

T.C

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARININ KLİNİK, PATOLOJİK, MOLEKÜLER
ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

Dr.Emine Dünder

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2015

T.C

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARININ KLİNİK, PATOLOJİK, MOLEKÜLER
ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

Dr.Emine Dünder

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Devrim Çabuk

Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası: 02.04.2015 - KOÜ KAEK 2015/110

2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	3
TEŞEKKÜR	4
KISALTMALAR	5
TABLolar.....	6
ŞEKİLLER	7
1. AMAÇ VE KAPSAM	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.Akciğer Kanseri.....	10
2.1.1.Epidemiyoloji	10
2.1.2.Etiyoloji	10
2.1.2.1.Sigara	10
2.1.2.2.Mesleki Maruziyet.....	12
2.1.2.3.Beslenme	12
2.1.2.4.Radyoterapi.....	12
2.1.2.5.Genetik Yatkınlık	12
2.1.2.6.Diğer Faktörler	13
2.1.3. Patolojik Sınıflama	13
2.1.4.Moleküler Patogenez	18
2.1.5 Klinik Bulgular	21
2.1.6.Tanı.....	26
2.1.7. Evreleme.....	28
2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler	32
2.1.9. Tedavi.....	32
2.1.9.1. Evre I ve II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı.....	32
2.1.9.2. Evre IIIA ve IIIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı .	34
2.1.9.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı	35
2.1.9.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR	40

5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR.....	59



ÖNSÖZ

Akciğer kanseri, akciğer dokularının kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan bir kanser türüdür. 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, sigara içme oranlarındaki artış başta olmak üzere, beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlık ve endüstriyelleşme gibi sebeplerden dolayı giderek yaygınlaşmıştır.

Akciğer kanseri dünyada en sık saptanan kanser türü olup kuzey Amerika insidansı 36/100000, Doğu Avrupa insidansı ise 57/100000'dir. Türkiye istatistiklerine göre erkeklerdeki akciğer kanseri insidansı 75/100000, kadınlardaki akciğer kanseri insidansı ise 9/100000'dir. Yeni tanı alan olguların %90'dan fazlasını erkek hastalar oluşturmaktadır. Küresel insidans artışı yıllık %0,5 iken kadınlarda yıllık %4,1'lik bir artış sözkonusudur. ABD'de kadın ve erkeklerde ölüme en sık sebep olan kanser türüdür. Hastaların büyük bir kısmı (%85) ileri evrelerde tanı almaktadır. Bu nedenle akciğer kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi hayati önem taşımaktadır.

Bu veriler ışığında akciğer kanserinin dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu teşkil ettiği görülmektedir. Hastalığın ülkemizdeki yaygınlığının belirlenmesi ve sorunun boyutlarının anlaşılması alınacak tedbirlerin belirlenmesinde ilk adımı oluşturmaktadır. Kocaeli bölgesinin referans hastanesi olması sebebiyle hastanemiz onkoloji polikliniğine yıllar içinde artan sayıda onkolojik vaka başvurusu olduğu gözlemlenmiştir. Kocaeli ilinin endüstriyel altyapısı ve artan göç oranlarının bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu tez kapsamında, akciğer kanseri vakalarının epidemiyolojik özelliklerinin ve istatistiksel verilerinin belirlenmesi ile bölgenin ve ülkenin akciğer kanseri farkındalığına dikkat çekilmesi ve halk sağlığı politikalarına yön verilmesi amaçlanmaktadır.

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde benden yardımlarını ve gülyüzünü esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Devrim Çabuk'a, asistanlık eğitimim boyunca yolumu aydınlatan değerli hocalarım Prof. Dr. Sadettin Hülagü'ye, Prof.Dr. Berrin Çetinarslan'a, Prof.Dr. İlhan Tarkun'a, Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu'na, Prof.Dr. Ömer Şentürk'e, Prof.Dr. Itır Yeğenağa'ya, Prof.Dr. Betül Kalender'e, Prof.Dr. Kazım Uygun'a, Doç.Dr. Ayten Yazıcı'ya, Doç.Dr. Pınar Tarkun'a, Doç.Dr. Erkan Dervişoğlu'na, Doç.Dr. Altay Çelebi'ye, Yrd.Doç.Dr. Necmi Eren'e, Yrd.Doç.Dr. Özgür Mehtap'a, Yrd.Doç.Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu'na, Yrd.Doç.Dr. Hasan Yılmaz'a,

Sevgili uzmanlarımız Uzm.Dr. Alev Selek'e, Uzm.Dr. Esra Terzi Demirsoy'a, Uzm.Dr. Özlem Zeynep Akyay'a, Uzm.Dr. Duygu Temiz Karadağ'a, Uzm.Dr. Özlem Işık Özdemir'e, Uzm.Dr. Ayfer Gedük'e, Uzm.Dr. Murat Öztürkler'e, Uzm.Dr. Mehmet Tuncay'a, Uzm.Dr. Alper Sonkaya'ya,

Tez sürecinde yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Canan Baydemir'e ve biyolog Nevin Çalık'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecinin ilk gününden itibaren dostluklarıyla bana güç katan sevgili dönem arkadaşlarım Dr. Özge Korkmaz'a, Dr. Özlem Özkul'a, Dr. Canan Albayrak Yaşar'a, Dr. Fatih Kaya'ya, Dr. Senar Şan'a, Dr. Selma Babacan'a, Uzm.Dr. Sibel Temiz'e, Uzm.Dr. Burak Can'a çok teşekkür ediyorum.

Beni sevgiyle büyüten ve her zaman yanımda olan aileme, hayatımı güzelleştiren, anlayışıyla ve sevgisiyle en büyük destekçim olan biricik eşim Gökhan Dünder'a sonsuz teşekkürlerimle.

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Anti-diüretik hormon
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ATS	: American Thoracic Society
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFI	: Epidermal Growth Factor Inhibitor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (<i>Epidermal büyüme faktör reseptörü</i>)
EML4	: Echinoderm Microtubule -Associated Protein-Like 4
ERS	: European Respiratory Society
FDG	: Fluorodeoksi glukoz
FHIT	: Fragile Histidine Triad
FSH	: Foliküler Stimülan Hormon
GSK	: Genel sağkalım
GWAS	: Genome- Wide Association Studies
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
KHAK	: Küçük Hücreli Karsinomu
KHDK	: Küçük Hücreli Dışı Karsinom
KİDEM	: Kanser İzlem Denetim Merkezleri
KT	: Kemoterapi
LH	: Luteinizan Hormon
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi
TGF-B	: Transforming Growth Factor Beta
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TABLolar

Tablo 1. DSÖ 2004 Yılı Akciğer Tümörleri Histopatolojik Sınıflandırması	14
Tablo 2. IASLC / ATS / ERS Akciğer Adenokarsinomu Sınıflandırması	16
Tablo 3 Akciğer Kanseri Semptomları	22
Tablo 4. Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar	23
Tablo 5. PET VE BT'nin Sensitivite ve Spesifitesinin Karşılaştırılması	27
Tablo 6. Akciğer Kanseri Evrelendirmesi: 7 TNM Sınıflandırması	29
Tablo 7. TNM' lere Göre Evre Gruplandırması.....	31
Tablo 8. Klinik Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım.....	31
Tablo 9. Evre IV KHDAK Metastaz Yeri	45
Tablo 10. Evre IV KHDAK 1. Seri Kemoterapi Dağılımı	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. KHDAK Genotip ve Gen Profili Sınıflandırması (33).....	19
Şekil 2. Akciğer Kanserlerinin Patolojik Dağılımı.....	40
Şekil 3. Evre I ve II KHDAK GSK Kıyaslaması	41
Şekil 4. Lobektomi ve Pnöminektomide GSK Kıyaslaması.....	42
Şekil 5. Medikal Olarak İnooperabl Olan Hastaların GSK Analizi	43
Şekil 6. Evre IIIB KHDAK Eş Zamanlı ve Ardışık RT GSK Kıyaslaması	44
Şekil 7. Evre IV KHDAK' de 1. Seri KT Rejimlerinin GSK Kıyaslaması.....	46
Şekil 8. Evre IV KHDAK GSK Analizi	47



1. AMAÇ VE KAPSAM

Akciğer kanseri dünya genelinde görülen kanserlerin %15'ini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin %28'inden sorumlu tutulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporlarına göre akciğer kanseri 2012 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 1.8 milyon hastada saptanmış ve 1,6 milyon ölüme neden olmuştur (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ise yıllık olarak görülen akciğer kanseri vaka sayısı 225.000 olup, 160.000'nin üzerinde ölüme sebep olmaktadır (2, 3).

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek bir kanser türüdür. Meme, kolon ve prostat kanserlerinin aksine akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %84'ü kanser ve tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilmektedir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin başlıca sebeplerindendir (4). ABD'de kadınlarda ölüme sebebiyet veren kanser türleri arasında en önde gelenidir ve serviks kanseri, meme kanseri ve over kanseri toplamından daha sık ölümlerle sonuçlanmaktadır (5). Çoğunlukla erkeklerde yaygın olarak görülen akciğer kanserinin zaman içinde kadınlarda da sık görülür hale gelmesi meydana gelen sosyolojik değişikliklere ve kadınlarda sigara içme alışkanlıklarının artmasına bağlanmıştır (5). Küresel insidans artış hızı yılda %0,5 iken, özellikle kadınlarda yıllık %4,1'lik bir artış söz konusudur. Gelişmiş ülkelerde geçmişte yapılan çalışmalara göre kansere bağlı ölümlerin %34'ünden akciğer kanseri sorumlu iken bu oran günümüzde %28'e düşmüştür. Bu azalmanın nedeni gelişmiş ülkelerdeki sigara kullanımının belirgin azalmasına ve sigara içeriğinde yapılan değişikliklere bağlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanımının kadın ve erkeklerde artması sonucunda akciğer kanseri tüm kansere bağlı ölümler içinde belirgin artış göstermekte ve önemini korumaktadır (6).

Türkiye'de kanserli hastaların kayıt sistemindeki sorunlar ve verilerin yetersizliği nedeniyle güvenilir istatistik sonuçlarına ulaşmak zordur. Bu da ülkemize dair akciğer kanserinin sıklık ve yaygınlığına dair edinilen bilgileri sınırlamaktadır. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi'ne bağlı Kansere İzlem Denetim Merkezleri (KİDEM) tarafından kanser insidans çalışmaları 1992 yılından itibaren çok merkezli olarak devam etmektedir. 1993-1994 yıllarını kapsayan bir araştırmada akciğer kanser insidansı 61,6/100.000 olarak bulunmuştur (7). 1997 yılında yayınlanan rapora göre ise %17,6 oranla akciğer kanseri diğer

tüm kanserler arasında birinci sırada saptanmıştır (8). Türkiye’de 2005-2009 yılları verilerini kapsayan bir çalışmada akciğer kanseri insidansı erkeklerde 74,2/100.000, kadınlarda ise 9,3/100.000 saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı onkoloji kliniğimizde akciğer kanseri ile takip ve tedavi edilen hastaların epidemiyolojik ve prognostik faktörlerini ortaya koymak, klinik seyirlerini incelemek, genel sağkalımlarını belirlemek ve verilerimizi ulusal ve uluslararası verilerle karşılaştırmaktır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın bölgenin akciğer maligniteleri açısından risk potansiyelinin belirlenmesine, tarama ve kanser önleme stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Akciğer Kanseri

2.1.1.Epidemiyoloji

Tüm kanser türleri arasında mortalitesi en yüksek olan akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde ve kadınlarda en sık ölüme neden olan kanser türüdür (4). 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken sosyolojik nedenlere bağlı olarak sigara kullanımının belirgin artması sonucunda akciğer kanser insidansı artışı kadınlarda daha dramatik olmuştur (5). DSÖ verilerine göre 2012 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 1,8 milyon hastada saptanmış ve 1,6 milyon ölüme neden olmuştur (1). ABD verilerine göre ise yıllık olarak görülen akciğer kanseri vaka sayısı 225.000 olup, 160.000'nin üzerinde ölüme sebep olmaktadır (2, 3).

Türkiye'de ise 2005-2009 verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde 74,2/100.000, kadınlarda ise 9,3/100.000 saptanmıştır. Kadınlarda 80-84 yaş aralığında, erkeklerde ise 77-79 yaş aralığında insidans hızı tepe noktasına ulaşmaktadır (9). Akciğer kanseri alt tipleri de illere göre değişik dağılımlar göstermektedir. Örneğin; İzmir'de %32,6'lık oranla adenokanser en sık oranda görülürken, Sivas'ta %64,7'lik oranla skuamöz hücreli kanser en sık görülmektedir (9).

2.1.2.Etiyoloji

2.1.2.1.Sigara

Akciğer kanserine neden olan pek çok çevresel ve endüstriyel etken tanımlanmıştır. Ancak bunların içinde en önemlisi vakaların yaklaşık %85'inden sorumlu tutulan sigara kullanımınıdır. Sigara pek çoğu karsinojenik olan yüzlerce katkı maddesi içermektedir. İnhalasyonla alınan başlıca iki grup karsinojen tanımlanmaktadır. Bunlar polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozaminlerdir. DNA'da hatalı kodlama ve mutasyona yol açarak

karsinojenik etki gösterirler. Bunlardan bilinen en güçlü karsinojen nitrozamin 4-(metilnitrozamin) - 1-(3piridil) - 1- butanon NNK'dır (10).

Erkeklerde saptanan akciğer kanserinin %10'u, kadınlarda saptanan akciğer kanserinin ise %20-25'i sigara ile ilişkili değildir (11). Gelişmiş ülkelerde tüketilen sigara miktarı ile akciğer kanserine bağlı ölüm oranları arasında doğrusal bir orantı vardır. Kanser gelişim riski sigara içme süresine, günlük içilen sigara sayısına, derin inhalasyona bağlı olarak artmaktadır. Günlük içilen sigara sayısının 3 katlık artışının kanser riskini 3 kat, sigara içme süresinin 3 katlık artışının ise kanser riskini 100 kat arttırdığı saptanmıştır (12). Sigara kullanımı 20 paket yılı geçtiyse akciğer kanseri belirgin olarak artış gösterir.

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin bırakılması durumunda akciğer kanseri azalmakta ve 10-15 yıllık sigarasız dönemi takiben hiç sigara içmemiş popülasyonun kanser riski oranlarına yaklaşmaktadır. Ancak kadınlarda yapılan bir çalışmada sigarayı bıraktıktan 30 yıl sonra dahi akciğer kanseri riski hiç içmemiş popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (13). Filtreli ya da düşük katran içerikli sigara içenlerde de kanser riskinde bir azalma saptanmamıştır (14). Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri için risk faktörüdür. Hiç sigara içmemiş hastaların %25'inde görülen akciğer kanserinden pasif sigara içiciliği sorumlu tutulmaktadır (11).

Histolojik olarak pek çok alt tipi olmasına karşın akciğer kanseri vakalarının %90'ından sorumlu başlıca dört akciğer kanseri tipi tanımlanmıştır. Bunlar adenokarsinom, epidermoid karsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Tüm kanser tipleri için risk faktörü olmakla birlikte en sık küçük hücreli akciğer kanserinde sigara birlikteliği görülmektedir. Sigaranın akciğer etiyojisindeki rolü göz önüne alındığında kanseri önlemedeki en önemli adım sigaraya başlanmasının önlenmesi ve içicilerde sigaranın bırakılmasının teşvik edilmesi olacaktır.

2.1.2.2.Mesleki Maruziyet

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle yakından ilişkili olan ve madencilik, gemi inşaa, matbaacılık gibi sektörlerin çalışanlarında sıklıkla görülen bir kanser türüdür. Karşılaşılan başlıca karsinojenlere örnek olarak alüminyum, asbest, arsenik, krom, radon, berilyum, vinil klorid ve kadmiyum verilebilir (6). Sigara kullanımı ve mesleki karsinojen maruziyeti birlikteliği akciğer kanser oluşumunu hızlandırmaktadır. Sigara içen asbest maruziyeti olan işçilerde akciğer kanseri riski 92 kat fazlayken, sigara içmeyen işçilerde sadece 5 kat fazladır (6).

