekatta endüstrileşmiş ülkelerdeki akciğer kanser insidansı büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır. Erkeklerdeki insidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve çoğu kuzeybatı Avrupa ülkelerinde azalmış, kadınlarda ise artmıştır. Güney ve doğu Avrupa ülkelerinde hem kadınlarda hem de erkeklerde insidans oranları artmıştır.

Yeterli verilerin olmadığı ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na ait bilgilere göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100,000'dir (19). Bu verilere karşın İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993–1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38.6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5.2'lik oranla 7. sıradadır. İzmir il sınırında yaşayan olgular baz alınarak hesaplanan yaş-

standardize insidans erkeklerde 61.6/100,000, kadınlarda 5.1/100,000 olarak bildirilmiştir (20).

İnsidans yaşla birlikte artmakta, 6. ve 7. dekatlarda en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Yaşı 50'nin altında olan hastaların tüm hastalar içindeki oranı %10 civarındadır (1, 21).

Kadın erkek oranı 1950'li yıllarda 1:5 iken, 1980'li yıllarda 1:2.6 olmuştur (22). Bu artışın en önemli sebebi karsinojenlere, özellikle sigaranın etkilerine erkeklerden daha duyarlı olan kadınlar arasında sigara kullanım sıklığının artmasıdır (23). Sigara kullanan kadınlarda akciğer kanseri riski aynı doz ve süre sigara kullanan erkeklerden daha yüksektir (23–25). Biyolojik (özellikle hormonal farklılıklar) ve sosyokültürel (özellikle sigara kullanımı konusunda) özellikler nedeniyle erkek ve kadınlarda görülen akciğer kanseri bazı farklılıklar içermektedir; 50 yaşın altı ve 70 yaşın üstünde kadın olgu sıklığı daha fazladır, hiç sigara içmeyen ve ağır içici olmayan kadın olgu sıklığı daha fazladır, KHK ve KHDK dağılımı her iki cinste aynıdır, ancak kadınlarda en sık görülen KHDK AK iken, erkeklerde SHK'dur (26).

Akciğer kanserinin tüm histopatolojik alt tipleri sigara ile ilişkilidir (27). Bu yüzden son iki dekatta histopatolojik alt tiplerin dağılımında değişiklikler olmuştur. Bunun için muhtemel iki açıklamadan birincisi; filtreli sigaraların kullanımının yaygınlaşması, ikincisi düşük-katran filtreli sigaraların kullanılmasıdır (8). Küçük partiküllerin eliminasyonunda yetersiz kalan filtreli sigaraları kullanan kişiler nikotin ihtiyacını karşılayabilmek için daha derin ve uzun süreli inhalasyon yapmakta ve akciğerin periferi etkilenebilmektedir. Hayvan deneylerinde AK oluşumunu artırdığı gösterilen nitrat bileşikleri düşük-katran filtreli sigaralarda daha fazla miktardadır. ABD ve batı Avrupa ülkelerinde SHK ve KHK insidansı 1990'lı yıllarda azalmıştır. Ancak AK insidansı 1990'lı yıllarda artmıştır (28).

Ülkemizde ise en sık SHK (%45) görülmekte, bunu KHK (%20), AK ve BHK izlemektedir (29).

Akciğer kanserinin en önemli nedeni şüphesiz sigara kullanımınıdır. Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiye dair bilgiler 1930'lu yıllarda oluşmaya başlamış, 1940'lı yılların sonu, 1950'li yılların başında artmıştır. Olguların %85-90'ında neden sigaradır (30). Sigara kullananlarda akciğer kanseri riski kullanmayanlardan 24–36 kat daha fazladır. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi riski etkilemektedir. Aynı şekilde çevresel sigara dumanı maruziyeti (pasif sigara içimi) (%80'i yan duman, %20'si içen kişinin soluduğu dumandan oluşur) de akciğer kanseri riskini

artırmaktadır (31). Eşi sigara içen kadınlarda eşi sigara içmeyenlere göre risk daha fazladır (32).

Asbest, krom, arsenik, kadmiyum, nikel gibi mesleki etkenler ile akciğer kanseri riski artmakta ve bu etkenler ile sigara birlikteliği sinerjistik etki göstermektedir (11, 33).

Asbest ve akciğer kanseri arasındaki ilişki 1930'lu yıllarda düşünülmüş ve 1955'te kanıtlanmıştır (34). Asbest temaslı grupta risk 2–5 kat artmakta ve sigara ile sinerjistik etki görülmektedir (11). Tüm asbest tipleri karsinojeniktir, ancak karsinojenik etki lifler arasında farklılık göstermektedir. Amfibol grubunda yer alan lifler boy: en oranı daha fazla olduğu için serpentin grubunda yer alan ve boy: en oranı daha az olan krizotilden 10–50 kat daha potenttir (35). Latent peryot değişmektedir. Temastan sonra 10 yıldan daha kısa bir sürede ortaya çıkabileceği gibi 30 yıl sonra da görülebilmektedir (36).

Yüksek doz iyonize radyasyon, iç ve dış ortam hava kirliliği, başta tüberküloz olmak üzere akciğerde skatris bırakan hastalıklar ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) da akciğer kanseri gelişme riskini artırabilmektedir (31).

Diyette sebze, meyve, spesifik antioksidan maddelerin yer almasıyla akciğer kanseri riski azalmaktadır. Yüksek antioksidan madde içeren diyet DNA'daki oksidatif hasarı ve buna bağlı oluşabilecek malign yöndeki değişimi önlemektedir. Buna karşın yağlı ve kolesterolden zengin yiyecekler riski artırmaktadır (37).

Ailesinde öyküsü olan kişilerde yaş, cins, sigara ve çevresel maruziyet ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra akciğer kanseri riski aile öyküsü olmayan kişilere göre 1.3–7.2 kat daha fazla bulunmuştur (38, 39).

3. PATOLOJİ

Tümör sınıflandırma sistemleri tümörün tanısı, hastanın tedavisi ve sağlıklı epidemiyolojik ve klinik çalışmaların yapılabilmesi için esas teşkil etmektedir.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 1981'de yapmış olduğu 'Akciğer Tümörleri Sınıflandırması'nı yenilikleri dikkate alarak 1999'da yeniden düzenlemiştir (Tablo 1) (40).

Yeni düzenlenen sınıflandırmada bazı önemli farklılıkları görmek mümkündür (40–42).

Yeni düzenlemede SHK'da morfolojik farklılıklar taşıyan varyantlar tanımlanmış, KHK ise daha önce tanımlanan varyantların birbirleriyle örtüşmesi ve belirgin bir klinik farklılık göstermemesi nedeniyle yalnızca kombine KHK varyantı bırakılmıştır.

Tablo1. Malign akciğer tümörleri sınıflaması-DSÖ 1999

-
1. Skuamöz hücreli karsinom
 - Varyantlar;
 - Papiller
 - Berrak hücreli
 - Küçük hücreli
 - Bazaloid
 2. Küçük hücreli karsinom
 - Varyant;
 - Kombine küçük hücreli karsinom
 3. Adenokarsinom
 - Asiner
 - Papiller
 - Bronkioloalveoler
 - Non-müsinöz
 - Müsinöz
 - Miks müsinöz ve non-müsinöz ya da intermedier hücre tipi
 - Müsin salgılayan solid
 - Miks subtipler
 - Varyantlar;
 - İyi diferansiye fötal
 - Müsinöz (kolloid)
 - Müsinöz kist
 - Taşlı yüzük hücreli
 - Berrak hücreli
 4. Büyük hücreli karsinom
 - Varyantlar;
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin
 - Bazaloid
 - Lenfoepitelyoma benzeri
 - Berrak hücreli
 - Rabdoid fenotipinde büyük hücreli
 5. Adenoskuamöz karsinom
 6. Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
 - İğ hücreli ve/veya dev hücreli
 - Pleomorfik
 - İğ hücreli
 - Dev hücreli
 - Karsinosarkom
 - Pulmoner blastom
 7. Karsinoid tümörler
 - Tipik karsinoid
 - Atipik karsinoid
 8. Tükrük bezi tipindeki karsinomlar
 - Mukoepidermoid
 - Adenoid kistik
 - Diğerleri
 9. Sınıflandırılmayan karsinomlar
-

(40 numaralı kaynaktan alınmıştır)

AK'un sık görülmeyen varyantları belirlenmiş, bronkioloalveoler karsinom tanımı stromal, vasküler ya da plevral invazyon göstermeyen, alveoler çatı üzerinde gelişen tümörlerle sınırlandırılmış, bronkioloalveoler paterni olan bir tümörde fokal invazyon olduğunda ise bu tümör invaziv alandaki tümörün paternine göre tanımlanmıştır.

En belirgin değişiklik BHK'da yapılmıştır. Akciğerin nöroendokrin tümörleri içinde atipik karsinoid ile KHK arasında yer aldığı kabul edilen, nöroendokrin diferansiasyon kriterleri taşıyan büyük hücreli nöroendokrin karsinom yeni üye olarak tanımlanmıştır. Ayrıca BHK alt tipleri arasında sık görülmeyen, bir kısmı yeni tanımlanmış varyantlar yer almıştır. Berrak hücreli ve bazaloid karsinomların BHK'un varyantı kabul edilebilmeleri için bu tümörlerde skuamöz ya da glandüler ayrılaşmanın bulunmaması gerektiği belirtilmiştir.

Yeni sınıflandırmada 1981'de yer almayan pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar grubu oluşturulmuş, alt tipleri belirlenmiştir.

Karsinoid tümörler tipik ve atipik olarak ayrılmış, bu ayrımın mitoz sayısının önemi vurgulanmıştır.

4. KLİNİK

Akciğer kanseri yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren semptom veya klinik bulgu ile ya da göğüs radyografisinde anormal gölgelenme ile kendini gösterir. Olguların %90'ından fazlası tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle tanı anında semptomatiktir. Semptomlar genellikle hastalığın yaygınlığını yansıtmaktadır (12, 43).

Hastaların çoğu öksürük, hemoptizi, dispne, ateş, ses kısıklığı, kemik ağrısı, kilo kaybı, konfüzyon, nöropatik ağrı ve daha birçok semptomun bir veya birkaçı ile başvurmakta ve fizik muayenede lokalize ronküs, plevral sıvı bulguları, supraklavikuler lenfadenomegali, kaşeksi, hepatomegali, Horner Sendromu, VCSS (vena cava süperior sendromu) ve daha bir çok bulgu saptanabilmektedir. Başvuruda saptanan semptom ve bulguların sıklığı ve muhtemel sebepleri Tablo 2'de görülmektedir (12, 44).

Tablo 2. Akciğer kanserinde başvuruda saptanan semptom ve bulgular

Semptom ve bulgu	Sıklık, %	Potansiyel sebep
Öksürük	75	Obstrüksiyon, bası, hava yollarının tümör ile infiltrasyonu veya enfeksiyonu
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğerin metastatik tutulumu
Dispne	55-60	Büyük hava yolu obstrüksiyonu, plevral sıvı, hemidiafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-50	Torasik sinirlere invazyon ve bası, brakial pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	25-35	Hava yollarının tümör infiltrasyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	El ve ayak parmaklarının periostunun iç kesimi boyunca osteoid depolanması ve yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, sebebi bilinmeyen
Güçsüzlük	10	Periferik nöropati, myastenik sendrom
VCSS	4	VCS'un neoplastik obstrüksiyonu
Disfaji	2	Özefagus basısı veya infiltrasyonu
Wheezing, stridor	2	Tümör kitlesi ile trakea ve ana bronşun obstrüksiyonu

(12 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Akciğer kanserinin semptom ve bulguları tümörün;

- İntrapulmoner (santral veya periferik) büyümesi,
- Ekstrapulmoner ancak intratorasik (mediastinal yayılım) büyümesi,
- Ekstratorasik (sistemik) yayılımı,
- Paramalign (paraneoplastik sendrom) nedenler ile ortaya çıkabilmektedir (12, 44).

Ayrıca başvuru anındaki semptom ve bulguların sıklığı histopatolojik alt tiplere göre farklılıklar gösterebilmektedir (Tablo3) (45).

Tablo 3. Akciğer kanserinde başvuruda saptanan semptom ve bulguların nedenleri

Hücre tipi	Primer tümör	Bölgesel yayılım	Uzak yayılım	Paraneoplastik sendromlar	Endokrin sendromlar
SHK	++++	++	+	++	+
AK	++	+	++	++	+
BHK	+++	++	++	++	+
KHK	++++	+++	+++	++	++

+: <%10, ++: %10-25, +++: %50, ++++: >%50 olguyu temsil etmektedir.
(45 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Primer tümörün akciğerde büyümesi santral ve periferik olarak ikiye ayrılmaktadır. Santral tümörler ana bronş, lobe ve proksimal segmental bronşlardan, periferik tümörler ise daha distal hava yollarından kaynaklanmakta ve bu yüzden de semptomları farklılık göstermektedir (Tablo 4) (12).

Tablo 4. Akciğer kanserinde lokal büyümeye bağlı semptomlar

Tümörün santral büyümesiyle ilişkili	Tümörün periferik büyümesiyle ilişkili
Öksürük; nonproduktif Hemoptizi Dispne; obstrüktif Wheezing veya stridor Ateş; obstrüktif pnömoniye sekonder Göğüs ağrısı; belirsiz, devamlı, lokalizasyonu kötü	Öksürük Dispne Göğüs ağrısı; plöretik, lokalizasyonu iyi

(12 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Akciğer kanserinin en sık görülen semptomu öksürüktür. Hem santral hem periferik yerleşimli tümörlerde görülür, ancak santral yerleşimli tümörlerde daha sık izlenmektedir. Büyük bronşlardaki küçük bir tümör yabancı cisim etkisiyle veya bronşial mukozada ülserasyon oluşturarak öksürüğe neden olabilmektedir. Yeni ortaya çıkabileceği gibi, ağır sigara içicilerde kronik bronşit nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi, eşlik eden semptomların değişmesi, tedaviye yanıt vermemesi şeklinde de görülebilmektedir.

Hemoptizi olguların 1/3'ünde görülmektedir. Göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Hemoptizi ile gelen 40 yaş üstü tüm olgular radyolojik ve bronkoskopik olarak tetkik edilmelidir, çünkü hemoptizi ile gelen olguların yaklaşık %20'sinde neden akciğer kanseridir (46). Genellikle kanlı balgam şeklindedir ancak bronşial venlerin rüptürü veya erozyonu söz konusu olduğunda daha fazla miktarlarda olabilmektedir.

Dispne genellikle trakea veya ana bronşların tümör tarafından obstrüksiyonuna bağlı oluşmaktadır. Periferik tümörlerde görülen dispne yalnızca masif plevral sıvı veya yaygın lenfanjitis karsinomatoza sonucu pulmoner fonksiyonların etkilenmesiyle oluşmaktadır.

Göğüs ağrısı başvuru sırasında hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Devamlı bir sızı şeklinde olabileceği gibi, plevranın etkilenmesi sonucu plöretik vasıfta da olabilmektedir.

Wheezing ana bronşun daralması sonucu oluşmakta ve özellikle tek taraflı ve sabit olduğunda önem kazanmaktadır.

Stridor trakeanın alt kısmı ve ana bronşun şiddetli, tama yakın tıkanması sonucu oluşmakta ve ciddi klinik tabloya neden olabilmektedir.

Ateş hava yollarının tümör ile kısmen veya tamamen tıkanması ile oluşan obstrüktif pnömoni veya atelektazi sonucu oluşmaktadır. Özellikle 40 yaş üstü, ağır sigara içicisi olan ve tekrarlayan veya iyileşmeyen pnömoni kliniği olan hastalarda akciğer kanserinin araştırılması gerekmektedir. Yine neoplastik kitlenin nekrozu sonucu oluşan akciğer apsesi de ateşe neden olabilmektedir.

Tümörün intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanseri direkt genişlemeyle veya lenfatikler yoluyla intratorasik yayılım göstermekte ve sinirler, büyük damarlar, organlar, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna bağlı semptomlara neden olmaktadır (12).

Pankoast tümörü (süperior sulkus tümörü) genellikle üst lob apeksinin posterior bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşmekte, 8. servikal, 1. ve 2. torasik sinir kökünü infiltre ederek ağrı, ciltte ısı değişikliği, ilgili sinir kökünün innerve ettiği bölgede kas atrofisine neden olmaktadır. Akciğer kanserli hastaların başvuru da %4'ünde görülmektedir. Tümör plevra ve göğüs duvarına kadar yayılabilmekte, 1. ve 2. kostada, vertebrada destrüksiyon yapabilmekte ve sempatik zincir ve stellat ganglion tutulumu sonucunda tek taraflı enoftalmus, pitozis, miyozis ve ipsilateral yüz ve üst ekstremitede anhidroza neden olan Horner Sendromu'na yol açabilmektedir. Fizik muayenede kolun abduksiyonu ile ağrı olması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı olabilmektedir.

Akciğer kanserli olgularda VCSS tümörün veya lenf nodunun basısı, invazyonu ya da intraluminal trombüs oluşumuna bağlı oluşmaktadır (47). Yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, üst ekstremitelerde, göğsün üst kısmı, omuz ve boyun venlerinde genişleme ve daha az sıklıkta vücudun üst kısmında siyanoz görülmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ve yutma güçlüğü eşlik edebilmektedir (12). Akciğer kanserine bağlı gelişen VCSS'lu vakaların %40'ında sebep KHK, bunu SHK izlemektedir.

Ses kısıklığı ve bir hemidiafragma paralizisi başvuru anında oldukça nadir görülmektedir. Ses kısıklığı nervus laringeus rekürrens tutulumu sonucu gelişmekte ve sol nervus laringeus rekürrens anatomik yerleşimi itibariyle sol hemitoraksa yerleşmiş

tümörlerde daha sık görülmektedir. Frenik sinir tutulumu sonucunda solunum sırasında diafragmada gelişen paradoks hareket vital kapasiteyi azaltarak dispneye katkıda bulunabilmektedir.

Göğüs ağrısı genellikle künt, intermittan, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, nefes darlığı veya öksürükten bağımsız, tümörle aynı tarafta veya orta hatta lokalizedir. Ağrı şiddetli, devamlı, iyi lokalize edilebilen özellikteyse paryetal plevra ve kosta erozyonu ile birlikte göğüs duvarı invazyonu söz konusudur.

Olguların yaklaşık %8-15'inde plevral tutulum oluşmakta ve vakaların %75'inde nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürüğe neden olmaktadır. Plöretik göğüs ağrısı genellikle neoplastik plevral invazyonun erken döneminde görülmekte, plevral sıvının artmasıyla birlikte kaybolmaktadır.

Perikard ve miyokard tutulumu sonucunda ani başlangıçlı aritmi (sıklıkla sinüs taşikardisi veya atrial fibrilasyon), kalp yetmezliği, kardiyak tamponad ve akciğer radyografisinde kardiyak indeks artışı olabilmektedir.

Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özefagusu etkilemesi veya özefagusun tümör ile invazyonu sonucu gelişebilen disfaji genellikle ileri hastalık ve inoperabiliteyle korelasyon göstermektedir.

Tümörün ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık yarısı tanı anında metastatiktir ve bu hastaların üçte biri de semptomatiktir. Ekstratorasik metastazın sıklığı hücre tipine ve tümörün diferansiasyonuna göre değişmektedir. Oldukça kötü diferansiye olan KHK en fazla metastaz yapan tümördür. KHDK'da ise en çok metastaz yapan AK'dur, bunu BHK ve SHK izlemektedir.

Akciğer kanserli hastalarda semptom, fizik muayene ve anormal laboratuvar bulgusu ile metastatik hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (Tablo 5) (48).

Tablo 5. Akciğer kanserinde metastatik hastalığı düşündürülen klinik bulgular

Semptomlar	Kilo kaybı (>%10) Fokal iskelet ağrısı Baş ağrısı, senkop, güçsüzlük, mental durum değişikliği
Fizik muayene bulguları	Lenfadenopati (>1 cm) Ses kısıklığı, VCSS Kemik hassasiyeti Hepatomegali (>13 cm) Fokal nörolojik bulgu, papilödem Yumuşak doku kitlesi
Laboratuvar testleri	Hematokrit düşüklüğü (erkeklerde <%40, kadınlarda <%35) ALP (Alkalen fosfataz), GGT (Gama glutamiltransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz) ve kalsiyum yüksekliği

(48 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Intrakranial basınç artışı ve nörolojik defisitlere bağlı semptomlara neden olabilen beyin metastazı, ağrı ve patolojik kırıklara neden olabilen kemik metastazı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğa neden olabilen karaciğer metastazı, anoreksi, bilier obstrüksiyon ve ağrı, ağrılı ve ülserle olabilen supraklavikuler lenf nodu metastazı, epidural veya kemik metastazı sonucu oluşabilen spinal kord kompresyon sendromu akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı gelişen en sık klinik problemleri oluşturmaktadır (Tablo 6) (44, 49, 50).

Tablo 6. Akciğer kanserinde başvuruda saptanan metastatik tutulumların sıklığı

Tutulan bölge	Sıklık, %
SSS (Santral sinir sistemi)	0-20
Servikal lenf nodu	15-60
Kemik	25
Kalp/perikard	20
Böbrek	5
GİS (Gastrointestinal sistem)	2
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

(49 ve 50 numaralı kaynaklardan alınmıştır)

Hastaların %10'u tanı anında SSS metastazına sahiptir. Parankim metastazlarının yaklaşık %80-85'i supratentoryal bölgede, sıklıkla da frontal loblarda oluşmaktadır. Bunun yanında olguların %10-5'inde metastaz alanı serebellumdur. Beyin metastazı en sık KHK'da görülmektedir. Bunu BHK, AK ve SHK izlemektedir. Göğüs radyografisinde

apikal ve periferik yerleşimli tümörü olan hastalarda beyin metastazı daha sık oluşmaktadır.

SSS metastazı baş ağrısı, mental değişiklik, halsizlik, jeneralize nöbet, hemiparezi gibi bir çok semptom ve bulguya neden olabilmektedir (Tablo 7) (44, 51).

Tablo 7. Akciğer kanserinde serebral metastaza bağı semptom ve bulgular

Semptomlar	Sıklık, %	Bulgular	Sıklık, %
Baş ağrısı	50	Hemiparezi	65
Fokal güçsüzlük	40	Algılamada azalma	75
Konfüzyon	30	Duyu kaybı	25
Epilepsi	15	Papilödemi	25
Yürüyüş bozukluğu	20	Ataksi	25
Görme bozukluğu	12	Afazi	20
Konuşma bozukluğu	10		

(51 numaralı kaynaktan alınmıştır)

En sık vertebra, pelvis, kostalar ve femur tutulmaktadır. Kafatası, diğerk uzun kemikler ve skapula daha az sıklıkla tutulmaktadır. Kemik metastazı akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak görülebilmekte ve ağrı, patolojik kırık, hiperkalsemi ve nörolojik defisit ve immobiliteye neden olarak hastanın hayat kalitesini azaltabilmektedir. Solid tümörlerin kemik metastazı sonucu oluşan patolojik kırıkların yaklaşık %10'u akciğer kanseri bağıdır. Tanıda klinik veriler, laboratuvar sonuçları (serum ALP ve kalsiyum seviyesi), radyografi ve kemik sintigrafisi kombinasyonu kullanılmaktadır.

