

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞIN**  
**TORAKOTOMİ KOMPLİKASYONLARIVE**  
**SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Çiğdem GONCA**

**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Rifat Murat AKAL**

**ANKARA**

**2016**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. İlker ÖKTEN, Prof. Dr. Hasan Şevket KAVUKÇU, Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR, Doç. Dr. Serkan ENÖN, Doç. Dr. Cabir YÜKSEL'e;

Değerli tez danışmanım Prof. Dr. Rifat Murat AKAL'a;

Kliniğimizin değerli uzmanları, abilerim Op. Dr. Murat ÖZKAN ve Op. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN'e;

Çalışmadaki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Serdal Kenan KÖSE'ye;

Sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Oya YILDIZ, Dr. Mete ADIGÜZEL, Dr. Ali ÇELİK, Dr. Elif DUMAN, Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Erhan BULUT, Dr. Gökhan KOCAMAN, Dr. Mehmet Ali SAKALLI, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Yusuf KAHYA, Dr. Tamer DİREK, Dr. Servet Seçkin TUNÇ KASAP, Dr. Muhammed Emre KOÇAK, Dr. Farrukh İbrahimov, Dr. Süleyman Gökalp GÜNEŞ'e;

Kliniğimiz hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine;

Beni her zaman her koşulda destekleyen, varlıkları bana güç veren sevgili ailem; Nejla TÜRKSEVEN, Osman Zeki TÜRKSEVEN, Tuna TÜRKSEVEN ORUÇ, Meltem NAYCI'ya;

Sevgili eşim ve can dostum Op. Dr. Erkin GONCA'ya;

Zorlu uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde bana hayat enerjisi veren, en değerli varlıklarım kızım İpek GONCA ve oğlum Ata GONCA'ya;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Çiğdem GONCA

Ankara, 2016

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akciğer kanseri hakkında genel bilgiler.....	2
2.2 Akciğer kanseri için tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler.....	3
2. 2.1.Yaş.....	3
2.2.2.Cinsiyet.....	3
2.2.3.İrksal farklılıklar.....	4
2. 2. 4.Sosyoekonomik durum.....	4
2. 3.Histopatoloji.....	4
2. 4.Sağkalım hızları.....	4
2. 5.Akciğer kanseri etyolojisi.....	5
2. 5. 1.Sigara.....	5
2. 5. 2.Diyet.....	6
2. 5. 3.Fiziksel aktivite.....	6
2. 5. 4.Mesleksel maruziyet.....	6
2. 5. 5.Radyasyon.....	7
2. 5. 6.Radon gazı.....	7
2. 5. 7.Hava kirliliği.....	7
2. 5. 8.Gen-Çevre Etkileşmesi.....	8
2. 5. 9.Birlikte bulunan malign olmayan diğer akciğer hastalıkları.....	8
2.6.Akciğer Kanseri Patolojisi.....	8
2.7.Kanser Tarama Programları.....	11
2.8.Akciğer Kanseri Tanı.....	11
2.8.1.Semptom ve bulgular.....	11
2.8.1.1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar.....	12
2.8.1.2. İntratorasik yayılımla ilişkili semptom ve etkiler.....	13
2.8.1.3. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular.....	14
2.8.1.4. Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve etkiler.....	16
2.8.2.Radyolojik İnceleme.....	16
2.8.3.Laboratuvar testleri.....	17

2.8.4.Akciğer kanserinin histopatolojik tanısında girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler.....	17
2.8.4.1.Balgam sitolojisi .....	17
2.8.4.2.Bronkoskopi.....	18
2.8.4.3Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi .....	18
2.8.4.4.Plevral sıvının değerlendirilmesi/plevra biyopsisi .....	19
2.8.4.5.Torasik girişimsel yöntemler .....	19
2.8.4.6.Metastatik alanlardan biyopsi .....	19
2.8.5.Klinik radyolojik tanı.....	20
2.9.Evreleme.....	20
2.9.1.Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar .....	24
2.9.1.1.Mediastinoskopi .....	24
2.9.1.2.Anterior mediastinotomi .....	25
2.9.1.3.Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) .....	25
2.10.Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz.....	25
2.10.1.Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları .....	25
2.10.1.1.Evreye göre seçilecek tedavi yöntemleri .....	25
2.10.1.1.1.TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi .....	25
2.10.1.1.2.Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi .....	26
2.10.1.1.3.Evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi .....	27
2.10.1.1.4.Evre IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi .....	27
2.10.1.1.5.Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi .....	28
2.10.1.2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi .....	29
2.10.1.3.KHDAK da bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler .....	29
2.10.2.Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi .....	29
2.11.Torakotomi komplikasyonları .....	30
2.11.1.Pulmoner komplikasyonlar .....	31
2.11.2.Ekstrapulmoner komplikasyonlar .....	32
2.12.Yaşlı küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi .....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇ .....	57
ÖZET .....	58
SUMMARY.....	59
KAYNAKLAR.....	60

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	Amerikan Kanseri Komitesi
<b>ATS</b>	Amerikan Toraks Derneği
<b>AÜTF</b>	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>BAL</b>	Bronkoalveoler lavaj
<b>BPF</b>	Bronkoplevral fistül
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CIS</b>	Karsinoma in-situ
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBUS</b>	Endobronşiyal ultrasonografi
<b>EGFR</b>	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ERS</b>	Avrupa Solunum Derneği
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDG</b>	Florodeoksiglukoz
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KHAK</b>	Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK</b>	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LN</b>	Lenf nodu
<b>MI</b>	Miyokard infarktüsü
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>SEER</b>	Surveillance, Epidemiology and End Results
<b>TBİA</b>	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
<b>TTİA</b>	Transtorasik iğne aspirasyonu
<b>UICC</b>	Uluslararası Kansere Mücadele Örgütü
<b>VALC</b>	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
<b>VATS</b>	Video eşliğinde torakoskopik cerrahi
<b>VEGFR</b>	Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil No:

### Sayfa No:

Şekil 4.1	Sağkalımın grafiksel görünümü .....	43
Şekil 4.2	Kadın-Erkek arası sağkalım analizi .....	44
Şekil 4.3	Eksplorasyondaki invazyon durumunun sağkalıma etkisi ..	45
Şekil 4.4	Kanıtlanmış invazyonun sağkalıma etkisi .....	46
Şekil 4.5	Lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi .....	47
Şekil 4.6	Evrenin sağkalıma etkisi .....	48
Şekil 4.7	Neoadjuvan kemoterapinin sağkalıma etkisi .....	49



## TABLO DİZİNİ

### Tablo No:

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.6.1</b>	Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması.....	9
<b>Tablo 2.8.1.1</b>	Akciğer kanserindeki semptomlar .....	12
<b>Tablo 2.8.1.2</b>	Akciğer kanserinin uzak metastazları ve sıklığı .....	15
<b>Tablo 2.8.1.3</b>	Metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular .....	15
<b>Tablo 2.9.1</b>	IASLC tarafından önerilen 7. TNM evrelemesi .....	22
<b>Tablo 2.9.2</b>	TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi .....	24
<b>Tablo 2.11.1</b>	Torakotomi Komplikasyonları.....	30
<b>Tablo 4.1</b>	Yaş grupları ve hasta dağılımları.....	37
<b>Tablo 4.2</b>	Ek hastalıkları .....	37
<b>Tablo 4.3</b>	Uygulanan rezeksiyonlar .....	38
<b>Tablo 4.4</b>	Uygulanan genişletilmiş rezeksiyonlar .....	39
<b>Tablo 4.5</b>	İnvazyonu histopatolojik olarak kanıtlanmış olgular .....	40
<b>Tablo 4.6</b>	Olguların T sınıflamasında dağılımı.....	41
<b>Tablo 4.7</b>	Olguların Patolojik Evreleme sonrası dağılımı .....	41
<b>Tablo 4.8</b>	Komplikasyonlar .....	42
<b>Tablo 4.9</b>	Yaş gruplarına göre beklenen sağkalım süreleri .....	43
<b>Tablo 4.10</b>	Kadın-Erkek gruplarında sağkalım oranları .....	44
<b>Tablo 4.11</b>	Eksplorasyondaki invazyonun sağkalıma etkisi .....	47
<b>Tablo 4.12</b>	Yaş gruplarındaki komplikasyon oranları .....	50
<b>Tablo 4.13</b>	KAH ve KOAH'ın komplikasyon için risk analizi .....	51
<b>Tablo 4.14</b>	Yaş gruplarında komplikasyon gelişimi için risk analizi ....	51
<b>Tablo 4.15</b>	Yaş gruplarında sağkalım kısalması için risk analizi .....	51

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir olarak görülürken, sigara tüketimindeki artışla beraber sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir [1].

Dünya genelinde akciğer kanseri erkeklerde hem en sık görülen kanser hem de kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Kadınlarda ise sıklık olarak dördüncü sıradayken kanser ölümlerinde ikinci sıradadır [2]. Ülkemizde de akciğer kanseri ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 2013'teki nüfus tabanlı kanser kayıt verileri incelendiğinde akciğer kanseri ülkemizdeki tüm kanserler içerisinde erkeklerde birinci, kadınlarda ise dördüncü sırada yer almaktadır [3].

Akciğer kanseri sıklığı yaşla artış göstermekte, altıncı ve yedinci dekatlarda en yüksek insidansa ulaştığı görülmektedir. Olguların büyük kısmı lokal ileri evre veya metastatik evrede tanı almaktadır. Tüm hastaların yalnızca %15'inin yaşam süresi tanı aldıktan sonra beş yıl veya daha fazla olmaktadır [4].

Bu çalışmanın amacı akciğer kanseri nedeniyle torakotomi ve rezeksiyon uygulanan hastalarda yaşla birlikte komplikasyonlardaki ve hastanede yatış süresindeki değişiklikleri tespit ederek cerrahi tedavi planlamasında ileri yaşın önemini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer kanseri hakkında genel bilgiler

Akciğer kanseri alt solunum yolları (trakea, bronş, bronşiooller) veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanserdir. Yüzde 95'i bronşlardan kaynaklanır ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama evreleme tedavi ve prognoz belirlenmesi için gereklidir. Diğer hücre grupları akciğer kaynaklı malignitelerin %5'ini oluşturur.

Geçen yüzyılda nadir olarak görülürken ne yazık ki son yüzyıl içerisinde akciğerin primer tümörleri tüm kanser ölümlerinin en önemli sebebi haline gelmiştir [5].

Dünyada karşılaşılan kanser olgularının %12,8'inden ve kansere bağlı ölümlerin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur [6]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akciğer kanseri kansere bağlı ölüm nedenleri arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda birinci sıradadır [7]. Kuzey Amerika ve özellikle Doğu Avrupa ülkeleri en sık görüldüğü ülkelerdir [2].

Akciğer kanseri sadece gelişmekte olan ülkelerde değil gelişmiş olan ülkelerde de önemli bir mortalite nedenidir [2]. Az gelişmiş ülkelerde tütün tüketimindeki farklılıklara bağlı olarak akciğer kanser insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerin pek çoğunda ise akciğer kanseri mortalitesinde plato oluşmuş ve azalma başlamıştır. Akciğer kanserinde insidans ve mortalite, kısa sağkalım nedeniyle yakından ilişkilidir [2].

Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte, 1970'li yıllarda ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradayken bugün kalp hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükseldiğini söylemek mümkündür.

Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesinin 2009-2013 yılı kanser insidansı verileri incelendiğinde erkeklerde en sık (59,3/100000 kişide), kadınlarda ise dördüncü

en sık kanser akciğer kanseridir. Ülkemizde özellikle erkeklerde hem akciğer kanserinde hem de tütüne bağlı kanserlerde görülen azalma eğilimi devam etmektedir. Dikkat çekici olan ise erkeklerde azalma gösteren akciğer kanseri kadınlarda beşinci sıradan bir sıra yükselerek dördüncü sıraya gelmesidir [3].

## **2.2.Akciğer kanseri için tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler**

### **2.2.1.Yaş**

ABD’de akciğer kanseri için tanı alma yaşı ileri yıllara kaymaktadır. Akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 2008-2012 yılları arasında 70 bulunmuştur. Bu yıllarda ABD’de 15 yaş altında olgu bulunmazken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri için, 15-34 yaş grubunda 100000 kişide 1.9, 35-44 yaş grubunda 8.7/100000, 45-54 yaş grubunda 55.6/100000, 55-64 yaş grubunda 178.5/100000, 65-74 yaş grubunda 459.4/100000, 75-84 yaş grubunda 326.1/100000, 85 yaş üstünde 183.7/100000 insidansta izlenmektedir [4].