2.1.2.3.Beslenme

Epidemiyolojik veriler diyetle yetersiz vitamin A, vitamin C ve beta-karoten alımının akciğer kanseri riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Yüksek anti-oksidan içeren besin tüketimi ise akciğer kanserine karşı koruyucu role sahiptir. Bu etkinliğin tam olarak hangi mekanizmayla olduğu bilinmemekle birlikte anti-oksidan besinlerin DNA hasarını azaltarak etki gösterdiğine dair görüşler vardır (15). Anti-oksidan besinlerin temel kaynağı diyetle alınan taze sebze ve meyvelerdir. Beta-karoten ve A vitamini desteğinin akciğer kanserine karşı koruyucu etkinliğini araştıran kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunlarda kansere karşı belirgin bir koruyucu etkinlik saptanmamış olup yoğun sigara içicilerinde diyetle beta-karoten desteğinin akciğer kanseri riskini arttırdığına dair veriler elde edilmiştir (16, 17, 18).

2.1.2.4.Radyoterapi

Diğer malignitelere yönelik radyoterapi alan hastalarda ikincil olarak akciğer kanseri görülme riski artmıştır. Bu artış meme kanseri ve Hodgkin lenfomada gösterilmiştir.

2.1.2.5.Genetik Yatkınlık

Sigara maruziyetinin her hastada akciğer kanserine yol açmaması karsinojenlere karşı savunma mekanizmalarında bireysel farklılıklar olduğunu öne sürmüştür. Buna göre sigara dumanında bulunan başlıca karsinojenlerden polisiklik hidrokarbonları metabolize eden

p450 sitokrom sistemindeki ve glutatyon S transferaz sistemindeki polimorfizm varlığı bireysel farklılıklara sebep olabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar ailede akciğer kanseri öyküsünün güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiş ve genetik bir yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür (19). Bu genetik farklılıklar karsinojen metabolizması ve aktivasyonunda (sitokrom p450 1A1 – CYP1A1), ayrıca DNA onarım kapasitesinde (glutatyon S transferaz M1 –GSTM1 ve T1 –GSTT1) görülebilir. Genome-wide association studies (GWAS) çalışma grubu nikotinic asit/asetil kolin reseptörünün D398N polimorfizmi N alelilinde ve telomerazın revers transkriptaz içeriğinde görülen polimorfizmin akciğer adenokanseri için güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya koymuştur (20). Ailede akciğer kanseri öyküsü ve beraberinde sigara içiminin akciğer kanseri riskini 30 kat arttırdığına dair bulgular saptanmıştır (6).

2.1.2.6. Diğer Faktörler

Akciğer kanseri ile ilişkili olan diğer risk faktörleri akciğer doku hasarı, skar ve fibrozis oluşumu, pnömokonyozlar, kronik obstruktif akciğer hastalıkları olarak sıralanabilir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülaritenin dokuda anoksiye ve metaplaziye neden olarak karsinogenezi hızlandırdığı düşünülmektedir. Skar alanlarında sıklıkla akciğer adenokarsinomu görülmektedir. Ayrıca sarkoidozlu hastalarda akciğer kanserinin 3 kat sıklıkla gelişebileceği ve tüberküloz ile birlikte üst loblarda akciğer kanserinin de bulunabileceği saptanmıştır (6).

2.1.3. Patolojik Sınıflama

Akciğer kanseri terminolojisi respiratuvar epitelden (bronş, bronşiol ve alveol epitelden) kaynaklanan tümöral oluşumlar için kullanılmaktadır. Akciğer karsinomları küçük hücreli dışı (%83,2) ve küçük hücreli (%16,8) olmak üzere iki ana grupta toplanabilir (21). Histolojik kriterleri baz alan bu sınıflama klinik yaklaşım ve prognoz açısından önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2004 yılında akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflamasını yeniden düzenlemiştir (22) (Tablo 1). DSÖ sınıflamasına göre primer akciğer kanseri dört ana histolojik tipten oluşmaktadır. Akciğer kanserlerinin %95'inden fazlasını

oluşturan bu dört tip görülme sıklıklarıyla birlikte; adenokarsinom (%38), skuamöz hücreli karsinom (%20), büyük hücreli karsinom (%5), küçük hücreli karsinom (%13) ve diğer küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (% 18) olarak sınıflandırılabilir (23).

Tablo 1. DSÖ 2004 Yılı Akciğer Tümörleri Histopatolojik Sınıflandırması

Skuamöz Hücreli Karsinom
Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Baseloid
Küçük Hücreli Karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Adenokarsinom
Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveolar karsinom Musinöz Nonmusinöz Mikst Musin salgılatan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Musinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom
Büyük Hücreli Karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom

Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz Karsinom
Sarkomatoid Karsinom
Plemorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
Karsinoid Tümör
Tipik karsinoid Atipik karsinoid
Tükrük Bezi Tipindeki Karsinomlar
Mukoepidermoid karsinom Adeoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Preinvaziv Lezyonlar
Skvamöz hücreli insitu karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffuz idiyopatik pulmoner noroendokrin hücre hiperplazi

Adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ise küçük hücreli dışı karsinom (KHDK) olarak bilinmektedir. Bu karsinom tiplerinin tek bir grupta toplanmalarının nedeni prognoz ve tedavi yaklaşımlarının benzer olması ve bu özellikleriyle küçük hücreli akciğer kanserinden (KHAK) belirgin olarak ayrılımlarıdır. KHAK ve

KHDAK arasındaki diğer farklar; KHAK'nin daha hızlı gidişli bir klinik seyretmesi ve paraneoplastik sendrom görülme sıklığının fazla olmasıdır. Adenokarsinom, ABD'de en sık görülen akciğer kanseri histolojik alt tipi olup KHDAK'nin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Önceki yıllarda en sık kanser tipi olarak bilinen skuamöz karsinomun yerini alması hafif içimli sigaraların artışına ve sigara içme eğilimlerinin azalmasına bağlanmıştır (24, 25). Adenokarsinomların histopatolojik tipi alt sınıflaması *IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)*, *ATS (American Thoracic Society)* ve *ERS (European Respiratory Society)* multidisipliner çalışması ile yeniden oluşturulan sınıflandırma Tablo 2'de gösterilmiştir (26).

Tablo 2. IASLC / ATS / ERS Akciğer Adenokarsinomu Sınıflandırması

Preinvaziv Lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi İn situ adenokarsinom (≤ 3 cm, önceki bronkoalveolar karsinom) Nonmusinöz Musinöz Mikst musinöz/nonmusinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik baskın tümör, ≤ 5 mm invazyon)
Nonmusinöz Musinöz Mikst musinöz/nonmusinöz
İnvaziv Adenokarsinom
Lepidik (önceki nonmusinöz bronkoalveolar patern, >5 mm invazyon) Asiner Papiller Mikropapiller Musin üreten solid
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları
İnvaziv musinöz adenokarsinom

Kolloid

Fetal (düşük ve yüksek evreli)

Enterik

Son yıllara kadar KHAK ve KHDAK'nin patolojik ayrımı ve evrelemesi yeni tanı almış akciğer kanseri için tedavi planının oluşturulmasında yeterliydi. Ancak 2008 yılından itibaren gösterilmiştir ki adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayrımı Evre 4 hastalık tedavisinde önem taşımaktadır. Spesifik gen mutasyonlarına karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi rejimlerinin dışına çıkılarak tedavinin kişiselleşmesine yol açmıştır. KHDAK'de alt tip analizinin yapılması Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*), Anaplastik Lenfoma Kinaz (*ALK*) ve c-ROS onkojen1 (*ROS 1*) mutasyonlarına karşı geliştirilen hedefe yönelik ajanların kullanımına olanak sağlayarak daha iyi sonuçlar elde edilmesine yarar (27). Adenokarsinom tanısı konan Asyalı hastaların ortalama %30-%60'ında, Asyalı olmayan hastaların ise %15- %30'unda *EGFR* geninde mutasyon saptanmıştır (28). ABD' de KHDAK tanısı alan hastaların %2- %7'sinde ise *ALK* gen mutasyonu saptanmıştır (28). Bu gen mutasyonlarına yönelik kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)'nin tedaviye yanıtı artırması üzerine College of American Pathologists Guideline ileri evre adenokanserlerde, mikst tip kanserlerde ve adenokarsinom komponentinin dışlanamadığı KHDAK'de *EGFR* ve *ALK* gen mutasyonlarının araştırılmasını önermektedir (28).

Skuamöz Hücreli Karsinom tüm KHDAK'lerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Büyük boyutlu, santral yerleşimli olup, kavitasyon yapma eğilimindedirler. Sigara içme öyküsüyle yakın ilişkilidir. Endobronşiyal lezyon gelişimi lümeni tıkayarak periferde atelektazi, bronşektazi, bronkopnömoni ve abse gelişimi gibi sekonder patolojilere sebep olabilir (22).

Büyük Hücreli Karsinom tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan, periferal yerleşimli, az differansiye, geniş stoplazma ve büyük nükleolden oluşan bir kanser türüdür.

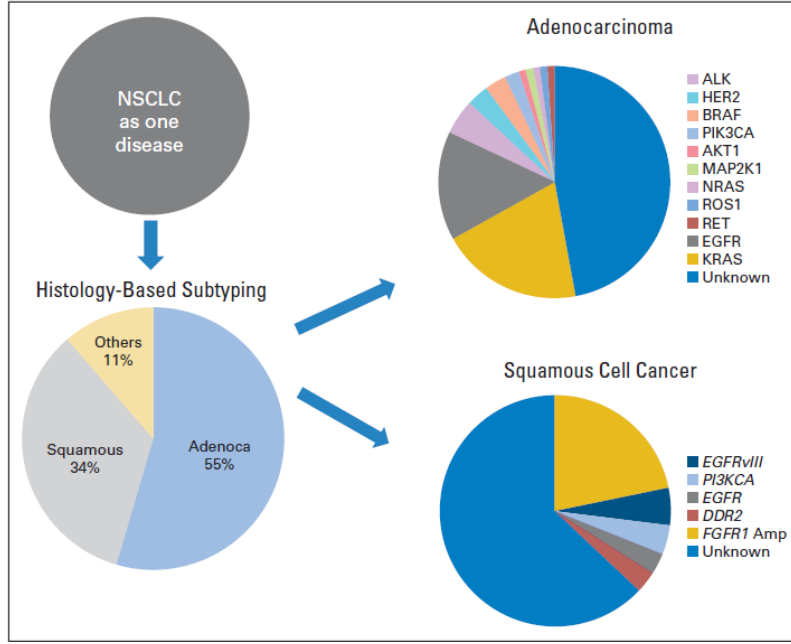
Küçük Hücreli Karsinom, az differansiye, santral alanda genellikle submukozal yerleşimli, paraneoplastik sendromlarla (hiperkalsemi, cushing sendromu, uygunsuz ADH

gibi) birlikteliği oldukça sık görülen, erken ve yaygın metastazlarıyla tanı alabilen agresif bir tümördür (29). Sigara içimiyle yakın ilişkili olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapımları nedeniyle cerrahiden çok medikal tedavi ve radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Bölgesel lenf nodlarında hemen daima tümöral infiltrasyon görülür. Tedavi edilmezse ortalama sağ kalım 2-4 ay ile sınırlıdır. Hızlı çoğalma eğilimlerine bağlı olarak kemoterapi ve radyoterapiye yanıtları oldukça hızlıdır (30).

2.1.4.Moleküler Patogenez

Kanser genomdaki dinamik değişimler sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi akciğer kanseri oluşumunda da onkogenlerin aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu rol oynamaktadır (31). Akciğer kanser hücreleri aynı zamanda mutasyon, amplifikasyon, insersiyon, delesyon ve translokasyon gibi pek çok kromozomal anomaliler de barındırmaktadır (32).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar KHDAK'ni tek bir hastalık ya da birkaç histolojik alt grup olmaktan çıkarmış, moleküler olarak tanımlanmış değişik sıklıkta görülen pek çok alt tip olduğunu saptamıştır (33). KHDAK alt tiplerinde görülen genetik mutasyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir. The Cancer Genome Atlas çalışma grubu ve diğer gruplar tarafından yayınlanan yeni çalışmalar hastalarda akciğer tümöral dokusunda heterojenite olduğunu ortaya koymuştur (34, 35).



Şekil 1. KHDAK Genotip ve Gen Profili Sınıflandırması (33)

Akciğer kanseri patogeneğinde rol alan onkogenler ras ailesi (H-ras, K-ras, N-ras), myc ailesi (N-myc, C-myc, L-myc), HER - 2/neu (c-erb) ve bcl-2 olarak sıralanabilir. K-ras mutasyonu %15-50 oranında görülmekte olup KHDAK gelişiminde en sık rol oynayan onkogen tipidir. KHAK’de gösterilememiştir. Erken nüks ve kötü prognozla ilişkilidir (36, 37). Myc genleri hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkili olan proteinleri kodlamaktadır. Disregülasyon ve amplifikasyon sonucunda onkojenik hale gelirler. KHDAK’nin %8-20’sinde, KHAK’nin %18-31’inde myc aktivasyonu görülmektedir. C-myc en sık değişiklik saptanan gen olup KHAK olan hastalarda nüks ve kısa süreli sağ kalım ile ilişkilidir (38, 39). Günümüzde myc spesifik ilaçlar bulunmamaktadır. Tümör hücresi apoptozisini engelleyen bcl-2 ekspresyonu KHAK’nin %70-85’inde gösterilmiştir (40).

Tümör supresör gen ailesi p53, Rb ve 3p genlerini içermektedir. En sık görülen tümör supresör gen mutasyonu p53 geninde olup KHAK’nin %90’ında, KHDAK’nin ise yaklaşık %50’sinde gösterilmiştir. Normal hücrelerde p53 geninin işlevi DNA hasarı varlığında hücre siklusunu G1 fazında durdurmak ve DNA tamiri için hücreye zaman kazandırmaktır. Ancak p53 mutasyonlu hücreler bölünmeye devam ederek patogeneşte rol almaktadır (41). Sigara içimi ile gen mutasyonu korele olup paraneoplastik akciğer lezyonlarında gösterilmiştir. Akciğer kanserlerindeki en erken genetik değişikliklerden biri 3.kromozomun (3p) kısa

kolunda bulunan genetik materyalin delesyonudur. KHDAK'nin %50'sinde, KHAK'nin %90'ında görülmektedir. FHIT (fragile histidine triad) geni (3p14.2) de akciğer kanseri patogenezinin sorumlu tutulan supresör genlerdendir.

Epidermal büyüme faktörü (EBF) HER/erbB büyüme faktörü reseptör ailesine mensuptur. EGFR (HER1 veya erbB1), HER2/neu (erb B2), HER3 (erb B3) ve HER4 (erbB4) çeşitleri bulunmaktadır. Bu hücre yüzey proteinleri ekstra selüler bir bağlayıcı ligandan, bir transmembran proteinden ve intraselüler tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir yapıdan oluşmaktadır. Reseptöre bir ligandın bağlanması reseptörün dimerizasyonunu aktive eder, tirozin kinaz oto-fosforilasyonunu uyarır. Bunun sonucunda hücrede hücre proliferasyonu, metastazı, anjiogenezi uyarıcı ve apoptozu inhibe eden intraselüler bir kaskad meydana gelir. Bu reseptörün uygunsuz ve yoğun aktivasyonu ligandın ya da reseptörün fazla ekspresyonundan, reseptördeki mutasyondan ya da intraselüler ligandların bağlanmasından meydana gelebilir. EGFR aşırı uyarılması KHDAK'nin yaklaşık %70'inde görülmektedir ve bu bağımsız bir negatif prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (42). KHDAK'nde EGFR tirozin kinaz yapısında görülen mutasyonlar ekzon 18-21 bölgesindedir. Ekzon 19-21 mutasyonları (klasik EGFR mutasyonları) tüm EGFR mutasyonlarının %90'ıdır. EGFR mutasyonunun belirlenmesi klinik olarak prognostik önem taşımaktadır. EGFR mutasyonu varlığı konvansiyonel kemoterapilere ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)'ne artmış klinik yanıt ve iyi prognoz ile ilişkilidir (43). Klasik EGFR mutasyon varlığında TKİ'ne yanıt oranları %60 iken, vahşi tip mutasyon varlığında yanıt oranı %10 ile sınırlıdır.

ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) geni anaplastik büyük hücreli lenfomalarda t(2;5) (p23;q35) translokasyonu ile saptanmış olup tirozin kinaz kodlamaktadır. KHDAK'de %2-%7 gibi nadir bir sıklıkla 2p inversiyonu sonucunda echinoderm microtubule -associated protein-like (EML4) ile füzyon yapar. EGFR mutasyonlarına benzer şekilde EML4-ALK füzyonu artmış tirozin kinaz aktivitesi ile sonuçlanır (44). Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda, inflamatuvar myofibroblastik tümörlerde ve nöroblastomlarda ALK genini de kapsayan genetik değişimler saptanmıştır. ALK inhibitörü Crizotinib'in bu hastalıklarda başarıyla kullanılması, tümörün moleküler özelliklerinin histolojik tip ve anatomik lokalizasyondan bağımsız tedavi seçiminde yönlendirici olabileceğini öne sürmüştür (45). EML4-ALK translokasyonu çok nadir görülmesine rağmen akciğer kanseri sayısının dünya

genelindeki artışı göz önünde bulundurulduğunda, yıllık ortalama 40.000 ALK pozitif vaka saptanması öngörülmektedir (46). EGFR mutasyonlarına benzer şekilde ALK translokasyonları da hiç sigara içmemiş ya da çok az içmiş, adenokarsinom histolojik tanısı alan genç hastalarda saptanmaktadır (47, 48).

International Association for the Study of Lung Cancer, American Society of Clinical Oncology ve National Comprehensive Cancer network (NCCN) tarafından yayınlanan son kılavuzlar akciğer adenokanserlerinde, büyük hücreli kanserlerde, alt grubu tanımlanamamış KHDAK'nde EGFR mutasyonu ve ALK translokasyonu taramalarını önermektedir. Sigara içme öyküsü olmayan skuamöz hücreli kanser tanılı hastalarda ve mikst tip histoloji saptanan hastalarda da EGFR mutasyonu ve ALK translokasyonu taraması önerilmektedir (49).

2.1.5 Klinik Bulgular

Akciğer kanseri çoğunlukla ileri evrelerde tanı almaktadır. Bu durum kanserin agresif biyolojik yapısına ve ileri evrelere ulaşana kadar asemptomatik kalmasına bağlıdır. Tanı alan hastaların % 10-25'inin asemptomatik olduğu saptanmıştır (50, 51). Akciğer kanseri için öncesinde tarama yapılmamış hastaların dörtte üçünde tanı anında en az bir semptom olduğu saptanmıştır. KHDAK tanılı 2293 kişiyi kapsayan bir çalışmada ortalama yaş 64 olup, hastaların başvuru anındaki en sık şikayetleri sıklık sırasına göre; öksürük (%55), dispne (%45), ağrı (%38) ve kilo kaybı (%36) olarak saptanmıştır (52). Akciğer kanserine bağlı semptomlar tümörün lokal etkisine, intratorasik yayılımına, metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak ortaya çıkar (50). Kanserinin intra-torasik etkisine bağlı olarak ortaya çıkan pek çok semptom vardır. Öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, kilo kaybı ve iştahsızlık en sık görülen semptomlardır. Akciğer kanseri semptomları ve sıklık dereceleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 Akciğer Kanseri Semptomları

Çok yaygın	Öksürük Balgam artışı Nefes darlığı
Yaygın	Yorgunluk Kilo kaybı Düşük ateş
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı Hemoptizi Ses kısıklığı Kemik ağrısı Plevral efüzyon
Çok seyrek	Süperior vena kava, süperior sulkus ve Pancoast tümörleri ile uyumlu belirti ve semptomlar Perikardial tamponad Paraneoplastik sendrom Beyin metastazıyla uyumlu belirti ve semptomlar

Öksürük tanı anında hastaların %50-%70'inde mevcut olup sıklıkla santral hava yollarını tutma eğilimi olan skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanserlerde görülmektedir (52, 53). Sigara içme öyküsü olan ya da halen sigara içicisi hastalarda yeni başlayan öksürük ve balgam akciğer kanseri açısından şüphe uyandırmalıdır. KHDAK ve KHAK post-obstrüktif pnömoniye de sebep olabilir.

Hemoptizi akciğer kanseri tanısı alan hastaların %20-50'sinde rapor edilmiştir. En sık hemoptizi sebebi bronşit olup hastanın yaşına ve sigara içme öyküsüne dayanarak %3-34 oranında kanser riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (54). Sigara içen, normal akciğer grafisi olan hemoptizili hastalarda yapılan bir çalışmada ise bronkoskopik inceleme ile yaklaşık %5 oranında akciğer kanseri tanısı konduğu bildirilmiştir (55).

Göğüs ağrısı akciğer kanseri ile başvuran hastaların %20-40'nda görülmektedir (50, 53, 56). Genellikle persistan, zonklayıcı bir ağrı niteliğindedir. Mediastinal, plevral ve göğüs

duvarı yayılımına bağlı görülebileceği gibi obstrüktif pnömoni veya hiperkoagülabiliteye bağlı pulmoner emboli sonucunda da karşımıza çıkabilir.

Akciğer kanseri tümörün primer lokalizasyonuna bağlı semptomların yanısıra metastazlarına ait semptomlarla da tanı alabilir. Küçük hücreli kanserlerin %75'inde, adenokanserlerin ise %50'sinde tanı anında metastaz vardır. Beyin, kemik, karaciğer, adrenal bezler en sık metastaz saptanan organlardır (57). Hastaların yaklaşık %20-30'unda karaciğer ve kemik iliği metastazı, %20'sinde ise beyin metastazı gelişmektedir (58, 59).

Paraneoplastik sendromlar; kanser hücreleri tarafından üretilen humoral faktörlerin primer tümör lokalizasyonundan ya da tümör metastazlarından uzak bölgelerde etki etmesi sonucunda ya da anti-tümör antikörlerin normal doku ile çapraz reaksiyona girmesi sonucunda oluşan sendromlardır (60). En sık görülen paraneoplastik sendromlar sistematik olarak sınıflandırılarak Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin Sendromlar Uygunsuz ADH salınımı Nonmetastatik hiperkalsemi Cushing sendromu Jinekomasti Yüksek LSH ve FSH düzeyi Hipoglisemi Hipertiroidizm Karsinoid sendrom
Nörolojik Sendromlar Subakut sensöriyal nöropati Mononörotis multipleks İntestinal psödo-obstrüksiyon Ensefalomyelit Nekrotizan myelopati

Kanser ilişkili retinopati
İskelet Sistemiyle İlgili Sendromlar
Hipertrofik osteoartropati
Çomak parmak
Renal Sendromlar
Glomerulonefrit
Nefrotik sendrom
Metabolik Sendromlar
Laktik asidoz
Hipöürisemi
Sistemik Sendromlar
Anoreksi ve kaşeksi
Ateş
Kollajen-vasküler sendromlar
Dermatomiyozit
Polimiyozit
Vaskülit
Sistemik lupus eritematoz
Cilt
Kazanılmış hipertrikozis languinosa
Erythema gyratum repens
Tylosis
Eritrodermi
Eksfoliyatif dermatit
Akontozis nigrikans
Sweet sendromu

Kaşıntı ve ürtiker
Hematolojik
Anemi
Lökositöz ve eozinofili
Lökoid reaksiyon
Trombositöz
Trombositopenik purpura
Koagülopatiler
Tromboflebit
Dissemine intravasküler koagülasyon

Tüm paraneoplastik sendromlar için altta yatan kanserin tedavisi önerilmektedir. Semptomaya spesifik tedaviler de uygulanabilir. KHDAK’de en sık görülen iki paraneoplastik sendrom; hiperkalsemi ve hipertrofik pulmoner osteoarteropatidir. Hiperkalsemi iskelet kası metastazlarına bağlı olabileceği gibi paratiroid ilişkili peptidin sentezine bağlı olarak da görülebilir. KHAK’de fazla miktarda kortikotropin salgılanmasına bağlı olarak Cushing Sendromu görülebilir. Cushing sendromu kas güçsüzlüğü, hiperglisemi, hipokalemi ile seyreden bir sendromdur. Tümörün hızlı yayılımına bağlı olarak klasik cushing stigmaları her zaman görülmeyebilir.

KHAK’de sıklıkla serebellar dejenerasyon, demans, limbik ensefalopati ve Lambert-Eaton Sendromu gibi nörolojik paraneoplastik sendromlar görülmektedir. Serebellar dejenerasyon; progresif serebellar disfonksiyon, ataksi, disartri, hipotoni ve demans ile karakterizedir. Bu sendrom, Purkinje hücresi proteinlerine karşı gelişen antikor en sık olmak üzere dört değişik anti-nöronal antikor ile ilişkilidir. Limbik ensefalopati progresif demans, halüsinasyonlar, depresyon, ajitasyon, anksiyete ve affekt bozukluklarıyla seyretmektedir. Paraneoplastik duysal nöropatiden sorumlu antikor anti-Hu antikorudur, poliklonal bir immunglobulin G olup santral sinir sistemi nöronlarıyla, dorsal kök ve trigeminal ganglia ile etkileşir. Lambert-Eaton sendromu hastaların %1’inden azında görülmektedir. Presinaptik kalsiyum kanallarını hedef alan onkonöral antikorlar meydana getirir ve proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir.

2.1.6.Tanı

Asemptomatik hastalarda akciğer grafisinde görülen nodüler oluşum tanıda ilk adım olabilmektedir. 3 cm'ye kadar görülen oval yuvarlak şekilli dansitelere nodül, 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir (61). Ayırıcı tanıda pek çok lezyon olmakla birlikte özellikle 2 cm'den büyük lezyonlar malign karakterde olma eğilimindedir. Boyutla birlikte kavitasyon ve mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kenar içermesi, heterojen iç yapı ve büyüme hızı gibi radyolojik özellikler de malign ve benign lezyon ayırımında yardımcı olabilir. Eşlik eden atelektazi, mediastinal genişleme, plevral efüzyon ya da diyafragma yüksekliği gibi grafi bulguları da kitlenin lokal etkisine ve varsa altta yatan akciğer hastalıklarına dair ipucu verir. Tümörün çapını, mediastinal tutulumu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. BT'de tümörün trakea, kalp, özafagus, mediasten, plevra ve büyük damarlarla olan ilişkisi ayrıntılı şekilde değerlendirilebilir. Bu bölgelerin tutulumu kanserin evresini ve cerrahi girişim seçeneklerini değiştirir (62). Karaciğer ve surrenal bez metastazlarını değerlendirmede üst batın BT kullanılabilir.

PET akciğer kanseri tanı ve evreleme sürecinde sıklıkla kullanılan 18-florodeoksiglukoz (FDG)'un kullanıldığı metabolik bir tarama yöntemidir. Vücutta glukoz kullanımının fazla olduğu bölgelerin belirlenmesini esas alır. Radyoaktif işaretleyici olarak flor-18 ile işaretlenmiş 2-fluorodeoksi glukoz (FDG) verilerek tutulumun yüksek olduğu bölgeler belirlenir. Standart uptake value (SUV) değerinin yüksekliği dokunun glukoz tüketimiyle ilişkili olup, SUV değeri arttıkça malignite olasılığı da artmaktadır (63). SUV değeri; doku konsantrasyonu - mCi/ml / [Enjekte Doz – mCi/ vücut ağırlığı - kg] olarak hesaplanmaktadır. Soliter akciğer nodülleri için 2,5 ve üzeri SUV değerleri malignite lehine değerlendirilir (64). PET, BT'den daha duyarlı ve spesifik bir görüntüleme yöntemi olup ileri evre akciğer kanserlerini tespit ederek gereksiz invazif prosedürleri önler (65). Yapılan prospektif bir çalışmada KHDAK'lerini evrelemede standart olarak kullanılan BT, ultrasonografi ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri lenf nodu metastazı ve uzak metastaz saptama başarısı açısından PET ile karşılaştırılmıştır (66). Mediastinal tutulum histopatolojik olarak, uzak metastazlar ise diğer görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada da 54 hastada bakılan 168 mediastinal lenf nodu PET ve BT ile klinik olarak evrelenerek sonrasında bulgular histopatolojik olarak doğrulanmıştır (67). Her iki çalışmada

da PET'in sensitivitesi ve spesifitesi BT'den daha yüksek bulunmuştur. Bu kapsamda yapılan karşılaştırma çalışması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. PET VE BT'nin Sensitivite ve Spesifitesinin Karşılaştırılması

	Sensitivite [%]	Spesifite [%]	Doğruluk [%]
Mediastanal Metastazların Teşhisi			
PET	91	86	---
BT	75	66	---
Mediastanal Hastalıkların Evrelendirilmesi			
PET	96	93	94
BT	68	65	66

8-10 mm'lik nodüllerde PET duyarlılığı düşüktür (68). PET-BT, PET ve BT görüntüleme tetkiklerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. PET ile elde edilen doku metabolik ve biyolojik işlevlerine ait veriler BT'den elde edilen anatomik verilerle birleştirilerek kanserli dokunun doğru lokalize edilmesine, boyut ve karakterinin anlaşılmasına olanak sağlar. PET 4 - 18 mm boyutundaki metastatik lenf nodlarının görüntülenmesinde BT'den daha üstündür. 4 mm'den küçük lenf nodları tespit edilemeyebilir. SUV değeri metastatik lenf nodlarında primer tümörden daha yüksek olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda lenf nodu evrelemesinde PET-BT'nin tek başına PET ve BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (69, 70). Ancak granulomatöz hastalıklarda ve bazı enfeksiyon durumlarında mediastinal lenf nodu tutulumunda görülen yanlış pozitif sonuçlar ve karsinoid tümör gibi düşük metabolik aktiviteli tümörlerde görülen yanlış negatif sonuçlar nedeniyle PET-BT şüpheli olgularda histopatolojik değerlendirme önerilmektedir. PET-BT'de görülebilen bu problemlere rağmen pre-operatif dönemde yapılan PET değerlendirmelerinin gereksiz torakotomi sayılarını, post-operatif relapsları ve 12 ay içinde görülen ölümleri azalttığı saptanmıştır (71). Ancak genel sağkalım üzerine bir etkisi yoktur (72). PET-BT'nin tedavi sonrası yanıt değerlendirmede BT'den üstün olduğu düşünülmektedir, ancak bu kanıyı destekleyecek daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (73).

Akciğer kanseri kesin tanısı şüpheli bir nodülün perkütan iğne biyopsisi ya da transbronşiyal biyopsi ile elde edilen doku örneklerinin sitolojik ya da histolojik olarak

incelenmesi sonucunda konmaktadır. Biyopsi sonucu olmaksızın kanser tanısı kesinleştirilemez. Mediastinal lenf nodu metastazı evreleme ve tümörün rezektabilitesi açısından kritik bir faktördür. Bu nedenle PET-BT veya BT’de 1 cm’den büyük mediastinal lenf nodları saptanması durumunda mediastinoskopi veya endobronşiyal ultrason ile örnekleme yapılması (PET’de 18-florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu olmasa bile) altın standart evreleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Mediastinal evreleme KHDAK’de tedavi kararını yönlendiren en önemli faktördür. Klinik evrelemenin operasyon sırasındaki evrelemeden farklı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (74). Yapılan çalışmalarda transtorasik, transbronşiyal ve endoskopik ultrason eşliğinde yapılan ince iğne biyopsisi veya aspirasyon sonuçları mediastinal evreleme açısından mediastinoskopi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır (74). Buna göre transtorasik ve endoskopik iğne aspirasyonundan elde edilen sonuçlar mediastinoskopiden elde edilen sonuçlarla benzer duyarlılıktadır. Mediastinoskopi ile sol akciğerin lenfatik drenajını sağlayan istasyon 5 ve 6’daki aortopulmoner lenf nodlarına ulaşılamamaktadır. Bu nodların değerlendirilebilmesi için Chamberlein prosedürü (anterior mediastinoskopi) yapılması gerekmektedir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) mediasteninin değerlendirilmesinde alternatif ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Mediastinoskopinin yerini tutmasa da kullanıma girmesiyle daha invazif prosedürlerin sayıca azalmasını sağlamıştır (75).