Karaciğer metastazı hastaların %1-35'inde görülmekte ve sıklıkla anoreksi, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve nodüler yüzeyle karaciğer büyümesine neden olabilmektedir. Sarılık ve asit daha az sıklıkla görülmektedir. Karaciğer enzimleri; AST, ALT (Alanin aminotransferaz), ALP, LDH (Laktat dehidrogenaz) yükselebilmektedir.

Adrenal metastazlar klinik bulgu vermediği için klinisyence tanınması zordur. Ancak adrenal metastazın tespit edilmesinde tomografinin duyarlılığı %41-90 arasındadır.

Pankreas metastazı sıklıkla KHK'da görülmekte ve obstrüktif sarılığa neden olabilmektedir.

Subkutan veya intradermal metastazlar gövde, boyun ve kafatasında ağrısız, eflatun renkli, iyi sınırlı kitleler şeklinde görülmektedir.

GİS ve böbrek metastazları nadir görülmektedir ve klinik olarak sessizdir.

Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve bulgular

Paraneoplastik sendromlar tümörün ve metastazının direkt fiziksel etkisi olmadan, tümörden salınan polipeptit hormonlar, hormona benzer peptitler, antikolar, immunkompleksler, prostoglandinler ve sitokinlerin sistemik etkileri sonucunda oluşmaktadır. Akciğer kanseriyle ilişkili bir çok paraneoplastik sendrom vardır (Tablo 8) (12, 44).

En sık görülen endokrin paraneoplastik sendromlar Cushing Sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromudur.

ACTH (Adrenokortikotropik hormon) akciğer kanserinde oluşan en sık ektojik hormon olmasına rağmen klinik olarak Cushing Sendromu vakaların yalnızca %2-7'sinde görülmektedir. En çok KHK'da görülmektedir ve bu klinik tabloya neden olan en sık nonpitüiter tümör KHK'dur. Paraneoplastik Cushing Sendromu kötü prognostik faktördür ve kemoterapi sonrasında fırsatçı enfeksiyonlar için büyük risk oluşturmaktadır. Genellikle hiperglisemi, kas güçsüzlüğü, hipokalemi, alkaloz, yüksek serum ACTH seviyesi vardır ve deksametazon depresyonu görülmez.

Nonmetastatik hiperkalsemi en sık SHK'da görülmekte, bunu büyük hücreli anaplastik karsinom izlemektedir. Konfüzyon, baş ağrısı gibi nörolojik semptomlar, konstipasyon, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar ve dehidratasyon, poliüri gibi renal semptomlar görülebilmektedir.

Akciğer kanserli hastaların en az %70'inde ADH salınımı artmakta, ancak uygunsuz ADH sendromunun klinik bulguları sık görülmemektedir. Olguların %10-60'ının KHK oluşturmaktadır. Bilinç değişikliği, konfüzyon, letarji, ödem, koma, düşük serum sodyum, üre, osmolalite ve yüksek idrar osmolalitesi görülebilmektedir.

Jinekomasti akciğer kanserli hastalarda nadir görülmektedir. Tek ya da iki taraflı görülebilmekte, tek taraflı görüldüğünde genellikle tümörle aynı tarafta görülmektedir. Başlıca büyük hücreli anaplastik karsinom ve AK'da görülmektedir.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar hastaların yalnızca %4-5'ini etkilemekte ve diğer tanılar dışlanarak teşhis edilmektedirler (12). SSS'nin herhangi bir bölgesini etkilemekte ve dejenerasyon, demyelinizasyon, inflamasyon ve nekroza neden olabilmektedir. Nöromüsküler sendromlar en sık KHK'da görülmekte ve çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedirler.

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati en sık SHK ve AK'da görülmektedir. KHK'da ise nispeten daha nadir görülmektedir.

Tablo 8. Akciğer kanserinde görülen paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Cushing sendromu Uyumsuz ADH (Antidiüretik hormon) sendromu Hiperkalsemi Jinekomasti Hipoglisemi Hipertiroidi Karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duysal nöropati Mononöritis multipleks İntestinal psödoobstrüksiyon Lambert-Eaton sendromu Retinopati Nekrotizan myelopati
Metabolik	Laktik asidoz Hipoürisemi Hiperamilazemi
İskelet	Çomak parmak Hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit Nefrotik sendrom
Kutanöz	Hipertrikozis Eritema gyratum repens Akrokeratozis (bazex hastalığı) Eritrodermi (eksfoliatif dermatit) Akantozis nigrikans Laser-Trelat bulgusu Ürtiker
Hematolojik	Anemi Lökositoz Eozinofili Lökomoid reaksiyon Trombositoz Trombositopenik purpura
Koagulopati	Disemine intravasküler koagulasyon Tromboflebit Trombotik nonbakteriyal endokardit
Sistemik	Ateş Anoreksi Ortostatik hipotansiyon Hipertansiyon
Kollajen	Dermatomiyozit Polimiyozit Sistemik lupus eritematozus Vaskülit

(12 ve 44 numaralı kaynaklardan alınmıştır)

5. RADYOLOJİ

Göğüs radyografisi akciğer kanseri düşünülen hastada ilk istenilen görüntüleme yöntemidir. Teknik olarak iyi çekilmiş iki yönlü grafilerin elde edilmesi ve bunların eski grafilele kıyaslanması, ayrıca kör noktalar olarak bilinen sağ ve sol paratrakeal alan, klavikulanın sternal ucu ya da 1. kostokondral bileşke, akciğerin periferi, diafragmanın hemen alt ve üst bölümündeki alan ve kalp arkasının dikkatle değerlendirilmesi hata yapma olasılığını en aza indirmektedir (52).

Primer akciğer kanserlerinin çoğu başlangıçta göğüs radyografisinde tespit edilmektedir. Evrelemeye yardımcı olabilecek tümör büyüklüğü, atelektazi, plevral sıvı, mediastinal ve hiler değişiklikler gibi bazı bulguları, sigara dışındaki asbest gibi predispoze faktörlere ait bulguları ve amfizem, konjestif kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklara ait bulguları göğüs radyografisinde görmek mümkündür (53).

Santral bronşial karsinom sıklıkla segmental ve subsegmental, daha az sıklıkla da lobar bronşlardan kaynaklanmaktadır. Tümör bronşial lümen içine, peribronşial lenfatikler boyunca ve interstisyum içine büyümektedir. Santral tümörlerin büyük bir çoğunluğunu KHK ve SHK oluşturmaktadır. En belirgin radyolojik bulguları lezyon periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile bu bulgularla ya da tek başına olabilen hiler büyümedir. Hava hapsolmesi yani inspiryumda alınan havanın santral lezyon nedeniyle ekspiryumda verilememesi hiperinflasyonla sonuçlanmaktadır. Bu durumda göğüs radyografilerinde bu bölge daha siyah olarak görülmekte, ekspiryum grafisinde lezyon tarafında hacimsel değişiklik olmazken, normal tarafta hacimsel azalma görülmektedir.

Periferel bronşial karsinom daha küçük bronşların mukozasından kaynaklanmaktadır ve başlangıç formu soliter pulmoner nodül şeklindedir. Subplevral parankimden kaynaklanan periferel bronşial karsinomlar ise erken evrede plevra ve komşu ekstrapulmoner yapıları tutabilmektedirler.

AK'lar tipik olarak periferel yerleşimlidir ve çapı <4cm'dir ve kavitasyon yalnızca %4 civarında görülmektedir (54, 55). Üst loblarda parankimal fibrozis alanlarında görülen tümörlerin çoğu AK'dur. AK'un subtipi olan bronkioloalveoler karsinomun 3 karakteristik görünümü vardır. En sık görülen formu tek pulmoner nodül veya kitle (%41), 2. sıklıkta görülen formu multisentrik veya diffüz hastalık (%36), 3. sıklıkta görülen formu lokalize parankimal konsolidasyon alanları (%22)'dir (56). Persistan periferel konsolidasyonla birlikte aynı veya diğer loblardaki nodüller bronkioloalveoler karsinom ihtimalini artırmaktadır.

SHK'lar sıklıkla santral yerleşimlidir ve çapları >4cm'dir (53). Kavitasyonun en sık görüldüğü hücre tipidir (55, 57). Sıklıkla santral yerleşimli olduklarından segmental ve lobar kollapsa neden olmaktadır (58).

KHK sıklıkla bulky hiler ve mediastinal lenf nodu genişlemesine neden olmaktadır (59). Olguların %90'ında santral yerleşimlidir. Kavitasyon oldukça nadir görülmektedir (55).

BHK son derece hızlı büyüyerek büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Sıklıkla periferik yerleşimlidir.

Göğüs radyografisi bulguları

Bronşial stenoz

Çoğu akciğer kanseri endoluminal veya transmural büyüme gösterdiğinden bronşial stenoz ve buna bağlı parankimal değişiklikler sık görülen bulgulardır. Bazen göğüs radyografisinde direkt görülebilmekte ancak çoğunlukla santral lezyon varlığını düşündüren indirekt bulgular görülmektedir;

- Kısmi veya tam atelettazi sık görülen bir bulgudur. Segment, lob veya tüm akciğerin havalanamaması sonucunda kısmi veya tam kollaps gelişmektedir. Bu durum lobar veya segmental bölgede yamalı veya homojen pulmoner dansite olarak bulgu verip interlobar septa, mediasten ve diafragmada yer değişikliğine neden olabilmektedir.
- Antibiyotik tedavisi ile kısmen iyileşen lobar veya segmental distal pnömoni görülebilmektedir. Risk faktörü olan ve uzun süren pnömoni veya aynı yerde 6 ay içinde tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda santral endobronşial tümör mutlaka ileri incelemelerle dışlanmalıdır.
- Distal hiperinflasyon nadirdir ve olguların %2'sinden azında görülmektedir. Kısmi bronşial tıkanma inspiratuvar genişleme ve ekspiratuvau hava tuzağı ile 'check-valve'obstrüksiyon oluşturmaktadır. Etkilenen taraf diğer taraflara göre radyolojik olarak daha parlak görülmekte ve çevre yapılarda yer değişikliğine neden olabilmektedir. Mediastinal şift ve karşı taraf hilus genişlemesi ilave bulgulardır. Karşı taraf hiler genişleme karsinom tarafındaki perfüzyon azlığından kaynaklanmakta ve 'paradoks hilus bulgusu' diye isimlendirilmektedir. Tek taraflı hiperinflasyon ekspiryum grafisi ile daha kolay fark edilmektedir. İnspiryum grafisinde etkilenen akciğer normal tarafa göre nispeten küçük görülmektedir.

- Refleks oligemi; parsiyel obstrüksiyon ventilatuar yetmezlik oluşturmakta ve hipoksik vazokonstrüksiyon perfüzyonda azalmaya neden olmaktadır. Bu durum radyolojik olarak damar çaplarında azalma olarak görülür. Oligemi pulmoner arterin ekstrensek basısı sonucu da oluşabilir. Etkilenen akciğerdeki incelen damarlar parlak görünüme neden olur. Kısmi atelektaziye yol açan progresif obstrüksiyon ile saydamlık artışı volüm kaybına rağmen bir arada görülebilmektedir (Fraser işareti).

Hiler kitle

Birçok olguda bronşial karsinom intraluminal büyümeden önce peribronşial büyüme göstermektedir. Göğüs radyografisinde önce hilusta dolgunluk, sonra hilusun konkav olan dış kenarında düzleşme veya konveksleşme, daha sonra hiler yapının tümüyle bozulması ve karşı hilus ile kıyaslandığında radyoopasitede artma görülmektedir. Hiler kitlenin akciğer parankimine doğru ışınsal invazyonu önemli bir bulgudur. Özellikle SHK'da olmak üzere kitle içinde santral yerleşimli olmayan kavitasyon görülebilmektedir. Bu kavitede duvar kalın ve iç kenar düzensizdir, genellikle hava-sıvı seviyesi görülmez. AK'da da bazen kavitasyon görülebilmektedir. Buna karşın KHK'da alışılmış bir bulgu değildir.

Periferel pulmoner nodül

Çapı 7-30mm arasında değişen yumuşak doku yoğunluğundaki yuvarlak opasitelere nodül denilmektedir (60, 61). Lezyonlar 7-9mm büyüklüğünde olduklarında göğüs radyografisinde tespit edilebilmektedirler, ancak bazen 1cm'den daha büyük lezyonlar bile normal yapılarla örtüşerek gözden kaçabilmektedir. Radyografik bulgulardan spesifik tanı mümkün değildir, ancak bronşial karsinomu düşündüren bazı özellikler vardır;

- Nodül çapının 2 cm'den daha büyük olup kenarlarının belirsiz ve düzensiz olması
- Nodülden çevre parankime doğru uzanan, çevresel lenfanjitik yayılımı gösteren ışınsal invazyonlar (Corona radiata)'ın olması
- Bazı olgularda fark edilmeyen, besleyici vasküler yapının tümöre girdiği yeri gösteren tümör kenarında çentiklenme (umblikasyon) olması
- Kaviter lezyon olması (periferel lezyonların %10-20'sinde kavitasyon gözlenmektedir)

Nodülün malign olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20'si, 2cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %40-45'i, 3cm ve üstündeki nodüllerin yaklaşık %80-95'i malign özelliktedir (62). Nodülün büyüme hızı da malign-benign ayırımında önemlidir. Nodülde bir aydan daha kısa sürede ikiye katlanma ve 18 aydan daha uzun sürede büyüme olmaması benign olduğunu düşündürmektedir (63). Ayrıca nodül içindeki eksentrik yerleşimli kalsifikasyonlar malign olduğunu düşündürmektedir (63).

Pnömoni görünümünde akciğer kanseri

Segmental veya subsegmental alanlarda sınırları belirsiz, yamalı infiltrasyon veya homojen konsolidasyon ve bazen hava bronkogramı görülebilmektedir. Bu görünüm her iki akciğerde yaygın nodüler konsolidasyonlar veya alveoler patern şeklide de olabilmektedir. Histolojik olarak bu tümörlerin çoğu AK, bronkioloalveoler karsinom tipindedir.

Mediastinal lenf nodu büyümesi

Bulky paratrakeal, trakeobronşial ve peribronşial lenf nodları mediastinal genişlemeye, subkarinal lenfadenopati karinal açının genişlemesine yol açmaktadır. Mediastinal genişleme özellikle KHK'da akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilmektedir.

Bronşial karsinomun intratorasik yayılımı

Akciğer kanserinin lokal yayılımını düşündüren bazı radyografik bulgular vardır;

- Frenik sinir tutulumuna sekonder gelişen diafragma paralizisi; inspiyum filminde ipsilateral hemidiafragma elevasyonu ve floroskopide paradoks hareket tespit edilebilmektedir.
- Özefagial tutulum; stenotik segment proksimalinde dilatasyon göğüs radyografisinde nadir de olsa görülebilmektedir.
- Plevral efüzyon; santral ve periferik tümörlerde sık görülen bir bulgudur ve çoğunlukla plevral tutulumla bağlıdır. Nadiren pulmoner venin tümör kitlesinin basısı altında kalması venöz dönüşü engelleyerek plevral sıvı toplanmasına neden olabilmektedir.

6. EVRELEME

Akciğer kanserinin evrelemesinde ilk kez 1946'da Deniox tarafından önerilen, 1997'da AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union Against Cancer) tarafından son düzenlemesi yapılan TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo 9, 10) (13).

Yeni evreleme sisteminin SHK, AK (bronkioloalveoler dahil), BHK ve KHK olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanı sıra spesifik alt grubu belirlenememiş undiferansiye karsinomlara da uygulanması önerilmektedir.

Ancak KHK'da 'Veterans Administration Lung Cancer Group'un önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem de kullanılabilir. Bu sistem 1989'da 'International Association for the Study Lung Cancer' (IASLC) tarafından yeniden düzenlenmiştir (64). Kabaca evre I, II, III sınırlı, evre IV yaygın hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf nodu metastazı veya aynı taraf malign plevral efüzyon sınırlı hastalık, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör yaygın hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Evrelemede özel durumlar

- Multisentrik dağılım gösteren bronkioloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobda sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilmektedir.

- Rekurren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekurren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu T3 olarak tanımlanmaktadır.

- Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken perikard dışında invazyonu T3 kapsamında değerlendirilmektedir.

- Süperior sulkus tümörleri T3 (sempatik ganglion invazyonundan kaynaklanan horner sendromu dahil) kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek 'Pankoast' Sendromu T4 kapsamına girmektedir.

- Diyafragma ve toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutulumlar M1 olarak değerlendirilmektedir.

- Tümörün diafragmayı da geçerek batin içi organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilmektedir.

Tablo 9. TNM sınıflaması

Primer tümör (T)

- TX** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi*
- T0** Primer tümör belirtisi yok
- Tis** Karsinoma in situ
- T1** En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör
- T2** Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:
-En geniş çapı > 3 cm,
-Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm,
-Visseral plevra invazyonu,
-Hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
- T3** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör
- T4** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral ya da perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör** veya tümörle aynı lobda satellit tümör nodül ve nodülleri
-

Bölgesel lenf nodu (N)

- NX** Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
- N0** Bölgesel lenf bezi metastazı yok
- N1** Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
- N2** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
- N3** Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı
-

Uzak metastaz (M)

- MX** Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
- M0** Uzak metastaz yok
- M1** Uzak metastaz var***
-

(13 numaralı kaynaktan alınmıştır)

*Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girmektedir.

**Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 olarak evrelendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre evrelendirilmelidir.

***tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

Tablo 10. TNM'ye göre evreleme

Evre	TNM
0	Karsinoma insitu
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Herhangi bir T herhangi bir N M1 (13 numaralı kaynaktan alınmıştır)

- Visseral plevranın direkt invazyonu T2, paryetal plevranın (malign sıvı olmadan) direkt invazyonu T3 olarak evrelendirilmektedir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya paryetal plevra tutulumu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilmektedir.

- Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostatransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilmektedir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde (invazyon sadece plevra, prevertebral faysa veya periost gibi çevre yumuşak dokuya olabilir) tümör T3 kapsamında ele alınmaktadır. Cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilmektedir.

- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilmektedir.

- Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girmektedir.

- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanmaktadır.

III. MATERYAL VE METOT

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda Ocak 1989-Aralık 2003 tarihleri arasında, önceden belirlenmiş olan klinik protokollere göre tanı konulup, tedavi uygulanan ve takibi yapılan akciğer kanserli olgular değerlendirildi.

Çalışma kliniğimizde tanı alan akciğer kanserli olguların izlenmesi sırasında elde edilen, olguların çeşitli sosyo-demografik özellikler ile kişisel bilgilerini, öykü, fizik inceleme, laboratuvar, radyoloji, tanı ve evreleme ile ilgili bilgilerini ve tanı aldıkları andan itibaren klinik seyirleriyle ilgili bilgilerini içeren standart hasta takip formu değerlendirilerek yapıldı.

Başlangıçta 1219 olgunun epidemiyolojik özellikleri; yaş, cins, medeni durum, öğrenim düzeyi, meslek ile ilk şüphelenilen tanı ve histopatolojik dağılımı değerlendirildi.

Daha sonrasında histopatolojik tanısı olmayan 97, histopatolojik alt tipi olmayan 38, karsinoid tümör tanılı 2, mukoepidermoid karsinom tanılı 2, senkron tümör tanılı 12 olgu hariç bırakılarak geriye kalan 1068 olgu değerlendirildi.

Hüresel alt tipi belli olan 1068 olgunun epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikleri ve evreleri belirlendi.

Üzerinde çalışılan 1068 olgunun epidemiyolojik özellikleri; yaş, cins, yerleşim yeri, öğrenim düzeyi, asbest teması, asbest temas süresi, meslek, mesleksen risk faktörü, sigara, sigara paket yılı, eşlik eden hastalık, ailede kanser öyküsü, ilk şüphelenilen tanı kaydedildi. Yerleşim yeri; kırsal ve kentsel kesim olarak, öğrenim düzeyi; okulsuz, ilkokul, ortaokul-lise, yüksekokul olarak kaydedildi. Asbest teması mesleksen ve çevresel temas olarak belirlendi; çevresel teması tarifleyen olgular yerleşim yeri kayıtlarına göre bölgesel asbest haritasından kontrol edildi. Eşlik eden hastalık; konjesif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığını içeren kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, KOAH olarak kaydedildi, ayrıca tüberküloz geçiren olgular belirlendi. Ailede kanser öyküsü; akciğer ve diğer olarak, ilk şüphelenilen tanı; akciğer kanseri, diğer kanser, akciğerin benign hastalığı olarak kaydedildi.

Tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı; öksürük, hemoptizi, balgam, nefes darlığı, lokalize ronküs gibi, intratorasik yayılımına bağlı; göğüs ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, VCSS, Horner Sendromu, stridor, aritmi gibi, ekstratorasik yayılımına bağlı; baş ağrısı, kemik ağrısı, epigastrik ağrı, sarılık gibi ve paraneoplastik sendromlara bağlı; çomak parmak ve diğer sendromlarla ilgili semptom ve bulgular ayrı ayrı kaydedildi.

Göğüs radyografileri tekrar değerlendirildi. Lezyonun görünümü; hiler genişleme, hiler dansite artışı, kısmi-total atelektazi, kitle, kavite, pnömonik infiltrasyon, plevral sıvı (az, orta, masif), nodül, multiple nodül, mediasten genişlemesi, lokal amfizem, pnömotoraks, diffüz yayım, yerleşimi; üst, orta, alt zon, iki zon, üç zon, periferik, santral, iki akciğer ve asbest temasına bağlı bulgular; plevral plak, asbestozis, diffüz plevral fibrozis, kaydedildi.

Toraks tomografileri tekrar değerlendirildi. Sistemik metastaz taraması için daha önceden elde edilmiş olan batın ultrasonografisi veya tomografisi, beyin tomografisi veya magnetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi bulguları kaydedildi. Batın metastazı için organa özgü semptom, bulgu ve laboratuvar bulgusu ultrasonografi ve/veya tomografi bulgularına ilave olarak, gereken hastalarda yapılmış olan ince iğne aspirasyon biopsisi ile birlikte değerlendirildi. Beyin metastazı için semptom ve bulgular, tomografi ve gereken hastalarda yapılmış olan magnetik rezonans görüntüleme birlikte değerlendirildi. Kemik metastazı için semptom, bulgu ve laboratuvar bulgusu, kemik sintigrafisi ve gereken olgularda yapılmış olan tomografi ile ince iğne aspirasyon biopsisi birlikte değerlendirildi. Metastaz tespit edilen veya kuşkusu olan olgular, 3 ay sonra yapılmış olan değerlendirmeleri dikkate alınarak kaydedildi.