Türkiye’nin akciğer kanseri haritası projesinde insidans hızının 75 yaşından sonra tepe noktaya ulaştığı görülmektedir. Bu çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması ise  $60.9 \pm 12.5$  dir [8].

### **2.2.2.Cinsiyet**

Türkiye’nin Akciğer Kanseri Haritası Projesine göre akciğer kanseri olan hastaların %90.4’ü erkek %9.6’sı kadındır. Sigara dumanında bulunan karsinojenlerin kadınları daha çok etkilediği ve sigara dumanına maruz kalan kadınlarda akciğer kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu konusu tartışmalıdır, ancak hem histolojik tiplerin dağılımı hem de tedavi yanıtı olarak akciğer kanserinin kadınlarda farklılık gösterdiği izlenmektedir [9, 10].

Kadınların tedaviye yanıtları hastalık evresi, tedavi yöntemi, histopatolojiden

bağımsız olarak daha iyidir [11-14].

### **2.2.3.İrksal farklılıklar**

İrk, akciğer kanseri riskini etkileyen faktörler arasında yer alır. Bu yönde siyah ırkta akciğer kanseri insidansı en yüksek iken İspanyol ırkta en düşük düzeydedir [4].

### **2.2.4.Sosyoekonomik durum**

Akciğer kanseri dünyanın birçok ülkesinde yoksul ve düşük eğitilmiş bireyler arasında yaygındır [15]. Bununla birlikte ileri evrede tanı alan olguların da ağırlıklı olarak sosyoekonomik düzeyi düşük topluluklarda yer aldığı görülmektedir [16].

## **2.3.Histopatoloji**

Akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımında yıllar içerisinde önemli değişiklikler olmuştur. Adenokanserli olgularda dikkat çekici bir artış yaşanırken skuamöz hücreli akciğer kanserinin sıklığı zamanla azalmıştır.

Cinsiyet farkı gözetmeksizin artış gösteren adenokanser tipi akciğer kanseri kadınlarda en yaygın histolojik tiptir [4]. Histopatolojik değerlendirmedeki yeni sonuçlar, hedefe yönelik tedavilerin ve hasta yönetiminin seçiminde değişikliklerin olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

## **2.4.Sağkalım hızları**

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksektir. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerine göre pankreas ve safra yolları kanserlerinden sonra akciğer kanseri en düşük sağkalım yüzdesine sahiptir. Bu verilere göre 2001-2007 yılları

arasında beş yıllık sağkalım sadece %17.4'tür [4].

Sağ kalım yüzdelerine bakıldığında gelişmekte olan ülkelerdeki gelişmiş ülkelere göre daha düşük olduğu görülmektedir [2].

Prognostik faktörlerin başında tümörün evresi gelmektedir. Akciğere lokalize evredeki hastaların beş yıllık sağkalımı %54.8, uzak metastaz olanlarda ise %4.2'dir [4].

## **2.5.Akciğer kanseri etyolojisi**

Akciğer kanseri epidemiyolojisi 50 yılı aşkın süredir araştırılmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılamamış, bazı faktörler üzerinde durulmuştur;

### **2.5.1.Sigara**

Dünyadaki akciğer kanserlerinin erkeklerde %80, kadınlarda %50'sinin sorumlusu sigaradır [17, 18]. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlere göre 20 kat fazladır [15]. Bu riskin oluşumunda ortalama tüketim miktarı ve süresi, başlangıç yaşı, sigaranın bırakılmasından sonra geçen süre, ürün çeşidinin yanı sıra dumanı içme şeklinin de etkili olduğu bilinmektedir [19].

Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2014'te yayınlanan küresel yetişkin tütün araştırmasına göre toplumumuzda sigara içme sıklığı %31.2'dir. Bu oran erkeklerde %47.9, kadınlarda %15.2' dir [20]. Japonya'da 1981 yılında yapılan bir çalışmada eşi ağır sigara içicisi olanlarda sigara dumanının pasif olarak inhale edilmesinin de akciğer kanseri gelişme sıklığını arttırdığı bildirilmiştir [21]. Pasif içicilik ile ilgili güçlü kanıtlar meta analiz çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Eşi sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin Boffetta'nın meta-analizinde %25 [22], Taylor'ın meta-analizinde ise %29 oranında arttığı bulunmuştur [23].

### **2.5.2.Diyet**

Diyetin akciğer kanseriyle ilişkisi son 30 yıldır araştırılan bir konudur. Halen net olarak kanıtlanamamakla beraber antioksidan içeren sebze ve meyve tüketiminin oksidatif DNA hasarını azaltarak kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir [24]. Alınan besinlerin özellikle antikarsinojenik etkileri üzerinde odaklanılarak akciğer kanseri gelişimindeki önleyici rolü üzerinde çalışmalar devam etmektedir [24].

### **2.5.3.Fiziksel aktivite**

Fiziksel aktivitenin kanser riskini düşürdüğü çeşitli yayınlarda sürekli karşımıza çıkan bir konudur. Birçok çalışmada aktif fiziksel yaşantısı olan bireylerde sigara tüketiminden bağımsız olarak akciğer kanseri riskinin daha az olduğu bildirilmiştir [25-27].

### **2.5.4.Mesleksel maruziyet**

Asbest, eter, radon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, inorganik arsenik bileşikleri gibi maddelere maruz kalan meslek gruplarında akciğer kanseri riski artabilmektedir. Sigaranın mesleki karsinojenlerin çoğunun etkisini artırdığı bilinmektedir [28].

Mesleğe bağlı asbestoz, mezotelyoma ve akciğer kanseri gibi akciğer hastalıklarına neden olmasıyla en çok bilinen ve en çok çalışılan madde asbesttir. Asbest mevcut özellikleri nedeniyle tekstil ve izolasyon başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Asbestin akciğer kanserine yol açabileceği yaklaşık 70 yıldır üzerinde çalışılan bir konudur. Doll tarafından yayınlanan bir makalede asbeste maruz kalan işçilerin maruz kalmayanlara göre on kat daha fazla akciğer kanseri gelişme riski taşıdığı bildirilmiştir. Asbest liflerinin doğrudan karsinojenik etkiyle mi yoksa kronik inflamasyona bağlı dolaylı bir etkiyle mi kansere neden olduğu bilinmemektedir [29].

### **2.5.5.Radyasyon**

Atom bombasından sonra hayatta kalanlar üzerindeki çalışmalar ve takiplerde akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ilişkili kanserlerden biri olduğu gösterilmiştir [30]. Ek olarak Çernobil nükleer faciasından sonra hayatta kalanlar üzerinde yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin ölüme en çok neden olan etmen olduğu ve akciğer kanserli olguların %85'inde hastalığın ileri evrelerde (Evre 3b ve 4) olduğu görülmüştür [31]

### **2.5.6.Radon gazı**

Radon uranyumun doğal yollarla parçalanması sonucu oluşan bir gazdır. Özellikle uranyum madenlerinde çalışanlarda oluşan akciğer kanserinin epidemiyolojik incelemelerinde kanserinin nedeninin radona maruziyet olduğu saptanmıştır [32, 33]. Doğal radyoaktif bir gaz olan radon aynı zamanda günlük yaşam ortamında da bulunabilir ve yapılan çalışmalar akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [34, 35].

### **2.5.7.Hava kirliliği**

Maruziyetin ölçülmesindeki değişkenler hava kirliliği ve akciğer kanserinin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesini zorlaştırmaktadır. Şehirlerde akciğer kanseri oranlarının kırsal bölgelere göre daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Bu durum özellikle sigara kullanımı ve mesleki maruziyet gibi başka faktörlerle karışmış olsa da, analitik çalışmalar kentsel bölgelerdeki hava kirliliğinin akciğer kanseri için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir [19]. Avrupa'da 9 ülkeye ait 17 toplum çalışması verisi kullanılarak yapılan bir çalışmada partiküler madde hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişiminde payının olduğu bildirilmiştir [36]

Dış ortam gibi oda havasının kirliliği de akciğer kanseriyle epidemiyolojik olarak ilişkili bulunmuştur. Çin'de yapılan bir çalışmada iç ortamda özellikle duman çıkaran

kömür yakılmasının yüksek konsantrasyonda submikron partiküller yayarak vücutta mutajenik karakterde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir [37]

### **2.5.8.Gen-Çevre Etkileşmesi**

Genetik yatkınlık akciğer kanseri araştırmalarında üzerinde çok durulan konulardan birisidir. Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserinde aile öyküsünün de önemli olduğunu vurgulamıştır. Ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının, akciğer kanseri riskinin artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür [38].

### **2.5.9.Birlikte bulunan malign olmayan diğer akciğer hastalıkları**

Restriktif fibrotik hastalıkların (pnömokonyoz vs) ve obstrüktif akciğer hastalıklarının akciğer kanserine yatkınlığı arttırabileceği bildirilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarındaki inflamasyon ve oksidatif stresin kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Restriktif akciğer hastalıklarıyla akciğer kanseri ilişkisinin araştırılması konusu tartışmalıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer kanseri birlikteliği özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozisle ön plana çıkmaktadır [15]. Tüberkülozun da akciğer kanseri sıklığını arttırdığına dair bazı çalışmalar yayınlanmıştır [39].

## **2.6.Akciğer Kanseri Patolojisi**

Akciğer tümörlerinin günümüzde kullandığımız sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 sınıflamasıdır (Tablo 1). 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin ortak yayınladığı adenokarsinom sınıflamasında, bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. İnvaziv adenokarsinomlar predominant paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid olarak

ayrılmış, mikropapiller tip eklenmiştir [40].

**Tablo 2.6.1.** Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü, 2015).

<b>Epitelial Tümörler</b>	<b>Mezenkimal tümörler</b>
Adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve Nonmüsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Nonmüsinöz Müsinöz Skvamöz hücreli karsinom Keratinizan skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinizan skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skvamöz hücreli karsinoma in situ	Pulmoner hamartom Kondroma PEComatöz tümörler Lenfanjioleyomyomatöz PEComa, benign Berrak hücreli tümör PEComa, malign Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör  Diffüz pulmoner lenfanjiomatöz İnflamatuar miyofibroblastik tümör Epiteloid hemanjioendotelyoma Plöropulmoner blastom Sinovyal sarkom Pulmoner arter intimal sarkom Pulmoner miksoid sarkom ve EWSR1- CREB1 translokasyonu Miyoepitelyal tümörler Miyoepitelyoma Miyoepitelyal karsinom
	<b>Lenfohistiositik tümörler</b> Mukoza ilgili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma) Diffüz büyük hücreli lenfoma Lenfomatoid granülomatoz İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz Erdheim-Chester hastalığı



<p><b>Nöroendokrin tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Küçük hücreli karsinom</li> <li>    Kombine küçük hücreli karsinom</li> <li>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>    Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>Karsinoid tümörler <ul style="list-style-type: none"> <li>    Tipik karsinoid tümör</li> <li>    Atipik karsinoid tümör</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Ektopik kaynaklı tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Germ hücreli tümörler</li> <li>    Matür teratom</li> <li>    İmmatür teratom</li> <li>İntrapulmoner timoma</li> <li>Melanom</li> <li>Menenjiom, NOS</li> </ul>
<p>Preinvaziv lezyon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</li> </ul> <p>Büyük hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Adenoskuamöz karsinom</li> <li>Sarkomatoid karsinom</li> <li>    Pleomorfik karsinom</li> <li>    İğ hücreli karsinom</li> <li>    Dev hücreli karsinom</li> <li>Karsinosarkom</li> <li>Pulmoner blastom</li> </ul> <p>Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li> <li>    NUT karsinom</li> </ul> <p>Tükürük bezi benzeri tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Mukoepidermoid karsinom</li> <li>    Adenoid kistik karsinom</li> <li>    Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</li> <li>    Pleomorfik adenom</li> </ul> <p>Papillomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Skvamöz hücreli papillom <ul style="list-style-type: none"> <li>        Ekzofitik</li> <li>        Inverted</li> <li>        Glandüler papillom</li> <li>        Mikst skuamöz ve glandüler papillom</li> </ul> </li> </ul> <p>Adenomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>    Sklerozan pnömositom</li> <li>    Alveolar adenom</li> <li>    Pappiler adenom</li> <li>    Müsinöz kistadenom</li> <li>    Müköz bez adenom</li> </ul>	<p><b>Metastatik tümörler</b></p>

## **2.7.Kanser Tarama Programları**

Akciğer kanserleri semptomatik hale geldiğinde genellikle ileri evrede karşımıza çıkmaktadır ve bu evrelerde metastaz yapma kabiliyetindedir; bundan dolayı etkili tarama yaparak akciğer tanısını erken koymak hayat kurtarıcı olabilmektedir. Tarama yöntemleri arasında balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştır. ABD’de bir çalışmada düşük doz BT ve akciğer grafisi ile taramayı karşılaştırılmış ve mortalitenin BT lehine %20 oranında azaldığı gösterilmiştir [41]. Seçilmiş risk gruplarında düşük doz BT ile akciğer kanseri taramasını öneren yayınlar olmakla birlikte henüz yayınlanmamış randomize çalışmalar mevcuttur.