2.1.7. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastada en etkili tedavi yöntemini belirlemek ve prognoz hakkında bilgi edinmek amacıyla hastalığın anatomik yaygınlığının belirlenmesi yani evrelendirilmesi gerekir. KHDAK evrelendirmesinde IASLC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: lenf nodu, M: metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. TNM evrelendirme sisteminin son baskısı olan 7. baskı, uluslararası 67.000 akciğer kanseri vakasının incelenmesini takiben 2010 yılında yeniden yayınlanmıştır (76). Yedinci baskıdaki ana değişiklikler tümör çapı (T) ve metastaz (M) tanımlamalarında olmuştur. 7 cm’den büyük tümör çapı T3 olarak sınıflanmıştır. Bazı evrelerin gruplandırılmasında da değişiklikler yapılmıştır. T2bN0M0 Evre IB iken IIA, T2aN1M0 vakalar IIB iken IIA, T4N0-1M0 vakalar da IIIB iken güncel sınıflamada IIIA olarak adlandırılmıştır (76, 77) (Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 6. Akciğer Kanseri Evrelendirmesi: 7 TNM Sınıflandırması

T (Primer tümör):
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 kanıtı yok.
Tis: Karsinoma in situ.
T1: En büyük çapı ≤ 3 cm. olan, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn., ana bronшта invazyon yok)*.
T1a: Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm. *
T1b: Tümörün en büyük çapı >2 cm. ancak ≤ 3 cm.
T2: Tümörün en büyük çapı >3 cm. ancak ≤ 7 cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı: Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≤ 2 cm. Visseral plevra invazyonu.
T2a Tümörün en büyük çapı >3 cm. ancak ≤ 5 cm.
T2b Tümörün en büyük çapı >5 cm. ancak ≤ 7 cm.
T3: Tümörün en büyük çapı >7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, 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 akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.
T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.
N (Bölgesel lenf bezleri):
Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal 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 supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.
M (Uzak metastaz):
Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var.
M1a: Karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.***
M1b: Uzak metastaz
* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1a olarak sınıflandırılır.
** Bu özelliklerden en az biri var ve boyut saptanamamış veya 5 cm'den küçük ise tümör T2a kabul edilir.
*** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 7. TNM'lere Göre Evre Gruplandırması

Evre Grupları	T	N	M
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	Thepsi	Nhepsi	M1a,b

TNM evrelendirmesine göre sağkalım değerlendirildiğinde Evre ile sağkalımın ters orantılı olduğu görülmektedir. Goldstraw ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada klinik evrelendirme ile 5 yıllık sağkalım ilişkisi Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Klinik Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım

Klinik Evre	5 Yıllık Sağkalım [%]
IA	50
IB	47
IIA	36
IIB	26
IIIA	19
IIIB	7
IV	2

KHAK’de de TNM evreleme sisteminin kullanılmasını savunan görüşler vardır. Ancak KHAK evrelemesinde kabul gören görüş sınırlı evre ve yaygın evre olarak hastalığın

sınıflanmasıdır. Sınırlı evre KHAK bir hemitoraksta sınırlı olup tek bir radyoterapi portuna sığmaktadır. Fizik muayene ya da görüntülemelerde metastaz, malign perikaridyal veya plevral efüzyon, kontralateral supra-klaviküler veya hiler tutulum saptanan hastalar ise yaygın evre KHAK kabul edilmektedir. KHAK'lerinin %60-%70'i yaygın evrede tanı almaktadır.

2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler

Prognostik faktörler tedaviden bağımsız olarak hastalığın seyrinin öngörülmesinde önemli bir yere sahiptir. KHDAK ve KHAK'leri için düşük evrede tanı, iyi performans durumu, %5'den az kilo kaybı ve kadın cinsiyet iyi prognostik faktörlerdir. Akciğer kanserli hastaların performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları kullanılır. Performans skoru KHAK ve KHDAK'de hastanın tedaviyi tolere edebilirliği ve prognozla ilişkilidir. Baskılayıcı onkogen (p53) değişiklikleri, dominant onkogen aşırı ekspresyonu (c-myc, K-ras, erb-B2) KHDAK'de siktir ve kötü prognozla ilişkilidir. KHDAK'de saptanan EGFR mutasyonları ise iyi prognozla ilişkili olup hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın tahmin edilmesinde faydalı görünmektedir.

2.1.9. Tedavi

Akciğer kanseri tedavisi tümörün histolojik tipine (KHAK veya KHDAK), evreye ve hastaya özel faktörlere (yaş, pulmoner kapasite, ek komorbid hastalıklar, hastanın isteği vb.) bağlıdır. KHDAK adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom gibi alt tipleri içermektedir ve bu alt tiplerde benzer tedavi yaklaşımları uygulanır. KHAK ise sınırlı evre ve yaygın evre oluşuna göre farklı tedavi yaklaşımları gerektirmektedir.

2.1.9.1. Evre I ve II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Tek hemitoraksta sınırlı ve mediastinal tutulumun olmadığı KHDAK'li hastalar Evre I ve Evre II olarak sınıflanmaktadır. Klinik evreleme çok güvenilir olmamakla birlikte Evre I ya da Evre II olduğu düşünülen hastalar lenf nodu örneklemesinde tutulum varsa Evre 3 olarak yeniden sınıflandırılmaktadır. KHDAK'li hastaların yaklaşık %30'u tanı anında Evre I ve

Evre II hastalığa sahiptir (78). Bu hastalarda cerrahi eksizyon öncelikli olarak kullanılan ve kür ile sonuçlanabilen bir tedavi seçeneğidir. Lobektomi, sadece tek bir lobun eksizyonu, erken evre KHDAK'de pulmoner fonksiyonu koruması nedeniyle genellikle tercih edilen cerrahi prosedürdür (79). Wedge rezeksiyonlarda görülen lokal rekürrensde artış ve azalmış sağkalım nedeniyle, tümör küçük ve periferik yerleşimli olsa dahi lobektomi geleneksel olarak tercih edilen prosedür haline gelmiştir (79). Lobektomi aynı zamanda bronşiyal ve hiler lenf nodları ile sağ yerleşimli tümörlerde 4R ve 7 istasyonundaki lenf nodlarının, sol yerleşimli tümörlerde ise 5/6 ve 7 istasyonundaki lenf nodlarının diseksiyonunu da içermelidir. Hastalığın major fissürü aşması ya da proksimal ana bronşa ulaşması halinde pnömonektomi tercih edilmektedir.

Erken evre KHDAK'de küratif cerrahi sonrası görülen lokal rekürrens ve uzak metastazların morbidite ve mortaliteyi artırması nedeniyle adjuvan kemoterapi kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda sisplatin bazlı rejimlerin kullanımı sonrası evre Evre II hastalarda sağkalım avantajı saptandığı bildirilmiştir (80). Evre I hastalarda ise sağkalım avantajı saptanmadığı gibi hastalığın seyrini kötüleştirebileceği bildirilmiştir.

Post - operatif (adjuvan) radyoterapi (RT)'nin lokal rekürrenslere önlediğine dair yapılan çalışmalar vardır (81, 82, 83). Bulgulardaki farklılıklar RT tekniği ve hasta seçimine bağlanmakla birlikte post - operatif RT'nin lokal rekürrenslere belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Ancak Evre I ve II KHDAK'li hastalarda cerrahi sınır pozitif olmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi, altta yatan komorbid hastalıkları nedeniyle opere olamayan Evre I ve II KHDAK'li hastalarda %20'ye yakın kür sağladığı bildirilen alternatif bir tedavi yöntemidir. Gelişen teknoloji ile konvansiyonel radyoterapinin yerini stereotaktik radyoterapi almaktadır. Stereotaktik vücut radyoterapisi, stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Sadece primer tümör dokusunu hedef alan bir teknik olup, tümörün drene olduğu lenf nodlarına etki etmemektedir. Bu nedenle klinik olarak Evre I (T1N0M0 veya T2N0M0) olan hastalarda kullanımı uygundur. Bu teknoloji özellikle 4 cm'den küçük hedef hacimleri çevreleyen normal akciğer parankiminde konvansiyonel radyoterapiye göre daha

az doz dağılım avantajına sahiptir. Medikal olarak inoperabl kabul edilen Evre I KHDAK'li hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada üç yıllık primer tümör kontrol oranı %98, üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı %48, üç yıllık uzak metastaz saptanma oranı %22 ve üç yıllık toplam sağkalım oranı ise %56 olarak saptanmıştır (84). Opere edilen erken evre KHDAK'li hastaların aksine medikal olarak inoperabl kabul edilen hastalarda düşük doz radyoterapi sonrasında kemoterapi verilmesi kesin kabul edilen bir görüş değildir.

Erken evre KHDAK'li hasta takibinde primer tedavi sonrası ana hedef; rekürensisi veya ikinci bir primer akciğer kanserini erken teşhis ve tedavi etmektir. Bu amaçla ilk iki yıl altı ayda bir, sonrasında ise yıllık olarak kontrastlı toraks BT ile takip önerilmektedir.

2.1.9.2. Evre IIIA ve IIIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Evre III KHDAK hastalığının yayılımı ve tutulumundaki değişkenlere bağlı olarak oldukça heterojen bir hastalık profiline sahiptir. Bu nedenle standardize bir tedavi protokolü yoktur. Ancak devam etmekte olan ve yeni tamamlanmış çalışmalardan elde edilen sonuçlar olgunlaştıkça bazı genel tedavi kılavuzları tanımlanmıştır. Güncel mevcut tedavi seçenekleri arasında lokal hastalık kontrolü için cerrahi eksizyon ya da radyoterapi, mikrometastaz kontrolü için ise kemoterapi yer almaktadır.

Nonbulky Evre IIIA KHDAK tedavisi cerrahi ve/veya radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Olası tedavi kombinasyonları arasında cerrahi eksizyonu takiben adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapiyi takiben cerrahi ya da ardışık kemoterapi, radyoterapi gibi seçenekler yer almaktadır. Klinik olarak PET veya BT ile Evre I – II (N0) olarak evrelenen hastalarda operasyon sırasında N2 nodal tutulum saptanırsa Evre III hastalık kabul edilmektedir. Bu hastalarda önerilen tedavi yaklaşımı adjuvan kemoterapiyi takiben postoperatif radyoterapi (50-54 Gy) uygulamasıdır. Yapılan çalışmalarda bu yaklaşımın lokal rekürens oranlarını azalttığı ancak genel sağ kalımı etkilemediği saptanmıştır (85).

Bulky Evre IIIA ve Evre IIIB tümörler cerrahi olarak anrezektabl kabul edilmekte olup tedavide kombine kemoradyoterapi önerilmektedir. Kombine kemoradyoterapinin ardışık olarak verilen kemoterapi ve radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır

(86). Yapılan randomize çalışmalarda, kemoterapiyi takiben verilen radyoterapinin tek başına radyoterapi uygulamasına göre medyan ve uzun dönem sağkalımda daha iyi sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (87, 88). Standart 60 Gy torasik radyoterapi genel sağkalım ve lokal bölgesel kontrol açısından 74 Gy radyasyon dozuna göre daha üstün bulunmuştur (89). Lokal ileri KHDAK tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin henüz rolü yoktur. Gefitinib ile yapılan çalışmalarda toplam sağkalımda avantaj saptanmamıştır (90). Anti-anjiojenik bir molekül olan bevasizumab ile yapılan bir çalışmada ise trakeoözefageal fistül oluşma riskinde artış bulunmuş olup eş zamanlı torasik radyoterapi ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (91).

2.1.9.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Kemoterapi metastatik KHDAK'li hastalarda sağkalımı arttırmaktadır. 1 yıllık sağkalım oranı tedavisiz hastalarda yaklaşık %10 iken, tedavi alan hastalarda %35-%40 düzeyindedir. Kemoterapi, semptomları azaltması ve hastanın hayat kalitesini artırması nedeniyle performans skoru iyi olan hastalara genellikle önerilmektedir. Ancak tedavinin küratif olmadığı, semptomları azaltmaya yönelik olarak verildiği ve hastalık sürecine katkısının kısıtlı olduğu hasta ile konuşulmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Kemoterapi cevabını belirleyen prognostik faktörler arasında performans skoru ve hastalığın yaygınlığı vardır. Kadın cinsiyet, kilo kaybının olmaması, normal serum laktat dehidrogenaz düzeyleri ve kemik veya karaciğer metastazlarının olmaması iyi prognostik faktörlerdir.

Yapılan randomize çalışmalarda platin içerikli ikili tedavilerin klinik olarak birbirlerine üstünlükleri net olarak gösterilememiş olsa da sisplatin içerikli rejimlerin karboplatine göre sağkalım üstünlüğü taşıdığını destekleyen çalışmalar vardır (92, 93). Performans durumu iyi olan hastalarda 4-6 kür şeklinde verilmesi önerilmektedir. Ancak KHDAK'lerinin alt tiplerine yönelik değişik tedavi yaklaşımlarını destekleyen veriler elde edilmiştir.

Pemetrexed; timidilat sentaz, dihidrofolat redüktaz ve ribonükleotid formiltransferaz gibi folat bağımlı enzimlerin inhibitörüdür. Daha öncesinde kemoterapi almadığı bilinen 1700 kişilik bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada pemetrexed/sisplatin alan hastalar gemsitabin/sisplatin alan hastalarla karşılaştırılmış ve toplam sağkalımda anlamlı bir fark

elde edilememiştir (94). Ancak alt grup analizlerinde pemeterexed/sisplatin alan adenokarsinomlu ve büyük hücreli karsinomlu hastaların toplam sağkalımlarında anlamlı artış (13 aya 11 ay) saptanmıştır. Skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda ise gemsitabin/sisplatin alan alt grupta sağkalım avantajı elde edilmiştir. Bu ve diğer çalışmaların ışığında pemeterexed skuamöz hücreli dışı KHDAK'lerde 1.basamak, idame ve 2. basamak tedavilerde onay almıştır. Bevasizumab da skuamöz hücreli dışı KHDAK'lerinde kemoterapiye ek olarak 15mg/kg dozunda kullanıldığında sağkalımı arttırmaktadır (95). Ancak kanama riskini artırması nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmektedir. Skuamöz hücreli karsinomda kullanımı kesin kontraendikedir.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ve monoklonal antikorlar olmak üzere epidermal büyüme faktör reseptörlerini (EGFR) hedef alan iki tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. TKİ'leri hücre membranını aşır intraselüler tirozin kinaza bağlanarak aktivitesini inhibe ederler. Monoklonal antikorlar ise EGFR'nin hücre dışı parçasına bağlanarak reseptör inhibisyonu yaparlar. Afatinib geri dönüşsüz bir EGFR ve HER-2 inhibitörü olup EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK'lerinde birinci seri tedavide kullanım onayı almıştır (96). Ancak bu tedavilere karşı 9 ay ile 18 ay arası sürelerde direnç gelişimi söz konusudur.

Krizotinib, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) inhibitörü olup 2011 yılında EML4-ALK füzyon geni taşıyan KHDAK'lerinde kullanım onayı almıştır. Yapılan çalışmalarda krizotinib kullanımıyla GSK süresinde artış saptanmıştır (97). ALK translokasyonu taşıyan ya da EGFR mutasyonu taşıyıp TKİ ile tedavi edilen hastalarda progresyon genellikle santral sinir sistemi gibi sınırlı alanlarda görülmektedir. Bu durumda metastazın eksizyonu ya da radyoterapi gibi lokal tedavi yaklaşımları klinik yanıtı arttırmaktadır (98).