Tomografi çekimlerinde kontrast madde ile Mayıs 1998 tarihine kadar Toshiba TCT 600, bu tarihten sonra Toshiba X vision GX cihazları kullanılmıştı. Magnetik rezonans görüntüleme için Siemens Magnetom Vision Plus 1.5 tesla gücü cihaz kullanılmıştı. Kemik metastazı tayini 1993 yılına kadar direkt grafilerle, daha sonra kemik sintigrafisi çekiminde Marconi gama kamera veya Ge-gama kamera Starcoam 4000 cihazları kullanılarak yapılmıştı.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular bir arada değerlendirilip olgular TNM evreleme sistemine uygun olarak evrelendirildi.

Kadın ve erkek olguların epidemiyolojik, histopatolojik ve klinik özellikleri belirlenerek birbirleriyle kıyaslandı.

Olgular etyolojide önemli rol oynayan iki etkenin; sigara ve asbest teması, öyküsüne göre 4 gruba ayrıldı. Birinci grup sigara ve asbest teması öyküsü olmayan, 2. grup sigara öyküsü olup asbest teması olmayan, 3. grup asbest teması olup sigara öyküsü olmayan, 4. grup sigara ve asbest teması öyküsü olan olguları içeriyordu. Gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak, sigara ve asbest temasının etyolojideki yeri ve hitopatolojik alt tip ile ilişkisi belirlenmeye çalışıldı.

Farklı hücre tipine sahip; SHK, AK, BHK, miks karsinom (MK) ve KHK, olguların epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikleri ve evreleri belirlenerek birbirleriyle kıyaslandı.

Erken ve geç evrede tanı alan olguların epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikleri belirlenerek birbirleriyle kıyaslandı ve çevresel asbest teması olan bir bölgede olguların erken evrede tespit edilmesini sağlayabilecek faktörler belirlenmeye çalışıldı. Evre I ve Evre II erken evre hastalık olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

Olgu verilerinin kaydı için standart formlar oluşturuldu, veriler bilgisayara kaydedildi. İstatistiksel işlemler 'SPSS for Windows 11.0' paket programı kullanılarak yapıldı.

Parametrik değişkenlerinin karşılaştırılmasında iki grup için Student t-testi, ikiden fazla grup (histopatolojik alt tiplerin) için varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare (X^2) testi kullanıldı.

Asbest ve sigara içme için oluşturulan grupların analizinde Mantel-Haenzel ki-kare testi kullanıldı. Her histopatolojik alt tip diğerlerine göre analiz edildi. Yine bu iki değişken (asbest ve sigara) 'multivariate-çok değişkenli analiz'e alındı. Bu modelde bu iki değişkenin 'Odds Ratio (OR)' ve %95 güven aralığı (GA) hesaplandı, $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Hastaların erken evrede tanı almalarına etki eden özellikleri belirlemek amacıyla oluşturulan lojistik model için bağımlı ve bağımsız değişkenler belirlendi. Bağımlı değişken erken evrede tanı alan olgular olarak (Evre IA, IB, IIA, IIB) alındı. Bağımsız değişken yaş, cins, yerleşim yeri, öğrenim düzeyi, asbest teması, asbest temas süresi, mesleki risk faktörü, sigara, sigara paket yılı, ailede kanser öyküsü, semptomlar, tümörün yerleşim yeri, radyolojik görünümü ve histopatolojik tipi olarak alındı. Bağımsız değişkenlerden univariate analizde 0.10'un üzerinde anlamlılık gösterenler lojistik modelde yer aldı. Her bir seçilen referans gruba göre diğer grupların OR ve %95 GA belirlendi.

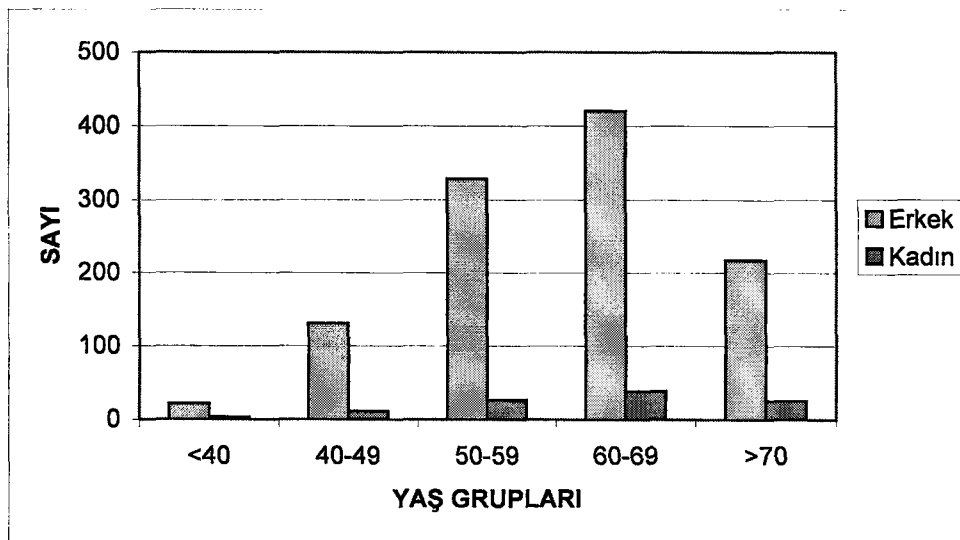
IV. BULGULAR

Epidemiyolojik özellikler

Çalışmada 15 yıllık zaman diliminde kliniğimize başvuran 1219 akciğer kanserli olguya ait bilgiler incelendi. Olguların 1116 (%91.5)'sı erkek, 103 (%8.5)'ü kadındı. Yaş ortalamaları 60.7 ± 9.6 (28-86 yıl) yıl olup, erkek olguların yaş ortalamaları 60.4 ± 9.5 (28-86 yıl), kadın olguların yaş ortalamaları ise 61.5 ± 10.3 (31-80 yıl) yıl idi. Cinsler arasında yaş ortalamaları açısından fark bulunamadı ($t= 0.953$; $p=0.343$). Çalışmanın temel serisini oluşturan 1219 olgunun yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 11 ve Şekil 1'de sunulmaktadır.

Tablo 11. Akciğer kanserli olguların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları	Cinsiyet		Toplam, n (%)
	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	
< 40	21 (1.9)	3 (2.9)	24 (2.0)
40-49	130 (11.6)	11 (10.7)	141 (11.6)
50-59	328 (29.4)	26 (25.2)	354 (29.0)
60-69	420 (37.6)	38 (36.9)	458 (37.6)
≥ 70	217 (19.5)	25 (24.3)	242 (19.8)
Toplam	1116 (100.0)	103 (100.0)	1219 (100.0)



Şekil 1. Akciğer kanserli olguların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Kadın ve erkek olguların yaş gruplarına dağılım yüzdeleri arasında fark bulunamadı ($\chi^2=2.265$; $p=0.687$).

Bilgi edinilen olguların 172 (%14.2)'si hiç okula gitmemiş, 824 (%67.9)'ü ilkokul, 84 (%6.9)'ü ortaokul, 89 (%7.4)'ü lise, 44 (%3.6)'ü yüksekokul mezunu idi. Olguların meslek dağılımına bakıldığında 274 (%23.1)'ü memur, 294 (%24.8)'ü çiftçi, 343 (%28.9)'ü işçi, 76 (%6.4)'sı şoför, 99 (%8.3)'ü ev hanımı, 100 (%8.4)'ü serbest meslek sahibi idi. Olgularda kliniğe başvurduklarında ilk şüphelenilen tanı; 1089 (%89.3)'ünde akciğer kanseri, 62 (%5.1)'sinde akciğer dışı malign hastalık, 63 (%5.2)'ünde ise benign akciğer hastalığıydı.

Olguların 710'unda akciğer kanserine eşlik eden hastalık yoktu. Olguların 356'sının ise 95'inde kardiyovasküler hastalık, 28'inde diyabetes mellitus, 62'sinde KOAH, 49'unda peptik ülser, 75'inde tüberküloz geçirme öyküsü ve 47'sinde birden fazla eşlik eden hastalık öyküsü vardı.

Akciğer kanserli olguların patolojik tanılarına göre dağılımı Tablo 12'de sunulmaktadır.

Tablo 12. Akciğer kanserli olguların patolojik tanılarına göre dağılımı

Hücre tipi	Sayı	Tüm olgular (%)	Patolojik tanı olgular (%)
SHK	461	37.8	41.1
KHK	286	23.5	25.5
AK	194	15.9	17.3
BHK	36	3	3.2
MK	8	0.7	0.7
KHDK*	83	6.8	7.3
Mukoepidermoid karsinom	2	0.2	0.2
Karsinoid tümör	2	0.2	0.2
Senkron tümör	12	0.9	1.1
Histopatolojik alt tipi belirlenemeyen**	38	3.1	3.4
Histopatolojik tanısı olmayan***	97	8	-
Toplam	1219	100.0	100.0

*Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanı olup alt tipi belirlenemeyen

**Akciğer kanseri tanı olup küçük hücreli ve küçük hücreli dışı ayırımı yapılamayan

***Klinik – radyolojik akciğer kanseri tanı olup, histopatolojik tanısı olmayan

Senkron tümörü bulunan 12 olgunun; 3'ü SHK ve AK, 1'i SHK ve KHDK, 1'i SHK ve KHK, 4'ü SHK ve SHK, 1'i SHK ve alt tipi belirlenemeyen, 1'i KHDK ve KHDK, 1'i KHDK ve alt tipi belirlenemeyen idi.

Histopatolojik tanısı olmayan 97, histopatolojik alt tipi olmayan 38 olgu histopatolojik bilgi eksikliği olması, karsinoid tümör tanılı 2, mukoepidermoid karsinom tanılı 2, senkron tümör tanılı 12 olgu sayılarının yetersiz olması nedeniyle hariç bırakılarak geriye kalan 1068 olgunun epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve evrelerine ilişkin özellikleri değerlendirildi. Bu 1068 olgunun yaş ortalamaları ve etyolojik risk faktörleri Tablo 13'te sunulmaktadır.

Tablo 13. Çalışma grubunun yaş ortalamaları ve etyolojik risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		Toplam	Test değeri
	Erkek	Kadın		
Olgu sayısı, n (%)	980 (91.5)	88 (8.5)	1068	-
Yaş ortalaması, yıl	60.4±9.5	61.5±10.3	60.5 ±9.6	t=1.02; p=0.309
Sigara içme, n (%)	950 (97.5)	23 (26.1)	973 (91.6)	$\chi^2=535.86$; p=0.00
Sigara paket-yılı	51.6±31.3	10.1±21.5	48.2±32.7	t=16.61; p=0.000
Asbest teması, n (%)	536 (54.7)	46 (52.3)	582 (54.6)	
Çevresel temas	526 (53.7)	46 (52.3)	572 (53.6)	$\chi^2=1.032$; p=0.597
Mesleksi temas	10 (1.0)	0 (0)	10 (0.9)	
Asbest temas süresi, yıl	18.2±22.4	18.5±23.2	18.2±22.4	t=0.115; p=0.908
Mesleksi risk faktörü, n (%)	141 (14.9)	0 (0.0)	141 (13.6)	$\chi^2=15.132$; p=0.002
Ailede kanser öyküsü, n (%)				
Akciğer kanseri	43 (4.4)	7 (8.0)	50 (4.7)	
Diğer kanser	64 (6.6)	7 (8.0)	71 (6.7)	$\chi^2=3.254$; p=0.354
Akciğer ve diğer	5 (0.5)	1 (1.1)	6 (0.6)	

Çalışma grubunu oluşturan akciğer kanserli olguların yaş sınırları 28 ile 86 arasında değişmekteydi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında fark bulunamadı.

Akciğer kanserinin muhtemel etyolojik faktörlerinden; sigara, asbest teması, meslek riski ve soy geçmiş özellikleri, vakaların cinsiyetlerine göre irdelendiğinde sigara içme oranı erkeklerde anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Mesleksi risk faktörüne ise

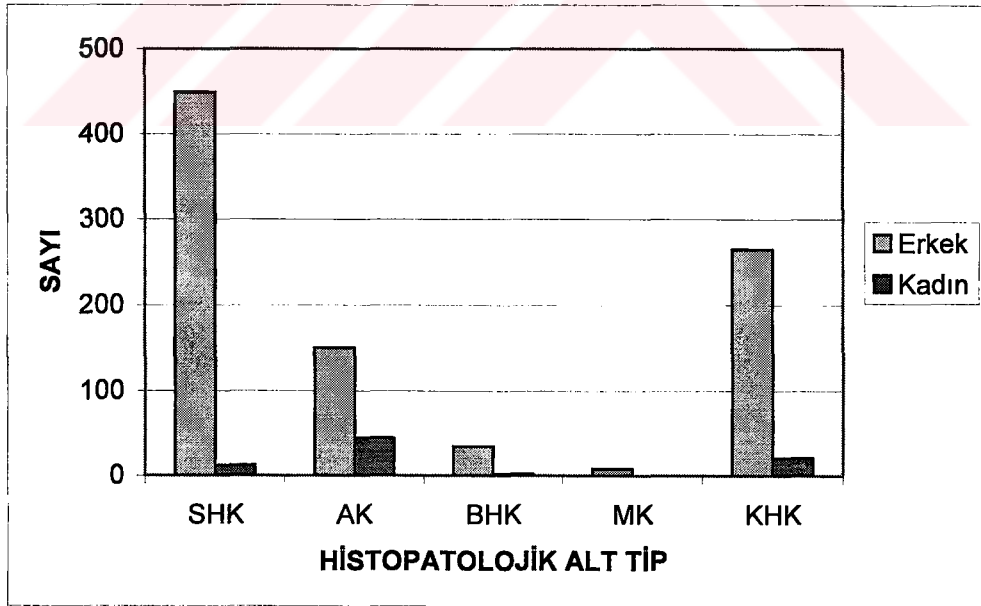
yalnızca erkeklerde rastlandı. Asbest teması, asbest temas süresi ve ailede kanser öyküsü açısından kadın ve erkekler arasında fark bulunamadı.

Çalışma grubunda yer alan, histopatolojik alt tipi belirlenmiş olan, akciğer kanserli olguların cinse göre dağılımı Tablo 14 ve Şekil 2’de sunulmaktadır.

Tablo 14. Akciğer kanserli olguların histopatolojik tiplerinin cinse göre dağılımı

Histopatolojik tipler	Cinsiyet, n (%)		Toplam, n (%)
	Erkek	Kadın	
KHK	265 (29.2)	21 (26.6)	286 (29.0)
SHK	449 (49.6)	12 (15.2)	461 (46.8)
AK	150 (16.6)	44 (55.7)	194 (19.7)
BHK	34 (3.8)	2 (2.5)	36 (3.7)
MK	8 (0.8)	0	8 (0.8)
Toplam	906 (100.0)	79 (100.0)	985 (100.0)

Akciğer kanserli kadın olgular arasında AK’un, erkek olgular arasında ise SHK’un daha sık olduğu görüldü ($\chi^2 = 76.030$; $p=0.000$).



Şekil 2. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplerinin cinse göre dağılımı

Çalışma grubunda yer alan, histopatolojik alt tipi belirlenmiş olan, akciğer kanserli olguların cinse ve yaş ortalamalarına göre dağılımı Tablo 15’te sunulmaktadır.

Tablo 15. Akciğer kanserli olguların histopatolojik tipleri ve cinslerine göre yaş ortalamaları

Histopatolojik tipler	Yaş ortalamaları, yıl		Genel, yıl
	Erkek	Kadın	
KHK	59.6±9.9	61.2±11.2	59.7±10.0
SHK	61.4±8.9	61.7±7.6	61.4±8.8
AK	59.3±10.2	61.2±11.4	59.7±10.5
BHK	61.6±8.8	60.0±1.4	61.5±8.6
MK	66.5±7.4	-	66.5±7.4
Toplam	60.5±9.5	61.2±10.6	60.6±9.5
Test değeri	F=3.15; p=0.014	F=0.019; p=0.996	F=2.692; p=0.030

Erkek akciğer kanserli olgularda histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı; AK ve KHK'un, SHK ve MK'dan daha erken yaşta ortaya çıktığı görüldü. Kadınlarda ise histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasında farklılık saptanamadı. Genelde ise olguların histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasındaki farklılık erkeklerdeki yaş ortalamalarına benzemektedir.

Akciğer kanserinin muhtemel etyolojik faktörlerinden sigara, asbest teması, meslek riski ve soy geçmiş özelliklerinin vakaların histopatolojik alt tiplerine göre irdelenmesi Tablo 16'da sunulmaktadır.

Tablo 16. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplerine ve çeşitli risk faktörlerine göre dağılımı

Histopatolojik tipler	Sigara,	Asbest,	Meslek riski,	Aile öyküsü,
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
KHK	272 (95.1)	149 (52.1)	43 (15.4)	44 (15.4)
SHK	443 (96.7)	250 (54.2)	62 (13.9)	40 (8.7)
AK	145 (75.1)	110 (56.7)	18 (9.6)	28 (14.6)
BHK	34 (94.4)	18 (50.0)	4 (11.1)	4 (11.1)
MK	8 (100.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
Toplam	902 (91.9)	533 (54.1)	129 (13.5)	117 (11.9)
Test değeri	$\chi^2 = 92.696$; p=0.000	$\chi^2 = 2.644$; p=0.619	$\chi^2 = 4.417$; p=0.352	$\chi^2 = 9.305$; p=0.054

Mesleksel risk faktörü ve asbest teması açısından akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tipleri arasında fark bulunamadı. Sigara içme oranı AK'lu olgularda anlamlı derecede daha düşüktü. Aile öyküsü ise AK ve KHK olgularında anlamlı derecede yüksek bulundu.

Akciğer kanseri etyolojisinde önemli rol oynayan iki önemli etken; asbest teması ve sigara arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için asbest teması ve sigara riski birlikte ve ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildi. Hem asbest teması hem de sigara anamnezi elde edilen 1062 olgu; asbest teması olmayan ve sigara içmeyen 35 (%3.3), asbest teması olmayan ve sigara içen 445 (%41.9), asbest teması olan ve sigara içmeyen 54 (%5.1), asbest teması olan ve sigara içen 528 (49.7) olguyu içeren 4 gruba ayrıldı. Olguların histopatolojik tiplerine ve asbest teması ve sigara riski birlikteliklerine göre dağılımı Tablo 17'de sunulmaktadır.

Tablo 17. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplerine ve asbest teması ve sigara içme riski birlikteliklerine göre dağılımı

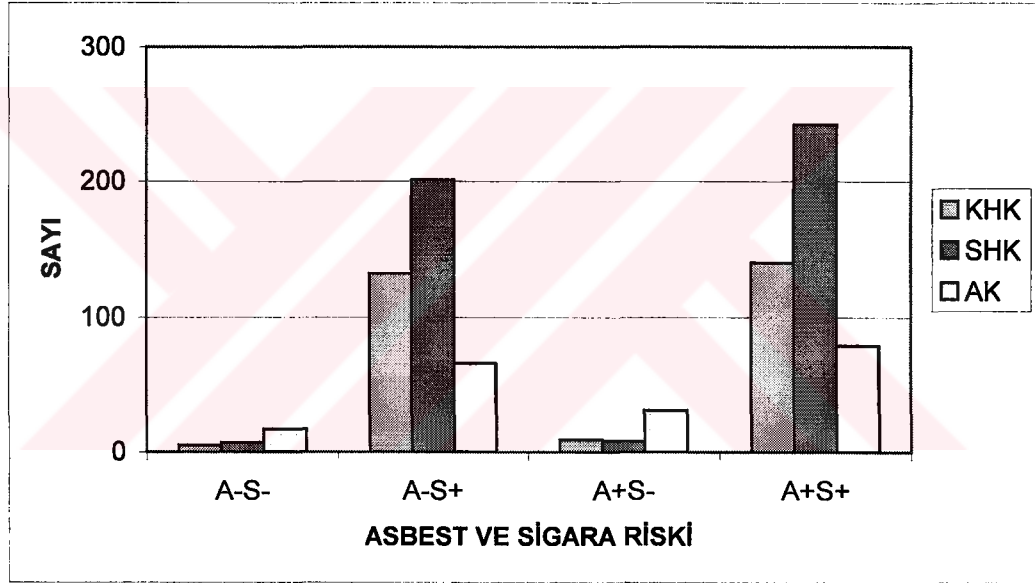
Asbest ve sigara risk grupları	KHK, n (%)	SHK, n (%)	AK, n (%)
Asbest teması yok, sigara yok	5 (1.7)	7 (1.5)	17 (8.8)
Asbest teması yok, sigara var	132 (46.2)	201 (43.9)	66 (34.2)
Asbest teması var, sigara yok	9 (3.1)	8 (1.8)	31 (16.1)
Asbest teması var sigara var	140 (49.0)	242 (52.8)	79 (40.9)
Mantel-Haenzel χ^2	5.43; p=0.020	26.12; p=0.00	80.19; p=0.00
OR (%95 GA)	2.06 (1.14-3.71)	4.12 (2.33-7.28)	0.15 (0.09-0.24)

SHK ve KHK asbest temasından bağımsız olarak sigara içen gruplarda anlamlı derecede yüksek bulundu, AK ise asbest teması bulunan ve sigara içmeyen grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Çok değişkenli analiz metoduyla asbest teması ve sigara içme riski birlikteliğinin sonuçları Tablo 18'de sunulmaktadır.

Tablo 18. Çok değişkenli analiz metoduyla asbest teması ve sigara içme riski birlikteliğinin sonuçları

Asbest ve sigara risk grupları	KHK	SHK	AK
	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)
Asbest teması	0.87 (0.66-1.145)	1.01 (0.79-0.95)	1.06 (0.77-1.48)
	p=0.323	p=0.949	p=0.715
Sigara teması	2.06 (1.14-3.71)	4.13 (2.34-7.29)	0.15 (0.09-0.24)
	p=0.016	p=0.000	p=0.000

Çok değişkenli modelde de SHK ve KHK'un sigara içenlerde, AK'un ise sigara içmeyenlerde daha sık olduğu gözlemlendi. Olguların asbest teması ve sigara içme riski birlikteliklerine göre SHK, AK ve KHK'daki dağılımını Şekil 3'te sunulmaktadır.



A-S-: Asbest ve sigara öyküsü olmayan
A-S+: Asbest öyküsü olmayıp, sigara öyküsü olan
A+S-: Asbest öyküsü olup, sigara öyküsü olmayan
A+S+: Asbest ve sigara öyküsü olan

Şekil 3. Olguların asbest teması ve sigara içme riski birlikteliklerine göre SHK, AK ve KHK'daki dağılımı

Klinik özellikler

Hastaların kliniğe başvurdıklarında semptomlarının varlığına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 19’da sunulmaktadır.