Düşük doz BT risk gruplarının kitlesel rutin taramada kullanılması önerilmemektedir [42]. Sonuçta akciğer kanseri için erken tanı koymak zordur. Bugünkü ve yakın gelecekteki araştırmalar havayolu ve kanda akciğer kanserine spesifik moleküler değişiklikleri belirlemeye odaklanmıştır [43].

## **2.8.Akciğer Kanseri Tanı**

### **2.8.1.Semptom ve bulgular**

Akciğer kanseri hastalarının %90’ından fazlası semptomatiktir. Bu hastaların çoğu klinik ve laboratuvar bulgularına sahiptirler. Asemptomatik olanlar, genellikle raslantısal olarak saptanan lezyonların ileri tetkiklerinde ortaya çıkmaktadırlar. Başvuru anında hastaların yaklaşık %75’inde bir veya birden çok semptom bulunmaktadır. Bu semptom ve bulgularının sıklığı Tablo 2.8.1.1’de gösterilmiştir [44].

**Tablo 2.8.1.1.**Akciğer kanserindeki semptomlar

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kuvvetsizlik	0-10
Süperior vena kava sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing, stridor	0-2

Akciğer kanserli hastalarda saptanan semptomlar ve bulgular;

- 1) Primer tümör ile ilişkili semptomlar
- 2) İntratorasik yayılımla ilişkili semptom ve etkiler
- 3) Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular
- 4) Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve etkiler;

olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır [45].

### **2.8.1.1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar**

Öksürük, akciğer kanserli hastalarda en sık görülen başlangıç semptomudur [46-

48] . Santral yerleşimli tümörlerde sık rastlanmaktadır. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi yoğun sigara tüketen olgularda kronik bronşit-amfizem zemininde daha önce var olan öksürüğün karakter değiştirmesi ile ortaya çıkabilir.

Hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Genellikle tümör içindeki damarlardaki nekroz ve inflamasyon semptomdan sorumlu tutulur.

Göğüs ağrısı, primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeniyle yaygın bir semptom olarak karşımıza çıkar. Hastalık sürecinde hastaların yaklaşık yarısında göğüs ağrısı yakınması vardır. Plöretik ağrı kaynağının da doğrudan plevral tutulum, obstrüktif pnömoni veya pulmoner emboli olduğu düşünülmektedir.

Nefes darlığı, havayoluna dıştan bası veya iyal obstrüksiyon, obstrüktif pnömoni, atelektazi, lenfajitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon gibi nedenler dolayısıyla oluşabilmektedir.

### **2.8.1.2. İntratorasik yayılımla ilişkili semptom ve etkiler**

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt invazyon ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna yol açmakta, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır [49]

Ses kısıklığına sebep olan rekürren laringeal sinir paralizi akciğer kanserli hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Sol rekürren sinir paralizi gelişimi daha çok bildirilmiştir [44].

Frenik sinir hasarı sonucunda sol diyafragma paralizi ve volüm kaybı olur. Frenik sinir sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha çok tutulur.

Özefagus basısına yol açabilen hiler ve mediastinal lenfadenopatiler disfajiye sebep olabilir.

Vena kava süperior obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktr.

Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstrüksiyona neden olmaktadır. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder [49].

Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir ve sekizinci servikal ile birinci ve ikinci torasik sinir köklerini infiltre eder. Bu trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner Sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular (tek taraflı miyozis, pitozis, enoftalmus ve anhidrozis) görülür.

Akciğer kanserinde pleval tutulum %8-15 oranında görülür [44]. Pleval sıvı direkt pleval yayılım ile meydana gelebilirse de mediastinal lenf nodu tutulumu ve lenfatik obstrüksiyon ile de oluşabilir. Malign pleval efüzyonlu hastalarda palyatif tedavi düşünülmelidir.

### **2.8.1.3. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular**

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde uzak organ metastazlarına bağlı semptomlar bulunur. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 2.8.1.2'te, metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular ise Tablo 2.8.1.3'te gösterilmiştir [44].

**Tablo 2.8.1.2.** Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

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

**Tablo 2.8.1.3.** Metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular

<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>	<b>Laboratuvar</b>
10 kg'dan fazla kilo kaybı Lokal kemik ağrısı Baş ağrısı, senkop, inme, kol veya bacaklarda güçsüzlük, mental durumda yeni gelişen değişiklikler	Periferik Lenfadenopati >1cm Vena Kava Superior Sendromu Hepatomegali Fokal nörolojik bulgular Papilödem Yumuşak doku kitlesi Kemik duyarlılığı	Hematokrit erkeklerde <%40, kadınlarda <%35 Yükselmiş ALP, GGT, SGOT, seviyeleri

#### **2.8.1.4. Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve etkiler**

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. En sık rastlanılan paraneoplastik sendromlar endokrin, kas iskelet, nörolojik ve hematolojik anormalliklerdir.

#### **2.8.2.Radyolojik İnceleme**

Radyolojik incelemeler tanı ve evrelemede kullanılan başlıca yöntemlerdir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır [49]. Akciğer radyografisinde lezyonun boyutu belirlenebilir ve postobstruktif kollaps, plevral sıvı ve ekstrapulmoner yayılım bulguları gibi bazı bulgular saptanabilir fakat göğüs duvarı, diyafragma ve mediasten invazyonu hakkında yeterli bilgi elde edilemez.

Toraksın ikinci en önemli görüntüleme yöntemi olan BT tümör boyutunu, tümörün mediastinal yapılara, göğüs duvarına ve ana karınaya uzanımını, lenf nodlarının durumunu değerlendirmede kullanılan standart bir yöntemdir.

BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) endikasyonu doğmaktadır. Göğüs duvarı invazyonu, ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakial pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir.

Ultrasonografi; uygulanabildiği lokalizasyonlarda, plevral devamlılığın kaybı,

yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını tomografiye göre daha iyi ortaya koyabilmektedir.

Günümüzde daha kaliteli ve multiplanar görüntülemeye izin veren çok kesitli BT'nin yaygınlaşmasıyla teşhis ve tedavi yaklaşımlarında büyük avantajlar sağlanmıştır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun görüntülenmesi yapılabilmektedir. (18F)-Florodeoksiglukoz (FDG) - PET'in KHDAK'nde kullanım endikasyonları; soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi, prognostik bilgi elde edilmesi şeklinde sayılabilir.

### **2.8.3.Laboratuvar testleri**

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, sodyum, potasyum, kalsiyum içeren biyokimyasal testler yapılmalıdır [50]. Uzak metastazlara ait ipuçları ve paraneoplastik sendromlar bu şekilde saptanabilir. Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Günümüzde bu biyobelirteçlerin kullanımının önerilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır [51].

### **2.8.4.Akciğer kanserinin histopatolojik tanısında girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler**

#### **2.8.4.1.Balgam sitolojisi**

Akciğer kanseri tanısında kullanılan en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Yapılan bir çalışmada balgam sitolojisinin duyarlılığı %66, özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır [52]. Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde daha yüksektir.



### 2.8.4.2.Bronkoskopi

Günümüzde rijit ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi, ve bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşial stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için kullanılan ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alanlardan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan gerekli doku örnekleri alınabilir. Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri uygulanıp, şüpheli alanlardan gereken örnekler alınarak tanıya gidilebilir [53]. Akciğer kanserli hastaların %70'inden çoğu fiberoptik bronkoskopi ile görülen belirgin endobronşiyal hastalığa sahiptir. Santral lezyonlar, endobronşiyal kitle, submukozal yayılım veya peribronşiyal tümörden kaynaklanan dış bası bulguları şeklinde görülebilmektedir. Santral yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı %88 civarındadır. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir. Bu lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı santral yerleşimli tümörlerden daha düşüktür ve %78 civarındadır [54].

Son yıllarda akciğer kanserinde endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, ultra ince bronkoskopi, BT floroskopi, yeniden kesit oluşturma (*multiplanar reformatting* – MPR) gibi daha yeni tekniklerin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

### 2.8.4.3.Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi

Akciğer kanserinden şüphelenilen, fiberoptik bronkoskopiye tolere edemeyen veya reddeden bazı hastalarda ve cerrahiye uygun olmayan ancak doku tanısı gereken hastalarda faydalıdır. Periferik yerleşimli lezyonlarda Transtorasik iğne aspirasyonunun (TTİA) duyarlılığı %90 civarındadır ve fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığından yüksektir

[52]. İşlem floroskopi, bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi eşliğinde yapılabilir.

#### **2.8.4.4.Plevral sıvının değerlendirilmesi/plevra biyopsisi**

Akciğer kanseri kuşkusu olan plevral sıvısı bulunan olgularda malign (plevranın malign tutulumuna bağlı) ve paramalign (lenfatik blokaj, atelektazi, hipoproteinemi gibi diğer nedenlere bağlı) sıvıları ayırt etmek için ilk olarak torasentez yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücre bulunması hastanın evresini ve tedavisini değiştirdiğinden bu ikisinin ayrımı önemlidir.

Kapalı plevra biyopsisi paryetal plevradan Abram's® veya Cope® iğneleri ile yapılmaktadır. Torakoskopik plevra biyopsisi güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, hastaya minimal risk ve yüksek doğruluk oranı ile tanı koyma imkanı sunmaktadır [54].

#### **2.8.4.5.Torasik girişimsel yöntemler**

Akciğer kanseri tanısı için invaziv cerrahi işlemlere gereksinim olabilir. Malignite kuşkusu oluşturan lezyona göre video yardımcı torakoskopi, mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisi, eksploratif torakotomi işlemleri uygulanabilir.

#### **2.8.4.6.Metastatik alanlardan biyopsi**

Nadir de olsa primer akciğer tümörü düşünülen bazı hastalar bronkoskopi ve TTİA ile tanı konulamayan küçük, fakat yaygın metastazları olan lezyona sahip olabilirler. Bu hastalarda en kolay, en az invaziv yöntemle biyopsi alınarak tanıya gidilmesi tercih edilmelidir.

### 2.8.5.Klinik radyolojik tanı

Klinik ve radyolojik bulgular ile primer akciğer kanserinden şüphelenilen ancak, ileri evre hastalık ve komorbiditeler nedeniyle performansının düşük olması sonucu invaziv işlem yapılamayan ve doku tanısına ulaşamayan az sayıda hasta olabilir. Bununla birlikte invaziv tanısal tüm işlemleri reddeden hastalarda da klinik radyolojik tanı ile değerlendirme yapılır.

### 2.9.Evreleme

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve doku örnekleme tamamlandığında hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgiye genellikle ulaşılmış olur. Evreleme TNM evreleme sistemi ile yapılır. Bu sistem primer tümörün özelliklerini derecelendirir (T), bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun ve metastazın (M) varlığı veya yokluğunu belirler [55]. T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I - IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilmiş olur.

TNM sınıflamasının en son hali 2009 yılında yayınlanmıştır ve altıncı baskının yerini almıştır (Tablo 2.9.1). Eski sınıflamadan farkı malign plevral effüzyonların ve ayrı tümör nodüllerinin (eskiden satellit nodül olarak tanımlanırdı) yeniden sınıflanmasıdır. Diğer değişiklikler ise yeni tümör çapı değişiklikleri ve T1 (T1a ve T1b), T2 (T2a ve T2b) ve M1 (M1a ve M1b) in alt gruplara bölünmesidir.

Evreleme 4 şekilde yapılabilir. Hepsi de TNM sınıflamasına dayanmaktadır.

1) Klinik-diagnostik evreleme, anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeler, doku örnekleme veya primer tedavi öncesi yapılan diğer ek incelemelere dayanır. Bu evreleme belirtilirken kliniği (*clinic*) ifade eden "c" ön eki ile belirtilir (örn, cT3N2M0).

2) Cerrahi-patolojik evreleme ise klinik-diagnostik evreye ek olarak rezeke edilen tümörün histopatolojik verilerine dayanır. Bu evreleme ile T, N tanımlayıcıları ve

histolojik tip doğrulanmış olur. Ayrıca histopatolojik evre, cerrahi sınırlar ve lenfovaküler invazyon varlığını da değerlendirir. Cerrahi- patolojik evreleme patolojiyi ifade eden “p” ön eki ile belirtilir (örn, pT3N2M0).