Erlotinib, taksan ve platin bazlı tedavilerle yanıt alınamayan hastalarda kullanım onayı almıştır. İkinci ve üçüncü seri tedavide kullanımda sağkalım üstünlüğü vardır (99).

2.1.9.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

Küçük hücreli akciğer kanseri, tek bir hemitoraksta ve mediastinal, supraklaviküler lenf nodları dahil olmak üzere bölgesel lenf nodlarında saptandığında sınırlı evre, bu alanların

dışında yayılım gösterdiğinde ise yaygın evre olarak sınıflanmaktadır. KHAK sık metastaz yapma eğilimde bir kanser türüdür ve tanı anında tüm hastaların mikrometastaz yapmış olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle yeni tanı alan hastaların kontrastlı toraks-batın BT, kranyal MR, PET veya kemik sintigrafisi ile metastaz açısından taranması önerilmektedir. Sıklıkla metastaz saptanan bölgeler beyin, karaciğer, kemik iliği, kemik ve santral sinir sistemidir.

Platin bazlı kemoterapi rejimleri KHAK tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Etoposid ve sisplatin/karboplatin içerikli standart kemoterapi rejimi ile sınırlı evrede %50 tama yakın, yaygın evrede ise %25 tama yakın tedavi yanıtı alınmaktadır. Tedavinin ilk iki kürü ile dahi tümör boyutu küçülmekte ve tümöre bağlı semptomlarda hızlı bir palyasyon sağlanmaktadır. Hızlı tedavi yanıtına rağmen sınırlı evrede görülen ortalama sağkalım 14 ay, yaygın evrede ise ortalama 9 aydır. Yaygın evrede tanı alan hastaların sadece %5'i iki yıldan fazla yaşamaktadır. Kemoterapi dozları ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır (100). Birinci seri standart kemoterapi rejimi altı kür olup randomize çalışmalarda uzun süreli kemoterapi uygulamasının ve konsolidasyon tedavisinin sağkalıma faydası gösterilememiştir. İkinci seri kemoterapi yanıtı hastalığın indüksiyon kemoterapisi sonrası relaps süresine bağlıdır. İlk kemoterapiden 3 ay sonra relaps saptanması halinde hastalık kemoterapiye duyarlı; ilk 3 ay içinde relaps olması halinde ise dirençli olarak kabul edilmektedir. Topotekan duyarlı hastalıkta saptanan %20-40'luk tedavi yanıt oranı ve 22-27 haftaya varan ortalama sağkalım süresi ile ikinci seri tedavide kullanım onayı almıştır (101). Yaşlı hastalarda tek ajan etoposid ve kombine kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalarda tek ajan kullanımının ortalama sağkalımı azalttığı ve hayat kalitesinde düşüşe yol açtığı saptanmıştır (102, 103).

Sınırlı evre KHAK'li hastalarda kemoterapiye ek olarak göğüse uygulanan radyoterapi uzun dönem sağkalımda önemli bir avantaja sahiptir. Yapılan çalışmalarda 3 yıllık sağkalım analizinde kemoterapiye kıyasla %5'lik bir sağkalım avantajı elde edilmiştir (104). Kemoterapi ile eş zamanlı verilen radyoterapi ardışık radyoterapiye göre sağkalım üstünlüğüne sahip olmakla birlikte tedaviye bağlı komplikasyon görülme sıklığı daha fazladır. Kombine tedavilerde erken dönem radyoterapinin geç dönem radyoterapiye göre daha üstün olduğunu saptayan çalışmalar vardır (105). Bu bilgiler ışığında performans durumu iyi, sınırlı evre KHAK'de eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Profilaktik

kranyal radyoterapinin ortalama sağkalımı 5 aydan 7 aya kadar arttırdığı saptanmış olup sınırlı evre KHAK'li hastalara ve kemoterapi yanıtı alınan yaygın evre KHAK'li hastalara önerilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

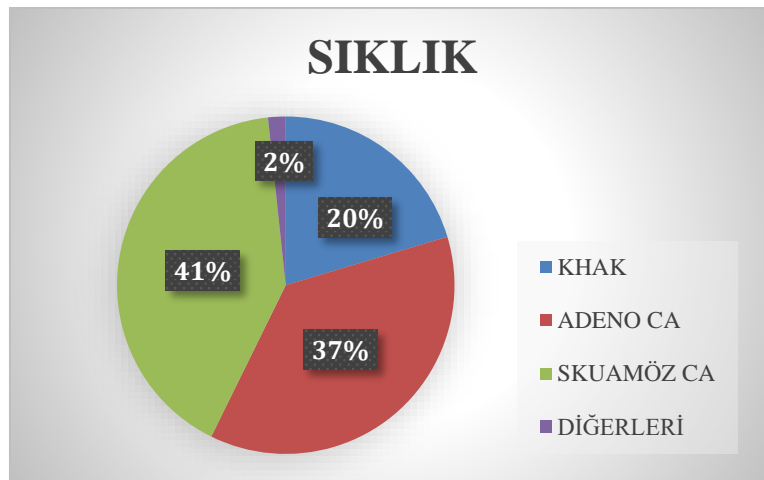
Çalışmamıza Ocak 2010 ile Aralık 2014 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji B.D tarafından takip edilen tüm akciğer kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastaların dosyalarına poliklinik arşivinden, KOÜ Tıp Fakültesi hastane arşivinden ya da telefon yoluyla hasta yakınlarından istem şeklinde ulaşıldı. Dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, tümör patolojileri, tümörün evresi, metastaz yeri, cerrahi tedavi yöntemleri, adjuvan - neoadjuvan tedavi seçenekleri, sırasıyla aldıkları kemoterapi rejimleri, EGFR ve ALK mutasyon durumları, nüks ve metastaz tarihleri ile son görülme tarihleri kaydedildi. Poliklinik takibinden çıkmış olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Telefon ile ulaşılamayan hastalar hakkında ise merkezi nüfus idare sistemi (MERNİS) kullanılarak T.C kimlik numaraları ile bilgi edinildi. Hastane dışında vefat etmiş olan hastaların ölüm tarihlerine MERNİS sistemi kullanılarak ulaşıldı. Takipten çıkan ancak sağ olduğu bilinen hastaların son poliklinik kayıt tarihleri son görülme tarihleri olarak alındı ve sağ kalımlar bu tarihlere göre hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 20.0 versiyonu kullanıldı. Değişkenler Ortalama \pm standart sapma, medyan (25. persantil - 75. persantil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, Fisher's Exact test kullanıldı. Mortaliteye etki eden değişkenlerin değerlendirmesinde Lojistik Regresyon analizi (forward – conditional) kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

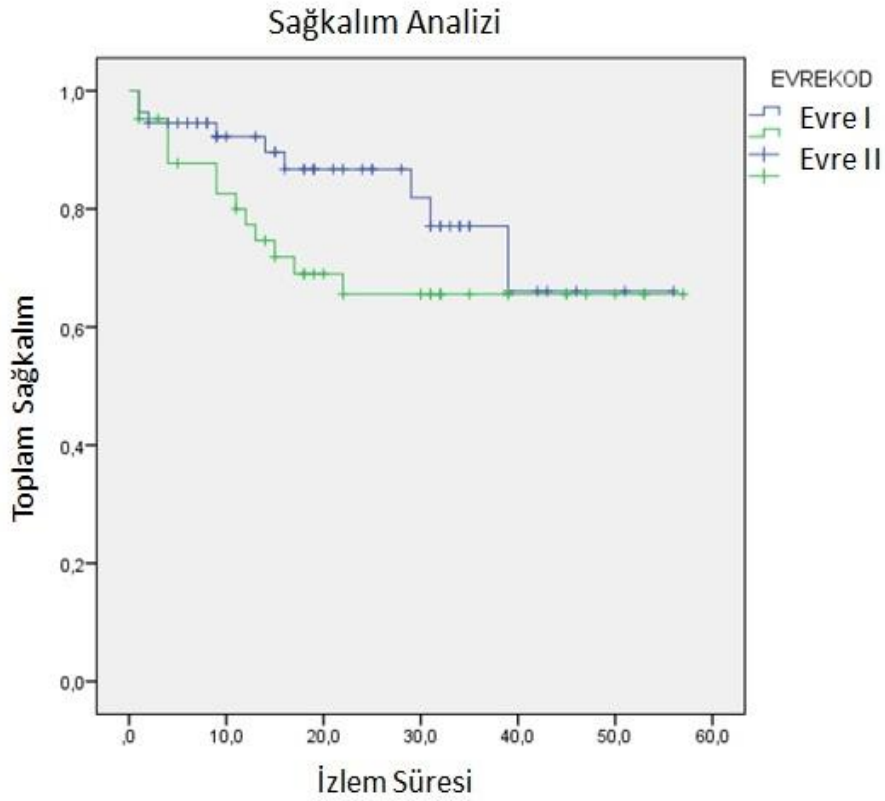
Çalışmaya Ocak 2010 - Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi onkoloji polikliniğinde takip edilen akciğer kanserli hastalar alınmıştır. Bu yıllar arasında onkoloji polikliniğe başvuran toplam hasta sayısı 8643'tür. Bu başvuran hastaların 1262'si akciğer kanseri tanılıdır. 5 yılda görülen akciğer kanseri tanılı hastalar tüm başvuruların %15' ini oluşturmaktadır. Takip kayıtlarına ulaşılan 653 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %10'u (n= 65) kadın, %90'ı (n=588) erkektir. Cinsiyet ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde Pearson ki-kare ($\chi^2=0,057$), $p= 0,811$ bulunmuş olup istatistiksel olarak cinsiyet ve ölüm oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların %86'sı sigara içmektedir. Başvuru anında yapılan değerlendirmede %65'inin ECOG PS:0, % 27'sinin PS:1, %7'sinin PS:2, %1'inin ise PS:3 olarak saptanmıştır. Tüm hastaların yaş dağılımı 29-84 arasında olup yaş ortalaması 60'tır. Hastaların %80 (n= 520)'i KHDAK, %20 (n=133)'si ise KHAK tanılıdır. KHDAK ile başvuran hastaların % 37'si Evre 4, % 27'si Evre 3, % 8'i Evre 1, % 6'sı ise Evre 2 olarak saptanmıştır.

KHDAK alt tipleri incelendiğinde hastaların %37 (n=241)'sinin adenokanser, %41 (n=268)'inin skuamöz hücreli kanser, %2 (n=11)'sinin ise büyük hücreli kanser, karsinoid ve diğerlerinden oluştuğu saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Akciğer Kanserlerinin Patolojik Dağılımı

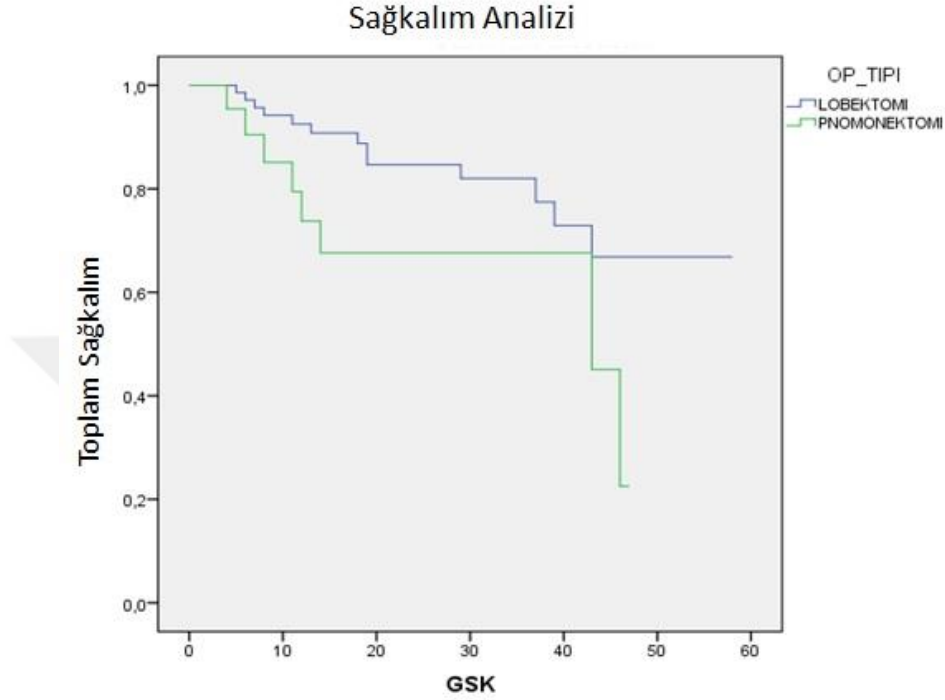
Evre I ve Evre II KHDAK'li vakalar toplam vakaların % 15'idir. Hastaların % 4'ü (n=26) Evre IA, % 5' i (n=29) Evre IB, % 3,5'i (n=23) Evre IIA, % 3'ü (n=19) ise Evre IIB'dir. Nodal tutulum açısından değerlendirildiğinde % 75 hastanın N0, % 25 hastanın ise N1 tutulumu olduğu saptanmıştır. Evre I ve II tanılı hastaların ortalama izlem süresi 22 aydır. Hastalısız sağkalım süresi Evre I'de medyan 15 (8 - 26) ay, Evre II' de medyan 14 (10 - 27) aydır. Mann-Whitney testine göre $p=0,809$ olup hastalısız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Kaplan-Meyer analizine göre Evre I vakalarda ortalama yaşam süresi 45 ay (% 95 CI) (39 - 51), Evre II vakalarda ise 41 ay (% 95 CI) (34 - 48) olarak saptanmıştır. Log Rank testine göre Evre I ve Evre II KHDAK'li hastaların GSK'ları karşılaştırıldığında $\chi^2:1,63$ ($p: 0,201$) saptanmış olup yaşam sürelerinde bir fark görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 3).



Şekil 3. Evre I ve II KHDAK GSK Kıyaslaması

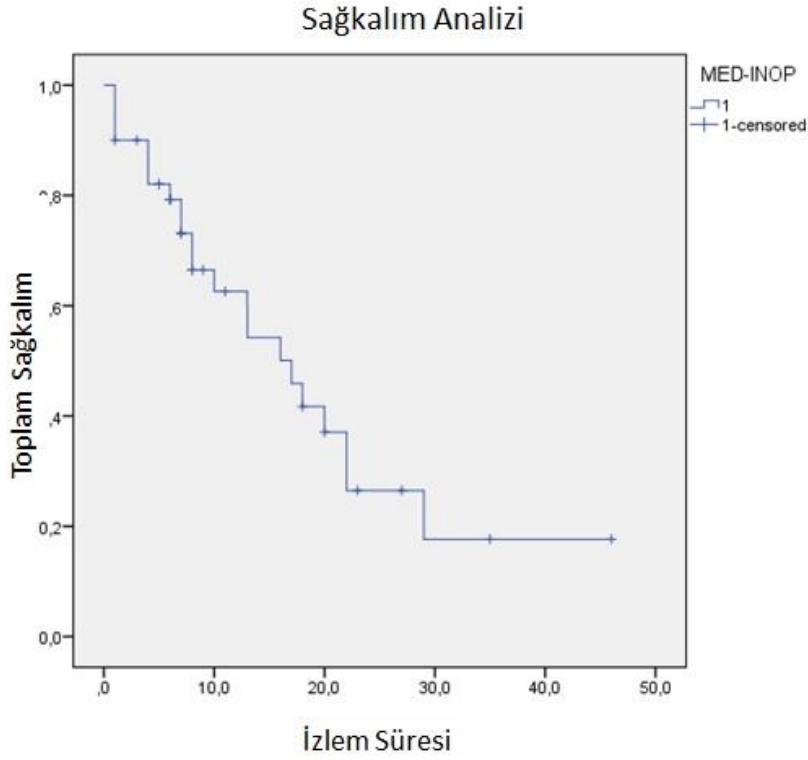
Hastaların % 65'ine lobektomi, % 15'ine pnömonektomi, % 2'lik bir kısmına wedge rezeksiyon prosedürleri uygulanmıştır. Lobektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 48 ay, pnömonektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi ise 34 aydır.