Tablo 19. Olguların kliniğe başvurdıklarındaki semptomları ve cinsiyete göre dağılımı

Semptomlar	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Toplam, n (%)	p değeri
İntrapulmoner				
Öksürük	810 (82.7)	70 (79.5)	880 (82.4)	0.463
Balgam	647 (66.2)	39 (44.8)	686 (64.4)	0.000
Göğüs ağrısı	638 (65.1)	60 (68.2)	698 (65.4)	0.561
Dispne	574 (58.6)	52 (59.1)	626 (58.6)	0.924
Hemoptizi	393 (40.1)	23 (26.1)	416 (39.0)	0.010
Ateş	275 (28.1)	27 (30.7)	302 (28.3)	0.601
Ekstrapulmoner intratorasik				
Ses kısıklığı	187 (19.1)	12 (13.8)	199 (18.7)	0.225
Yutma güçlüğü	18 (1.8)	0 (0.0)	18 (1.7)	0.202
Sendrom yakınması*	55 (5.6)	4 (4.5)	59 (5.5)	0.673
Metastaz yakınması***	129 (13.2)	9 (10.2)	138 (12.9)	0.430
Paramalign				
Paraneoplastik sendrom yakınması**	48 (4.9)	4 (4.5)	52 (4.9)	0.881
Çomak parmak	320 (32.7)	11 (12.5)	331 (31.0)	0.000
Sistemik				
Kilo kaybı	538 (54.9)	47 (54.0)	585 (54.8)	0.875
Terleme	418 (42.7)	41 (46.6)	459 (43.0)	0.475
İştahsızlık	521 (53.2)	50 (57.5)	571 (53.5)	0.440
Halsizlik	666 (68.0)	67 (76.1)	733 (68.7)	0.116

*VCSS, Horner Sendromu’na ait yakınmalar

**Uyumsuz ADH sendromu, jinekomasti, hipertrofik osteoartropatiye ait yakınmalar

***Sistemik metastaza ait yakınmalar

Akciğer kanserli olgularda kliniğe başvurdıkları anda en fazla görülen semptomlar öksürük, halsizlik, göğüs ağrısı, balgam çıkarma ve dispneydi. Semptomların görülme sıklıkları açısından cinsler arasında fark yalnızca balgam çıkarma, hemoptizi ve çomak parmak açısından gözlemlendi. Her üç semptomda da erkeklerde daha fazla rastlandı. Olguların

ilk semptomlarının başlamasından doktora başvurduğu ana kadar geçen süre (hasta başvuru süresi) ortalama 90.1±84.7 (0-450 gün) gün olarak belirlendi. Bu süre kadın olgularda 109.9±95.0 gün, erkek olgularda 88.3±83.0 gündü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (t=-2.046, p=0.043). Olguların kliniğe başvurduklarında semptomlarının varlığına ve histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 20’de sunulmaktadır.

Tablo 20. Olguların kliniğe başvurduklarındaki semptomları ve histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı

Semptomlar	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	p değeri
İntrapulmoner						
Öksürük	238 (83.2)	390 (84.6)	154 (79.4)	26 (72.2)	7 (87.5)	0.230
Göğüs ağrısı	196 (68.5)	290 (62.9)	124 (63.9)	22 (61.1)	7 (87.5)	0.335
Dispne	191 (66.8)	256 (55.5)	105 (54.1)	18 (50.0)	5 (62.5)	0.015
Balgam	176 (61.5)	313 (68.2)	120 (62.2)	15 (41.7)	5 (62.5)	0.015
Hemoptizi	106 (37.2)	213 (46.2)	52 (26.8)	7 (19.4)	3 (37.5)	0.000
Ateş	79 (27.6)	132 (28.6)	49 (25.3)	8 (22.2)	3 (37.5)	0.792
Ekstrapulmoner						
intratorasik						
Ses kısıklığı	69 (24.1)	77 (16.7)	29 (15)	4 (11.1)	2 (25)	0.039
Sendrom yakınması	34 (11.9)	16(3.5)	6 (3.1)	1 (2.8)	-	0.000
Metastaz yakınması	43 (15)	43 (9.3)	25 (12.9)	6 (16.7)	2	0.092
Paramalign						
Çomak parmak	58 (20.4)	175 (38.0)	52 (26.8)	11 (30.6)	3	0.000
Paraneoplastik sendrom yakınması	18 (6.3)	20 (4.3)	8 (4.1)	2 (5.6)	-	0.612
Sistemik						
Halsizlik	200 (69.9)	315 (68.5)	129 (66.5)	23 (63.9)	6 (75.0)	0.888
İştahsızlık	168 (58.7)	232 (50.3)	103 (53.4)	21 (58.3)	4 (50)	0.249
Kilo kaybı	155 (54.2)	247 (53.6)	114 (59.1)	19 (52.8)	4 (4.4)	0.759
Terleme	133 (46.5)	188 (40.8)	89 (45.9)	12 (33.3)	2 (25)	0.245
Ağrı**	42 (14.7)	54 (11.7)	21 (10.9)	11 (30.6)	0	0.011

* Sayı yetersizliğinden dolayı sendrom, çomak parmak, paraneoplastik sendrom ve metastaz yakınmasının analizinde değerlendirme dışı bırakıldı

**Olguların iyi lokalize edemediği ve direkt olarak sistemik metastazı işaret etmeyen ağrı

Dispne KHK olgularında daha fazla görülmekteydi. Balgam çıkarma şikayeti, BHK olgularında diğer histopatolojik alt tiplere sahip akciğer kanserli olgulara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hemoptizi AK ve BHK olgularında daha az, SHK olgularında ise daha fazla görülen bir semptomdu. Ses kısıklığı KHK olgularında, sistemik metastazı işaret etmeyen ağrı şikayeti ise BHK olgularında daha fazla görülmekteydi.

Akciğer kanserli olgularda VCSS ve Horner Sendromu gibi bir sendroma ait yakınma görülme sıklığı KHK olgularında daha fazlaydı. Çomak parmağa ait yakınma görülme sıklığı SHK olgularında daha fazla, KHK olgularında ise daha azdı. Paraneoplastik sendrom ve metastaza ait yakınma görülme sıklığı ile akciğer kanserinin histopatolojik alt tipleri arasında ilişki görülemedi.

Olguların fizik muayene bulguları incelendiğinde 701 (%71.2)'inde tümörün lokal büyümesine ait bulgu, 292 (%29.7)'sinde ise toraks içi yayılımına ait bulgu saptandı. Toraks içi yayılım bulguları içerisinde plevra ve vokal korda yayılım bulgusu daha fazlaydı. Olguların histopatolojik alt tiplerine göre fizik muayene bulguları Tablo 21'de sunulmaktadır.

Tablo 21. Olguların başvurudaki fizik muayene bulgularına ve histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı

Fizik muayene bulgusu	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	p değeri
Lokal	212 (74.4)	324 (70.3)	137 (70.6)	20 (55.6)	8 (100.0)	0.047
Toraks içi	103 (36.4)	122 (26.5)	57 (29.4)	7 (19.4)	3	0.035
Plevra	31 (10.9)	58 (12.6)	42 (21.6)	2 (5.6)	2	0.002
VCSS	41 (14.5)	15 (3.3)	3 (1.5)	3 (8.3)	-	0.000
CBH	7 (2.5)	3 (0.6)	3 (1.5)	2 (5.6)	-	0.049
Trakea	2 (0.7)	-	-	-	-	-
Vokal kord	28 (9.9)	39 (8.5)	10 (5.1)	2 (5.6)	1	0.275
Metastaz	129 (45.3)	132 (28.6)	73 (36.7)	12 (33.3)	3	0.000

*Sayı yetersizliğinden dolayı değerlendirme dışı bırakıldı

Lokal muayene bulguları BHK olgularında, diğerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. Genelde bakıldığında toraks içi yayılım bulguları KHK olgularında daha yüksek bulundu. Plevraya ait fizik muayene bulguları AK'lu olgularda, VCSS KHK olgularında, Horner Sendromu ise BHK olgularında daha fazla bulunmaktaydı. Sistemik

metastaza ait fizik muayene bulgusu SHK olgularında daha az, KHK olgularında daha fazlaydı.

Olguların ilk değerlendirmedeki Karnofsky performans skoru 1063 (%99.5)'ünde elde edilebildi. Ortalama Karnofsky performans skoru 77.04±10.64 (40-100)'tü. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplere ve Karnofsky performans skorlarına göre dağılımı Tablo 22'de sunulmaktadır.

Tablo 22. Olguların Karnofsky performans skorları ve histopatolojik tiplere göre dağılımı

Karnofsky değerleri	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam n (%)
50 ve altı	9 (3.2)	12 (2.6)	4 (2.1)	3 (8.3)	1	29 (3.0)
60	28 (9.8)	39 (8.5)	24 (12.4)	2 (5.6)	0	93 (9.5)
70	91 (31.9)	113 (24.7)	54 (27.8)	8 (22.2)	1	267 (27.2)
80	94 (33.0)	178 (38.9)	63(32.5)	13 (36.1)	4	352 (35.9)
90 ve üstü	63 (22.1)	115 (25.2)	49 (25.3)	10 (27.8)	2	239 (24.4)
Toplam	285	457	194	36	8	980

*Analiz dışı tutuldu

Akciğer kanserli olguların Karnofsky performans skorlarına göre histopatolojik alt tipleri arasında farklılık bulunamadı ($\chi^2=14.22$; $p=0.287$). Karnofsky performans skoru ortalamalarına bakıldığında KHK olgularında 76.25±10.60, SHK olgularında 77.77±10.46, AK olgularında 76.80±10.78, BHK olgularında 77.22±12.33 ve MK olgularında 76.25±10.60 olup, tipler arasında fark bulunamadı ($F=0.948$; $p=0.435$). Karnofsky performans skoru erkek olgularda (77.16±10.27), kadın olgulardan (73.75±10.42) yüksek bulundu ($t=2.987$; $p=0.003$). Olguların başvurudaki Karnofsky performans skorlarına göre %12.5'inin kemoterapi için, %39.7'sinin cerrahi tedavi için uygun olmadığı saptandı.

Radyolojik özellikler

Göğüs radyografisi

Akciğer kanserli olguların radyolojik bulguları Tablo 23'te sunulmaktadır.

Tablo 23. Akciğer kanserli olguların radyolojik bulguları

Radyolojik bulgu	Sayı (n=1057)	Yüzde
Kitle	490	46.4
Hilus genişlemesi	322	30.5
Mediasten genişlemesi	167	15.8
Kısmi atelektazi	142	13.4
Pnömoni	142	13.4
Hiler dansite artışı	101	9.6
Az miktarda sıvı	82	7.8
Orta miktarda sıvı	71	6.7
Kavite	40	3.8
Nodül	28	2.6
Total atelektazi	26	2.5
Masif sıvı	25	2.4
Multiple nodül	22	2.1
Diffüz yayılım	14	1.3
Lokal amfizem	6	0.6
Pnömotoraks	6	0.6
Normal	3	0.3

Akciğer kanserli olguların 1057 (%98.9)'sinin göğüs radyografisi tekrar değerlendirmeye alındı. Göğüs radyografilerinde, 3 (%0.3) olguda hiçbir patolojik bulgu saptanmadı. Olguların %46.4'ünde saptanan kitle görünümü en sık saptanan radyolojik bulguydu. Radyolojik bulgulardan kitleyi hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi, kısmi atelektazi ve pnömoni izlemekteydi. Olguların 178 (%16.8)'inde sıvı bulgusu mevcuttu. Sıvılı olguların 82 (%46.1)'sinde az miktarda, 71 (%39.9)'inde orta miktarda ve 25 (%14.0)'inde ise masif sıvı saptandı. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplerine göre radyolojik bulgularının dağılımı Tablo 24'te sunulmaktadır.

Tablo 24. Akciğer kanserli olguların radyolojik bulgularının histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Radyoloji	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	p değeri
Kitle	124 (44.0)	219 (48.2)	81 (41.8)	22 (61.1)	4	0.189
Hilus genişlemesi	128 (45.4)	135 (29.7)	27 (13.9)	8 (22.2)	4	0.000
Mediasten genişlemesi	87 (30.9)	41 (9.0)	20 (10.3)	4 (11.1)	1	0.000
Kısmi atelektazi	47 (16.7)	74 (16.3)	11 (5.7)	2 (5.6)	2	0.001
Pnömoni	27 (9.6)	70 (15.4)	28 (14.4)	5 (13.9)	0	0.159
Hiler dansite artışı	28 (9.9)	38 (8.4)	21 (10.8)	4 (11.1)	1	0.743
Kavite	7 (2.5)	25 (5.5)	3 (1.5)	3 (8.3)	0	0.046
Nodül	4 (1.4)	9 (2.0)	11 (5.7)	1 (2.8)	0	0.044
Total atelektazi	5 (1.8)	18 (4.0)	2 (1.0)	0	0	0.07
Multiple nodül	2 (0.7)	7 (1.5)	12 (6.2)	1 (2.8)	0	0.001
Diffüz yayılım	2 (0.7)	1 (0.2)	10 (5.2)	1 (2.8)	0	0.000
Sıvı	45 (16.0)	54 (11.9)	56 (28.9)	4 (11.1)	3	0.000

*Analiz dışı tutuldu

En sık görülen ilk 4 bulgu sırasıyla; KHK'da hilus genişlemesi, kitle, mediasten genişlemesi, kısmi atelektazi; SHK'da kitle, hilus genişlemesi, kısmi atelektazi, pnömoni; AK'da ise kitle, sıvı, pnömoni, hilus genişlemesi idi.

Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tipleri ile radyolojik bulguları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Hilus genişlemesi, kavite, kısmi atelektazi AK'lu olgularda diğer histopatolojik alt tiplere göre daha az iken, multiple nodül, diffüz yayılım ve sıvı bulguları daha fazla görülmekteydi. Hilus genişlemesi ve mediasten genişlemesi KHK olgularında daha sık görülen bir bulguydu.

Akciğer kanserli olgularda lezyonun yerleşim yeri ile kanserin histopatolojik alt tipi arasındaki ilişki Tablo 25'te sunulmaktadır.

Tablo 25. Akciğer kanserli olguların lezyonun yerleşim özellikleri ve histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı

Lezyon yerleşim özelliği	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	p değeri
Yerleşim zonu						
Üst zon	59 (25.5)	131 (32.6)	52 (38.0)	10 (34.5)	0	
Orta zon	140 (60.6)	208 (51.7)	57 (41.6)	15 (51.7)	6	0.041
Alt zon	32 (13.9)	63 (15.7)	28 (20.4)	4 (13.8)	2	
Yerleşilen zon sayısı						
Bir zon	231 (93.9)	402 (94.6)	137 (92.6)	29 (87.9)	8	0.496
Birden fazla zon	15 (6.1)	23 (5.4)	11 (7.4)	4 (12.1)	0	
Yerleşim yeri						
Perifer	35 (12.2)	136 (29.5)	100 (51.5)	17 (47.2)	0	0.000
Santral	241 (84.3)	306 (66.4)	77 (39.7)	17 (47.2)	8	

*Analiz dışı tutuldu

Tek zonda yerleşim gösteren ve zonun yeri belli olan akciğer kanserlilerin sayısı 799'du. Yerleşim yeri KHK'da diğerlerinden farklı olarak orta zonda daha fazlaydı. Yerleşilen zon sayısı açısından kanserli olguların histopatolojik alt tipleri arasında fark bulunamadı. Lezyon AK'lu olgularda ağırlıklı olarak perifer, KHK'lu olgularda ise santral yerleşimliydi.

Olguların 64 (%6.1)'ünün göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptandı. Bu olguların 49 (%4.6)'unda plevral plak, 12 (%1.1)'sinde diffüz plevral fibrozis, 2 (%0.2)'sinde plevral plak ve asbestosis, 1 (%0.1)'inde ise plevral plak ve diffüz plevral fibrozis tespit edildi. Göğüs radyografisinde asbest temas bulgusunun varlığı ve kanserin histopatolojik alt tipi arasındaki ilişki Tablo 26'da sunulmaktadır.

Tablo 26. Akciğer kanserli olguların göğüs radyografisinde asbest temas bulgusunun varlığı ve histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Asbest temas bulgusu	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam
Yok	264 (93.6)	430 (94.7)	181 (93.3)	35 (97.2)	8 (100)	918 (94.3)
Var	18 (6.4)	24 (5.3)	13 (6.7)	1 (2.8)	0 (0)	56 (5.7)
Toplam	282	454	194	36	8	974 (100)

*Analiz dışı tutuldu

Olguların göğüs radyografisinde asbest temas bulgusunun varlığı ile histopatolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($\chi^2= 1.787$; $p=0.775$).

Lezyon yerleşim yeri ile asbest teması arasındaki ilişki incelendi. Lezyon, anamnezde asbest teması alınan bireylerin %31'inde üst, %53.2'sinde orta ve %15.8'inde alt zonda yerleşim göstermekteydi ($\chi^2 =1.154$; $p=0.562$). Asbest temaslıların %93.4'ünde lezyon bir zonda olup, birden çok zonda yerleşim gösteren grupla aralarında anlamlı farklılık bulunamadı ($\chi^2 =0.749$; $p=0.387$). Lezyon asbest teması olan olguların %32'sinde periferik, %66.4'ünde santral, geriye kalanlarda ise hem periferik hem de santral yerleşimliydi ($\chi^2=2.437$; $p=0.487$).

Daha özgün bir değerlendirme yapabilmek için, lezyon yerleşim yeri ile asbest teması arasındaki ilişki göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptanan bireylerde ayrıca incelendi. Sonuçlar Tablo 27'de sunulmaktadır.

Tablo 27. Lezyon yerleşim özelliklerine göre göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu varlığı

Lezyon yerleşim özelliği	Asbest temas bulgusu, n (%)		Toplam	Test değeri
	var	yok		
Yerleşim zonu				
Üst zon	14(28.0)	266 (32.1)	280 (31.9)	$\chi^2=14.940$; p=0.001
Orta zon	18 (36.0)	435 (52.5)	453 (51.6)	
Alt zon	18 (36.0)	127 (15.3)	145 (16.5)	
Yerleşilen zon sayısı				
Bir zon	50 (90.9)	828 (94.2)	878 (94.0)	$\chi^2=0.993$; $p=0.319$
Birden fazla zon	5 (9.1)	51 (5.8)	56 (6.0)	
Yerleşim yeri				
Perifer	31 (56.4)	280 (29.9)	311 (31.4)	$\chi^2=16.927$; p=0.000
Santral	24 (43.6)	657 (70.1)	681 (68.6)	

*Analiz dışı tutuldu

Göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu olan bireylerde lezyonların alt zon ve periferik bölgeyi seçmeleri asbest temas bulgusu olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Akciğer kanserli olgular TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Evrelendirilmeleri yapılan olguların primer tümör, bölgesel lenf nodu, uzak metastaz ve histopatolojik tiplere göre dağılımı Tablo 28-30'da sunulmaktadır.

Tablo 28. Evrelendirilmeleri yapılan olgularda primer tümör ve histopatolojik alt tiplere göre dağılım

Primer tümör (T)	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam
1	2 (1.3)	3 (0.7)	4 (2.1)	2 (6.1)	1	12 (1.3)
2	66 (24.0)	103 (24.1)	27 (14.4)	6 (18.2)	2	204 (21.9)
3	48 (17.5)	154 (36.1)	48 (25.5)	10 (30.3)	1	261 (28.1)
4	159 (57.8)	167 (39.1)	109 (58.0)	15 (45.5)	3	453 (48.7)
Toplam	275	427	188	33	7	930

*Analiz dışı tutuldu

Primer tümör değerlendirmesinde olguların %48.7'sinde T4 hastalık saptandı. SHK olgularında diğer olgulara göre daha az oranda T4 hastalık, KHK olgularında ise diğer olgulara göre daha fazla oranda T4 hastalık bulunmaktaydı ($\chi^2=53.220$; $p=0.000$).

Tablo 29. Evrelendirilmeleri yapılan olgularda bölgesel lenf nodu ve histopatolojik alt tiplere göre dağılım

Bölgesel lenf nodu (N)	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam
0	43 (15.8)	158 (37.1)	70 (37.4)	14 (42.4)	0	285 (30.8)
1	14 (5.1)	24 (5.6)	15 (8.0)	3 (9.1)	0	56 (6.1)
2	115 (42.3)	173 (40.6)	57 (30.5)	9 (27.3)	5	359 (38.8)
3	100 (36.8)	71 (16.7)	45 (24.1)	7 (21.2)	2	225 (24.3)
Toplam	272	426	187	33	7	925

*Analiz dışı tutuldu

Bölgesel lenf nodu değerlendirmesinde olguların %38.8'inde N2, %24.3'ünde N3 hastalık saptandı. KHK olgularında N3 hastalık oranı diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla bulunmaktaydı ($\chi^2=64.802$; $p=0.000$).

Tablo 30. Evrelendirilmeleri yapılan olgularda uzak metastaz varlığının histopatolojik alt tiplere göre dağılım

Uzak metastaz (M)	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam
Yok	125 (45.1)	286 (66.7)	91 (47.9)	18 (54.5)	5	525 (56.1)
Var	152 (54.9)	143 (33.7)	99 (52.1)	15 (45.5)	2	411 (43.9)
Toplam	277	429	190	33	7	936

*Analiz dışı tutuldu

Olguların %43.9'unda uzak metastaz vardı. Uzak metastaz SHK'da diğerlerine göre anlamlı derecede az bulundu ($\chi^2=38.191$; $p=0.000$).

TNM evreleme sistemine göre akciğer kanserli olguların 1015 (%95.0)'inin evrelendirilmesi yapıldı. Olguların 53 (%5)'ünde evreleme yapılamadı. Evrelendirilmesi yapılan olguların evrelere göre dağılımı Tablo 31'de sunulmaktadır.