3) Tedavi sonrası tekrar evreleme ise hastalık nüks ettiğinde yeni tedavi programı planlanırken yapılır.

4) Otopsi evrelemesi ise hasta öldükten sonra postmortem yapılan değerlendirme ile yapılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin evrelemesi; tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan ve lokorejyonel tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden ilk aşamada daha basit olan —Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı-yaygın) ile yapılmaktadır. Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM sınıflaması ile evreleme tam olarak yapılmalıdır.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK’i ifade eder (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa; ipsilateral plevral sıvı (sitoloji pozitif veya negatif) hastaları da katmıştır.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK’i ifade eder. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba (TNM sistemine göre; Evre: IV) girer [56].

**Tablo 2.9.1:** IASLC tarafından önerilen 7.TNM evrelemesi

Primer tümör (T)		
Tx	Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Insitu karsinom	
T1	En geniş çapı $\leq 3$ cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon yapmayan tümör*	
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 2$ cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı $>2$ cm ancak $\leq 3$ cm
T2	Tümörün en geniş çapı $>3$ cm ancak $\leq 7$ cm veya aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör: ana bronşa invaze ancak ana karinadan $\geq 2$ cm uzakta - visseral plevraya invaze hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni	
	T2a	Tümörün en geniş çapı $>3$ cm ancak $\leq 5$ cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı $>5$ cm ancak $\leq 7$ cm
T3	Tümörün en geniş çapı $>7$ cm veya herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya $<2$ cm yakın fakat karinayı invaze etmeyen ana bronştaki tümör veya bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör veya tümör ile aynı lobda ayrı bir tümöral nodül (ler).	
T4	Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, reküren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, trakeal karina'dan herhangi birine invaze tümör veya tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içerisinde tümöral nodül (ler) bulunması	

Bölgesel lenf nodları (N)		
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu	
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz	
N3	Karşı taraf mediastinal- hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz	
Uzak metastaz (M)	.	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
	M1a	Karşı akciğerde tümöral nodül (ler), plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) effüzyon ile birlikte olan tümör.**
	M1b	Uzak organ metastazı

\* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen mukozal yüzeyel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evrenirler.

\*\* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak bazı olgularda tekrarlanan plevral effüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir. Genellikle kansız, eksüda özelliğinde olmayan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral- perikardiyal effüzyonlar evrelemede dikkate alınmamalı, tümör diğer özelliklerine göre T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Bu TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi Tablo 2.9.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.9.2.** TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi

	N0	N1	N2	N3
T1a ( $\leq 2$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b ( $> 2- \leq 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a ( $> 3- \leq 5$ cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b ( $> 5- \leq 7$ cm)	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3 ( $> 7$ cm)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invazyon)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (aynı lobda nodül)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (yaygın invazyon)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (diğer lobda nodül)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
M1a (karşı akc nodül)	IV	IV	IV	IV
M1b (uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

## 2.9.1.Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar

### 2.9.1.1.Mediastinoskopi

Servikal mediastinoskopinin en sık kullanım alanı, rezeksiyon uygulanacak primer bronş karsinomlu hastalarda mediastinal lenf nodlarındaki metastatik tutulumun araştırılmasıdır [57].

### **2.9.1.2. Anterior mediastinotomi**

Bu yöntem, sol üst lob yerleşimli primer bronş karsinomunda sıklıkla tutulan 5. (subaortik - aortikopulmoner bölge) ve 6. (paraaortik) lenfatik istasyonlardaki nodlara ulaşım olanağı sağlamasının yanı sıra, paramediastinal yerleşimli tümörlerin mediasten invazyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir [57].

### **2.9.1.3. Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS)**

Periferik akciğer tümörlerinden biyopsi alınması, akciğer tümör invazyonunun değerlendirilmesi, 5, 6, 7, 8 ve 9 nolu mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır [58].

## **2.10. Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz**

### **2.10.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları**

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

#### **2.10.1.1. Evreye göre seçilecek tedavi yöntemleri**

##### **2.10.1.1.1. TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi**

Displazi, karsinoma insitu, balgam sitolojisinde karsinom saptanan ama görüntüleme yöntemlerinde tümör saptanamayan hastalarda beyaz ışık bronkoskopisi önerilmektedir. Karsinoma insitu tedavisi için küratif endobronşiyal tedavi kararı alınan hastalarda otoflöresan bronkoskopi tercih edilmelidir. Santral havayollarında hafif displazi veya karsinoma in-situ (CIS) saptanan olgular 3-6 ayda bir beyaz ışık



bronkoskopi ile takip edilmelidir. Operasyon adayı olmayan skuamoz hücreli kanser hastaları, fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve brakiterapi ile tedavi edilebilirler [59].

#### **2.10.1.1.2.Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi**

Evre I KHDAK primer tümörü T1 veya T2 olan ve hiler veya mediastinal lenf nodu metastazı (N0) ile metastatik yayılımı (M0) olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Evre II KHDAK hastaları heterojen bir grup olup Evre IIA (T1N1), Evre IIB (T2N1 ve T3N0) olguları içerir.

Klinik olarak Evre I ve II hastalarda medikal kontrendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Medikal olarak operasyona uygun Evre I ve II hastalarda lobektomi veya pnömonektomi sublober rezeksiyonlara tercih edilmelidir. Evre I KHDAK olan ve torakoskopik anatomik rezeksiyon için aday olan hastalarda VATS, açık torakotomiye tercih edilmelidir. Evre I ve II KHDAK için rezeksiyon uygulanan tüm hastalarda doğru patolojik evreleme için intraoperatif sistemik mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Santral yada lokal ileri KHDAK ya da N1 lenf nodu metastazlı hastalarda her iki teknikle komplet rezeksiyon elde edilebilirse de sleeve lobektomi pnömonektomiye tercih edilmelidir. Komplet rezeksiyon yapılan Evre IA ve IB KHDAK hastalarda klinik çalışmalar haricinde adjuvan kemoterapi kullanılması önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon yapılan Evre II KHDAK hastalarda iyi performans durumunda platin bazlı adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Medikal inoperabl olan ya da cerrahi kabul etmeyen Evre I ve II KHDAK hastalarda küratif intent fraksiyone radyoterapi önerilmektedir. Pozitif cerrahi sınırlı hastalara ilave lokal tedavi modaliteleri (re-rezeksiyon veya uygun değilse radyoterapi) uygulanmalıdır. Klinik Evre I olan ve cerrahiye kontraendikasyon oluşturmeyen KHDAK hastalar için neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi rutin olarak kullanılmamalıdır. Komplet rezeksiyon uygulanan Evre IA ve IB KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi sağkalımı azalttığından önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon uygulanan Evre II KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi uygulaması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmekle birlikte sağkalıma faydası

gösterilememiş olduğundan postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir [60].

#### **2.10.1.1.3. Evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi**

Bu grup hasta ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazlı veya T3N1 hastaları içeren heterojen bir gruptur.

Torakotomide okkült tek istasyon mediastinal lenf nodu metastazı saptandığında teknik olarak primer tümörün ve lenf nodunun komplet rezeksiyonu mümkünse mediastinal lenfadenektomi ile birlikte akciğer rezeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Rezeksiyon sonrası okkült N2 hastalık saptanan, performans durumu iyi olan hastalarda adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda lokal rekurrensi azaltmak için adjuvan kemoterapiden sonra adjuvan postoperatif radyoterapi verilebileceği akılda tutulmalıdır.

Preoperatif olarak N2 hastalık belirlenen Evre IIIA akciğer kanserli hastalar kesin tedavi başlamadan önce subgrup oluşturularak multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi önerilmektedir. Cerrahi debulking prosedürler önerilmemektedir.

Komplet olmayan rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif platin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

Performans durumu iyi olan *bulky* N2 hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir [61].

#### **2.10.1.1.4.Evre IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi**

Evre IIIB T4+herhangi bir N+M0 ve herhangi T+N3+M0 hastalarını kapsamaktadır. Farklı lobda satelit tümör, karina invazyonu ya da vena kava superior invazyonu olan klinik T4N0-1 KHDAK hastalarda olası rezeksiyon için toraks cerrahini

da içeren multidisipliner bir takım tarafından değerlendirme yapılmalıdır. Performans skoru 0-1 olan ve minimal kilo kaybı olan Evre 3B hastalıkta platin bazlı kombine eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Performans skoru 2 ve üstünde olan belirgin kilo kaybı olan Evre 3B hastalıkta dikkatli bir değerlendirme sonrası kemoradyoterapi önerilmektedir. Torakal radyoterapi (RT) ile kombine edilebilen en etkili kemoterapi ilacı ve kür sayısı kesin değildir. Önerilen kesin bir tedavi rejimi yoktur. Kötü performans skoru olan yada küratif tedavi şansı olmayacak kadar yaygın hastalıkta palyatif RT önerilmektedir [62].

#### **2.10.1.1.5.Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi**

İyi performansa sahip Evre IV hastalarda iki ilaç kombinasyonlu kemoterapi önerilmektedir.

İyi performansa sahip non-skuamöz hücreli tipli, beyin metastazı olmayan, hemoptizisi olmayan seçilmiş bir grup evre IV hastada, bevacizumabın carboplatin ve paklitaksele eklenmesi sağkalımı artırdığı görülmüştür. Bu nedenle bu grup hastada tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

70 yaş üstü hastalarda tek ajan kemoterapi önerilmektedir. Nitekim performansı iyi olan ve komorbiditeleri olmayan hastalarda iki ilaç kemoterapisi önerilebilir.

80 yaş üstü hastalarda kemoterapinin faydası açık olmadığından, her hasta ayrıca değerlendirilmelidir.

Performans skoru 2 olan hastalarda semptom palyasyonu sağlama ve tanımlanan cevap oranları temelinde kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda optimal kemoterapotik strateji yoktur.

Evre 4 hastalar kemoterapinin faydaları ve zararları konusunda eğitilmeli ve tedavi seçeneği konusunda karar vermesi sağlanmalıdır [63].

### 2.10.1.2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi

İkinci basamak tedavide etkinliği ilk olarak belirlenen ajan dosetaksel olmuştur [64]. İkinci ajan olan pemetrexedin dosetaksel ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada dosetaksel kadar etkili ancak özellikle hematolojik toksisite yönünden daha iyi tolere edilebilir olarak bulunmuştur [65].

### 2.10.1.3.KHDAK da bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler

KHDAK'nin hedefe yönelik tedavilerinde başlıca iki metod bugün için önem taşımaktadır. Bunlardan birisi EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) üzerinden etkili olan diğeri ise VEGFR (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü) aracılığı ile olmaktadır. Her iki yolak farklı aşamalarda inhibe edilebilmektedir. *Gefitinib* ve *erlotinib* EGFR üzerinden etkili olması için geliştirilmiş ve klinik çalışmaları yapılmış ajanlardır. Yine EGFR üzerinden etkili bir tedavi, bir anti-EGFR monoklonal antikoru özelliğinde olan *cetuximab* isimli ajandır. *Bevacizumab* isimli ilaç ise rekombinan bir VEGFR atikoruudur [66].

### 2.10.2.Küçük hücreli akciğer kanserinin birincil tedavisi

KHAK nin rutin evrelemesi anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimya testleri, toraks BT, abdomen BT, beyin BT ya da MR ve kemik taramasını içerir. PET rutin evrelemede önerilmemektedir. Yaygın evrede olan hastalar dört ya da en fazla altı kür cisplatin ya da karboplatin bazlı kemoterapi almalıdırlar. Cisplatin, etoposid ya da irinotekan ile kombine edilebilir. Kemoterapi sonrası akciğer dışı tam cevap yada akciğerde kısmi yada tam cevap elde edilen hastalarda torasik radyoterapi önerilmelidir. Performans skoru 0 veya 1 olan yaşlı hastalar platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Kötü prognostik faktörleri olan yaşlı hastalarda kemoterapi kararı gözden geçirilmelidir. Sınırlı hastalığı olan hastalar eşzamanlı kemoradyoterapi almalıdırlar. Sınırlı hastalığı olan tam remisyon olan hastalar yada rezeksiyon yapılmış Evre I

hastalarda profilaktik kranial radyoterapi önerilmelidir. Yaygın hastalığı olan ve tam remisyonda olan hastalarda profilaktik kranial radyoterapi önerilmelidir. Küratif cerrahi rezeksiyon kararı alınan Evre I KHAK hastalarına invaziv mediastinal evreleme ve ekstratorasik görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Bu hastalara adjuvan platin bazı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Mikst KHAK/KHDAK histolojili hastalar KHAK hastaları gibi tedavi edilmelidir [67].