Lobektomi ve pnömonektomi olan hastaların GSK'ları kıyaslandığında Log-Rank testine göre χ^2 : 4,64 (p: 0,031) olup istatistiksel olarak önemli bir fark olduğunu göstermektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Lobektomi ve Pnömonektomide GSK Kıyaslaması

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan Evre IA'da 1, Evre IB'de 2, Evre IIA'da 5, Evre IIB'de 1, Evre IIIA'da 22 ve Evre IIIB'de ise 9 hasta olmak üzere toplamda 40 hasta (% 6) medikal olarak inoperabl'dır. Medikal olarak inoperabl olan hastaların median yaşam süresi 17 ay'dır. Toplamda 7 hasta radikal RT almıştır. Bunlardan 5 hasta kaybedilmiş olup Kaplan-Mayer analizine göre median yaşam süresi 22 aydır.



Şekil 5. Medikal Olarak İnoperabl Olan Hastaların GSK Analizi

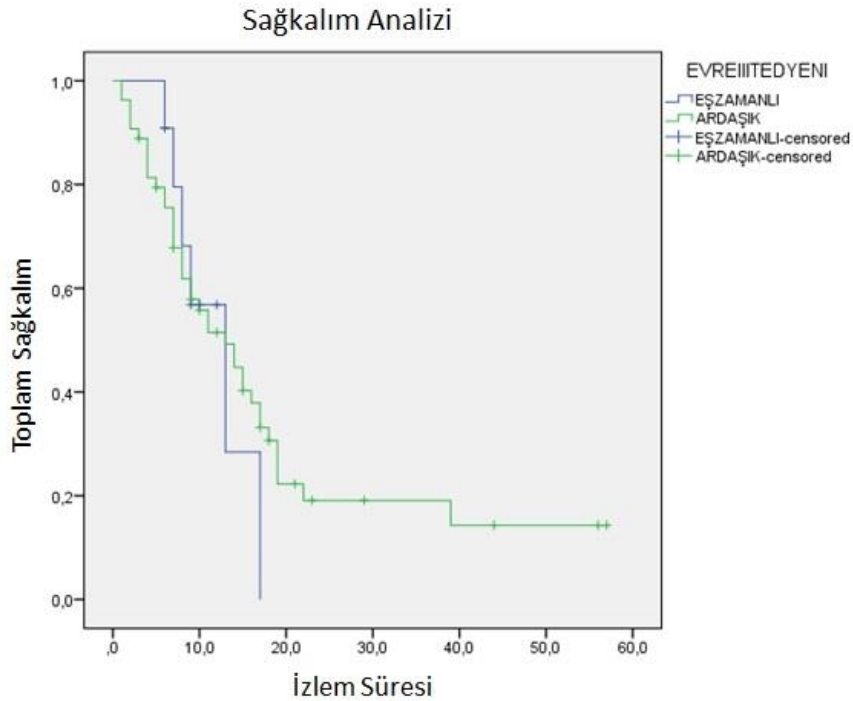
Adjuvan tedaviler açısından değerlendirildiğinde %22 hastanın adjuvan RT, %43 hastanın navelbin - platin, %38 hastanın ise paklitaksel - platin içeren KT rejimleri aldığı saptanmıştır.

Evre IIIA ile takip edilen hasta sayısı 102 (%16), Evre IIIB ile takip edilen hastaların sayısı ise 77 (%12)'dir. Evre IIIA olan hastaların 22'sine (% 3) tümör rezeksiyonu yapılmıştır. Bunların 9 (% 9)'u lobektomi, 8 (% 8)'i pnömonektomi, 2 (% 2)'si bilobektomidir. 3 hasta ise perop-inop kabul edilmiştir.

15 (% 7) hasta adjuvan KT, 11 hasta adjuvan RT, 8 (% 8) hasta adjuvan KT + RT almıştır. Adjuvan KT alan hastaların dağılımına bakıldığında 4 hastanın Paklitaksel+ Karboplatin (% 4), 6 hastanın Vinorelbin + Karboplatin, 2 hastanın Dosetaksel + Sisplatin, 1 hastanın ise Gemsitabin + Sisplatin aldığı saptanmıştır.

Opere olamayan 76 Evre III hastanın KT dağılımı 8 (% 11) hastada Etoposid + Platin, 16 (% 21) hastada Dosetaksel + Platin, 47 (% 62) hastada Paklitaksel + Platin, 5 (% 7) hastada ise Gemsitabin + Platin şeklinde dağılım göstermektedir. Konkomitan ve ardışık RT alan Evre IIIA hastaların genel sağkalımı Kaplan-Meyer testi ile değerlendirildiğinde eş zamanlı RT alan hastaların median sağkalımı 12 ay, ardışık RT alan hastaların median sağkalımı ise 14 ay olarak saptanmıştır. Log-Rank testine göre ($\chi^2= 0,438$) p: 0,508 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Evre IIIA KHDAK'li hastaların hastalısız sağkalım süresi ortalaması 10 ay (5 - 15)'dir. Evre IIIB hastalarda konkomitan kemoradyoterapi alan hasta sayısı 11 olup median sağkalım süresi 13 ay (7-19)'dir. Ardışık radyoterapi alan hasta sayısı ise 54 olup median sağkalım süresi 13 ay (8-18)'dir. Log-Rank testine göre ardışık ve eş zamanlı radyoterapi alan hastaların GSK'ları karşılaştırıldığında ($\chi^2= 0,042$) p=0,38 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Evre IIIB KHDAK Eş Zamanlı ve Ardışık RT GSK Kıyaslaması

Evre IV KHDAK ile takip edilen hasta sayısı 244 (% 37)'tir. Bu vakaların % 55'ini (n=135) adenomatöz kanser, % 43'ünü (n=105) skuamöz hücreli kanser, % 0,08'ini (n= 2) ise büyük hücreli kanser ve diğer alt tipler oluşturmaktadır.

Hastaların % 63'ünde (n=154) multiple metastaz, % 19'unda (n=47) sadece kemik metastazı, % 8'inde (n=19) surrenal metastaz, % 6'sında (n=14) beyin metastazı ve % 4'ünde (n=10) ise karaciğer metastazı saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Evre IV KHDAK Metastaz Yeri

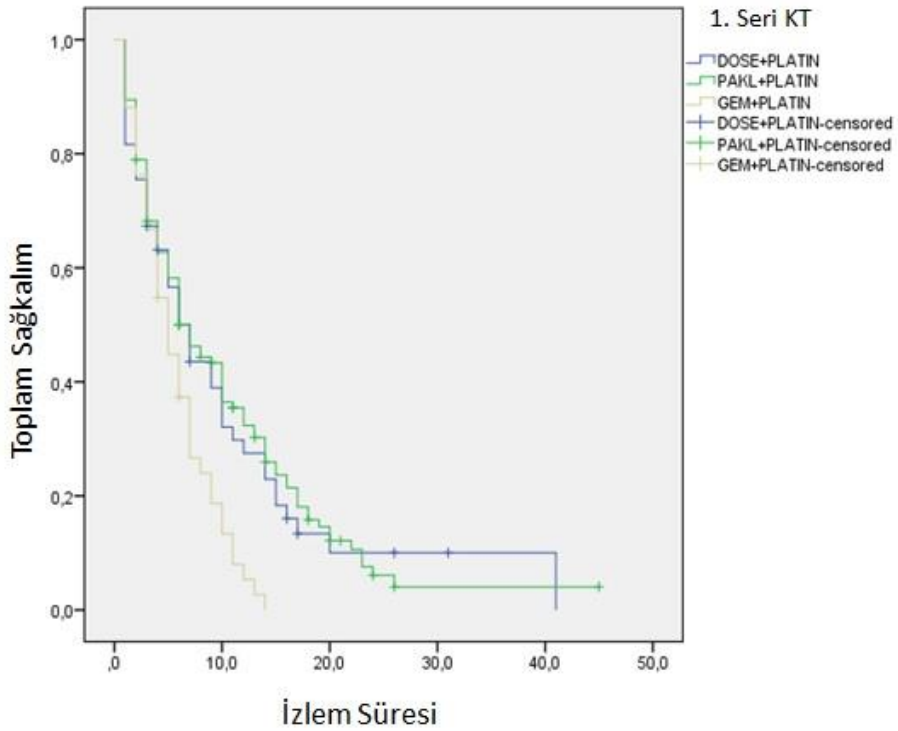
PATOLOJİ	METASTAZ YERİ				
	BEYİN	KEMİK	SÜRRENAL	KARACİĞER	MULTİPL
ADENOMATÖZ KANSER	9	24	13	4	85
SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER	5	23	6	6	65
DİĞERLERİ	0	0	0	0	2
BÜYÜK HÜCRELİ KANSER	0	0	0	0	2
TOPLAM	14	47	19	10	154

Evre IV kanserli hastaların 231'i (% 95) 1. seri KT almıştır. 2. seri KT alan hasta sayısı 89, 3. seri KT alan hasta sayısı 21, 4. seri KT alabilen hasta sayısı ise 4' tür. Birinci seride verilen KT rejimi % 47 sıklıkla (n: 114) Paklitaksel + Platin, % 20 sıklıkla (n: 49) dosetaksel + platin ve % 17 sıklıkla (n: 42) Gemsitabin + Platin'dir (Tablo 10). Yaşam süreleri açısından incelendiğinde; Dosetaksel + Platin içeren KT rejimi alan hastaların median yaşam süresi 7 ay, Paklitaksel + Platin içeren KT alan hastaların median yaşam süresi 6 ay, Gemsitabin + Platin içeren KT alan hastaların median yaşam süresi ise 5 ay'dır. Log-Rank testine göre KT rejimleri ve GSK'a olan etkileri kıyaslandığında Paklitaksel + Platin ile Gemsitabin + Platin arasında önemli fark saptanmıştır ($\chi^2:10,91$, p: 0,001) (Şekil 7). Evre IV KHDAK'de median sağkalım ise 6 ay'dır (Şekil 8).

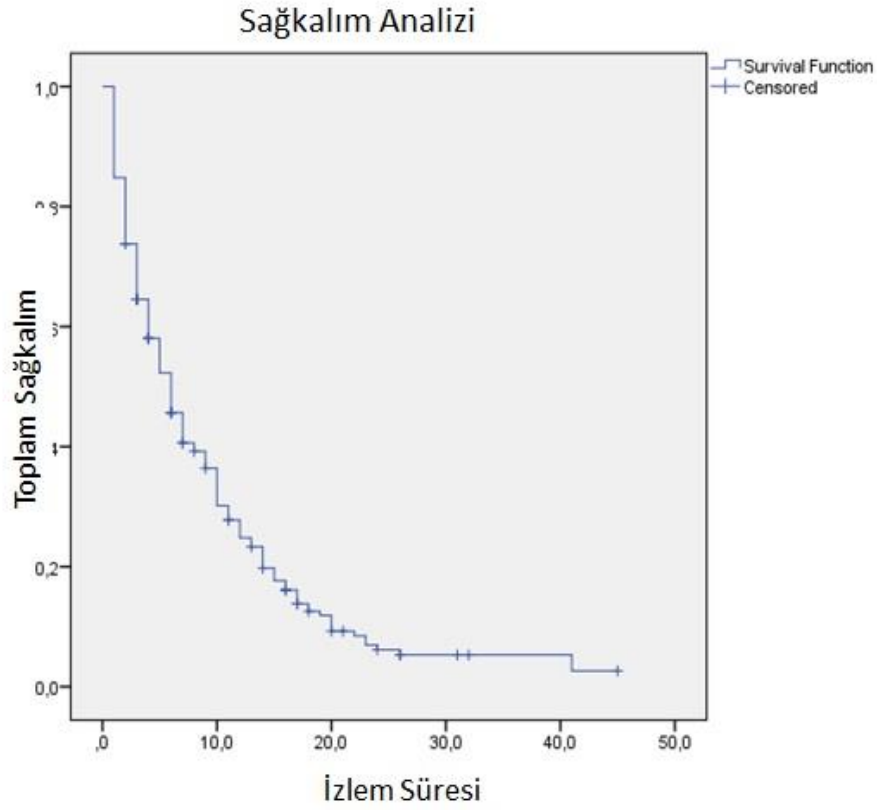
Tablo 10. Evre IV KHDAK 1. Seri Kemoterapi Dağılımı

	Vaka Sayısı	Yüzde [%]
ETOPOSİD+PLATİN	5	2
DOSETAKSEL+PLATİN	49	20,1
PAKLİTAKSEL+PLATİN	114	46,7
GEMSİTABİN+PLATİN	42	17,2
GEMSİTABİN	9	3,7
PEMETREXED+SISPLATİN	6	2,5
DOSETAKSEL	1	0,4
PLATİN	2	0,8
ERLOTİNİB	1	0,4
PAKLİTAKSEL	2	0,8
Tedavi Almayan	13	5,3
TOPLAM	244	100

Sağkalım Analizi



Şekil 7. Evre IV KHDAK' de 1. Seri KT Rejimlerinin GSK Kıyaslaması



Şekil 8. Evre IV KHDAK GSK Analizi

Hastalar ikinci seri KT' de % 12 sıklıkla (n:29) Pemetrexed, % 10 sıklıkla (n: 24) Gemsitabin ve % 3 sıklıkla (n:8) Pemetrexed + Sisplatin almıştır. Üçüncü seri KT rejimleri ise % 3,3 sıklıkla (n: 8) Gemsitabin, %2 sıklıkla (n: 4) Vinorelbine olarak sıralanabilir. Toplamda 51 hastanın EGFR pozitiflik durumuna bakılmıştır. Adenomatöz kanserli 43 hastada EGFR bakılmış % 79 (n: 34)'unda negatif saptanmıştır. Bakılan % 14 (n: 6) hastada EGFR pozitif saptanmıştır.

KHAK oranı % 20 olarak (n: 133) olarak bulunmuştur. 133 hastanın 104'ü (% 78) takip sonucunda eksitus olmuştur. 29 hastanın (% 22) ise takibine devam edilmektedir. Yaş dağılımı 31 - 82 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 59'dur. Tanı anında % 65 hastanın PS:0, % 26 hastanın PS: 1, % 8 hastanın ise PS: 2 olarak saptanmıştır. Sınırlı evre KHAK ile takip edilen hasta sayısı 29 (% 22), yaygın evre KHAK ile takip edilen hasta sayısı ise 104 (% 78)'tür.

Tüm KHAK'li hastaların median sağkalımı 7 ay (CI % 95) (6 – 8)' dir. Sınırlı evre KHAK' nin median sağkalım süresi 9 ay (CI % 95) (4 – 14), yaygın evre KHAK' nin median sağkalım süresi ise 7 ay (CI % 95) (5 – 9)' dir. KHAK ile takip edilen 29 hastanın 28'i (%97) sisplatin + etoposidli, 1'i ise karboplatin + etoposidli rejimler almıştır. Hastaların % 4'ü eş zamanlı, %17'si ise ardışık kemoradyoterapi almıştır. Ardışık radyoterapi alan KHAK' li hastaların median sağkalımı 9 ay (CI %95) (2 – 16)' dir.