Tablo 31. Akciğer kanserli olguların evrelere göre dağılımı

Evre	Sayı	Yüzde	Yüzde*
Evre I	58	5.4	5.7
Evre II	86	8.1	8.5
Evre III A	117	11.0	11.5
Evre III B	310	29.0	30.5
Evre IV	444	41.6	43.7
Evrelendirilemeyen	53	5.0	-
Toplam	1068	100.0	100.0

*Evrelendirilmesi yapılan olgular içindeki yüzde

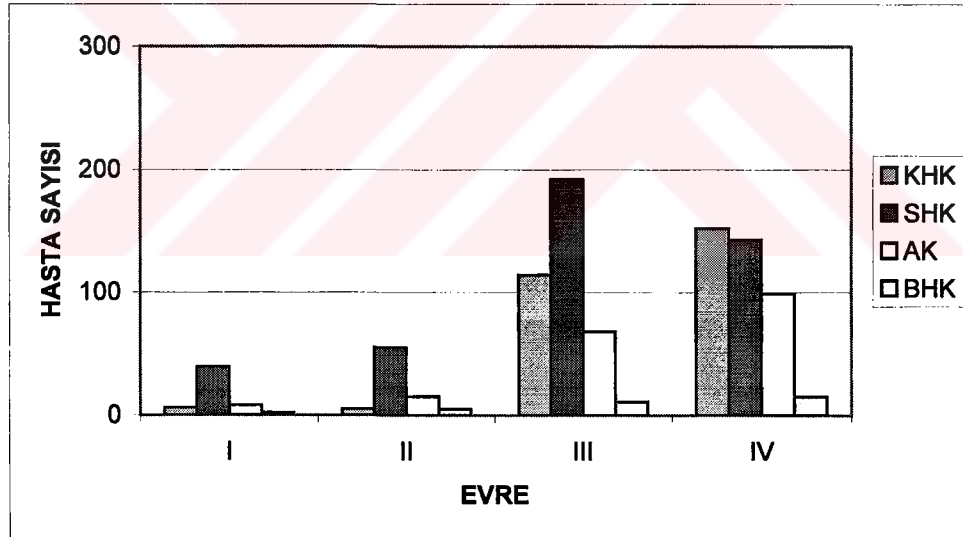
Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tiplere ve evrelerine göre dağılımı Tablo 32’de sunulmaktadır.

Tablo 32. Akciğer kanserli olguların evrelerinin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Evre	KHK n (%)	SHK n (%)	AK n (%)	BHK n (%)	MK* n (%)	Toplam
Evre I	6 (2.2)	39 (9.1)	8 (4.2)	2 (6.1)	0	55 (5.9)
Evre II	5 (1.8)	55 (12.8)	15 (7.9)	5 (15.2)	0	80 (8.6)
Evre III	114 (41.2)	192 (44.8)	68 (35.8)	11 (33.3)	5	385 (41.4)
Evre IV	152 (54.9)	143 (33.3)	99 (52.1)	15 (45.5)	2	409 (44.0)
Toplam	277	429	190	33	7	929

*Analiz dışı tutuldu

Evre IV hastalık en fazla KHK’lu olgularda, en az SHK’lu olgularda görülmekteydi ($\chi^2=64.805$; $p=0.000$).



Şekil 4. Akciğer kanserli olguların evrelere ve histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Evre I ve II'de yer alan olgular erken evrede tanı almış olarak kabul edildi. Olguların ilk semptomlarının başlamasından doktora başvurduğu ana kadar geçen süre ortalama 90 (0-450 gün) gün olarak belirlendi. Bu süre erken evre olgularda ortalama 109.9±8.5 gün, geç evre olgularda ise ortalama 87.3±2.8 gün olarak bulundu. Erken evre olguların başvuru süresi geç evre olgulara göre anlamlı derecede daha uzundu ($t=2.52$, $p=0.012$).

Akciğer kanserli olguların çeşitli demografik özellikleri, risk faktörleri, tümörün özellikleri, semptomları, fizik muayene bulguları, göğüs radyografisi bulguları açısından erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre dağılımı Tablo 33-38'de sunulmaktadır.

Tablo 33. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Erken evre olgular	Geç evre olgular	Test değeri
Yaş (yıl), X±SD	61.2 ± 9.35	60.29 ± 9.65	$t = 1.043$; $p=0.297$
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	137 (14.7)	792 (83.3)	$\chi^2 = 2.823$; $p=0.093$
Kadın	7 (8.1)	791 (91.9)	
Öğrenim düzeyi, n (%)			
Okulsuz	21 (14.8)	121 (85.2)	$\chi^2 = 5.610$; $p=0.230$
İlkokul	96 (14.1)	583 (85.9)	
Ortaokul-lise	17 (11.3)	133 (88.7)	
Yüksekokul	10 (25.0)	30 (73.8)	
Yerleşim yeri, n (%)			
Kır	45 (16.0)	236 (84.0)	$\chi^2 = 0.969$; $p=0.325$
Kent	98 (13.6)	623 (86.4)	

Demografik özelliklerin univariate analizi sonucunda erkek olguların daha erken evrede tanı aldığı görüldü, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.093$).

Tablo 34. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre risk faktörlerinin dağılımı

Özellikler	Erken evre olgular	Geç evre olgular	Test değeri
Sigara, n (%)			
Var	135 (14.6)	790 (85.4)	$\chi^2 = 0.948; p=0.330$
Yok	9 (10.7)	75 (89.3)	
Sigara (Paket-yıl), X \pm SD	50.61 \pm 30.89	47.65 \pm 32.89	t = 1.009; p=0.313
Asbest teması, n (%)			
Var	84 (15.2)	468 (84.8)	$\chi^2 = 1.055; p=0.304$
Yok	60 (13.0)	403 (87.0)	
Asbest temas süresi (yıl)	19.46 \pm 22.69	17.73 \pm 22.09	t = 0.867; p=0.386
Meslek riski, n (%)			
Var	24 (17.8)	111 (82.2)	$\chi^2 = 1.616; p=0.204$
Yok	116 (13.7)	733 (86.3)	
Aile öyküsü, n (%)			
Var	17 (13.7)	107 (86.3)	$\chi^2 = 0.031; p=0.86$
Yok	127 (14.3)	761 (85.7)	

Univariate analiz sonucunda, erken ve geç evre olgular arasında etyolojide rol oynayan risk faktörleri bakımından fark bulunamadı.

Tablo 35. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre tümörün özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Erken evre olgular	Geç evre olgular	Tets değeri
Histopatolojik alt tip, n (%)			
SHK	94 (21.9)	335 (78.1)	$\chi^2 = 47.246$; p=0.000
AK	23 (12.1)	167 (87.9)	
BHK	7 (21.2)	26 (78.8)	
KHK	11 (4.0)	266 (96.0)	
Yerleşim zonu, n (%)			
Üst zon	37 (13.8)	231 (86.2)	$\chi^2 = 3.975$; p=0.137
Orta zon	63 (14.8)	364 (85.2)	
Alt zon	29 (21.0)	109 (79.0)	
Yerleşilen zon sayısı, n (%)			
Bir zon	129 (15.5)	704 (84.5)	$\chi^2 = 4.258$; p=0.039
Birden fazla zon	3 (5.4)	53 (94.6)	
Yerleşim yeri, n (%)			
Periferik	61 (20.1)	242 (79.9)	$\chi^2 = 11.997$; p=0.001
Santral	75 (11.7)	568 (88.3)	

Univariate analiz sonucunda KHK olgularında erken evrede tanı alma oranı diğer histopatolojik alt tiplere göre anlamlı derecede daha azdı. Göğüs radyografisinde bir zonda yerleşen tümörlerin birden fazla zonda yerleşen tümörlere göre erken evrede tanı alma oranı daha fazlaydı. Yine periferik yerleşimli tümörlerin erken evrede tanı alma oranı santralde yerleşen tümörlere göre daha fazlaydı.

Tablo 36. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre semptomlarının dağılımı

Semptomlar	Erken evre olgular, n (%)	Geç evre olgular, n (%)	P değeri
Göğüs ağrısı	102 (70.8)	572 (65.7)	0.224
Öksürük	120 (83.3)	717 (82.3)	0.767
Balgam	106 (73.6)	549 (63.2)	0.016
Dispne	82 (56.9)	511 (58.7)	0.697
Hemoptizi	63 (43.8)	330 (37.9)	0.184
Ateş	40 (27.8)	250 (28.7)	0.820
Ses kısıklığı	16 (11.1)	171 (19.7)	0.014
Yutma güçlüğü	0 (0.0)	18 (2.1)	0.082
Kilo kaybı	68 (47.2)	487 (56.0)	0.051
İştahsızlık	70 (48.6)	474 (54.5)	0.191
Halsizlik	91 (63.2)	611 (70.2)	0.090
Terleme	58 (40.3)	382 (43.9)	0.422
Ağrı	17 (11.8)	123 (14.1)	0.452

Erken evreli olgularda balgam yakınması daha fazlaydı. Kilo kaybı, ses kısıklığı ise geç evreyi belirleyen semptomlardı.

Tablo 37. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre fizik muayene bulgularının dağılımı

Fizik muayene bulgusu	Erken evre olgular, n (%)	Geç evre olgular, n (%)	p değeri
Lokal	103 (71.5)	623 (71.6)	$\chi^2=0.00$; $p=0.984$
Toraks içi yayılım	34 (23.6)	268 (30.9)	$\chi^2=3.141$; $p=0.076$

Univariate analiz sonucunda toraks içi yayılıma ait fizik muayene bulgusu geç evre olgularda daha fazlaydı.

Tablo 38. Olguların erken ve geç evrede tanı alma durumlarına göre göğüs radyografisi bulgularının dağılımı

Radyoloji	Erken evre olgular, n (%)	Geç evre olgular, n (%)	P değeri
Hilus genişlemesi	29 (20.1)	274 (31.6)	0.006
Hiler dansi artışı	14 (9.7)	85 (9.8)	0.979
Mediasten genişlemesi	1 (0.7)	163 (18.8)	0.000
Atelektazi	25 (17.4)	135 (15.6)	0.582
Kısmi atelektazi	14 (9.7)	120 (13.7)	0.179
Total atelektazi	11 (7.6)	15 (1.7)	0.000
Pnömoni	20 (13.9)	119 (13.7)	0.954
Kavite	11 (7.6)	27 (3.1)	0.008
Kitle	71 (49.3)	396 (45.6)	0.412
Nodül	2 (1.4)	25 (2.9)	0.304
Sıvı	12 (8.3)	163 (18.8)	0.002

Göğüs radyografisi bulgularından hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi ve sıvı bulgusu geç evre olgularda daha fazla, total atelektazi ve kavite görünümü ise erken evre olgularda daha fazla görüldü. Olguların 22 (%2.5)'sinde multiple nodül ve 14 (%1.6)'ünde her iki akciğerde diffüz yayım bulgusu vardı ve beklendiği üzere bu olguların tümü geç evrede tanı alan olgulardı.

Karnofsky performans ortalaması erken evre olgularda 80.56 ± 9.88 , geç evre olgularda 76.57 ± 10.60 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=4.44$; $p=0.000$).

Olguların erken ve geç evrede tanı almalarına etkili olabilecek, univariate analiz sonucunda 0.10'un üzerinde anlamlılık gösteren değişkenler multivariate analize tabi tutuldu, görel risk ve %95 güven aralıkları belirlendi. Akciğer kanserli olguların lojistik regresyon modeli ile erken evrede tanı alma durumlarına etkili değişkenlerin görel risk ve %95 güven aralıkları Tablo 39'da sunulmaktadır.

Tablo 39. Lojistik regresyon modeli ile akciğer kanserli olguların erken evrede tanı alma durumlarına etkili değişkenlerin görel risk ve %95 güven aralıkları

Özellikler	Görel Risk (OR)	%95 GA	p
Balgam çıkarma			
Yok	1		0.030
Var	1.72	1.06-2.80	
Kilo kaybı			
Yok	1		0.030
Var	0.61	0.39-0.96	
Karnofsky			
70 ve altı	1		0.030
70'in üzeri	1.71	1.05-2.77	
Kavite			
Yok	1		0.047
Var	2.43	1.01-5.83	
Mediastan genişlemesi			
Yok	1		0.007
Var	0.06	0.009 - 0.464	
Total atelektazi			
Yok	1		0.006
Var	5.14	1.58-16.68	
Lezyonun yerleşim yeri			
Santral	1		0.005
Periferik	1.93	1.23-3.05	
Histopatolojik alt tip			
KHK	1	-	
SHK	5.41	2.39-12.26	0.000
AK	3.73	1.46-9.55	0.006
BHK	5.90	1.66-21.00	0.006

Multivariate analiz sonucunda başvuruda balgam yakınması olan olgular 1.72 kat, Karnofsky performans durumu 70 ve üstünde olan olgular 1.71 kat, göğüs radyografisinde kavite saptanan olgular 2.43 kat, total atelektazi saptanan olgular 5.14 kat, periferik yerleşimli lezyonu olan olgular 1.93 kat, SHK, AK, BHK KHK'a göre sırasıyla 5.41, 3.73, 5.90 kat daha erken evrede tanı almaktaydı. İlk başvuruda kilo kaybı yakınması ve göğüs radyografisinde mediasten genişlemesi olması erken evrede tanı almaya negatif etkili değişkenlerdi.



V. TARTIŞMA

Yirminci yüzyılda akciğer kanserinin insidans ve mortalitesi, bir çok ülkede dramatik olarak artmıştır. Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanser ölümlerinin başında gelmektedir (2). Tedavideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları KHDK'da yaklaşık %15, KHK'da ise yaklaşık %5 civarındadır (8).

Akciğer kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde, yaş riskin majör belirleyicisidir. Karşılaştırmalar genellikle yaş standardize insidans oranları hesaplanarak yapılmaktadır. Yaşla birlikte insidans artmakta, 6 ve 7. dekatlarda en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Bu popülasyona göre genç erişkinlerde nispeten daha nadir görülen bir hastalıktır; 50 yaş altı hastaların oranı yaklaşık %10 civarındadır (1, 21, 65).

Ülkemizde Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada, hastaların yaş ortalamaları 58.4 yıl olarak bulunmuştur (29). Yine ülkemizde yapılan, 1834 olguluk bir diğer retrospektif çalışmada yaş ortalaması 55.1 yıl olarak bildirilmiştir (66). Yurtdışında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada yaş ortalaması 61.2 yıl olarak bulunmuştur (67). Gelişmiş bir Avrupa ülkesi olan İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada ise hastaların yaş ortalamaları 69.8 yıl olarak bulunmuştur (68).

Literatür bilgisiyle uyumlu olarak çalışmamızda olguların önemli bir kısmı 6 ve 7. dekatta yer almaktaydı (sırasıyla %29.4 ve %37.6) ve genç erişkinlerin oranı %10 civarındaydı.

Akciğer kanserinin insidansı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde sigara kullanma alışkanlığındaki artışa bağlı olarak, erkeklerde insidansın 1980-1990'lı yıllara kadar artıp, bu yıllardan sonra azalmaya başladığı, kadınlarda ise daha düşük olan insidans oranlarında 1980-1990'lı yıllardan sonra artış olduğu, insidans oranlarının birbirine yaklaştığı görülmektedir (8, 18, 69). Tüm dünyada 1985 ile 1990 yılları arasında erkek olgularda %15'lik bir artışa karşın kadın olgu oranında %23'lük bir artış görülmüştür (70). Gelişmiş ülkelerin aksine gelişmekte olan ülkelerde 1980'li yıllarda bildirilen düşük insidans oranlarının, bu yıllardan sonra her iki cinste de artan sigara tüketimine bağlı olarak artması beklenmektedir (8, 28, 69). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada da yıllar içinde kadın:erkek oranında kadınlar aleyhinde bir artış olduğu belirtilmiştir (66). Kadın olgu oranındaki bu artış kadın olgular üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuş, erkek olgulardan farklılık gösteren yönleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Kadın olgu oranındaki bu artış gelişmiş ülkelerde, 1950'li yıllardan sonra, sigaranın zararlı etkilerine erkeklerden daha duyarlı olduğu belirtilen kadınlar arasında artan sigara kullanımına bağlanmıştır (9, 71). Akciğer kanseri gelişme riski, 40 paket yılı sigara öyküsü olan kadınlarda, sigara içmeyen kadınlara göre 28 kat daha fazlayken, erkeklerde ise yalnızca 10 kat daha fazla bulunmuştur (72).

Ancak bazı çalışmalarda hiç sigara içmeyen genç kadınlarda saptanan yüksek oranlar, kadınların akciğer kanseri gelişimi için daha yatkın olduğunu düşündürmüştü, kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde sigara ile etkileşen veya sigaradan bağımsız olarak riski artıran bazı genetik, biyolojik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili olası faktörlerin etyolojideki yerine dikkat çekilmesini sağlamıştır (71). Fötal akciğerin diferansiyasyon ve maturasyonunu indükleyen östrojenin reseptörlerinin akciğer kanser hücrelerinde tespit edilmesi, akciğer kanserinin etyolojisinde steroid hormonlarının, özellikle de östrojenin rolü olduğunu düşündürmüştür (73). Kadınlarda bazı genetik biomarkırlar ve özellikle iki detoksifikasyon enziminin (sitokrom p 450 1A1 ve glutatyon-S transferaz M1) mutasyonunun erkeklerden daha sık olduğu ve bu mutasyonların akciğer kanserinin gelişimi için yaş ve sigaradan bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (73). Hücre proliferasyonu ve akciğer kanserinde rol oynayan gastrin-releasing peptid reseptörünün sigara içmeyen kadınların solunum yollarında erkeklere göre daha fazla salındığı gösterilmiştir (74).

Pasif sigara içimi her iki cins için de geçerli olmakla birlikte, daha çok kadınları etkileyen bir risk faktörüdür. Eşi sigara içen kadınlarda kocasının içtiği sigara yoğunluğu ve süresine bağlı olarak akciğer kanseri riski artmaktadır (32). Avrupa'da 1990 yılında akciğer kanserine bağlı 1146 kişinin ölümü (839 kadın, 307 erkek) eşlerinin içtiği sigaraya bağlanmıştır (75).

Son zamanlarda özellikle kadınları içeren kuaförler arasında akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (76). Yine ailede kanser öyküsü de kadınlarda akciğer kanserinin artan riski ile ilişkili bulunmuştur (77).

Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada, erkek hasta oranı %90.4, kadın hasta oranı %9.6 olarak bulunmuştur (29). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada erkek olgu oranı %84, kadın olgu oranı %16 olarak bildirilmiştir (66). Gelişmiş bir Avrupa ülkesi olan İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada ise erkek hasta oranı %60, kadın hasta oranı %40 olarak bulunmuştur (68). Genç hastaların özelliklerini irdeleyen bir çalışmada 50 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalar arasında cins bakımından fark olmadığı belirtilmiştir (65). Başka bir çalışmada ise 50 yaş üstü

hastalara göre 50 yaş altı hastalar arasında kadın hasta oranının erkeklere göre anlamlı derecede fazla olduğu, bunun daha önceden belirtildiği üzere kadınların etyolojide rol oynayan karsinojenlere daha duyarlı olmasının yanı sıra, bu hastaların hem baba hem de annelerinin ailelerinde kanser öyküsünün yaşlı gruba göre daha fazla görülmesinin bir sonucu olabileceği vurgulanmıştır (21).

Çalışmamızda olguların %91.5'i erkek, %8.5'i kadın idi. Son dekatlarda özellikle gelişmiş ülkelerde göze çarpan ve sigaraya atfedilen, kadın ile erkeklerin insidans oranları arasındaki farkın daralması, çalışmamızda gözlenmedi. Akciğer kanserinin latent periyodu göz önüne alındığında, bunun 30 yıl öncesinde toplumumuzda, özellikle Orta Anadolu'da kadınlar arasında sigara kullanımının yaygın olmamasına bağlı olduğu söylenebilir. Yaş ortalamaları erkeklerde 60.3, kadınlarda 61.52 yıl idi ve cinsler arasında yaş ortalamaları bakımından fark bulunamadı. Bazı çalışmalarda belirtilenin aksine ne genç erişkin yaş grubunda ne de diğer yaş gruplarında, kadın ve erkek olguların yaş gruplarına dağılım yüzdeleri arasında fark bulunamadı.

Akciğer kanseri gelişiminde her iki cinsten de en önemli etyolojik faktör kuşkusuz sigaradır. Günlük içilen sigara sayısı ve içme süresi akciğer kanseri gelişme riskini etkilemektedir. Çoğu gelişmiş ülkelerde özellikle erkeklerde sigara kontrol programları sonucunda akciğer kanser insidansı azalma eğilimindedir. Ancak DSÖ'nün belirlemelerine göre gelir düzeyi düşük olan ülkelerde, akciğer kanserini de içine alan, sigarayla ilişkili hastalıkların insidansında gelecek 30 yıl içinde ciddi bir artış beklenmektedir (78).

Akciğer kanseri riski asbest, krom, arsenik, kadmiyum, nikel gibi mesleki etkenlerle de artmakta ve bu etkenler sigarayla sinerjistik etki göstermektedir (11, 33). Bu etkenler içinden asbest lifleri, aynı zamanda önemli bir plevral malignite olan mezotelyomanın da en önemli etyolojik faktörüdür. Bölgemizde mesleki temasın dışında, çevresel asbest temasının mezotelyoma gelişme riskini artırdığı saha bazlı çalışmalarla gösterilmiştir (79).

Akciğer kanserinin etyolojisinin multifaktöryel olması ve çevresel etkenler ile genetik konak faktörlerinin etkileşimi, bu tümörlerin gelişiminde herediter faktörlerin rolünün diğer neoplastik hastalıklara göre daha az anlaşılmasına neden olmuştur. Özellikle genç olgularda ve kadın olgularda aile öyküsünün diğer olgulara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (21, 77).

Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada olguların %90'ının sigara içicisi olduğu ve sigara içen olguların %90'ından daha fazlasının erkek olgular olduğu belirtilmiştir (29). İsveç'ten bildirilen

çalışmada erkek olguların %92'sinin, kadın olguların %79'unun sigara içicisi olduğu, erkek olguların kadınlara göre daha ağır içici oldukları belirtilmiştir (68).

Fransa'nın güney kesiminden bildirilen, kadın ve erkeklerde akciğer kanserinin mesleki riskini analiz eden bir çalışmada, toprağında tremolit içeren tarla tozuna ve inorganik ürünlere maruz kalan kadın ve erkeklerde, ayrıca ev temizleme ürünlerine maruz kalan ve motorlu taşıt sürücüsü olan erkeklerde kontrol grubuna göre riskin arttığı belirtilmiştir (80).

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada akciğer kanserinde ailesel kanser eğiliminin olduğu, olguların cinsiyeti ile pozitif aile öyküsü arasında ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (81).

Çalışmamızda olguların %91.6'sı sigara içicisiydi. Erkek olgularda sigara içme oranı %97.5, kadınlarda ise %26.1 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde sigara paket yılı da erkek olgularda anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgular ülkemiz verileriyle uyumlu, ancak kadın olgular için gelişmiş Avrupa ülkelerinin verileriyle uyumlu değildi. Ülkemizde sigara alışkanlığındaki değişiklik dikkate alındığında, kadınlarımızda artmaya başladığı tahmin edilen insidans oranlarının önümüzdeki ilk iki dekatta yüksek oranlarda karşımıza çıkabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda cinsler arasında sigara dışındaki diğer etyolojik faktörler bakımından fark olup olmadığı analiz edildi. Olgularımızın çoğunda çevresel asbest teması vardı ve kırsal alanda kadın ve erkek için yaşam koşulları eşit olmasının bir sonucu olarak, asbest teması ve temas süresi bakımından cinsler arasında fark bulunamadı. Toz, duman, kimyasal madde maruziyetini içeren mesleki risk faktörü olguların %14.9'unda saptandı ve bu olguları tamamı erkekti. Kadın olguların 4'ü hariç hepsi ev hanımıydı.