Nüks veya dirençli KHAK'ı için en iyi bir kurtarma rejimi veya ilacı yoktur [68]. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından KHAK'nin ikinci seçim tedavisinde onaylanan tek ajan topotekandır [69]. Paklitaksel, oral etoposid, irinotekan ve amrubisin gibi ajanlar da bu aşamada etkili olabilmektedir [70].

## 2.11. Torakotomi komplikasyonları

Torakotomi sonrası gelişen komplikasyonlar pulmoner ve ekstrapulmoner olarak 2 grupta incelenebilir (Tablo 2.11.1).

**Tablo 2.11.1.**Torakotomi Komplikasyonları

<b>Pulmoner Komplikasyonlar</b>	<b>Ekstrapulmoner Komplikasyonlar</b>
Atelektazi	Ağrı
Bronkospazm	Operasyon sahasına kanama
Hava kaçağı	Yara yerinde ayrışma
Bronkoplevral fistül (BPF)	Kardiyak problemler
Pnömotoraks	Havayolu ödemi/stridor
Mediastinal şift	Sinir hasarı
Plevral effüzyon	
Amfizem	
Post-pnöminektomi sendromu	
Pulmoner ödem	
Akciğer torsiyonu/enfarktı	
Trakeobronşial kopma	

### 2.11.1.Pulmoner komplikasyonlar

Pulmoner grupta atelektazi, bronkospazm, hava kaçağı, bronkoplevral fistül(BPF), pnömotoraks, mediastinal şift, plevral effüzyon, amfizem, post-pnöminektomi sendromu, pulmoner ödem, akciğer torsiyonu-enfarktı, trakeobronşial kopma gibi komplikasyonlar yer alır.

Atelektazi, özellikle torakotomi ve torasik cerrahiler sonrasında en sık karşılaşılan pulmoner komplikasyonların birisidir [71]. Hipoksemi ve nefes darlığıyla kendini belli eder. Postoperatif atelektaziye bağlı hipoksemi hasta derlenme odasını terk ettiğinin sonrasında başlar. Operasyondan sonraki ikinci günden dördüncü güne doğru kötüleşir [72, 73]. Postoperatif atelektazi akciğer dokusunun azalmış kompliyansına, bozulmuş ventilasyona ve atlamamış havayolu sekresyonlarına bağlı gelişir. Derin nefes almayı ve öksürmeyi etkilediği için ağrı da postoperatif atelektaziye yol açabilir.

Bronkospazm postoperatif dönemde sık görülür. Dispne, wheezing, takipne, ekspirasyon süresinde uzama ve hiperkapniyle ortaya çıkabilir. Sebepleri arasında aspirasyon, opiyatlar veya atraküryum gibi ilaçların histamin salgılatması veya ilaçların neden olduğu allerjik reaksiyon yer alır. Astım veya KOAH gibi kronik pulmoner hastalığın kötüleşmesi de bronkospazma neden olur. Sekresyon, aspire ederken irritasyon oluşması, endotrakeal entübasyon veya diğer cerrahi uyarılarla oluşan trakeal stimülasyon bronşial düz kasların refleks kasılmasına yol açar.

Lobektomi gibi akciğer parankiminin rezeke edildiği durumlarda distal havayolları ve plevral aralık arasında fistüller gelişerek hava kaçaklarına yol açabilir. KOAH ve benzeri hastalıklarda da rüptüre olduğunda hava kaçağına neden olacak respiratuar blebler mevcuttur. Hava kaçağının başka bir nedeniye göğüs tüpünün çıktığı yerde cildin yeterli kapatılmamasıdır.

Küçük hava kaçakları nadiren sorun yaratır. Ancak özellikle pnöminektomi yapılmış bir hastada geniş bir hava kaçağı bronkoplevral güdüğün rüptüre olması ve bronkoplevral fistül gelişiminin göstergesi olabilir. Bu da karşı tarafa doğru önemli bir mediastinal şift'e ve subkütan amfizeme neden olur. Retrospektif çalışmalarda

pnömonektomi yapılan hastalarda %1.9 BPF gelişimi insidansı gösterilmiştir [74]

Ufak plevral effüzyonlara postoperatif dönemde hemen sıkça rastlanılır. Effüzyonların büyük kısmı eksudatif niteliktedir ve kendiliğinden düzelir.

Mediastinal amfizem havanın mediastinal boşlukta akümüle olduğu zaman gelişir. Nedeni alveolar rüptür, özofageal rüptür veya torasik cerrahi olabilir. Hastalarda dispne ve subkütan amfizem mevcuttur.

Post-pnömonektomi sendromu, rezeke edilen akciğer tarafına doğru mediastinal şift ve fazla şişirilmiş akciğerin aynı yönde herniasyonu ile karakterize bir durumdur. Sonrasında distal trakeanın ve/veya ana bronşun vertebral kolon veya aort arasında kompresyonuyla havayolu kompresyonuna ve obstrüksiyona neden olur [75]. Bu komplikasyona bağlı semptomlar operasyondan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Progresif dispne ve stridor ile özofageal kompresyon oluştuğunda disfaji ve mide yanması ile ortaya çıkabilirler [76]

Post-pnömonektomi ödemi, sol ventrikül yetmezliği veya enfeksiyon yokken aşırı sıvı perfüzyon hacminin kalan pulmoner lenfatik dokunun drenaj kapasitesini aşmasıyla ortaya çıkar. Kardiyak dışı pulmoner ödeme sekonder gelişen solunum yetmezliğinin akut hipoksemik formudur. Pulmoner arter basıncı (PAB) 18 mm Hg'nin altındadır. Pulmoner ifiltratlar ameliyattan sonraki 12 saat ile 5 gün arasında görünür. Bu duruma pulmoner hipertansiyon ve artmış pulmoner vasküler direnç eşlik eder.

Akciğer rezeksiyonu sonrası gelişen pulmoner ödem ciddi bir komplikasyondur. %50'nin üzerinde mortalite oranı vardır [77]. Semptomlar genellikle ameliyattan sonraki 2 ile 4. gün ortaya çıkar. Bu fenomen için aşırı sıvı yüklenmesi sorumlu tutulmuştur fakat PAOB sıklıkla düşüktür; bu da sebebinin multifaktöryel olduğunu düşündürür. Birden çok risk faktörü tanımlanmıştır. Sağ pnömonektomi, aşırı sıvı yüklenmesi, azalmış lenfatik drenaj ve pulmoner kapiller yatağın ödeme bağlı daralması bu sendromun gelişmesiyle oldukça ilişkilidir. Kapillerlerdeki mekanik stres, alveolokapiller membranın geçirgenliğindeki artış, yüksek intraoperatif ventilasyon basıncı, taze donmuş plazma verilmesi ve anormal preoperatif akciğer fonksiyonu da bu duruma yol açabilir [78, 79]

### **2.11.1.Ekstrapulmoner komplikasyonlar**

Kardiyak aritmiler, özellikle de atriyal fibrilasyon torakotomi sonrası sık karşılaşılan bir durumdur. Operasyondan sonraki 2. ve 4. günler arasında gelişmeye yatkındır. Cerrahiye ve hasta özelliklerine göre insidans değişir (%12'den %44'e). Nonkardiyak torasik cerrahi geçiren 2588 hastada yapılan bir çalışmada postoperatif atriyal fibrilasyon insidansı %12.3'tür [80]

Torakotomi yapılan hastalarda kalp buz torbalarıyla soğutulurken veya direkt mekanik travmayla frenik sinir hasarı oluşabilir [81]. Frenik sinirin hasarlanması diyafram disfonksiyonuna neden olur. Ciddi pulmoner hastalığı olmayan hastalar tek taraflı paraliziye genellikle tolere eder. Cerrahi sonrası uzamış ekstübasyon süresi olası bir frenik sinir hasarının göstergesi olabilir. Akciğer grafisi eleve olmuş bir hemi-diyaframı ortaya koyabilir fakat tanıyı doğrulamak için elektromiyografi gerekir.

### **2.12.Yaşlı küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi**

Yaşlı tanımındaki yaş sınırı hala netlik kazanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü resmi sayfasındaki tanımda 65 yaş üzeri yaşlı kabul edilirken Japonya gibi gittikçe yaşlanmakta olan toplumlarda bu sınır yukarı çekilmektedir [82]. DSÖ 65-75 yaş aralığını erken yaşlılık, 75-85 yaş aralığını orta yaşlılık, 85 ve üzeri yaşları ileri yaşlılık evresi olarak sınıflamıştır.

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'inini KHDAK'li hastalar oluşturur ve bu hastaların %50'sinden fazlası 65 yaş üzerinde, %30'undan fazlası 70 yaş üstünde tanı almaktadır [83]. Özellikle batı toplumundaki hızla artan yaşlanma göz önüne alındığında, kanser ilişkili ölümlerin birinci sebebi olan akciğer kanseri özellikle yaşlıların hastalığı olarak önümüze çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserli hastaların 2/3'ünden fazlası 65 yaş üzerindedir [4].

Yaşlı hastalarda da pulmoner rezeksiyon birincil tedavi yöntemidir ve pek çok makaleye



göre yaş tek başına cerrahi kontrendikasyon kriteri oluşturmaz [84-86]. Ancak yaşla birlikte, pulmoner rezeksiyon sonrası gelişen morbidite ve mortalite artışları raporlayan yayınlar da mevcuttur [87, 88].



### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2009 – Aralık 2013 tarihleri arasında akciğer malignitesi nedeni ile torakotomiyle akciğer rezeksiyonu uygulanan 519 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Hastalar için AÜTF Etik kurulundan onay alındı.

Olguların preoperatif değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri (SFT), elektrokardiyografi (EKG), kan biyokimyası ve hemogram testleri, posteroanterior ve lateral akciğer radyografileri, toraks BT ve PET-BT kullanıldı. Evreleme için Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanserle Mücadele Örgütü (UICC) tarafından kabul edilen 7. Basım TNM evrelemesi esas alındı.

Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, neoadjuvan KT ve/veya RT öyküsü, kitlenin yerleşimi, invazyon varlığı, rezeksiyon şekli (sublobar rezeksiyonlar, lobektomi, pnömonektomi), ekstented rezeksiyon şekli, örneklenen lenf nodları (LN) lokalizasyonları, kitlenin ve örneklenen LN'larının patoloji sonuçları, komplikasyonlar, postoperatif hastanede kalış süreleri ve sağkalım süreleri incelendi. Postoperatif komplikasyon, hastanede kalış süresi ve sağkalıma etki eden parametreler istatistiksel olarak analiz edildi.

#### **İstatiksel Analiz:**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Gruplar arasında normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında; iki grup için Student's t testi, ikiden çok grup için tek yönlü varyans analizi, normal dağılmayan nicel değişkenler için ise yine sırasıyla Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi uygulandı.

Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Genel sağkalıma etki eden faktörler tek ve çok değişkenli COX regresyon modeli analizi ile incelendi. Kategorik verilerin sağkalıma ilişkin dağılımları Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile değerlendirildi. Sonuçlar için  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Ocak 2009 – Aralık 2013 arası akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 519 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 66'sı(%13) kadın, 453'ü(%87) erkek, yaşları 30 ile 84 arasında idi (ortalama 62,2). Hastalar yaşlarına göre, 50 yaş ve altı, 51-60 yaş, 61-70 yaş, 71 yaş ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1.** Yaş grupları ve hasta dağılımları

	SAYI	ORAN (%)
≤50 yaş	50	9,6
51-60 yaş	168	32,4
61-70 yaş	204	39,3
≥71	97	18,7
Toplam	519	100

Hastaların 236'sının (%45,5) bilinen ek bir hastalığı yoktu. En az bir ek hastalığı olan hastaların sayısı 283 (%54,5) idi. En sık bulunan yandaş hastalıklar sırasıyla hipertansiyon n:136 (%26) ve aterosklerotik kalp hastalığıydı n:109 (%21) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Ek hastalıklar

	SAYI	ORAN (%)
Diabetes mellitus	82	16
Hipertansiyon	136	26
Koroner Arter Hastalığı	109	21
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	47	9
Guatr	14	3
Diğer	88	17

Preoperatif patolojik tanı yöntemi olarak 103 (%19,8) hastaya bronkoskopik biyopsi, 70 (%13,5) hastaya transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisi, 8(%1,5) hastaya mediastinoskopi uygulandı. Torakotomi esnasında frozen histopatolojik inceleme ile 152 (%29,3) hastaya malignite tanısı konularak küratif cerrahi yapıldı.