Eş zamanlı kemoradyoterapi alan hasta sayısının az olması sebebiyle (n: 5) GSK avantajı bakımından ardışık RT alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı veriler saptanamamıştır. Yaygın evre KHAK' nin median sağkalımı 7 ay CI (5 – 9)' dir. Yaygın evre KHAK tedavisinde hastaların % 95'ine sisplatin + etoposid kemoterapi kombinasyonu verilmiştir. İkinci seri kemoterapi alan hastaların %29'u etoposid + platin, % 27'si irinotekan + platin, % 38'i ise sadece irinotekan almıştır.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya genelinde görülen kanserlerin %15'ini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin %28'inden sorumlu tutulmaktadır. 2010-2014 yılları arasında KOÜ Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuran 8643 hastanın 1262'si akciğer kanseri tanılıdır. Bu veriler ışığında kliniğimizde 5 yılda akciğer kanseri görülme sıklığı %15'tir. Akciğer kanseri vakalarının % 10'u kadınlarda; % 90'ı ise erkeklerde saptanmıştır. Elde edilen veriler Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi'ne bağlı Kanser İzlem Denetim Merkezleri (KİDEM) verileri ve dünya verileri ile benzerlik göstermektedir. Cinsiyet ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde Pearson ki-kare ($\chi^2=0,057$), $p=0,811$ bulunmuş olup istatistiksel olarak cinsiyet ve ölüm oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KHDAK'li hastaların değerlendirilmesinde yaş ortalaması 60 (minimum 29 - maksimum 84), KHAK'de ise yaş ortalaması 59 (minimum 31 – maksimum 82) olarak saptanmıştır. 2005-2009 yılı Türkiye verilerine göre erkeklerde görülen akciğer kanseri yaş ortalaması 77 iken kadınların yaş ortalaması ise 80'dir (9). Amerikan Kanser Derneği'nin 2015 yılı istatistiklerine göre ise akciğer kanseri tanısı alan hastaların 2/3'ü 65 yaş ve üzeri olup, %2'den az hasta 45 yaş ve altında tanı almaktadır. Ortalama akciğer kanseri tanı yaşı 70 olarak saptanmıştır (106). Türkiye ve Amerika verileriyle kıyaslandığında verilerimizin daha geniş bir yaş aralığında dağıldığı ve yaş ortalamasının daha düşük olduğu görülmektedir. ABD verilerine göre skuamöz hücreli kanser 1987 yılına kadar en sık görülen akciğer kanseri histolojik formudur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli kanserin yerini adenokanserin aldığı ve tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturan KHAK'lerinin sıklığında 1986-2002 yılları arasında %17'den %13'e azalma olduğu saptanmıştır (107). Tüm akciğer kanserlerinin %85'inden sorumlu tutulan sigara ve tütün içiciliğinin bırakılma oranlarının artmasının skuamöz hücreli kanser görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir.

Kliniğimize başvuran hastaların akciğer kanseri histolojik alt tiplerinin %20'sini KHAK (n:133) , %80 (n:520)'ini ise KHDAK oluşturmaktadır. Bu dağılım dünya verileri ile orantılıdır. KHDAK alt tipleri incelendiğinde hastaların %37 (n:241)'sinin adenokanser, %41 (n:268)'inin skuamöz hücreli kanser, %2 (n:11)' sinin ise büyük hücreli kanser, karsinoid ve diğerlerinden oluştuğu saptanmıştır. Türkiye verileri de bölgesel olarak farklılık

göstermektedir. İzmir’de %33’lük oranla adenokanser en sık oranda görülürken, Sivas’ta %65’lik oranla skuamöz hücreli kanser en sık görülmektedir (9). Skuamöz hücreli alt tipin dünya verilerinden farklı olarak yüksek bulunmasının %86’lık sigara içiciliği oranına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Alt histolojik tiplerde bu değişimi yaratan değişkenlere yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Evre I ve Evre II KHDAK’li hastalar tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30’luk bir kısmını oluşturmaktadır (78). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre ise Evre I ve Evre II KHDAK’li vakalar toplam vakaların %15’idir. Literatür verileri ile kıyaslandığında erken evre KHDAK’li vaka oranları daha düşük bulunmuştur. Hastaların erken evrede yakalanmasına yönelik tarama programlarının artırılması ve toplum genelinde yaygınlaşması halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. 5 yıllık sağkalım Evre IA’da %50, Evre IB’de %47, Evre IIA’da %36 ve Evre IIB’de ise %26 olup hastalığın evresi ile ters koreledir (76). Medikal olarak opere olmasında sakınca olmayan Evre I ve Evre II KHDAK’li hastalarda tercih edilen standart tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Operasyon tipi randomize çalışmalarla valide edilmiş olsa da cerrahi serilerden elde edilen uzun sağkalım verileri cerrahi tedaviyi destekler niteliktedir. Lobektomi lokal rekürensleri önlemesi, sağkalımı artırması ve pulmoner fonksiyonları koruması nedeniyle en sık uygulanan cerrahi prosedür seçeneğidir (79). Sublober rezeksiyon bir ya da birden fazla segmentin anatomik olarak çıkarılmasıdır. Sınırlı sublober rezeksiyon ise lobektomiye tolere edemeyecek yaşlı, pulmoner fonksiyonları kısıtlı olan hastalarda bir seçenek olabilir. 3 cm’den küçük primer tümörlerde etkili bir seçenektir. Retrospektif bir analizde sınırlı rezeksiyonun sağkalımı lobektomiye göre daha düşük bulunmuştur (108, 109, 110). 2014 yılında yapılan bir meta-analize göre 2 cm’den küçük lezyonlarda segmentektomi ve lobektominin sağkalımları benzerdir (111). Çalışmamızdan elde edilen veriler değerlendirildiğinde hastaların %65’ine lobektomi, %15’ine pnömonektomi, %2’lik bir kısmına wedge rezeksiyon prosedürleri uygulandığı saptanmıştır. Lobektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 48 ay, pnömonektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi ise 34 aydır. Lobektomi ve pnömonektomi olan hastaların GSK’ları kıyaslandığında $\chi^2:4,64$ (p:0,031) olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Sayıca az olmaları nedeniyle bizim çalışmamızda segmentektomi ve lobektomi uygulanan hastaların GSK’ları kıyaslanamamıştır.

Yapılan çok merkezli bir çalışmada medikal olarak inoperabl kabul edilen Evre I KHDAK'li hastalarda stereotaktik radyoterapi kullanılmıştır. Bu hastalarda üç yıllık primer tümör kontrol oranı %98, üç yıllık hastalıksız sağkalım oranı %48, üç yıllık uzak metastaz saptanma oranı %22 ve üç yıllık genel sağkalım oranı ise %56 olarak saptanmıştır (84). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan toplamda 40 hasta (%6) medikal olarak inoperabldır ve bu hastaların median yaşam süresi ortalama 17 (10 - 24) ay'dır.

Erken evre KHDAK'de cerrahi eksizyon sonrası uygulanan adjuvan kemoterapinin sağkalıma etkisini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların ortak analizi sonrasında sisplatin bazlı adjuvan rejimlerin 5 yıllık sağkalım üzerinde %5'lik (p:0,005) bir avantaj sağladığı saptanmıştır (80). Adjuvan tedavinin etkinlik derecesi hastalığın evresine göre değişkenlik göstermektedir. Evre IA KHDAK'li hastalarda uygulanan adjuvan tedavi daha kötü sağkalımla sonuçlanmıştır. 9633 hastanın dahil edildiği *Cancer and Leukemia Group (CALGB)* çalışmasında hastalar sadece cerrahi ve cerrahi sonrası karboplatin/paklitaksel rejimi alanlar olarak randomize edilmiştir. Uzun süreli takip sonrası sadece 4 cm'den büyük primer tümörü olan IB hastalarda adjuvan kemoterapi ile sağkalım avantajı elde edildiği saptanmıştır (112). Çalışma hastalarımızın adjuvan terapileri değerlendirildiğinde %22 hastanın adjuvan RT, %43 hastanın vinorelbin – platin'li, %38 hastanın ise paklitaksel – platin'li adjuvan KT rejimleri aldığı saptanmıştır.

Heterojen bir hastalık profiline sahip olması nedeniyle Evre III KHDAK tedavisinde hasta bazlı tedavi yaklaşımları benimsenmektedir. Evre IIIA KHDAK tedavisi cerrahi ve/veya radyoterapi ve kemoterapi rejiminden oluşmaktadır. Komple rezeksiyon yapılmış Evre III KHDAK'li hastalarda kullanılan platin bazlı rejimlerin sağkalımı arttırdığına dair yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin kullanımı komple tümöral rezeksiyon yapılmış Evre II-III KHDAK'li hastalarda kabul gören standart tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (113, 114). Bizim çalışmamızda da adjuvan KT alan hastaların dağılımına bakıldığında tümüne platin bazlı ikili tedavi rejimleri verildiği saptanmıştır. Tam cerrahi rezaksiyon yapılmış Evre III KHDAK'li hastalarda adjuvan RT'nin rolü tam olarak belirlenememekle birlikte RT etkinliği nodal tutulumun yaygınlığına ve kullanılan adjuvan kemoterapi rejimine bağlanmaktadır (115, 116).

Opere olamayan Evre IIIA ve Evre IIIB hastalarda yapılan iki büyük randomize, çok merkezli çalışmada konkomitant ve ardışık radyoterapinin sağkalım avantajları kıyaslanmıştır. Buna göre konkomitant kemoradyoterapi ile hastalarda sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir (117, 118, 119, 120). Konkomitant kemoradyoterapide en sık kullanılan kemoterapi rejimleri sisplatin-etoposid kombinasyonu ile haftalık karboplatin-paklitaksel kombinasyonudur. Bizim çalışmamızda da opere olamayan 76 Evre III hastanın KT dağılımı 8 (% 11) hastada Etoposid + Platin, 16 (% 21) hastada Dosetaksel +Platin, 47 (% 62) hastada Paklitaksel +Platin, 5 (% 7) hastada ise Gempitabin +Platin şeklindedir. Konkomitant ve ardışık RT alan Evre IIIA hastaların genel sağkalımı kıyaslandığında eş zamanlı RT alan hastaların 12 aylık median sağkalımına karşılık ardışık RT alanların median sağkalımı 14 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p:0,508$) ardışık RT alanların median sağkalımı 2 ay daha uzundur. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumlu değildir. Ancak bu hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Daha çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Evre IV KHDAK'de kemoterapi ile 1 yıllık sağkalım oranlarının %10 düzeylerinden %30-%40 düzeylerine arttırılması mümkündür. Semptomları azaltarak hayat kalitesini de arttırması nedeniyle kemoterapi Evre IV KHDAK'li hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Performansı iyi olan metastatik evre KHDAK'li hastaların platin içerikli rejimlerden fayda gördüğü gösterilmiştir (121). Platin içerikli ajanlardan sisplatin veya karboplatinin tercihi konusunda yapılan iki metaanalizde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hotta ve arkadaşlarının 2948 hasta içeren meta-analizinde sisplatinli kombinasyonlarla daha iyi yanıt elde edilirken ($p<0,001$) genel sağkalımı etkilemediği saptanmıştır (93). Ardizzoni ve arkadaşlarının yaptığı 2968 kişilik ikinci bir meta-analizde de sisplatinli kombinasyon tedavilerine yanıtın daha iyi olduğu ve bir yıllık sağkalım oranlarında üstünlük olduğu saptanmıştır (92). Birinci seri KT seçiminde histolojik alt tipe göre farklılıklar önem kazanmıştır. Scagliotti ve arkadaşlarının çalışmasında skuamöz hücreli kanserlerde sisplatin+gempitabin kombinasyonu (GSK 11 aya 10 ay, $p:0,05$), skuamöz hücreli dışı histolojilerde ise sisplatin+pemetred kombinasyonu (GSK 10 aya 12 ay, $p:0,005$) daha üstün bulunmuştur (94).

Çalışmamıza alınan Evre IV kanserli hastalara birinci seride verilen KT rejimi % 47 sıklıkla (n:114) Paklitaksel+Platin, %20 sıklıkla (n: 49) Dosetaksel+Platin ve % 17 sıklıkla (n:42) Gemsitabin+Platin'dir. KT rejimlerinin GSK üzerine etkileri kıyaslandığında Paklitaksel+Platin ile Gemsitabin + Platin arasında anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,001).

Birinci seri kemoterapi sonrasında progresyon gösteren hastalara ikinci seri kemoterapi önerilmektedir. Çalışmamızda hastalar ikinci seri KT'de %12 sıklıkla (n:29) Pemetrexed, % 10 sıklıkla (n: 24) Gemsitabin ve % 3 sıklıkla (n:8) Pemetrexed+Sisplatin almıştır. PARAMOUNT çalışmasında Pemetrexed ile yapılan idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır (3 aya 4 ay). Pemetrexed'in GSK avantajı sağladığı da gösterilmiştir (p:0,0195) (122). Bizim kliniğimizde standart olarak idame tedavisi uygulanmaktadır.

70 yaş ve üzeri hastalar klinik çalışmalarda ayrı bir grup olarak ele alınmamaktadır ve bu yaş grubuna spesifik kısıtlı sayıda çalışma vardır. SWOG 27 ve LUN 6 çalışmalarında 80 yaşın üzerinde monoterapi düşünülebileceği, ancak sağkalım yararının 70-80 yaş arasındaki hasta grubunda daha fazla olabileceği vurgulanmıştır (123, 124). Çalışmamızda 70 yaş ve üzeri 116 hasta vardır. Aldıkları KT rejimleri Paklitaksel+Platin ve Gemsitabin + Platin'dir. KT rejimlerinin GSK üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,52).

Çalışmamızda toplamda 51 hastada EGFR mutasyonuna bakılmıştır. Adenomatöz kanserli 43 hastada EGFR mutasyonu bakılmış ve %79 (n:34)'unda negatif saptanmıştır. Literatürde bildiren EGFR mutasyonu pozitiflik oranları Asyalılarda %40, beyaz ırkta %10 'dur. Bakılan % 14 (n:6) hastada EGFR mutasyonu pozitif saptanmıştır. Bu oranlar literatür ile uyumludur. Hastanemiz Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik Laboratuvarı'nda 2013 yılından itibaren EGFR gen mutasyonu bakılabilmektedir. Referans hastane olması ve dış merkezlerden de konsültasyon alması nedeniyle 4 yıl içerisinde pozitiflik saptanan hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen bu hastaların az bir kısmı hastanemiz onkoloji polikliniğince takip edilmektedir. Takibimizden çıkan bazı hastaların dosyalarına ulaşmaktaki kısıtlılıklar nedeniyle hedefe yönelik tedavi alan ve düzenli takiplerine ulaşabildiğimiz hasta sayısı 3 ile sınırlıdır. EGFR TKİ ile pek çok randomize

çalışmada gösterilen sağkalım avantajının gösterilememesi hasta sayısının azlığına ve takip yetersizliğine bağlanabilir.

Çalışmamızda KHAK oranı dünya verileriyle orantılı şekilde %20 (n:133) bulunmuştur. Sınırlı evre KHAK ile takip edilen hasta sayısı 29 (%22), yaygın evre KHAK ile takip edilen hasta sayısı ise 104 (%78)'tür. KHAK'de temel tedavi platin bazlı kemoterapi kombinasyonudur. Sınırlı evrede kullanılan etoposid ve platin kombinasyonu ile tedavi yanıtında %75'den %90'a artış saptanmıştır. KT sonrası tümör regresyonu sıklıkla ilk iki kür sonrası görülebilmekte ve tümöre bağlı semptomların palyasyonu sağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da sınırlı evre KHAK tanısı alan 29 hastanın 28'i (%97) Sisplatin + Etoposid, 1' i ise Karboplatin + Etoposid rejimi almıştır. KT ile görülen hızlı tedavi yanıtına rağmen ortalama sağkalım sınırlı evrede 14 ay, yaygın evrede ise 7 ay'dır (p:0,0045). Çalışmamızda sınırlı evre KHAK tanılı hastaların %4'ü eş zamanlı, %17'si ise ardışık kemoradyoterapi almıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapi alan hasta sayısının az olması sebebiyle (n:5) için GSK avantajı bakımından ardışık RT alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı veriler saptanamamıştır.