Son iki dekatta özellikle gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinin histopatolojik alt tiplerinin oransal dağılımında değişiklikler olmuştur. Daha önceleri SHK erkeklerde en sık görülen histopatolojik alt tip iken, günümüzde sıklığı nispeten azalmış ve yerini AK'a bırakmıştır (28). Benzer değişikliğin KHK için de geçerli olduğunu söylemek mümkündür. SHK ve KHK insidansındaki bu değişiklik, 1950'li yıllardan sonra sigara kullanımının azalması ve düşük katran filtreli sigaraların kullanımının artmasına bağlanmaktadır (28).

Yine gelişmiş ülkelerde AK insidansında ise artış göze çarpmaktadır. Tanısal çabalarındaki iyileşme ve sınıflandırmadaki değişiklik AK insidansındaki bu artışın bir nedeni olabilir ancak, asıl sorumlu olabilecek etken kullanılan sigaradaki değişikliklerdir. Sigaradaki değişikliklerle ilgili hipotezlerden birincisi; 1950'li yılların ortasından sonra kullanılmaya başlanan, küçük partikülleri elimine etmede yetersiz kaldığı bilinen filtreli

sigaraların buna neden olduğudur. Bunun yanında filtre kullanımı kişilerin nikotin ihtiyacını karşılayabilmek için daha fazla dumanın uzun süre içinde tutmasına da neden olmaktadır. İkincisi; yüksek düzeyde nitrat bileşikleri içeren düşük katran filtreli sigaraların AK riskini artırabileceğidir. N-nitrozaminin özellikle NNK'nın hayvan deneylerinde AK oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (8, 28).

Gelişmiş ülkelerde izlenen bu değişiklikler daha çok erkeklerde görülmüştür, çünkü kadınların sigaraya başladığı 1950'li yıllarda filtreli sigaralar kullanıma girmiştir.

Ancak sigaradaki bu değişiklikler Avrupa ülkelerinde Amerika ve Kanada'ya göre bir-iki dekat daha geç olmuştur. Bu yüzden son zamanlarda Amerika ve Kanada'dan her iki cins için de bildirilen yüksek AK oranları, Avrupa ülkelerinde erkek olgular için SHK oranlarına yaklaşmış ancak, daha fazla olamamıştır (68, 82).

Gelişmiş ülkelerde erkek olgularda görülen, birbirine yakın olan SHK ve AK oranlarına karşın, dünya genelinde birçok çalışmada kadınlarda en fazla görülen histopatolojik alt tipin AK olduğu belirtilmektedir (68, 71, 83).

Ülkemizde olguların genelinde en sık görülen histopatolojik alt tip SHK iken, kadın ve erkeklerdeki oranlara bakıldığında, erkeklerde en sık görülen histopatolojik alt tip SHK, kadınlarda ise AK'dur (29, 66).

Çalışmamızda olguların %46.8'inde histopatolojik alt tip SHK'du. Erkek olgularda en sık SHK, kadınlarda ise AK görülmekteydi. Bu bulgular ülkemiz verileriyle uyumludur. Ancak gelişmiş ülkelerin verilerinden, özellikle erkek olgular bakımından, beklenildiği üzere farklıdır.

Akciğer kanseri yaşlı grubun hastalığıdır. Her ne kadar histopatolojik alt tiplerin yaş ortalamaları birbirine yakın olsa da, genç olguları değerlendiren çalışmalarda, genç olgularda en sık AK ve KHK'un görüldüğü, bunun da genetik duyarlılıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (21, 84). Erkeklerde yaşla birlikte AK/SHK oranı azalmakta ve SHK yaşlı erkeklerde en sık görülen histopatolojik alt tip olmaktadır. Kadınlarda ise yaşla birlikte SHK sıklığında hafif bir artış olmakla birlikte, bir çok çalışmada, tüm yaş gruplarında en sık görülen histopatolojik alt tip AK'dur (85).

Çalışmamızda olguların histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları kıyaslandığında, kadın olgularda histopatolojik alt tipler arasında yaş ortalamaları bakımından fark bulunmazken, olguların genelinde ve erkek olgularda AK ve KHK'un diğer histopatolojik alt tiplere göre daha erken yaşta ortaya çıktığı bulundu. Bunun nedeninin; AK ve KHK olgularımızda, daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi,

ailelerinde kanser öyküsünün diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla saptanmasından dolayı genetik yatkınlığa bağlı olduğu söylenebilir.

Akciğer kanseri gelişme riskini artırdığı bilinen faktörlerin histopatolojik alt tiplerle olan ilişkisi farklılık göstermektedir. Her iki cinste de akciğer kanserinin tüm histopatolojik alt tiplerinin sigarayla ilişkili olduğu, bu ilişkinin KHK ve SHK'da AK ve BHK'a göre daha fazla olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (27, 84, 86). Kırk yılı aşkın bir süre sigara öyküsü olan kişilerde AK riski 3.80, KHK riski 38.6 olarak bulunmuştur (27).

AK'un sigarayla ilişkisinin nispeten zayıf olması ve her iki cinste de sigara içmeyenlerde en sık AK'un görülmesi, etyolojisinde sigara dışında başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (27, 85, 87). Bu faktörler coğrafya ve sosyoekonomik duruma göre değişmekle birlikte genetik, mesleksi ve pasif sigara içimi gibi diğer çevresel faktörleri içermektedir.

Genç olguları içeren çalışmalarda en sık görülen histopatolojik alt tiplerin AK ve KHK olduğu, bu olgularda ailesel kanser öyküsünün daha fazla olduğu ve ailesel kanser öyküsü olmayan grupta kanser gelişme riski 15 kat iken ailesel kanser öyküsü olanlarda bu riskin 30 kata çıktığı belirtilmiştir (21, 88).

Asbest de dahil olmak üzere bazı mesleksi risk faktörlerinin özellikle AK riskini artırdığı, yine radon gibi bazı faktörlerin de KHK riskini artırdığı bildirilmiştir (85).

Çalışmamızda; sigara, asbest, mesleksi risk ve ailesel kanser öyküsünden oluşan önde gelen risk faktörleriyle histopatolojik alt tip arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Olguların histopatolojik alt tipleri arasında mesleksi risk faktörü ve asbest teması bakımından fark bulunamazken, AK'lu olgularda sigara kullanma oranı daha düşük, hem AK hem de KHK'lu olgularda ailesel kanser öyküsü daha yüksek bulundu. AK'un sigarayla olan ilişkisi ile AK ve KHK'un ailesel kanser öyküsüyle olan ilişkisi literatür bilgileriyle uyumluydu. Mesleksi risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirilmediği için buradan yola çıkılarak net bir sonuç bildirmek doğru olmayabilir.

Asbest teması; bulunduğumuz bölgenin coğrafi yapısı itibariyle özellikle çevresel asbest teması, sigarayla olan etkileşimi de göz önüne alınarak ayrıca değerlendirildi.

Bilindiği üzere plevral sıvı, plevral plak, diffüz plevral fibrozis, asbestozis ve malign mezotelyoma gibi bir çok plöropulmoner hastalığa neden olan asbest lifleri, akciğer kanserinin etyolojisinde de rol oynayan önemli çevresel etmenlerdendir (89). Dünya genelinde 50 yıl öncesinde yalıtım ve gemi yapımında yaygın olarak kullanılan asbest, ülkemizde kırsal kesimde yaşayan insanlar tarafından, yıllar boyunca, evlerin duvarları için

sıva veya badana, zemin ve çatı için döşeme maddesi ve hatta bebek pudrası olarak kullanılmıştır.

Asbest teması olan kişilerde sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri riski artmakta, sigara ile bir arada olduğunda ise risk potansiyalize olabilmektedir (33, 90, 91). Asbest teması olmayan sigara içiciler ile teması olan sigara içiciler karşılaştırıldığında, temas olan grupta mortalite oranlarında önemli artışlar olduğu görülmüştür (33, 91).

Asbest liflerinin doğrudan etki ederek mi akciğer kanseri gelişimini artırdığı, yoksa asbest liflerine karşı gelişen fibrotik cevabın mı akciğer kanser gelişimini artırdığı konusunda literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır (92). Bazı çalışmalar akciğer kanserinin asbestozisin radyolojik kanıtı olmadan da gelişebileceğini göstermiştir (90, 93). Bazı çalışmalarda ise akciğer kanserinin gelişmesi için asbestozisin radyolojik kanıtının gerektiği belirtilmiştir (94, 95). Şayet fibrozis gerekiyorsa nasıl tanımlanması gerektiği de bir başka tartışma konusudur. Fibrozisin gösterilmesinde mikroskopik bulgular, göğüs radyografisinden şüphesiz daha güvenilirdir. Hatta yüksek rezolüsyonlu tomografi de fibrozisi göstermede yetersiz kalabilir, bu yöntemle tespit edilen fibrozis başka nedenlerle de gelişmiş olabilir (92).

Asbest teması ve histopatolojik alt tip arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda asbest teması olan kişilerde AK'un daha fazla olduğu, asbest liflerinin akciğerdeki yoğunluğu ve AK sıklığı arasında anlamlı doz-etki ilişkisi ve hatta temas süresi ile AK insidansı arasında anlamlı ilişki olduğu, bazı çalışmalarda ise asbestle ilişkili kanserin sigarayla ilişkili kanserden histopatolojik alt tip bakımından farklılık göstermediği belirtilmiştir (96-100).

Çalışmamızda akciğer kanseri etyolojisinde rol oynayan iki önemli etken; asbest ve sigara ayrı ayrı ve birlikte ele alınarak değerlendirildiğinde SHK ve KHK asbest temasından bağımsız olarak sigara içen gruplarda daha yüksek, AK ise asbest teması olan ve sigara içmeyen grupta daha yüksek bulundu (sırasıyla; OR 2.06, %95 CI 1.14-3.71, OR 4.12, %95 CI 2.33-7.28 ve OR 0.15 %95 CI 0.09-0.24). Çok değişkenli modelde de SHK ve KHK sigara içenlerde, AK ise sigara içmeyenlerde daha fazla görüldü, asbest teması ile AK arasında ilişki bulunamadı (OR 2.06, %95 CI 1.14-3.71, OR 4.13, %95 CI 2.34-7.29, OR 0.15, %95 CI 0.09-0.24) . SHK ve KHK ile sigara arasındaki pozitif ilişki, AK ile sigara arasındaki negatif ilişki literatür bilgileriyle uyumludur. AK'un asbest temasıyla olan ilişkisi çok değişkenli analizde gösterilememesi de daha önce bildirilen bir çok çalışmayla uyumludur. Sigara içmeyen ve asbest teması olan olgularda kadın olgu oranı daha fazlaydı. Bu nedenle ki-kare testinde asbest teması ile ilişkisi gösterilen AK sıklığının

kadın olguların bir yansıması olabileceği, bunun da çok değişkenli analizle ortadan kalktığı düşünülmüştür.

Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle tanı anında semptomatiktir (12). En sık görülen semptomlar sırasıyla; öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş ve halsizliktir (12, 44, 46).

Öksürük santral yerleşimli tümörlerde periferik yerleşimli tümörlere göre daha fazla görülmektedir. Büyük hava yollarının obstrüksiyon, bası, tümör ile infiltrasyon veya enfeksiyonu sonucu oluşabilir. Bir çok çalışmada en sık görülen semptom olarak, %8-75 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (44, 46).

Göğüs ağrısı başvuru anında olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Santral yerleşimli tümörlerde belirsiz, devamlı, lokalizasyonu kötü iken, periferik yerleşimli tümörlerde plöretik vasıftadır ve lokalizasyonu daha iyidir (12).

Balgam akciğer kanserli olgularda çoğunlukla öksürük ve nefes darlığına eşlik eden bir semptomdur. Ağır sigara içicisi olan kronik bronşitli olgularda akciğer kanseri geliştiğinde balgam miktar ve pirulansı da değişmekte, bazen kanlı balgam şeklinde de olabilmektedir. Yine santral lezyon distalinde gelişen postobstrüktif pnömonili olgularda da kötü kokulu balgam olabilmektedir.

Dispne olguların %55-60'ında görülmektedir (46). Çoğunlukla büyük hava yolu obstrüksiyonu, plevral sıvı, hemidiafragma paralizisine sekonder gelişmektedir.

Hemoptizi olguların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Genellikle balgamla karışık az miktarda olmakta, ancak bronşial venlerin rüptürü sonucu fazla miktarlarda da olabilmektedir.

VCSS olguların yaklaşık %4'ünde görülmektedir. Olguların %40'ı KHK etkendir, bunu SHK izlemektedir.

Ses kısıklığının sıklığı yaklaşık %5 civarındadır ve sol rekurren laringeal sinirin anatomik yerleşimi dolayısıyla sol hemitorakstaki tümörlerde daha sık görülmektedir.

Çomak parmak başvuru anında olguların %20'sinde görülen bir semptomdur. En sık SHK ve AK'da görülmektedir (12).

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada öksürük (%64), göğüs ağrısı (%41), nefes darlığı (%40), balgam (%38) en sık görülen semptomlardı (101).

Çalışmamızda en sık görülen semptomlar öksürük (%82.4), halsizlik (68.7), göğüs ağrısı (%65.4), balgam (%64.4), dispne (%58.6)'ydi. Görülme sıklığı biraz daha fazla olmakla birlikte bu bulgular literatür bilgileriyle uyumludur.

Erkek ve kadın olgular kliniğe başvurdukları andaki semptomları bakımından karşılaştırıldığında balgam, hemoptizi ve çomak parmak yakınmaları erkek olgularda kadın olgulara göre daha fazla görülmekteydi. Bu durum, kadın olgulara göre sigara içme oranı ve sigara paket yılı daha fazla olan erkek olgularda, sigarayla yakın ilişkili olduğu bilinen SHK oranının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı gelişen semptom ve bulgular SHK ve KHK'da AK ve BHK'a göre daha fazla görülmektedir. Bölgesel yayılımına bağlı gelişen semptom ve bulgular KHK'da en fazla ve AK'da en az görülmektedir. Uzak yayılımına bağlı gelişen semptom ve bulgular KHK'da en fazla, SHK'da en az görülmektedir. Paraneoplastik sendromlara bağlı gelişen semptomlar tüm histopatolojik alt tiplerde hemen hemen aynı oranda görülmektedir (45)

Çalışmamızda tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı gelişen semptomların görülme oranı histopatolojik alt tipler arasında farklılık göstermekteydi. Dispne KHK olgularında daha fazlaydı. Balgam BHK olgularında diğerlerine göre daha az görülmekteydi. Hemoptizi ise SHK olgularında daha fazla, AK ve BHK olgularında daha az görülen bir semptomdu. Tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı gelişen semptomların santral yerleşimli olan SHK ve KHK'da daha fazla, periferik yerleşimli olan AK ve BHK'da daha az görülmesi literatür bilgileriyle uyumludur.

Çalışmamızda tümörün bölgesel yayılımına bağlı gelişen semptomlardan ses kısıklığı ve sendromlara bağlı gelişen semptomlar KHK olgularında daha fazlaydı. Bölgesel yayılım özelliği diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla olan KHK'da bu semptomların daha fazla görülmesi literatür bilgisiyle uyumludur.

Paramalign nedenlere bağlı gelişen semptomlardan ise çomak parmak literatür bilgisiyle uyumlu olarak SHK olgularında daha fazla, KHK olgularında daha az görülen bir semptomdu. Tümörün sistemik etkileri sonucu ortaya çıkan, metastaza bağlı olmayan ve hastalar tarafından iyi lokalize edilemeyen ağrı yakınması BHK olgularında daha fazla görülmekteydi.

Olgularımızın %71.3'ünde tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı gelişen fizik muayene bulguları, %29.7'sinde tümörün bölgesel yayılımına bağlı gelişen fizik muayene bulguları saptandı. Tümörün intrapulmoner büyümesine bağlı gelişen fizik muayene bulguları BHK olgularında diğerlerine göre daha az görülmekteydi. Tümörün bölgesel yayılımına bağlı gelişen fizik muayene bulguları KHK olgularında daha fazla görülmekteydi. Bölgesel yayılıma bağlı bulgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise plevra tutulumuna ait fizik muayene bulguları AK, VCSS'a ait fizik muayene bulguları KHK,

Horner Sendromu'na ait fizik muayene bulguları da BHK olgularında daha fazla görülmekteydi. Tümörün metastaz yapmasına bağlı gelişen fizik muayene bulguları SHK olgularında diğerlerine göre daha az, KHK olularında ise daha fazla görülmekteydi. Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumludur.

Karnofsky performans skoru tedavi şeklini ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli iki faktörden biridir (102). Cerrahi tedavi için Karnofsky performans skorunun 80 ve üstü, kemo-radyoterapi uygulaması için 70 ve üstü olması gerektiği kabul edilmektedir. Karnofsky performans durumu iyi olmayan olgularda kemoterapi ile aşırı toksisite gelişmesi ve yaşam süresinde kısalma kaçınılmazdır.

Çalışmamızda olguların ortalama Karnofsky performans skoru 77.04 ± 10.64 (40-100)'tü. Olguların Karnofsky performans skorlarına göre histopatolojik alt tipleri arasında farklılık bulunamadı. Karnofsky performans skoru ortalamalarına göre histopatolojik alt tipler arasında fark bulunamadı. Karnofsky performans skoru erkek olgularda (77.16 ± 10.27), kadın olgulardan (73.75 ± 10.42) yüksek bulundu. Kadın olgularda hasta gecikme süresinin erkek olgulara göre daha uzun olmasından dolayı, semptomlarla yakından ilişkili olan Karnofky performans skorunun daha düşük saptandığı söylenebilir. Olguların yalnızca başvurudaki Karnofsky performans skorlarına göre %12.5'inin kemoterapi için, %39.7'sinin cerrahi tedavi için uygun olmadığı saptandı.

Akciğer kanseri olguların çoğunda ilk olarak göğüs radyografisiyle tanımlanmaktadır. Göğüs radyografisinde akciğer kanserine işaret eden kitle, hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi, total atelektazi, masif sıvı, multiple nodül gibi direkt bulguların yanında, daha az oranda da olsa pnömoni, hiler dansite artışı, az veya orta miktarda sıvı, kavite, pnömotoraks, lokal amfizem gibi indirekt bulgular da saptanabilmektedir.

Akciğer kanserli olguların tanı anında yaklaşık %15'inde plevral sıvı saptanmaktadır (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %2.4'ünde göğüs radyografisinin normal olduğu, %4.5'inde plevral sıvı olduğu belirtilmiştir (101).

Çalışmamızda 3 (%0.3) olgunun göğüs radyografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Olguların %46.4'ünde saptanan kitle görünümü en sık saptanan radyolojik bulguydu. Radyolojik bulgulardan kitleyi hilus genişlemesi (%30.5), mediasten genişlemesi (%15.8), kısmi atelektazi (%13.4) ve pnömoni (%13.4) izlemekteydi. Literatür bilgisiyle uyumlu olarak olguların 178 (%16.8)'inde sıvı bulgusu mevcuttu. Sıvılı olguların 25 (%14.0)'inde ise masif sıvı saptandı.

Olgularımızın yaklaşık %75'inin göğüs radyografisinde direkt olarak akciğer kanserine işaret eden kitle, hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi, total atelektazi, masif sıvı, multiple nodül bulgularının biri veya birkaçı saptandı. Olgularımızın kalan %25'inde ise pnömoni, hiler dansite artışı, az veya orta miktarda sıvı, kavite, lokal amfizem, pnömotoraks, normal grafi bulguları gibi akciğer kanserine direkt olarak işaret etmeyen bulgulardan bir veya bir kaçını bir arada saptandı. Bu sonuçlar bize klinik olarak akciğer kanseri şüphesi olan bir olguda ki bu olgu risk faktörlerini taşıyan ve verilen tedaviye yanıt alınamayan bir olguysa, göğüs radyografisinde direkt bulgular saptanmasa bile ileri tetkikler ile akciğer kanserinin dışlanması gerektiğini göstermektedir.

Histopatolojik alt tipler arasında radyolojik görünüm bakımından farklılıklar olduğundan, histopatolojik alt tiplerin görülme sıklığına bağlı olarak göğüs radyografisi bulgularının sıklığının değişebileceği düşünülebilir.

SHK daha çok santral yerleşimlidir. Hilus genişlemesi ve/veya lezyon periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni en sık görülen bulgularıdır (58). Ayrıca kavitasyon en sık SHK'da görülmektedir (55, 57). SHK'lu olguları değerlendiren bir çalışmada, kavitasyon gösteren SHK'da tümör diferansiasyonunun kavitasyon göstermeyen SHK'a göre daha kötü olduğu, kavitasyon görülen olgularda ateş, öksürük, kilo kaybı yakınmalarının daha fazla, tanı öncesi semptom süresinin daha uzun olduğu ve bu olguların yaklaşık %76'sının tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalığa sahip olduğu, ancak bunun sağ kalıma etkisinin olmadığı belirtilmiştir (103).

AK sıklıkla periferik yerleşimlidir ve çapı genellikle <4cm'dir (54). Çapı küçük ve ikiye katlanma süresi çoğunlukla uzun olduğu için kavitasyon oldukça nadir görülmektedir (55). Üst loblarda parankimal fibrozis alanlarında görülen tümörlerin çoğu AK'dur. Subplevral yerleşimli AK'lar plevra ve komşu ekstrapulmoner yapıları tutabilmektedir. Akciğer kanserinde görülen plevral sıvıların en sık nedeninin AK olduğu belirtilmiştir (104).

KHK %90 santral yerleşim göstererek bulky hiler ve mediastinal lenf nodu büyümesine neden olmaktadır (59). Kavitasyon ve plevral sıvı nadir görülmektedir (55, 104).

BHK ise sıklıkla periferik yerleşimlidir ve hızla büyük boyutlara ulaşabilmektedir.

Çalışmamızda akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tipleri ile radyolojik bulguları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişiklikler saptandı. Hilus genişlemesi ve mediasten genişlemesi KHK'da diğerlerine göre daha sık görülen bir bulguydu. Santral

yerleşimli bir tümör olan KHK'da bu bulguların daha fazla görülmesi literatürle uyumludur.

Hilus genişlemesi, kısmi atelektazi AK'lu olgularda diğer histopatolojik alt tiplere göre daha az görülmekteydi. Çoğunlukla periferik yerleşen AK'da, daha çok santral yerleşen tümörlerin neden olduğu hilus genişlemesi ve kısmi atelektazinin daha az görülmesi beklenen ve literatürle uyumlu bulgulardır. Yine kavite de literatürle uyumlu olarak AK'lu olgularımızda daha az görülmekteydi. Multiple nodül, diffüz yayılım ve sıvı bulguları literatürle uyumlu olarak AK'lu olgularımızda daha fazla görülmekteydi.