Hastaların 10'un da (%1,9) soliter beyin metastazı veya sürrenal metastazının varlığı saptandı.

Hastaların 472'si (%90,9) preoperatif kemoterapi ya da radyoterapi almadı. Kırkiki hastaya (%8,1) neoadjuvan kemoterapi, 2 hastaya (%0,4) neoadjuvan radyoterapi, 3 hastaya ise (%0,6) neoadjuvan kemoradyoterapi uygulandı. Hastaların 295'ine (%57,6) sağ, 217'sine (%42,4) sol torakotomi uygulandı. En sık yapılan anatomik rezeksiyonun sağ üst lobektomi olduğu saptandı (n=105 %20,5). Yapılan tüm rezeksiyonların sayı ve oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Uygulanan rezeksiyonlar

	SAYI	ORAN (%)
Sağ üst lobektomi	105	20,2
Sağ orta lobektomi	11	2,1
Sağ alt lobektomi	56	10,8
Sol üst lobektomi	73	14,1
Sol alt lobektomi	44	8,5
Sağ pnömonektomi	78	15
Sol pnömonektomi	79	15,2
Sağ wedge rezeksiyon	29	5,6
Sol wedge rezeksiyon	16	3,1
Bilobektomi superior	8	1,5
Bilobektomi inferior	5	1
Sağ segmentektomi	3	6
Sol segmentektomi	5	1

Cerrahi girişim sırasında yapılan palpasyon ile tümör boyutlarının 5-150 mm. (ortalama 40mm) arasında dağılım gösterdiği saptandı. Cerrahi eksplorasyonda toplam 120 (%23,1) hastada kitlenin parietal plevra, toraks duvarı, büyük vasküler yapılar, perikard ya da atriuma invaze olduğu görüldü. Bu hastaların 57'sine (%47) genişletilmiş rezeksiyon uygulandı. Bu olguların dağılımı Tablo 4.4 de görülmektedir.

**Tablo 4.4.** Uygulanan genişletilmiş rezeksiyonlar

	SAYI	ORAN (%)
Toraks duvarı rezeksiyonu	15	2,9
Sleeve rezeksiyon	19	3,7
Diafragma rezeksiyonu	3	0,6
Perikard rezeksiyonu	4	0,8
Intraperikardial rezeksiyon	11	2,1
Anjioplasti	2	0,4
Atrium rezeksiyonu	3	0,6

Mediastinal lenf nodu örnekleme 429 (%83) hastaya uygulanırken, sublober ya da wedge rezeksiyon uygulanan ve solunum kapasitesi düşüklüğü veya intraoperatif gelişen medikal komplikasyonlar nedeni ile operasyon süresinin kısıtlandığı, 90 (%17,3) hastada örnekleme yapılamadı.

En fazla örneklenen lenf nodu subkarinal lenf nodu (7) ve inferior pulmoner ligamandaki (9) lenf nodu idi.

Hastaların 247'sinde (%47,6) primer sütür ile bronş kapatma tekniği uygulanırken, 272'sinde (%52,4) TA 4,8 mm bronş stapler (Covidien DST Series™ TA™ 45 mm Stapler (45 - 4.8) kullanıldı.

Postoperatif histopatolojik inceleme sonrası olguların 229'u (%44,1) yassı hücreli karsinom, 198'i (%38,2) adenokarsinom patolojik tanısı aldı. Geri kalan 92 (%17,7) hastada ise diğer hücre tipi karsinomlar raporlandı. Tüm olguların differansiasyon durumu 134 (%25,8) hastada iyi differansiye, 181 (%34,9) hastada orta differansiye, 204 (%39,3) hastada kötü differansiye olarak raporlandı. Patoloji raporlarında tümörlerin boyutu cerrahi palpasyon bulgularına uyumlu olarak 5-150 mm. (ort.41,8mm) olarak belirtildi. Patolojik invazyon varlığı 266 hastada kanıtlandı (%51,3) (Tablo 4.5 ).

**Tablo 4.5.** İnvazyonu histopatolojik olarak kanıtlanmış olgular

İNVAZYON	SAYI	ORAN
Visseral plevra	189	36,4
Lenfovasküler invazyon	74	14,2
Perinöral invazyon	45	8,6
Pariyetal plevra	29	5,5
Transfissüral invazyon	22	4,2
Toraks duvarı	14	2,6
Perikard	4	0,7
Mediastinal yağ doku	3	0,5
Karina	2	0,3
Atrium	1	0,1
Pulmoner ven	1	0,1

Örneklenen lenf nodlarının patolojik incelemesinde, 407 hastada lenf nodu tutulumunun olmadığı (N0) raporlandı (%78). Onaltı hastada (%3) sadece N1, 4 hastada (%0,7) sadece N2 pozitifliği, 2 hastada (%0.35) N1+N2 pozitifliği raporlandı.

Onsekiz (%3,5) hastada cerrahi sınırdaki malign hücrelerin izlendiği raporlanırken 501 (96,5) hastada R0 rezeksiyonun gerçekleştirildiği histopatolojik olarak kanıtlandı.

**Tablo 4.6.** Olguların tümör boyutlarına göre (T ) sınıflamasında dağılımı

	SAYI	ORAN (%)
T1a	79	15,2
T1b	90	17,3
T2a	166	32
T2b	85	16,4
T3	74	14,3
T4	7	1,3

Patolojik T sınıflamasında en sık T2a tümörler raporlandı (n=166, %32). T sınıflamasındaki dağılımlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.6).

Histopatolojik inceleme sonrasında yapılan patoloji evrelemede olguların en sık Evre 1a'da (n=141, %27,2) olduğu, ikinci sırada ise Evre 2a'nın (n=121, %23,3) görüldüğü saptandı. Diğer evrelerin dağılımı Tablo 4.7 de görülmektedir.

**Tablo 4.7.** Olguların Patolojik Evreleme sonrası dağılımı

	SAYI	ORAN (%)
Evre 1a	140	26,9
Evre 1b	114	22
Evre 2a	121	23,3
Evre 2b	57	11
Evre 3a	66	12,7
Evre 3b	2	0,4
Evre 4	1	0,2

Postoperatif hastanede kalış süresi en az bir gün en fazla 60 gün (ortalama 9,4 gün ) olarak bulundu.



Olguların 354'ü (%68,2) postoperatif dönemlerinde herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin taburcu edilirken geri kalan 165 hastada en az bir komplikasyon geliştiği görüldü.

En sık kaydedilen komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu ve uzamış hava kaçağıydı (n=46, %8,9; n=43, %8,3). Kaydedilen komplikasyonlar tabloda sıralanmıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	SAYI	YÜZDE
Yara yeri enfeksiyonu	46	8,9
Uzamış hava kaçağı	43	8,3
Ampiyem	27	5,2
Ekspansiyon güçlüğü	27	5,2
Aseptik poş	24	4,6
Aritmi	23	4,4
Pnömoni	12	2,3
Sekresyon stazı	9	1,7
Bronkoplevral fistül	6	1,2
Miyokard infarktüsü	4	0,8
Pulmoner emboli	4	0,8
Atelektazi	2	0,4
Plevral effüzyon	2	0,4
Tromboemboli	2	0,4
Serebral iskemi	1	0,2
Şilöz drenaj	1	0,2
Özofagus perforasyonu	1	0,2

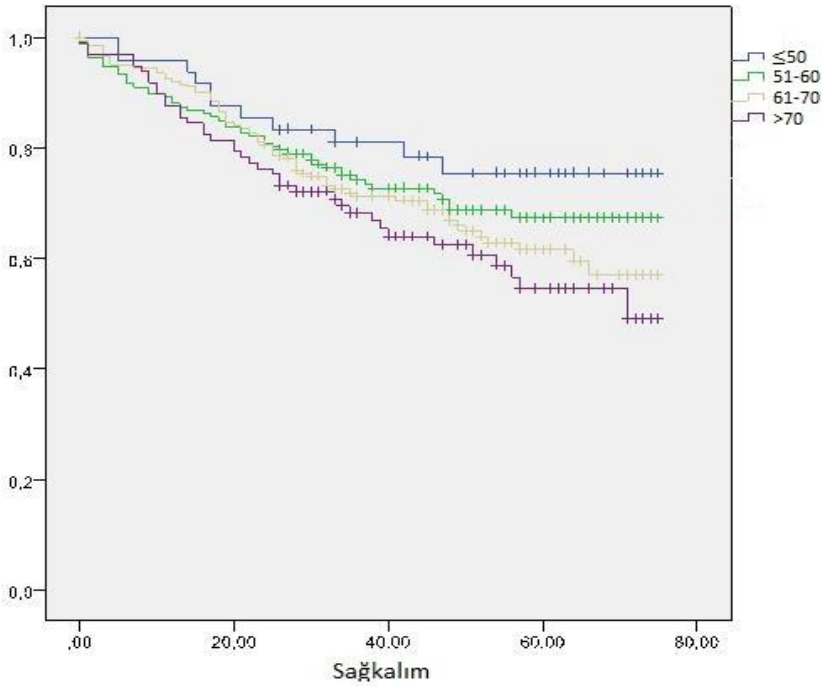
Olguların beklenen ortalama sağkalım süresi 56,5 ay olarak hesaplandı.

Yaş gruplarına göre beklenen ortalama sağkalım sürelerinin ortalama değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.9)

**Tablo 4.9.** Yaş gruplarına göre beklenen sağkalım süreleri (ay)

	Tahmini	Std.Hata	%95 Güvenlik Sınırı	
			Alt sınır	Üst sınır
≤50	62,325	3,417	55,627	69,023
51-60	57,730	2,111	53,592	61,868
61-70	55,861	1,898	52,142	59,581
≥70	52,647	2,831	47,099	58,195
Tüm hastalar	56,503	1,194	54,164	58,843

Yaş grupları arası istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı gösterilememiştir ( $p=0,132$ ). Sağkalımın grafiksel görünümü grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.1)



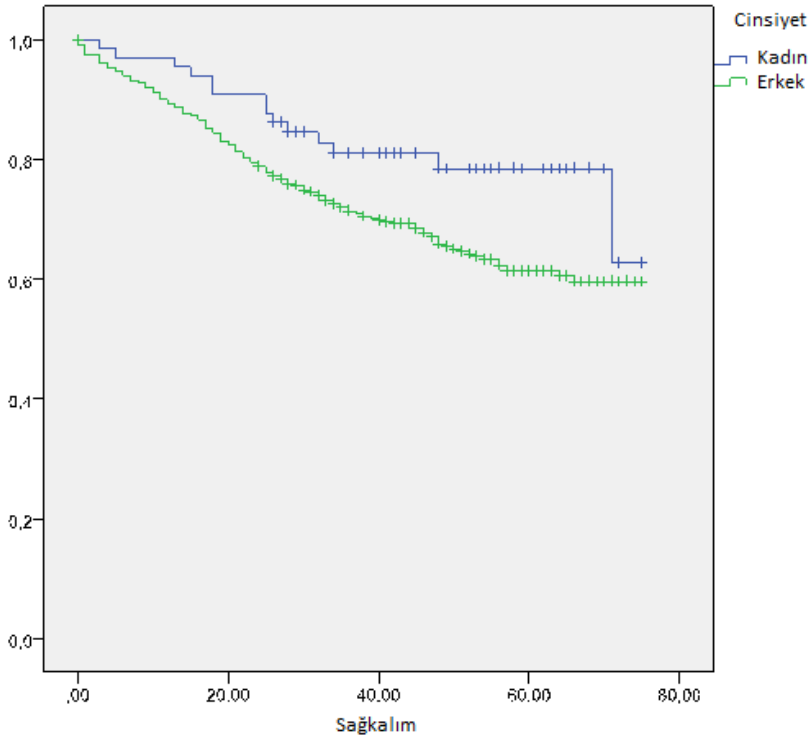
**Şekil 4.1.** Sağkalımın grafiksel görünümü

Kadın-erkek gruplarında ortalama ve median sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Kadın-Erkek gruplarında sağkalım oranları

			%95 Güvenlik Sınırı	
	Beklenen	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır
<b>Kadın</b>	63.32	2.792	57.848	68.793
<b>Erkek</b>	55.39	1.298	52.945	58.035

Kadın-erkek arası sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir ( $p=0,043$ ). Kadınlarda sağkalım daha uzun bulundu.