Yaygın evre KHAK'nin median sağkalımı 7 ay CI (5 – 9)' dır. GSK verileri literatür ile uyumludur. Yaygın evre KHAK tedavisinde hastaların %95'ine sisplatin+etoposid kemoterapi kombinasyonu verilmiştir. İkinci seri kemoterapi alan hastaların %29'u etoposid + platin, %27'si irinotekan + platin, %38'i ise sadece irinotekan almıştır. GSK avantajı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı veri saptanamamıştır.

Çalışmamızın retrospektif olarak seçilmiş hasta gruplarında olması, ulaşılamayan verilerimizin mevcut olması, bazı gruplar için hasta sayımızın yetersiz olması ve moleküler profillerin ayrımının yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Kanser kayıtçılığının doğru ve tam bir şekilde yapılması retrospektif çalışmaların değerini artırıp ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 2010-2014 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar dahil edilmiştir. 5 yıl süreyle toplam başvuru sayısı 8643 olup, bunların 1262'si akciğer kanseri tanılıdır. Takip ve tedavilerine hastanemizde devam edilip verilerine ulaşılabilen hasta sayısı 653'tür.

Erkek popülasyonda akciğer kanseri sıklığının kadınlara oranla daha fazla olması ve sigara ile akciğer kanseri yakın korelasyonu öne çıkan bulgulardır. Hastalığın tanı evresi genel sağkalım ile ters orantılıdır. Verilemiz Türkiye ve Dünya verileri ile uyumludur. Önlenebilir bir hastalık olan akciğer kanserinin önüne geçilebilmesi için sigaranın bırakılması teşvik edilmeli, kampanyalar düzenlenmeli ve koruyucu hekimliğe önem verilmelidir. Sigara ve tütün içme öyküsü olan ya da dumanına maruziyet öyküsü olan bireyler tarama programına alınmalıdır. Dünya genelinde %30 düzeylerinde saptanan erken evre KHDAK oranı çalışmamızda %15 olarak saptanmıştır. Erken evrede tanı ile kür şansı olan bir kanser olması nedeniyle akciğer kanserinde erken tanı hayat kurmaktadır. Bu nedenle tarama programlarının Türkiye ve Dünya genelinde yaygınlaşması, gerekli önlemlerin alınması desteklenmelidir. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına ve %80 düzeylerinde saptanan sigara içiciliğinin önüne geçilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır

Kanser kayıtçılığı, sorunun boyutunun anlaşılması ve gerekli adımların atılması yönünde ilk adımı oluşturmaktadır. Kanser vaka kayıtlarının sistematik şekilde tutulması ile ülke sağlık politikalarının şekillenmesi sağlanabilir.

7. ÖZET

Akciğer Kanseri Olgularının Klinik, Patolojik, Moleküler Özellikleri ve Sağkalımla İlişkisi

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri dünyada en sık rastlanan kanser türü olup, 20. yüzyılın başlarından itibaren giderek yaygınlaşmıştır. Bu çalışma kapsamında, akciğer kanseri vakalarının epidemiyolojik özelliklerinin ve istatistiksel verilerinin belirlenmesi ile bölgenin ve ülkenin akciğer kanseri farkındalığına dikkat çekilmesi ve halk sağlığı politikalarına yön verilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Aralık 2014 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji B.D tarafından takip edilen 653 akciğer kanserli hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Vakalar yaş dağılımı, tümör çapı, nodal tutulum, TNM evresi, metastaz yerleri, kemoterapi rejimleri, hastalıksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından incelenmiştir. Değişkenlerin analizinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 653 hastanın %10'u (n= 65) kadın, %90'ı (n=588) erkektir. Tanı yaşı ortalaması 60'tır. Hastaların %80 (n= 520)'i KHDAK, %20 (n=133)'si ise KHAK tanılıdır. KHDAK ile başvuran hastaların % 37'si Evre 4, % 27'si Evre 3, % 8'i Evre 1, % 6'sı ise Evre 2'dir. Evre I KHDAK'li vakaların GSK'ı 45 ay (%95 CI) (39-51), evre II KHDAK'nin 41 ay (%95 CI) (34-48), evre III KHDAK'nin 13 ay (%95 CI) (7-19), evre IV KHDAK'nin ise 6 ay (%95 CI) (4-10) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Erken evrede tanı ile kür şansının olması akciğer kanserinde önemlidir. Bu nedenle tarama programlarının yaygınlaşması, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve %80 düzeylerinde saptanan sigara içiciliğinin önüne geçilmesine yönelik kampanyalar düzenlenmesi desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, genel sağkalım, EGFR, sigara

8. ABSTRACT

Clinical, Pathological, Molecular Characteristics of Lung Cancer Cases and Association with Survival

Introduction: Lung cancer is the most frequently seen cancer worldwide with an increasing incidence from the beginning of 20th century. Because most of the patients (%85) are diagnosed in advanced stages, preventive measures and early diagnosis is very important. In this study we aimed to determine the epidemiologic, prognostic factors and statistical data of lung cancer patients in our clinic to increase the awareness of lung cancer.

Method: Records of 653 lung cancer patients who applied to our clinic between the years 2010 and 2014 were examined retrospectively. Cases were evaluated for age, tumor diameter, nodal involvement, TNM stage, chemotherapy regimens, metastases, disease-free survival, progression-free survival and overall survival. SPSS for Windows 20.0 version was used for statistical analysis. Logistic regression analysis was used for the multivariate analysis of variables.

Results: Gender distribution of 653 cases was %10 (n= 65) women to %90 (n=588) men. Median age of diagnosis was 60. %80 (n= 520) of cases were NSCLC and %20 (n=133) of cases were SCLC. %37 of patients were diagnosed at stage IV, %27 at stage III, %8 at stage I and % 6 at stage II. Histopathologic distribution of NSCLC was %37 (n=241) adenocancer, %41 (n=268) squamous cell cancer, %2 (n=11) big cell cancer. Overall survival is 45 months (%95 CI) (39-51) for stage I NSCLC, 41 months (%95 CI) (34-48) for stage II NSCLC, 13 months (%95 CI) (7-19) for stage III NSLCL, and 6 months (%95 CI) (4-10) for stage IV NSCLC.

Conclusion: Treatment of lung cancer may be curative if it is diagnosed at an early stage. Because of this screening programs should be encouraged in Turkey and worldwide. Main risk factor smoking should be prevented and health initiatives should be encouraged.

Key words: lung cancer, overall survival, EGFR, smoking, chemotherapy



9. KAYNAKLAR

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer . In World Cancer Report. Stewart BW, Wild CP, ed. World Health Organization, Lyon 2014.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. Ca Cancer J Clin. 2015;65:5-29.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T ve ark. American Cancer Society Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54:8-29.
5. Thomas L, Doyle LA, Edelma MJ. Lung cancer in women: emerging difference in epidemiology, biology and therapy. Chest. 2005;128:370.
6. Gaspirano J, Rom WN. Gender and lung cancer. Clin Lung Cancer. 2004;5:53.
7. Köktürk N, Yeğın D, Ulukavak Çiftçi T ve ark. Kanselerinde epidemiyolojik özellikleri yıllar içinde değişim gösteriyor mu? Türk Toraks Dergisi. 2004;5:137-142.
8. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. 1997;582:54-66.
9. Batırel H, Göksel T, ve ark. Türk Akciğer Kanseri Derneği. Akciğer Kanselerinde Tarama Çalıştayı Raporu, 2014.
10. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. Lancet Oncol. 2002;3:461-469.

11. Palmarini M, Fan H. Retrovirus-induced ovine pulmonary adenocarcinoma, an animal model for lung cancer. *J Natl Cancer Ins.* 2001;93:1603-14.
12. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:21-49.
13. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM ve ark. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol.* 2003;21:921-926.
14. Steven D, Joshua E, Ernst L. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer.* 1997;80:382-8.
15. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;132:29-55.
16. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD ve ark. Effects of a combination of beta karoten and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N England J Med.* 1996;334:1150-1155.
17. The effect of vitamin E and beta karotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Eng J Med.* 1994;330:1029-1035.
18. Mnekes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP ve ark. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Eng J Med.* 1986;315:1250-1254.
19. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y ve ark. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2007;121:11-118.
20. Marshall AL, Christiani DC. Genetic susceptibility to lung cancer –light at the end of the tunnel? *Carcinogenesis.* 2013;34:487-502.

21. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung Cancer. *Cancer*. 1995;75:191-202.
22. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. *Pathology and Genetics*. 2004;23:18-23.
23. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics review. 1975-2010. 2011;28:5-30.
24. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP ve ark. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117:294-9.
25. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with non-small lung cancer. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:503-7.
26. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M ve ark. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244.
27. Sholl LM. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: A decade of Progress. *Arch Pathol Lab Med*. 2014.
28. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB ve ark. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8:823.
29. Riviera MP, Metha CA. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132:131-148.
30. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR ve ark. American College of Chest Physicians.Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;32:314-323.

31. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF ve ark. Lung Cancer: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax*. 2003;58:892-900.
32. Horn L, Pao W, Johnson D. Neoplasms of the lung. Longo D, Kasper D, Fauci A, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*,18. basım. New York: Mc Graw Hill. 2011:737-753.
33. Li T, Kung HJ, Mack PC ve ark. Genotyping and genomic profiling of non-small cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol*. 2013;31:1039-1049.
34. Weinstein JN, Collsson EA ve ark. Cancer Genome Atlas Research Network. The Cancer Genome. Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Gen*. 2013;45:1113-1120.
35. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancer. *Nature*. 2012;489:519-525.
36. Köktürk N, Kırışoğlu CE, Öztürk C. Akciger kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum*. 2003;5:127-138.
37. Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. Brambilla C, Brambilla E, ed. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York: Marcel Dekker Inc. 1999:139-156.
38. Pleasance E, Stephens P, O'Meara S ve ark. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010;463:184-190.
39. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:1136-1152.

40. Hastürk S. Akciger kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M, ed. Akciger Kanseri. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık. 2000:1-27.
41. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res.* 1998;58:4023-4037.
42. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E ve ark. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res.* 1997;3:515-552.
43. Jonathan W. Lung Cancer. David R. Gandara, ed. ASCO SEP. 4. basım. Alexandria. 2015:155-193.
44. Gerber DE, Minna JD. ALK Inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time. *Cancer Cell.* 2010;18:548-551.
45. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL ve ark. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Eng J Med.* 2010;363:1727-1733.
46. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C ve ark. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J.* 2009;420:345-361.
47. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M ve ark. Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-4253.
48. Roding SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S ve ark. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5216-5223.

49. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H ve ark. Non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11:645-653.
50. Collins LG, Haines C, Perkel R ve ark. Lung cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2007;75:56-63.
51. Savaş İ, Kaya A. Akciğer Kanserlerinde Semptomlar ve Bulgular. Türkiye Klinikleri.J Surg Med Sci. 2006;2:66-71.
52. Florian K, Wolfgang H, Andreas S ve ark. Longitudinal analysis of 2293 patients: A comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015; 87:193.
53. Chute CG, Greenberg ER, Baron J ve ark. Presenting conditions of 1539 population - based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer. 1985;56:2107.
54. Hirshberg B, Biran I, Glazer M ve ark. Hemoptysis: etiology, evaluation and outcome in a tertiary referral hospital. Chest. 1997;112:440.
55. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph:bronchoscopy vs CT. Chest. 1997;111:877.
56. Kuo CW, Chen YM, Chao JY ve ark. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. Chest. 2000;117:354.
57. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ ve ark. Distrubution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1996;62:246-250.
58. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG ve ark. Incidence proportions o f brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004;22:2865-2872.

59. Tsuya A, Kurata T, Tamura K ve ark. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer*. 2007;57:229-232.
60. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-854.
61. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES ve ark. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:319-29.
62. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P ve ark. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6:238-241.
63. Lardinois D, Weder W, Hany TF ve ark. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348:2500-7.
64. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr ve ark. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics*. 1998;18:5-20.
65. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123:137-146.
66. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ ve ark. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-261.
67. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000;117:773-778.

68. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS ve ark. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1231-1236.
69. Shim SS, Lee KS, Kim BT ve ark. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-BT and BT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005;236:1011–1019.
70. De Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L ve ark. Additional value of PET–BT in the staging of lung cancer: comparison with BT alone, PET alone and visual correlation of PET and BT. *Eur Radiol*. 2007;17:23–32.
71. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF ve ark. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1388-1393.
72. Fischer B, Lassen U, Mortensen J ve ark. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361:32-39.
73. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP ve ark. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1285-1292.
74. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F ve ark. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123:157-166.
75. Ye T, Hu H, Luo X ve ark. The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:100.

76. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K ve ark. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-714.

77. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P ve ark. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067-1077.

78. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ ve ark. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2007;2:694.

79. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-623.

80. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV ve ark. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-3559.

81. Effects of post operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1986;315:1377.

82. Feng QF, Wang M, Wang LJ ve ark. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a randomised trial. *Int J Radial Oncol Biol Phys.* 2000;47:925.

83. Tradolle L, Granone P, Valente S ve ark. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomised trial. *Radiother Oncol.* 2002;62:11.
84. Timmerman R, Paulus R, Galvin J ve ark. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303:1070-1076.
85. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998;352:257-263.
86. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ ve ark. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomised phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452-1460.
87. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ ve ark. A randomised trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med.* 1990;323:940-945.
88. Sause WT, Scott C, Taylor S ve ark. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:198-205.
89. Bradley JD, Paulus R, Komaki R ve ark. A randomised phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol.* 2013;31:7501.
90. Kelly K, Chansky K, Gasper LE ve ark. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small –cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26:2450-2456.

91. Spiegel DR, Hainsworth JD, Yardley DA ve ark. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2010;28:43-48.
92. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M ve ark. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-857.
93. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H ve ark. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3852-3859.
94. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J ve ark. Phase III trial study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551.
95. Sandler A, Gray R, Perry MC ve ark. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer: *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550.
96. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N ve ark. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334.
97. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ ve ark. Effects of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:1004-1012.
98. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM ve ark. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1807-1814.

99. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T ve ark. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2005;353:123-132.
100. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 1991;499-508.
101. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA ve ark. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:658-667.
102. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM ve ark. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intra-venous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:577-580.
103. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomized trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet.* 1996;348:563-566.
104. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10:890-895.
105. Murray N, Coy P, Pater JL ve ark. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993;11:336-344.
106. Siegel RL, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.

107. Govindan R, Page N, Morgensztern D ve ark. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end result database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-4544.
108. Mery CM, Pappas AN, Bueno R ve ark. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology and end results database. *Chest.* 2005;128:237.
109. Okami J, Ito Y, Higashiyama M ve ark. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1651.
110. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM ve ark. Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Antl Cancer Inst.* 2011;103:1621.
111. Bao F, Ye P, Yang Y ve ark. Segmentectomy or lobectomy for early-stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:1.
112. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA ve ark. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043-5051.
113. Leo F, Bellini R, Conti B ve ark. Superior vena cava resection in thoracic malignancies: does prosthetic replacement pose a higher risk? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:764.
114. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G ve ark. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:223.

115. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB ve ark. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques Cancer. 1999;86:265.
116. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM ve ark. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance , epidemiology and end results database. J Clin Oncol. 2006;24:2998.
117. Sause WT, Scott C, Taylor S ve ark. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer . J Natl cancer Inst. 1995;87:198.
118. Sause WT, Kolesar P, Taylo S ve ark. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group, Chest. 2000;117:358.
119. Okawara G, Mackay JA, Evans WK ve ark. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer a systemic review. J Thorac Oncol. 2006;1:137.
120. O'Rourke N, Roque I Figuls M, Farre Bernado N ve ark. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010.
121. NSCLC Meta Analyses Colloborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer . A systemic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomised Controlled Trials. J Clin Oncol. 2008;26:4617-4625.
122. Paz-Ares LG, Marinis F, Dediu M ve ark. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately

After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;10:1-9.

123. Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH ve ark. Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and /or with a performance status of 2: a phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). *J Thorac Oncol.* 2006;1:537-544.

124. Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, et al. Chemotherapy in patients \geq 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. *J Thorac Oncol.* 2007;2:494-498.