Sigarayla ilişkili akciğer kanserleri daha çok üst loblarda gelişmektedir ve üst lob:alt lob oranı kabaca 2.5:1.0'dir (105). Erkek olguları içeren geniş bir epidemiyolojik çalışmada da üst lobdan kaynaklanan tümörlerin oranı %65, orta ve alt lobdan kaynaklanan tümörlerin oranı %35 olarak bildirilmiştir (106). Prospektif yapılan bir başka çalışmada ise akciğer kanserinin en fazla sağ akciğerden; %16.2 oranında sağ üst lobdan ve %15.4 oranında da sağ hilustan kaynaklandığı bildirilmiştir (68).

Yine sigarayla ilişkili olarak akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i, 4. bronş dallanması ve bunun proksimalinde yer alan santral bronş alanlarından kaynaklanmaktadır (100, 107). SHK'un %80 ve KHK'un %90 oranında santral yerleşimli olduğu belirtilmiştir (100). AK ve daha az sıklıkla da olsa BHK çoğunlukla periferik yerleşim göstermektedir (28, 107).

Çalışmamızda olguların yaklaşık %70'inde lezyon santral yerleşimliydi. Lezyonun yerleşim yeri bakımından histopatolojik alt tipler kıyaslandığında, KHK'da orta zon yerleşiminin diğerlerinden daha fazla olduğu görüldü. Lezyon AK'lu olgularda ağırlıklı olarak perifer, KHK'lu olgularda ise santral yerleşimliydi.

Akciğer kanseri gelişiminde bir diğer önemli etyolojik faktör olan asbest temasına bağlı iki taraflı plevral plak bulgularının az da olsa akciğer kanser riskinin artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (108). Başka bir çalışmada ölen 427 plevral plaklı olgunun 43'ünde akciğer kanseri, 9'unda malign plevral mezotelyoma tespit edilmiştir (109). Bu bulgular plevral plakların malignite riski için yeterli asbest temasının göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda asbestin akciğer kanserine neden olabilmesi için radyolojik olarak asbestozis bulgularının olması gerektiği, bazı çalışmalar da ise ne göğüs radyografisinde ne de biopsi dokusunda asbestozis bulgusunun gerekmediği belirtilmiştir (92, 110).

Kısa asbest liflerine göre daha karsinojen olan uzun asbest liflerinin alt lobları seçerek buralarda toplanması ve asbestozise bağlı parankimal fibrozisin alt lob dağılımı, asbestin en fazla hangi lobu etkilediğinin araştırılmasına neden olmuştur. Asbestin tümörün kaynaklandığı loba etkisinin olup olmadığı bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Akciğer kanseri gelişimi için asbestozis olması gerektiğini savunan çalışmalarda, asbestle ilişkili akciğer kanserinin asbestozisin daha sık görüldüğü alanları, özellikle akciğerin periferini ve alt zonlarını tercih ettiği belirtilmiştir (96, 97). Asbest çalışanlarında alt lob:üst lob oranı 2.2:1 iken, genel populasyonda bu oran 1:2.5 bulunmuş, akciğer kanseri gelişimi için asbestozisin gerektiği vurgulanmıştır (111).

Bunun aksine bazı çalışmalarda bu gösterilememiş, hatta üst zon yerleşiminin daha sık olduğu belirtilmiştir (94, 95, 98).

Bunların dışında sigara ve asbest teması bir arada olan olgularda, tümörün santral yerleşim oranları sigara bırakma süresi ≥ 10 yıl olan olgularda %41, < 10 yıl olanlarda %67 ve sigaraya devam eden olgularda %75 olarak bulunmuş, akciğer kanseri lokalizasyonunun, asbest ve sigaranın kombine etkisini yansıtabileceği belirtilmiştir (100).

Çalışmamızda olgularımızın 64 (%6.1)'ünün göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptandı. Göğüs radyografisinde asbest temas bulgusunun varlığı ile histopatolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Asbest temas öyküsü olan ve olmayan olgular arasında lezyon yerleşim zonu (üst, orta, alt zon) ve lezyon yerleşim yeri (santral, periferik) bakımından fark saptanmadı.

Daha özgün bir değerlendirme yapabilmek için, lezyon yerleşim yeri ile asbest teması arasındaki ilişki göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptanan bireylerde ayrıca incelendiğinde; göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu olan bireylerde lezyonların alt zon ve periferik bölgeyi seçmeleri asbest temas bulgusu olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör evredir. Erken evre olarak kabul edilen Evre I ve II'de daha uzun olan 5 yıllık sağ kalım oranlarına karşın, Evre III ve IV'te 5 yıllık sağ kalım oldukça kısadır (13). Erken evre hastalık içinde de T ve N'nin sağ kalımı etkilediği görülmektedir. Ancak ne yazık ki olguların yaklaşık %80'i tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalığa sahiptir ve cerrahi tedaviye uygun değildir.

Histopatolojik alt tiplere bakıldığında ise SHK'un tanıda toraks içine lokalize olduğu, dolayısıyla evre ve prognozunun daha iyi olduğu, AK'un alt tiplerine göre prognozunun değiştiği, BHK'da prognozun kötü olduğu ve KHK'un hızlı büyüyerek tanıda sıklıkla ekstratorasik metastazla geldiği bilinmektedir.

Yaş ortalaması 69 olan bir çalışmada olguların %18.2'sinin Evre I, %1.5'inin Evre II, %10.1'inin III A, %27.2'sinin III B, %40.8'inin Evre IV hastalığa sahip olduğu, SHK'un %25'inin, KHK'un %7.8'inin, AK'un %20'sinin, BHK'un %0'ının Evre I ve II'de yer aldığı belirtilmiştir (68). Kırk yaş altı olguları değerlendiren bir çalışmada ise olguların %15'inin Evre I ve II'de, %17'sinin Evre III A'da, %22'sinin Evre III B'de, %45'inin Evre IV'te yer aldığı bildirilmiştir (112). Yine 50 yaş altı olguları yaşlı olgularla karşılaştıran bir çalışmada; genç ve yaşlı olgularda sırasıyla Evre I hastalık %24 ve %22.6, Evre II %8.1 ve %9.7, Evre III %28.8 ve %29.4, Evre IV %19.2 ve %15.3 olarak saptanmış ve genç ve yaşlı grup arasında evrelere dağılım bakımından fark olmadığı belirtilmiştir (21).

Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada ise olguların %13.3'ünün tanıda Evre I ve II hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir (29).

Çalışmamızda primer tümör değerlendirmesinde olguların %48.7'sinde T4 hastalık saptandı. T4 hastalık SHK olgularında diğer olgulara göre daha az oranda, KHK olgularında ise daha fazla orandaydı. Bölgesel lenf nodu değerlendirmesinde olguların %38.8'inde N2, %24.3'ünde N3 hastalık saptandı. KHK olgularında N3 hastalık oranı diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla bulunmaktaydı. Olguların %43.9'unda uzak metastaz vardı. Uzak metastaz SHK'da diğerlerine göre anlamlı derecede az bulundu.

Olgularımızın %5.7'si Evre I, %8.5'i Evre II, %11.5'i Evre III A, %30.5'i Evre III B ve %43.7'si Evre IV hastalığa sahipti. Erken evreye sahip olguların oranı (%14.2) ülkemiz verileriyle uyumlu ancak, benzer yaş grubunu değerlendiren gelişmiş ülkelerin verilerine göre biraz düşüktü. SHK'lu olguların %21.9'u, AK'lu olguların %12.1'i, BHK'lu olguların %21.3'ü ve KHK'lu olguların yalnızca %4'ü Evre I ve II hastalığa sahipti. Bu oranların SHK ve KHK için literatür bilgileriyle uyumlu, AK için literatür bilgilerine göre daha az, BHK için literatür bilgilerine göre daha düşük olduğu görüldü. Evre IV hastalık %54.9'luk bir oranla en fazla KHK'lu olgularda, %33.3'lük bir oranla da en az SHK'lu olgularda görülmekteydi. Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumludur.

Akciğer kanserli olguların ileri evrelere kadar asemptomatik olması, semptomatik olguların yaklaşık %80'inin tanıda lokal ileri ya da yaygın hastalığa sahip olması ve dolayısıyla da 5 yıllık sağ kalımlarının kısa olması, semptomu olmayan ancak, akciğer kanseri riski yüksek olan (örneğin; ağır sigara içiciler) kişilerin erken evrede tanınabilmesini sağlayacak tarama programları üzerinde çalışılmasına neden olmuştur. Göğüs radyografisi, balgam sitolojisi ve düşük doz tomografi ile yüksek riskli kişiler

taranmış, erken evrede tanı konulan olguların rezektabilite ve sağ kalım oranlarının arttığı, ancak mortalite oranlarında azalma olmadığı belirtilmiştir (113).

Akciğer kanseri tanısındaki gecikme tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli faktördür. Kişi genellikle kanser ortaya çıkmadan önce yıllarca akciğer kanseri ile yaşamaktadır. Erken evre akciğer kanseri çoğunlukla asemptomatiktir ve fizik muayene bulguları ile tespit edilememektedir. Bu süre SHK için yaklaşık 8 yıl civarındadır ve tümör 3cm'e ulaştığında semptomlara neden olup tanımlanabilmekte ve metastaz riskini beraberinde getirmektedir (114). Çapı 1cm'den küçük tümörlerin özelliklerini değerlendiren bir çalışmada, %70 oranında AK saptandığı ve olguların %87'sinin asemptomatik olduğu belirtilmiştir (115).

Akciğer kanseri tanısındaki gecikme hasta veya doktora bağlı olabilmektedir. Hastalığa bağlı ilk semptomların başlamasından hastanın doktora başvurduğu ana kadar geçen süre 'hasta başvuru süresi' olarak tanımlanmakta ve bu süre 30 günü aştığında 'hasta gecikmesi'nden bahsedilmektedir (116). Hasta tarafından semptomların önemsenmemesi tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Bazı kliniklerde bu gecikmeyi önlemek için semptom paternleri bazında rehberler geliştirilmiş, özellikle 50 yaş üstü sigara ve KOAH öyküsü olan kişilerde akciğer kanseri ihtimalini düşündüren uyarıcı semptomlar belirlenmeye çalışılmıştır (117). Ancak semptomların büyük ölçüde nonspesifik olduğu ve KOAH, konjestif kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalık söz konusu olduğunda yeni ortaya çıkan semptomların belirlenmesinin güç olacağı da bir gerçektir. Tanıda hastaya ait gecikme yadsıma, korku, suçluluk duygusu gibi psikolojik, sosyoekonomik ve kültürel faktörlere, halk sağlığı eğitim programlarının kötü olmasına ve sağlık sigortasıyla ilgili sorunlara bağlı olabilmektedir. 'Doktor gecikmesi' ise hastanın doktora başvurduğu ilk andan tanı konulup tedavi kararının verilmesine kadar geçen süredeki gecikmeleri ifade etmektedir. Bu da hekimin bilgi ve becerisi ile bulunduğu sağlık kurumunun olanaklarına göre değişmektedir. Hasta ve doktor gecikmesinin toplamı toplam gecikmeyi ifade etmektedir.

Semptomların dikkate alınması erken tanıda önemlidir. Hasta gecikmesini etkileyen faktörleri araştıran bir çalışmada, olguların %75'inin semptomlarının önemli olduğunun farkında olmadığını, gecikmenin erkek olgularda daha fazla olduğu ve bu olguların aile veya arkadaşlarından doktora başvurma konusunda herhangi bir öğüt almadığı belirtilmiştir (118). Gecikme sürelerini değerlendiren bir çalışmada gecikme süresi ortalama 7 ay olarak belirlenmiş, bunun 1.5 ayının hasta, 5.5 ayının doktor gecikmesi olduğu belirtilmiştir (116).

Akciğer kanserli olgularda semptomların başlamasından tanı konulana kadar geçen süreci retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada, operasyona uygun olan olgularda solunum sistemi semptomları kadar sistemik semptomların da görüldüğü ve operasyona uygun olan ve olmayan olgular arasında semptomlar ve gecikme süreleri bakımından fark olmadığı belirtilmiştir (119).

Başka bir çalışmada gecikme süresi Evre I ve II olgularda Evre III ve IV olgulara göre daha kısa saptanmıştır (120). Bunun aksine başka bir çalışmada toplam gecikme Evre IV olgularda 3.4 ay, Evre I ve II olgularda 5.5 ay bulunmuş, bu durumun ileri evre hastalığa sahip olguların semptom ve bulgularının daha şiddetli olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (121).

Çalışmamızda hasta gecikme süresi ortalama 90 gün olarak belirlendi. Bu süre erken evre olgularda ortalama 109 gün, geç evre olgularda ise ortalama 87 gündü ve erken evre olguların başvuru süresi geç evre olgulara göre anlamlı derecede daha uzundu ($t=2.52$, $p=0.012$). Bu sürenin diğer çalışmalarda bildirilen süreden daha uzun olması yukarıda bahsi geçen sebeplerden bir ya da bir kaçına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer taraftan geç evre olgularda sürenin daha kısa olması, bu olguların semptomlarının daha şiddetli olması ve bu olgularda tümörün yaygınlığından dolayı tanısız işlemlerin daha sonuç verici olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda doktor gecikmesi değerlendirilmediği için toplam gecikme süresi belirlenemedi. Ancak hasta gecikme süresinin uzun olması, özellikle de erken evre olgularda uzun olması nedeniyle erken ve geç evre olguların bir çok özellikleri karşılaştırıldı ve erken ve geç evrede tanı almaya etkili değişkenler belirlenmeye çalışıldı.

Balgam akciğer kanserli olgularda çoğunlukla öksürük ve nefes darlığına eşlik eden bir semptomdur. Ağır sigara içicisi olan kronik bronşitli olgularda akciğer kanseri geliştiğinde balgam miktar ve pürülansı da değişmekte, bazen kanlı balgam şeklinde de olabilmektedir. Çalışmamızda başvuruda balgam yakınması olan olguların 1.72 kat daha erken evrede tanı aldığı görüldü. Bunun olguların %91.5'ini oluşturan erkek olgularda sigara içme oranının ve sigara paket yılının daha fazla olmasına, dolayısıyla balgam yakınmasının belirginleştiği kronik bronşitik bir zeminde sigarayla yakından ilişkili olan ve diğerlerine göre nispeten daha erken evrede tanı alan SHK sıklığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, başta sigara ve bölgemizde önemli bir sorun oluşturan asbest gibi risk faktörlerine sahip olguların değerlendirmesinde, öyküde yeni oluşmuş veya karakter değiştirmiş balgam yakınmasının dikkate alınması ve olgunun malignite yönünden araştırılmasının toplam gecikme süresini kısaltacağı düşünülmüştür.

Son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi metastatik hastalığa işaret eden bir bulgudur (48). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, başvuruda kilo kaybı yakınmasının olması erken evrede tanı almaya negatif etkili bir değişken olarak saptanmıştır.

Karnofsky performans durumu semptomlarla yakından ilişkili olan ve tedavi kararını etkileyen en önemli faktörlerden biridir (122). Çalışmamızda Karnofsky performans durumu 70 ve üstünde saptanan olguların 1.71 kat daha erken evrede tanı aldığı tespit edilmiştir.

Özellikle SHK'da olmak üzere kitle içinde santral yerleşimli olmayan kavitasyon görülebilmektedir (55, 57). AK'da da bazen kavitasyon görülebilmektedir. Buna karşın KHK'da alışılmış bir bulgu değildir. Malign tutulumların dışında tüberküloz, mantar enfeksiyonu, kollajen doku hastalıklarında da kavitasyon görülebilmektedir. Malign olaylarda kavite, hızlı büyüyen tümörde iskemi ve infarkt sonucu oluşan nekrotik dokunun bronşial ağaca açılması sonucu gelişmektedir. Bu tümörlerin benign hastalıklarla karıştırıldığı, bu nedenle yüksek grade'li olan bu tümörlerin tanısının geciktiği ancak, sağ kalım dezavantajı oluşturmadığı belirtilmiştir (103). Çalışmamızda göğüs radyografisinde kavite saptanan olguların 2.43 kat daha erken evrede tanı aldığı görüldü. Bunun kliniğimize başvuran olgularda radyolojik bulgulara dayanılarak tedavi uygulanmayıp, tanının mikrobiyolojik ve patolojik çalışmalarla desteklendikten sonra tedavi verilmesi ve dolayısıyla vakit kaybedilmemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Göğüs radyografisinde kaviter lezyon olan olgularda, malignite kaygısıyla mikrobiyolojik ve patolojik çalışmalarının eşzamanlı yürütülmesinin toplam gecikme süresini kısaltacağını söyleyebiliriz.

Bulky paratrakeal, trakeobronşial ve peribronşial lenf nodları mediastinal genişlemeye yol açmaktadır. Mediastinal genişleme yaklaşık %92.2'si Evre III ve IV'te tanı alan KHK olgularında akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilmektedir (68). Çalışmamızda da göğüs radyografisinde mediasten genişlemesi olması erken evrede tanı almaya negatif etkili bir değişkendi.

Total atelektazi göğüs radyografisinde yüksek malignite şüphesi uyandıran bir bulgudur. Bu nedenle bu tümörlerde tanısal işlemler daha hızlı yapılmakta ve daha kolay sonuç alınmaktadır. Bu tümörler lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz olmadığı takdirde erken evrede kalmaktadır. Çalışmamızda total atelektazi saptanan olguların 5.14 kat daha erken evrede tanı aldığı görüldü. Bunu her ne kadar çalışmamızda değerlendirilmemiş olsa da bu tümörlerde doktor gecikmesinin olmamasına bağlayabiliriz.

Periferel bronşial karsinom subsegmental bronş distalindeki daha küçük bronşların mukozasından kaynaklanmaktadır ve başlangıç formu çoğunlukla soliter pulmoner nodül şeklindedir. Bir çok çalışmada asbeste bağlı akciğer kanserinin periferel yerleşimli olduğu belirtilmiştir (96, 97). Çalışmamızda da göğüs radyografisinde periferik yerleşimli lezyonu olan olguların 1.93 kat daha erken evrede tanı aldığı görüldü. Bunun bölgemizdeki çevresel asbest teması sorunu nedeniyle göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, göğüs radyografisinin özellikle de kör noktalardan biri olarak bilinen periferel alanların daha dikkatli değerlendirilmesinin bir sonucu olduğu düşünölmüştür.

KHK'un hızlı büyüyerek tanıda sıklıkla ekstratorasik metastazla geldiği bilinmektedir. KHK olgularının %7.8'i Evre I ve II'de tanı almaktadır (68). Bu oran diğer histopatolojik alt tiplerde %25'lere kadar çıkabilmektedir (68). KHK'lu olgularımızın %54.9'u tanıda Evre IV hastalığa sahipti ve SHK, AK, BHK KHK'a göre sırasıyla 5.41, 3.73, 5.90 kat daha erken evrede tanı almaktaydı. Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumludur.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda şu sonuçlar elde edildi:

1. Olguların 1116 (%91.5)'sı erkek, 103 (%8.5)'ü kadındı. Yaş ortalamaları 60.7 ± 9.6 (28-86 yıl) yıl olup, erkek olguların yaş ortalamaları 60.4 ± 9.5 (28-86 yıl), kadın olguların yaş ortalamaları ise 61.5 ± 10.3 (31-80 yıl) yıl idi. Cinsler arasında yaş ortalamaları bakımından fark bulunamadı. Kadın ve erkek olguların yaş gruplarına dağılım yüzdeleri arasında fark bulunamadı.
2. Akciğer kanserinin muhtemel etyolojik faktörlerinden; sigara, asbest teması, meslek riski ve soy geçmiş özellikleri, vakaların cinsiyetlerine göre irdelendiğinde sigara içme oranı erkeklerde anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Mesleksenel risk faktörüne ise yalnızca erkeklerde rastlandı. Asbest teması, asbest temas süresi ve ailede kanser öyküsü bakımından kadın ve erkekler arasında fark bulunamadı.
3. Akciğer kanserli kadın olgularda AK'un, erkek olgularda ise SHK'un daha sık olduğu görüldü.
4. Erkek akciğer kanserli olgularda histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı; AK ve KHK'un, SHK ve MK'dan daha erken yaşta ortaya çıktığı görüldü. Kadınlarda ise histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasında farklılık saptanamadı.
5. Mesleksenel risk faktörü ve asbest teması açısından akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tipleri arasında fark bulunamadı. Sigara içme oranı AK'lu olgularda anlamlı derecede daha düşüktü. Aile öyküsü ise AK ve KHK olgularında anlamlı derecede yüksek bulundu.
6. SHK ve KHK asbest temasından bağımsız olarak sigara içen gruplarda anlamlı derecede yüksek bulundu. AK ise asbest teması bulunan ve sigara içmeyen grupta anlamlı derecede yüksek bulundu.
7. Çok değişkenli modelde ise SHK ve KHK'un sigara içenlerde, AK'un ise sigara içmeyenlerde daha sık olduğu gözlemlendi.
8. Akciğer kanserli olgularda kliniğe başvurdıkları anda en fazla görülen semptomlar öksürük, halsizlik, göğüs ağrısı, balgam çıkarma ve dispneydi.
9. Semptomların görülme sıklıkları açısından cinsler arasında fark yalnızca balgam çıkarma, hemoptizi ve çomak parmak açısından gözlemlendi. Her üç semptomda da erkeklerde daha fazla rastlandı.