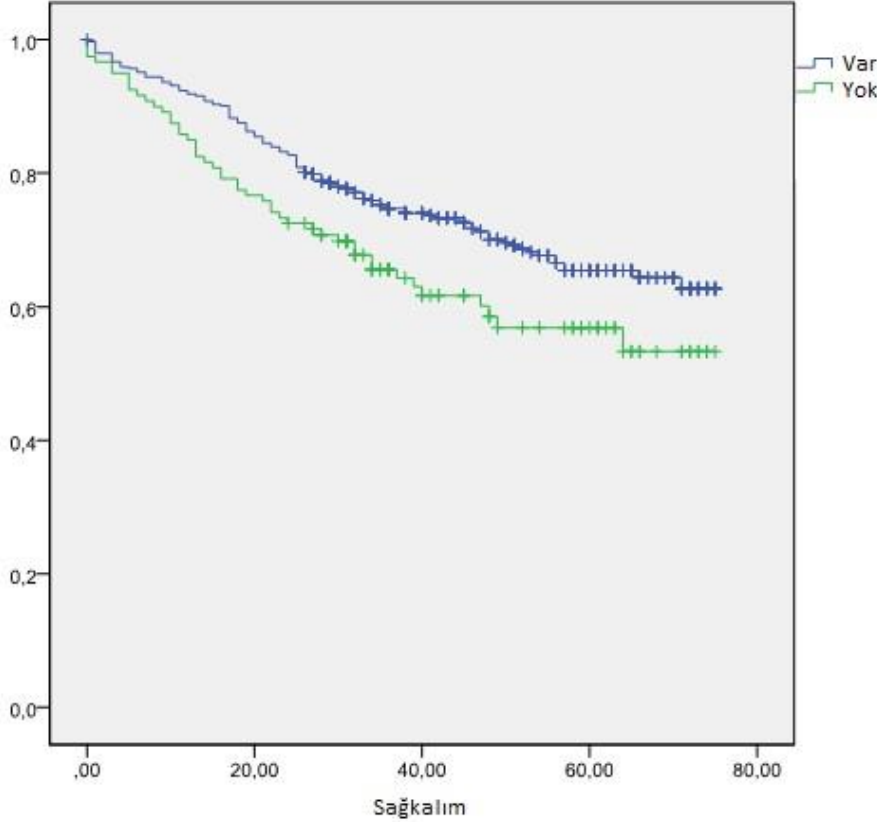


**Şekil 4.2.** Kadın-Erkek arası sağkalım analizi

Uzak organ metastazı olan hastalardaki sağkalım anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur.

Sağ – sol torakotomi arasında sağkalımsal anlamlı fark gösterilemedi. Yapılan rezeksiyonlar arası (pnömonektomi, bilobektomi, lobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyon) sağkalımsal anlamlı fark gösterilemedi (p=0,299)

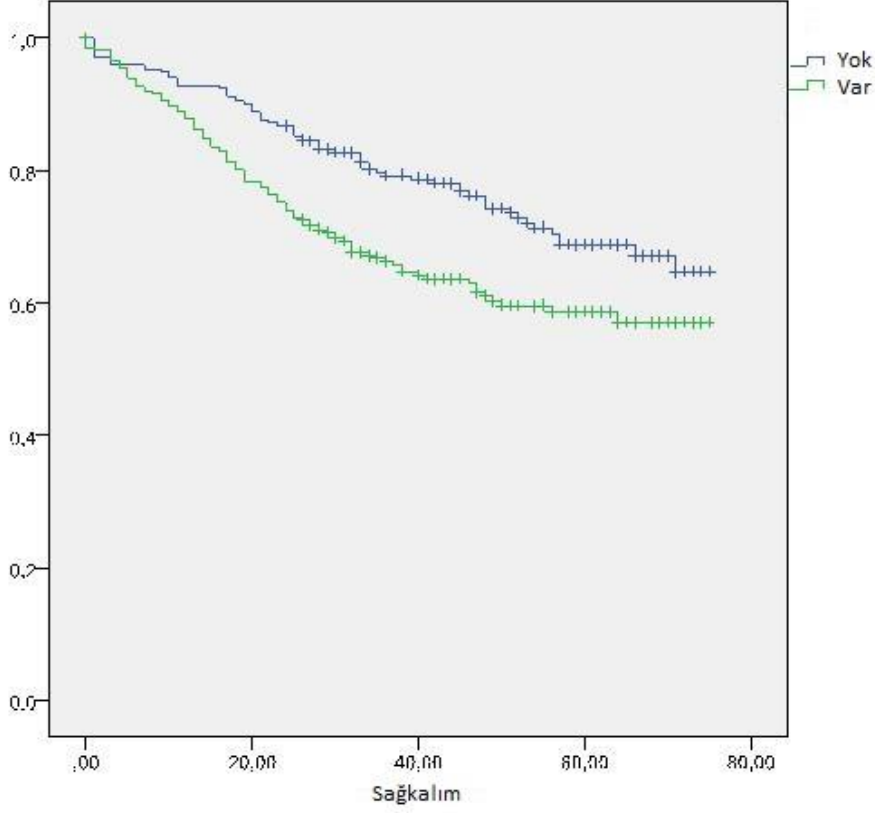
Cerrahi eksplorasyonda invazyon bildirilen olgularda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük tespit edildi (p=0,026).



**Şekil 4.3.** Torakotomide eksplorasyondaki invazyon durumunun sağkalıma etkisi

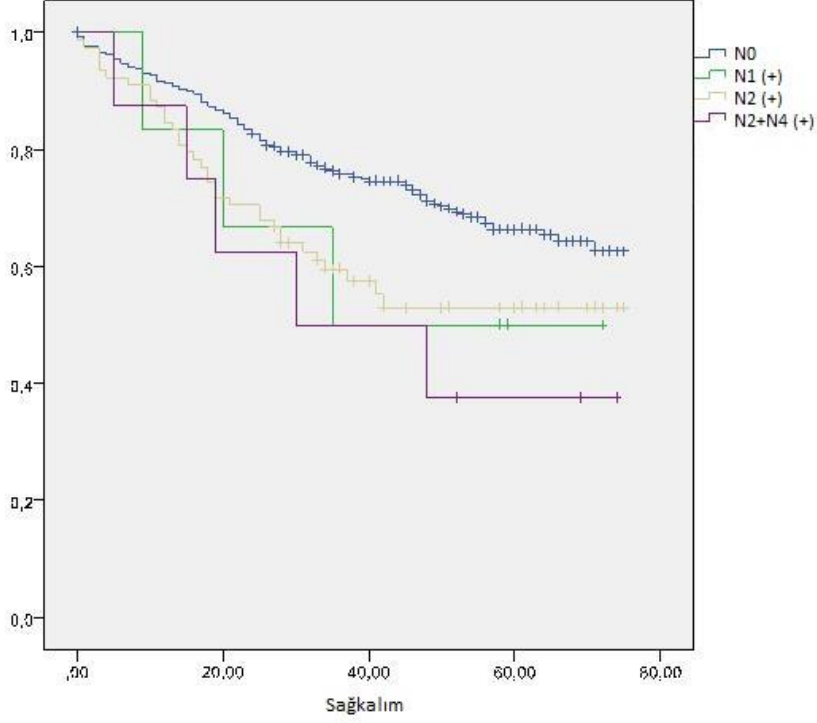
Yapılan lenf nodu disseksiyon sahasının genişliğinin sağkalım üzerinde anlamlı fark yaratmadığı izlendi (p=0,114).

Patolojik incelemede çevre dokulara invazyon varlığı gösterilen hastalarda sağkalım anlamlı biçimde daha düşük bulundu ( $p=0,002$ ).



**Şekil 4.4.** Histopatolojik olarak kanıtlanmış invazyonun sağkalıma etkisi

Lenf nodları patolojik incelemesinde lenf nodu metastazı bulunmayan hastaların sağkalımı N1, N2 pozitifliği olan hastalara göre anlamlı biçimde daha iyi bulundu ( $p=0,009$ ).



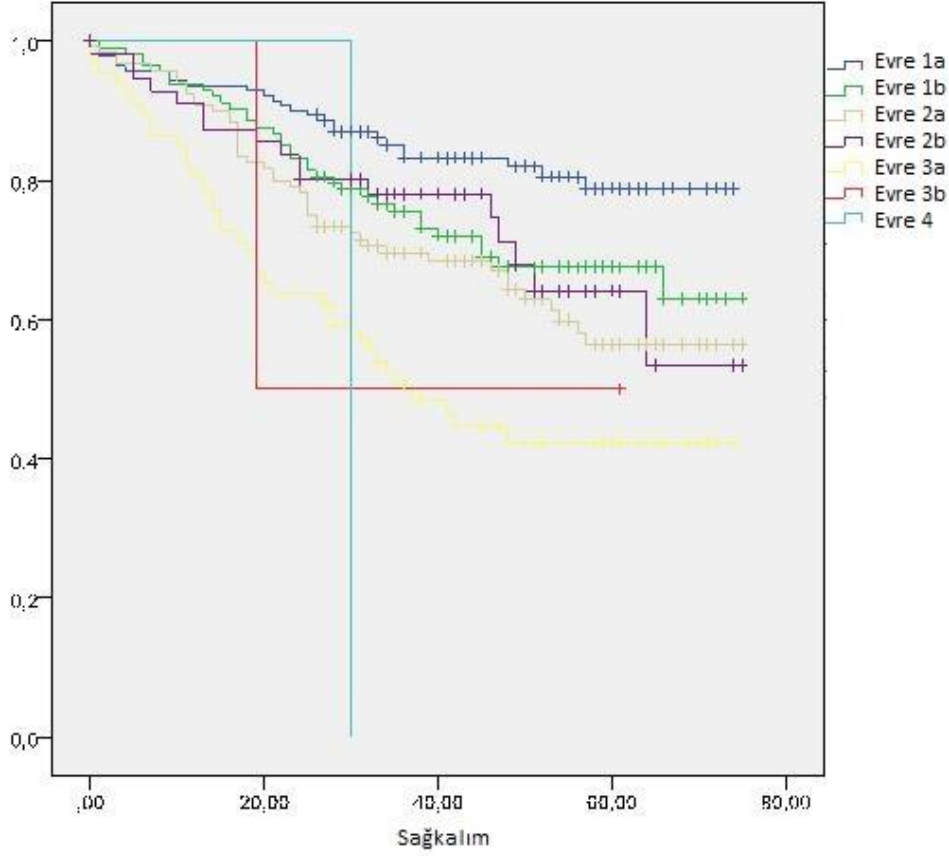
**Şekil 4.5.** Lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi  
(0:Lenf nodu metastazı yok, 1: N1(+), 2: N2(+), 4:N1 ve N(+))

Patolojik T evrelemesinde en sık T2a sonra T1b tümörler rapor edildi. T evrelerine göre vaka sayıları tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Torakotomide eksplorasyondaki invazyonun sağkalıma etkisi

	SAYI	ORAN
T1a	79	15,2
T1b	90	17,3
T2a	166	32
T2b	85	16,4
T3	74	14,3
T4	7	1,3

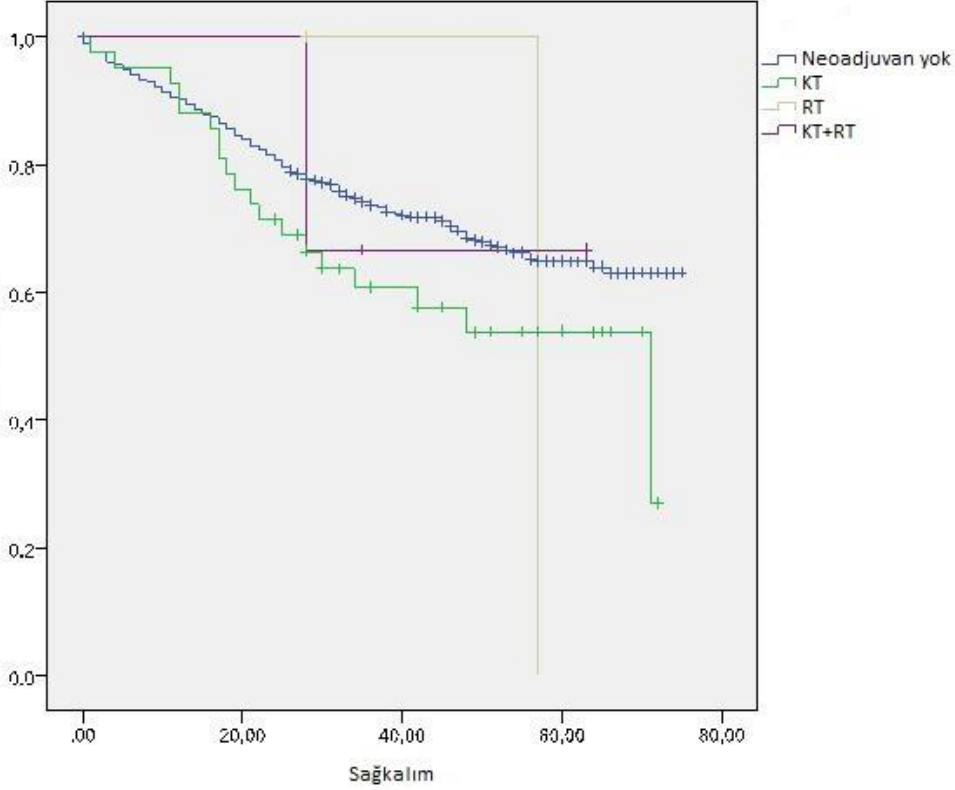
Patolojik evre arttıkça sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ( $p=0,000$ ).