10. Olguların ilk semptomlarının başlamasından doktora başvurduğu ana kadar geçen süre (hasta başvuru süresi) ortalama 90.1 ± 84.7 (0-450 gün) gün olarak belirlendi. Bu süre kadın olgularda 109.9 ± 9.5 gün, erkek olgularda 88.3 ± 8.3 gündü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
11. Dispne KHK olgularında daha fazla görülmekteydi. Balgam çıkarma şikayeti, BHK olgularında anlamlı derecede düşük bulundu. Hemoptizi AK ve BHK olgularında daha az, SHK olgularında ise daha fazla görülen bir semptomdu. Ses kısıklığı KHK olgularında, sistemik metastazı işaret etmeyen ağrı şikayeti ise BHK olgularında daha fazla görüldü.
12. Akciğer kanserli olgularda VCSS ve Horner Sendromu gibi bir sendroma ait yakınma görülme sıklığı KHK olgularında daha fazlaydı.
13. Çomak parmağa ait yakınma görülme sıklığı SHK olgularında daha fazla, KHK olgularında ise daha azdı. Paraneoplastik sendrom ve metastaza ait yakınma görülme sıklığı ile akciğer kanserinin histopatolojik alt tipleri arasında ilişki görülemedi.
14. Lokal muayene bulguları BHK olgularında, diğerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. Genelde bakıldığında toraks içi yayılım bulguları KHK olgularında daha yüksek bulundu. Plevraya ait fizik muayene bulguları AK'lu olgularda, VCSS KHK olgularında, Horner Sendromu ise BHK olgularında daha fazla bulundu. Sistemik metastaza ait fizik muayene bulgusu SHK olgularında daha az, KHK olgularında daha fazlaydı.
15. Ortalama Karnofsky performans skoru 77.04 ± 10.64 (40-100)'tü. Olguların Karnofsky performans skorlarına göre histopatolojik alt tipleri arasında farklılık bulunamadı. Karnofsky performans skoru ortalamalarına bakıldığında KHK olgularında 76.25 ± 10.60 , SHK olgularında 77.77 ± 10.46 , AK olgularında 76.80 ± 10.78 , BHK olgularında 77.22 ± 12.33 ve MK olgularında 76.25 ± 10.60 olup, tipler arasında fark bulunamadı. Karnofsky performans skoru erkek olgularda (77.16 ± 10.27), kadın olgulardan (73.75 ± 10.42) yüksek bulundu. Olguların başvurudaki Karnofsky performans skorlarına göre %12.5'inin kemoterapi için, %39.7'sinin cerrahi tedavi için uygun olmadığı saptandı.
16. Göğüs radyografilerinde, 3 (%0.3) olguda hiçbir patolojik bulgu saptanmadı. Olguların %46.4'ünde saptanan kitle görünümü en sık saptanan radyolojik bulguydu. Radyolojik bulgulardan kitleyi hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi, kısmi atelektazi ve pnömoni izlemekteydi. Olguların 178

(%16.8)'inde sıvı bulgusu mevcuttu. Sıvılı olguların 82 (%46.1)'sinde az miktarda, 71 (%39.9)'inde orta miktarda ve 25 (%14.0)'inde ise masif sıvı saptandı.

17. En sık görülen ilk 4 bulgu sırasıyla; KHK'da hilus genişlemesi, kitle, mediasten genişlemesi, kısmi atelektazi; SHK'da kitle, hilus genişlemesi, kısmi atelektazi, pnömoni; AK'da ise kitle, sıvı, pnömoni, hilus genişlemesi idi.
18. Akciğer kanserli olguların histopatolojik alt tipleri ile radyolojik bulguları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Hilus genişlemesi, kavite, kısmi atelektazi AK'lu olgularda daha az iken, multiple nodül, diffüz yayılım ve sıvı bulguları daha fazla görülmekteydi. Hilus genişlemesi ve mediasten genişlemesi KHK olgularında daha sık görülen bir bulguydu.
19. Yerleşim yeri KHK'da diğerlerinden farklı olarak orta zonda daha fazlaydı. Yerleşilen zon sayısı açısından kanserli olguların histopatolojik alt tipleri arasında fark bulunamadı. Lezyon AK'lu olgularda ağırlıklı olarak perifer, KHK'lu olgularda ise santral yerleşimliydi.
20. Olguların 64 (%6.1)'ünün göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptandı. Bu olguların 49 (%4.6)'unda plevral plak, 12 (%1.1)'sinde diffüz plevral fibrozis, 2 (%0.2)'sinde plevral plak ve asbestosis, 1 (%0.1)'inde ise plevral plak ve diffüz plevral fibrozis tespit edildi.
21. Olguların göğüs radyografisinde asbest temas bulgusunun varlığı ile histopatolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
22. Lezyon yerleşim yeri ile asbest teması arasındaki ilişki incelendi. Lezyon, anamnezde asbest teması alınan bireylerin %31'inde üst, %53.2'sinde orta ve %15.8'inde alt zonda yerleşim göstermekteydi. Asbest temaslıların %93.4'ünde lezyon bir zonda olup, birden çok zonda yerleşim gösteren grupla aralarında anlamlı farklılık bulunamadı. Lezyon asbest teması olan olguların %32'sinde periferik, %66.4'ünde santral, geriye kalanlarda ise hem periferik hem de santral yerleşimliydi.
23. Göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu olan bireylerde lezyonların alt zon ve periferik bölgeyi seçmeleri asbest temas bulgusu olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti.
24. Primer tümör değerlendirmesinde olguların %48.7'sinde T4 hastalık saptandı. SHK olgularında daha az oranda T4 hastalık, KHK olgularında ise daha fazla oranda T4 hastalık bulunmaktaydı.

25. Bölgesel lenf nodu değerlendirmesinde olguların %38.8'inde N2, %24.3'ünde N3 hastalık saptandı. KHK olgularında N3 hastalık oranı daha fazla bulunmaktaydı.
26. Olguların %43.9'unda uzak metastaz vardı. Uzak metastaz SHK'da anlamlı derecede az bulundu.
27. Evre IV hastalık en fazla KHK'lu olgularda, en az SHK'lu olgularda görülmekteydi.
28. Hasta başvuru süresi erken evre olgularda ortalama 109.9 ± 8.5 gün, geç evre olgularda ise ortalama 87.3 ± 2.8 gün olarak bulundu. Erken evre olguların başvuru süresi geç evre olgulara göre anlamlı derecede daha uzundu.
29. Multivariate analiz sonucunda başvuruda balgam yakınması olan olgular 1.72 kat, Karnofsky performans durumu 70 ve üstünde olan olgular 1.71 kat, göğüs radyografisinde kavite saptanan olgular 2.43 kat, total atelektazi saptanan olgular 5.14 kat, periferik yerleşimli lezyonu olan olgular 1.93 kat, SHK, AK, BHK KHK'a göre sırasıyla 5.41, 3.73, 5.90 kat daha erken evrede tanı almaktaydı.
30. İlk başvuruda kilo kaybı yakınması ve göğüs radyografisinde mediasten genişlemesinin olması erken evrede tanı almaya negatif etkili değişkenlerdi.

VII. ÖZET

Akciğer kanseri epidemiyolojisi, klinik ve radyolojik bulguları etyolojide rol oynayan faktörlere göre toplumlar ve aynı toplum içinde cinsler arasında değişmektedir. Bu itibarla gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bu bakımlardan önemli farklılıklar bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan ülkemizde epidemiyolojik eğilimlerin gelişmiş ülkelere göre farklılık gösterdiği, buna bağlı olarak klinik ve radyolojik eğilimlerin de farklı olduğu bilinmektedir.

Olgularımızın %91.5'i erkek, %8.5'i kadındı. Yaş ortalamaları 60.7 ± 9.6 (28-86 yıl) olup, cinsler arasında yaş ortalamaları bakımından fark bulunamadı. Kadın ve erkek olguların yaş gruplarına dağılım yüzdeleri arasında fark bulunamadı.

Sigara içme oranı erkeklerde anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Akciğer kanserli kadın olgularda AK'un, erkek olgularda ise SHK'un daha sık olduğu görüldü. Erkek akciğer kanserli olgularda histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı; AK ve KHK'un, SHK ve MK'dan daha erken yaşta ortaya çıktığı görüldü. Sigara içme oranı AK'lu olgularda anlamlı derecede daha düşüktü. Aile öyküsü ise AK ve KHK olgularında anlamlı derecede yüksek bulundu. SHK ve KHK asbest temasından bağımsız olarak sigara içen gruplarda anlamlı derecede yüksek bulundu. AK ise asbest teması bulunan ve sigara içmeyen grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Çok değişkenli modelde ise SHK ve KHK'un sigara içenlerde, AK'un ise sigara içmeyenlerde daha sık olduğu gözlemlendi.

Olguların ilk semptomlarının başlamasından doktora başvurduğu ana kadar geçen süre (hasta başvuru süresi) ortalama 90.1 ± 84.7 (0-450 gün) gün olarak belirlendi. Bu süre kadın olgularda daha uzundu. Akciğer kanserli olgularda kliniğe başvurdukları anda en fazla görülen semptomlar öksürük, halsizlik, göğüs ağrısı, balgam çıkarma ve dispneydi. Semptomların görülme sıklıkları açısından cinsler arasında fark yalnızca balgam çıkarma, hemoptizi ve çomak parmak açısından gözlemlendi. Her üç semptomda da erkeklerde daha fazla rastlandı. Dispne KHK olgularında daha fazla görülmekteydi. Balgam çıkarma şikayeti, BHK olgularında anlamlı derecede düşük bulundu. Hemoptizi AK ve BHK olgularında daha az, SHK olgularında ise daha fazla görülen bir semptomdu. Ses kısıklığı KHK olgularında daha fazla görüldü. Akciğer kanserli olgularda VCSS ve Horner Sendromu gibi bir sendroma ait yakınma görülme sıklığı KHK olgularında daha fazlaydı. Çomak parmağa ait yakınma görülme sıklığı SHK olgularında daha fazla, KHK olgularında ise daha azdı.

Lokal muayene bulguları BHK olgularında, diğerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu. Genelde bakıldığında toraks içi yayılım bulguları KHK olgularında daha yüksek bulundu. Plevraya ait fizik muayene bulguları AK'lu olgularda, VCSS KHK olgularında, Horner Sendromu ise BHK olgularında daha fazla bulundu. Sistemik metastaza ait fizik muayene bulgusu SHK olgularında daha az, KHK olgularında daha fazlaydı.

Ortalama Karnofsky performans skoru 77.04 ± 10.64 (40-100)'tü. Karnofsky performans skoru erkek olgularda kadın olgulardan daha yüksek bulundu. Olguların başvurudaki Karnofsky performans skorlarına göre %12.5'inin kemoterapi için, %39.7'sinin cerrahi tedavi için uygun olmadığı saptandı.

Göğüs radyografilerinde, 3 (%0.3) olguda hiçbir patolojik bulgu saptanmadı. Olguların %46.4'ünde saptanan kitle görünümü en sık saptanan radyolojik bulguydu. Radyolojik bulgulardan kitleyi hilus genişlemesi, mediasten genişlemesi, kısmi atelektazi ve pnömoni izlemekteydi. Olguların 178 (%16.8)'inde sıvı bulgusu mevcuttu. Sıvılı olguların 82 (%46.1)'sinde az miktarda, 71 (%39.9)'inde orta miktarda ve 25 (%14.0)'inde ise masif sıvı saptandı.

Hilus genişlemesi, kavite, kısmi atelektazi AK'lu olgularda daha az iken, multiple nodül, diffüz yayılım ve sıvı bulguları daha fazla görülmekteydi. Hilus genişlemesi ve mediasten genişlemesi KHK olgularında daha sık görülen bir bulguydu.

Yerleşim yeri KHK'da diğerlerinden farklı olarak orta zonda daha fazlaydı. Lezyon AK'lu olgularda ağırlıklı olarak perifer, KHK'lu olgularda ise santral yerleşimliydi.

Olguların 64 (%6.1)'ünün göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu saptandı. Bu olguların 49 (%4.6)'unda plevral plak, 12 (%1.1)'sinde diffüz plevral fibrozis, 2 (%0.2)'sinde plevral plak ve asbestosis, 1 (%0.1)'inde ise plevral plak ve diffüz plevral fibrozis tespit edildi. Göğüs radyografisinde asbest temas bulgusu olan bireylerde lezyonların alt zon ve periferik bölgeyi seçmeleri asbest temas bulgusu olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Olguların %43.9'unda uzak metastaz vardı. Uzak metastaz SHK'da anlamlı derecede az bulundu.

Çalışmamızda elde edilen epidemiyolojik, klinik ve radyolojik bulguların ülkemiz için beklenen değerler olduğunu söyleyebiliriz.

Toplumlar arasındaki epidemiyolojik, klinik ve radyolojik eğilimlerdeki farklılıklara rağmen tüm dünyada olguların yalnızca %15'inin ameliyata uygun evrede

geldiği bir gerçektir. Bu noktada ‘erken tanı ve tedavi nasıl sağlanabilir’ sorusu akla gelmektedir.

Bu sorudan yola çıkılarak çalışmamızda erken ve geç evrede tanı alan olguların özellikleri belirlenmeye çalışıldı. Başvuruda balgam yakınması olan, Karnofsky performans durumu 70 ve üstünde olan, göğüs radyografisinde kavite, total atelektazi saptanan, periferik yerleşimli lezyonu olan ve SHK, AK, BHK histopatolojik alt tiplerine sahip olan olguların daha erken evrede tanı aldığı tespit edildi. Bunun yanında başvuruda kilo kaybı yakınması ve göğüs radyografisinde mediasten genişlemesi olması erken evrede tanı almaya negatif etkili değişkenler olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, akciğer kanserine neden olan risk faktörlerine sahip kişilerin, risk faktörleri, akciğer kanserinin kliniği ve seyri ve sağlık birimine erken başvurmaları konusunda etkin halk sağlığı eğitim programlarıyla bilgilendirilmeleri, birinci basamak sağlık birimlerinde görev yapan hekimlerin akciğer kanserinden şüphelendikleri kişileri erkenden ilgili uzmana yönlendirmeleri konusunda uyarılmaları ile tanı ve tedavideki gecikmenin azaltılacağı, prognozun iyileştirilebileceği kanaatine varılmıştır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-1196.
2. Travis WD, Lubin J, Ries I, Devesa S. United States Lung Carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-2470.
3. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
4. Alberts WM. Lung cancer guidelines. *Chest* 2003; 123: 1S-2S.
5. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung cancer* 2004; 45: 53-59.
6. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürçüoğlu B. Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C (eds). *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları Sayı: 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000: 15-34.*
7. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391-400.
8. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-258.
9. Haugen A. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? *Carcinogenesis* 2002; 23: 227-229.
10. Berry G, Newhouse ML, Antonis P. Combined effect of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med* 1985; 42: 12-18.
11. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Volumes 1-42. Supplement 7. Lyon. IARC, 1987.
12. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 86-119.
13. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
14. Kern JA, McLennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Third Edition, Volume 2. New York: McGraw-Hill, 1998: 1695-1705.*

15. Pezzella F, Trivella M, Gatter KC. Lung Cancer: Immunopathology. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 34-47.
16. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
17. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-690.
18. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents, vol VII, No. 143. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997: 992-993.
19. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın No: 582, Ankara 1997.
20. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994; first results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92.
21. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung cancer* 2001; 33: 203-211.
22. Kirsh MM, Tashian J, Sloan H. Carcinoma of the lung in women. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 34-39.
23. Zang EA, Wynder EL. Differences in Lung Cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-192.
24. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 90-99.
25. Henschke CI, Miettinen OS. Women's Susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43: 1-5.
26. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the General French Hospitals Centers. Study KBP-2000. CHPG of the "College des Pneumologues des Hopitaux Generaux roux (CPHG)". *Rev Mal Respir* 2002; 19: 727-734.
27. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31: 139-148.
28. Janssen-Heijnen MLG, Coubergh JWW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001; 31: 123-137.
29. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of Lung Cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-210.

30. Lange P, Vestbo J. Lung Cancer. *Eur Respir Mon* 2000; 15: 92-104.
31. Van Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 13-33.
32. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: on meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 27: 3-18.
33. Saracci R. The Interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 175-193.
34. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12: 81.
35. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann occup Hyg* 2000; 44: 565-601.
36. Doll R, Peto J. Asbestos: effects on health of exposure to asbestos. London, United Kingdom: Health and Safety Commission, Her Majesty's Stationery Office, 1985.
37. Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J. Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer* 1996; 14: 563-574.
38. Schwartz AG. Genetic susceptibility to lung cancer. In: Pass Itl, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD. eds. *Lung cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000; PP: 389-397.
39. Broman K, Pohlman H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families: results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 497-505.
40. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
41. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The New World Health Organization Classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1068.
42. Verbeke E.K., Brambilla E. WHO Classification of lung and pleural tumours. The WHO / IASLC 1999 revision. *Eur Respir Rev* 2002; 12: 84, 172-176.
43. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. lung cancer; perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003-1024.
44. Spiro SG. Clinical Presentation of lung Cancer. *ERS Lung Cancer Course*, Nov 2003.
45. Cohen MH. Signs and Symptoms of bronchogenic carcinoma. In: Straus MJ, ed. *Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment*. 2nd Edn. New York, Grune and Stratton, 1983; pp. 97-111.

46. 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; 123: 97S-104S.
47. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction, clinical syndrome. Etiology and treatment. *Curr Probl Surg* 1988; 10: 442-484.
48. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225-230.
49. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982; 3: 165-175.
50. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 12-24.
51. Wright DC, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: De vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, Principles and Practise of Oncology*. Philadelphia, PA; Lippincott, 1989; pp. 2245-2261.
52. Osma E. Normal Göğüs Grafilerinin İncelenmesi. *Solunum Sistemi Radyolojisi*. İzmir, 2000; 51-64.
53. Lange S, Walsh G. Neoplasms of the Lung. *Radiology of Chest Diseases*. Stuttgart. New York 1998; 152-187.
54. Annstrong P. Neoplasms of the lungs, airways and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, eds. *Imaging of diseases of the chest*, 3 edn. London, Mosby (Harcourt), 2000; pp. 305-401.
55. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax* 1973; 28: 354-366.
56. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8: 996-1001.
57. Berger M, Thompson JR. Cavitory Carcinomatosis of the lungs. *Dis Chest* 1967; 52: 106-111.
58. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Woolner LB. The roentgenographic appearance of squamous cell carcinoma of the bronchus. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 327-332.
59. Forster BB, Muller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 170: 441-445.

60. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-331.
61. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 509-517.
62. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. *TRD* 1997: 249-257.
63. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Medicine* 2002: 123-135.
64. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and Prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Concensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119-126.
65. Gaged SM, Ramalingam S, Cummings G, et al. Lung Cancer in Patients < 50 Years of Age. *Chest* 1999; 115: 1232-1236.
66. Bozkurt B, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 148-153.
67. Wells CK, Peduzzi PN, Feinstein AR. Presenting Manifestations, Cigarette Smoking and Detection Bias in Age at Diagnosis of Lung Cancer. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 239-247.
68. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999; gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002; 36: 9-14.
69. Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, et al. Lung Cancer in Women. *Lung Cancer* 2005; 48: 1-9.
70. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
71. Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, et al. Lung Cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with Lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004; 45: 279-287.

72. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type . *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-293.
73. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 153- 160.
74. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor : relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 23-24.
75. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Non-smoker lung cancer deaths attributable to exposure to spouse's environmental tobacco smoke. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26: 939-944.
76. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers; assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003; 105: 108-112.
77. Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoli CM. An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women . *Arch Intern Med* 1988; 148: 2609-2612.
78. 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.
79. Metintas S, Metintas M, Uçgun I, Oner U. Malignant Mesothelioma due to Environmental Exposure to Asbestos. *Chest* 2002; 122: 2224-2229.
80. Menvielle G, Luce D, Fevotte J, et al. Occupational exposures and lung cancer in New Caledonia. *Occup Environ Med* 2003; 60: 584-589.
81. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52: 130-136.
82. Charloux A, Rossignol M, Purohit A, et al. International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 1997 ; 16: 133-143.
83. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, et al. Lung Cancer in Women. *Chest* 2000; 118: 1603-1609.
84. Khuder SA, Dayal HA, Mutgi AB, et al. Effect of cigarette smoking on major histological type of lung cancer in men. *Lung Cancer* 1998; 22: 15-21.
85. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. The Increasing Incidence of lung Adenocarcinoma: Reality or Artefact? A Review of the Epidemiology of Lung Adenocarcinoma . *International Journal of Epidemiology* 1997 ; 26: 14-23.

86. Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, et al. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003; 41: 283-293.
87. Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer* 2002; 35: 129-136.
88. Lienert T, Serke M, Schönfeld N, Loddenkemper R. Lung cancer in young females. *Eur Respir J* 2000; 16: 986-990.
89. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, et al. Asbestos: When the Dust Settles An Imaging Review of Asbestos-related Disease. *Radio Graphics* 2002; 22: 167S-184S.
90. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma: A prospective study. *Chest* 1994; 105: 144-150.
91. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 473-490.
92. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005; 60: 433-436.
93. Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, et al. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995; 345: 1074-1078.
94. Sluis-Cremer GK, Bezuidenhout BN. Relation between asbestosis and bronchial cancer in amphibole asbestos miners. *Br J Ind Med* 1989; 46: 537-540.
95. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 199; 48: 229-233.
96. Kannerstein M, Churg J. Pathology of carcinoma associated with asbestos exposure. *Cancer* 1972; 30: 14-18.
97. Johannson L, Albin M, Jakobsson K, Mokoczy Z. Histological type of lung cancer among asbestos exposed patients with or without diffuse interstitial fibrosis. *Scan J Ind Med* 1992; 49: 626-630.
98. Brodtkin CA, McCullough J, Stover B, et al. Lobe of Origin and histologic type of lung cancer Associated with asbestos exposure in the carotene and Retinol efficacy trial (CARET). *Am J Ind Med* 1997; 32: 582-591.
99. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, et al. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 748-755.

100. Paris C, Benichou J, Saunier F, et al. Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 17-24.
101. Köktürk N, Ulukavak Çiftçi T, Yeğin D, ve ark. Akciğer Kanserli Olgularımızda Semptomatolojik, Radyolojik ve Endoskopik Bulguların Histopatolojik Bulgularla Birlikte Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 143-147.
102. Feld R, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11: 19S-23S.
103. Pentheroudakis G, Kostadima L, Fountzilias G, et al. Cavitating squamous cell lung carcinoma-distinct entity or not? Analysis of radiologic, histologic, and clinical features. *Lung Cancer* 2004; 45: 349-355.
104. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-909.
105. Garland L, Beier R, Coulson W, Heald J, Stein R. The apparent site of origin of carcinoma of the lung . *Radiology* 1962; 78: 1-11.
106. Byers T, Vena J, Rzepka T. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Canc Inst* 1984; 72: 1271-1275.
107. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma: a review of 1045 bronchoscopic examinations. *Chest* 1991; 99 : 809-814.
108. Karjalainen A, Pukkala E, Kauppines T, Partanen T. Incidence of cancer among finnish patients. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 51-57.
109. Hillerdal G. Risk and type of lung cancer and mesothelioma in patients with pleural plaques. *Lung Cancer* 1991; 7: 5.
110. Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work, Environ Health* 1997; 23: 311-316.
111. Jacob G, Anspach M. Pulmonary neoplasms among Dresden asbestos workers. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132: 536-538.
112. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, et al. Lung Cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001; 32: 255-264.
113. Kubik A, Haerting J. *Neoplasma* 1990; 37: 467-475.
114. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on tumour growth. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 1-17.

115. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004; 44: 43-51.
116. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35: 53-57.
117. Department of Health. Referral guidelines for suspected cancer. London: Department of Health, 2000.
118. Bowen EF, Rayner CF. Patient and GP led delays in the recognition of symptoms suggestive of lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 227-228.
119. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005; 60: 314-319.
120. Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, et al. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 880-884.
121. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with nonsmall cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 45-49.
122. Sarna L, Brecht ML. Dimensions of symptom distress in women with advanced lung cancer: A factor analysis. *Heart & Lung* 1997; 26: 23-30.