**Şekil 4.6.** Evrenin sağkalıma etkisi

Komplikasyon varlığının sağkalım üzerinde bir etkisi gösterilemedi ( $p=0,782$ ).

Neoadjuvan tedavi durumunun sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir fark yarattığı izlendi ( $p=0,062$ ).



**Şekil 4.7. Neoadjuvan kemoterapinin sağkalıma etkisi**

Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda (R1 rezeksiyon), R0 rezeksiyon sağlanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde sağkalım daha kötü bulundu ( $p=0,009$ ).

Kaydedilen komplikasyonlardan yara yeri enfeksiyonu, uzamış hava kaçağı, ampiyem, bronkoplevral fistül, myokard enfarktüsü, sekresyon stazı, serebral iskemi, pnömoni ve ekspansiyon güçlüğü'nün hastade kalış süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı tespit edildi.

Yaş aralığı yükselmesiyle komplikasyon varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı ( $p=0,168$ ).



**Tablo 4.12.** Yaş gruplarındaki komplikasyon oranları

		Komplikasyon	
		Yok	Var
≤50 yaş	Sayı	41	9
	Yaş grubundaki oran	82	18
51-60 yaş	Sayı	113	55
	Yaş grubundaki oran	67.3	32.7
61-70 yaş	Sayı	134	70
	Yaş grubundaki oran	65.7	34.3
≥70 yaş	Sayı	66	31
	Yaş grubundaki oran	68	32

Pnöminektomi, bilobektomi, lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon karşılaştırıldığında bilobektomi grubunda komplikasyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla tespit edildi ( $p=0,016$ )

Genişletilmiş rezeksiyon ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir etki tespit edilmedi ( $p=0,571$ ).

Ek hastalık sayısında artışla birlikte komplikasyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ( $p=0,017$ ).

Aritmi gelişimi yaş artışı ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış gösterdi ( $p=0,02$ ).

Ek hastalıklardan koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) komplikasyon gelişim ihtimali anlamlı biçimde artış gösterdi.

**Tablo 4.13.** KAH ve KOAH'ın komplikasyon için risk analizi

	OR	%95 GS	P
KAH	1,658	1,069-2,592	0,024
KOAH	1,762	0,955-3,250	0,07

Hasta yaşındaki artışın komplikasyon gelişiminin risk analizinde yaş grubu arttıkça komplikasyon gelişim riskinin arttığı tespit edildi.

**Tablo 4.14.** Yaş gruplarında 50 yaş altındaki gruba göre komplikasyon gelişimi için risk analizi

Yaş grubu	OR	%95 GS	P
<50			
51-60	2,217	1,006-4,886	0,048
61-70	2,38	1,094-5,177	0,029
>71	2,17	0,925-4,948	0,075

Ek hastalık-sağkalım risk analizinde koroner arter hastalığının sağkalımı anlamlı biçimde düşürdüğü tespit edildi (RR:1,368; %95 GS:0,961-1,948; p=0,082)

**Tablo 4.15.** Yaş gruplarında 50 yaş altındaki gruba göre sağkalım süresinin kısalması için risk analizi

	RR	%95 GS	P
<50			
51-60	1,425	0,741-2,742	0,288
61-70	1,673	0,884-3,164	0,114
>71	2,376	1,043-3,977	0,037

Yaştaki artış ile sağkalım risk analizi yapıldığında 70 yaş üzerinde sağkalımın anlamlı biçimde düştüğü tespit edildi. Tüm yaş gruplarının risk analizi tabloda gösterilmektedir.



## 5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artarak dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir [1].

Günümüzde dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser türü olmanın yanısıra kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak da dikkat çekmektedir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında dördüncü sırada iken kansere bağlı ölümler sıralamasında ikinci sırada bulunmaktadır [2].

Akciğer kanseri dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2013 yılına ait nüfus tabanlı kanser kayıt verilerinin incelendiği bir çalışmada akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise dördüncü sırada yer almaktadır [3].

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, altıncı ve yedinci dekadlarda pik yapmaktadır. Akciğer kanser hastalarına tanı konulduğunda olguların büyük kısmı lokal ileri evre veya metastatik evrededir. Tüm akciğer kanserli hastaların sadece %15'i tanı aldıktan sonra beş ya da daha fazla yıl yaşayabilmektedir [4].

Bu çalışmanın amacı akciğer kanseri tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yaşa bağlı gelişen postoperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış sürelerinin saptanarak cerrahi tedavi planlamasında ileri yaşın önemini vurgulamaktır.

Akciğer kanseri alt solunum yolları (trakea, bronş, bronşioler) veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanserdir. Yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Diğer çok nadir görülen hücre tipleri akciğer kaynaklı malignitelerin yaklaşık %5'ini kadarını oluşturmaktadır.

Geçen yüzyıl süresince akciğerin primer tümörleri nadir görülen bir lezyon olmaktan çıkmış, tüm kanser ölümlerinin en önemli sebebi haline gelmiştir [5]. Tüm

dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur [6].

Ülkemizde Kanserle Savaş Dairesinin 2009-2013 yılı kanser insidansı verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık (59,3/100000 kişide), kadınlarda dördüncü en sık kanserdir. Ülkemizde özellikle erkeklerde hem akciğer kanserinde hem de tütüne bağlı kanserlerde görülen azalma eğilimi devam etmektedir. Kadınlarda ise akciğer kanserinin beşinci sıradan bir üst sıraya yerleşmesi dikkat çekmektedir [3].

ABD'de akciğer kanseri için ilk tanı alma zamanı ileri yaş düzeyinde olabilmektedir. Akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 2008-2012 yılları arasında 70'tir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008-2012'de ABD'de 15 yaş altında olgu bulunmazken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri için, 15-34 yaş grubu insanlarda 100000 kişide 1.9, 35-44 yaş grubunda 8.7, 45-54 yaş grubunda 55.6, 55-64 yaş grubunda 178.5, 65-74 yaş grubunda 459.4, 75-84 yaş grubunda 326.1, 85 yaş üstünde 183.7 oranında izlenmektedir [4]. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesinde insidans hızının 75 yaşından sonra tepe noktaya ulaştığı görülmektedir. Tüm grup içinde ise yaş ortalaması  $60.9 \pm 12.5$  dir [7]. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $62.2 \pm 9.1$  bulundu.

İleri yaşla birlikte insidansı artış gösteren bu hastalıkta ileri yaş tedavi seçeneklerinin seçimi önem arz etmektedir.

Tedavi, hastalığın evresi ve hastanın performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

Yaşlı tanımındaki yaş sınırı hala netlik kazanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre 65 yaş üzeri yaşlı kabul edilirken Japonya gibi gittikçe yaşlanmakta olan toplumlarda bu sınır daha yukarı çekilmektedir [8].

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'inini KHDAK'li hastalar oluşturmaktadır ve bu hastaların %50'sinden fazlası 65 yaş üzerinde, %30'undan fazlası 70 yaş üstünde tanı almaktadır [9]. Batı toplumundaki hızla artan yaşlanma göz önüne alındığında, kanser ilişkili ölümlerin birinci sebebi olan akciğer kanseri özellikle "yaşlı hastalığı" olarak önümüze çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserli hastaların

2/3'ünden fazlası 65 yaş ve üzerindedir [4].

Yaşlı hastalarda da pulmoner rezeksiyon sağkalım üzerine etkisi en fazla olan tedavi yöntemidir ve yayınlanmış pek çok araştırmaya göre ileri yaş tek başına cerrahi kontrendikasyon kriteri oluşturmaz [10-12]. Ancak yaşla birlikte, pulmoner rezeksiyon sonrası gelişen morbidite ve mortalite artışları raporlayan yayınlar da mevcuttur [13, 14].

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Ocak 2009 – Aralık 2013 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan 519 hastayı kapsamaktadır. Hastaların 66'sı (%12.7) kadın, 453'ü (%87.3) erkekti. Hastaların yaşları ortalama 62,2 olarak bulunurken en genç hasta 30 en yaşlı hasta 84 yaşlarındaydı. Hastalar yaşlarına göre, 50 yaş ve altı, 51-60 yaş, 61-70 yaş, 71 yaş ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Yaş gruplarına göre yapılan sağkalım analizinde yaş artışı ile birlikte sağkalımın düştüğü izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,168$ ).

Yaşın sağkalım üzerine risk analizi yapıldığında ise yaştaki artışın istatistiksel olarak anlamlı biçimde sağkalımı düşürdüğü tespit edildi. ( $p=0.037$ )

Dillman ve arkadaşlarının [15] 2009'daki çalışmasında ise 80 yaş üzerindeki hastalarda genç hastalar ile benzer sağkalım sonuçları gösterdiği rapor edilirken, yaşın operasyona engel teşkil etmediği belirtilmektedir.

Cerfolio ve arkadaşları [16] 2006 yılında yaptığı bir çalışmada pulmoner rezeksiyon için ileri yaşın bir kontrendikasyon olmadığı, seçilmiş hastalarda ileri yaşta da rezeksiyon planlanması gerektiği, ancak ileri yaşta postoperatif morbidite gelişim riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Birim ve arkadaşları Rotterdam Onkolojik Torasik Çalışma Grubunca yapılan inceleme sonuçları ile derledikleri bilimsel çalışmada 70 yaş üzeri hastalarda mortalite, sağkalım ve komplikasyonların genel popülasyonla benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. [17]

Çalışmamızda komplikasyon gelişme riski de yaştaki artışla birlikte istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış göstermektedir. ( $p=0.029$ )

Okami ve arkadaşları [18] 2009 yılında yayınladıkları çalışmasında 80 yaş üzeri hastalarda tatmin edici uzun dönem sonuçları ve düşük mortalite oranlarını bildirmektedirler. Bu çalışmada yandaş hastalıklar (komorbidite) prognoz ve operatif komplikasyon gelişme riskinde artışa neden olan bir faktör olarak bulunmuştur. Mediastinal lenf nodu diseksiyonu başlı başına bir risk faktörü kabul edildiğinden cerrahi tedavi için mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmadan tedavi edilebilecek hastaların seçiminin daha uygun bir yaklaşım olacağı savunulmaktadır.

Çalışmamızda >70 yaş hastalarda, <70 yaş'a göre çok değişkenli analizde cinsiyetin (erkek cinsiyet), uzak organ metastazının, invazyon varlığının, patolojik lenf nodu tutulumunun, ileri tümör evresi (T) ve ileri TNM evresinin sağkalım üzerine olumsuz etkileri kanıtlanmıştır. Aynı şekilde ek hastalıklardan koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında komplikasyon riskinin yükseldiği de görülmektedir.

Sonuçlarımız mevcut literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, cerrahi tedavinin akciğer kanserli ileri yaş grubu hastalarda çok iyi preoperatif değerlendirme ile seçilen hastalarda medikal tedaviye tercih edilmesi gerektiği, özellikle KAH ve KOAH gibi yandaş hastalıkların varlığında 70 yaş üzerinde cerrahi dışı bir tedavi planlamasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ

Akciğer kanserinin sağkalım üzerine olumlu etkisi en yüksek tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Ancak uygulanacak cerrahi rezeksiyon sonrası hastaya katkısını öngörmek için mutlak suretle iyi bir preoperatif değerlendirme yapılması gereklidir. Preoperatif değerlendirmede solunum rezervleri, hastanın mevcut ek hastalıklarının postoperatif döneme etkisi ve yönetiminin planlanması, rezeksiyon tipinin önceden planlanarak R0 rezeksiyon yapılabilirliğinin öngörülmesinde hata payının sıfıra yakın olması kati kurallar içerisinde. Bahsedilen bu parametreleri belirleyen en önemli etken "YAŞ" olarak ifade edilebilir. Akciğer kanserli hastalarının -çok yüksek oranında- tanı anının ileri yaş döneminde olduğunu göz önünde bulundurursak, cerrahi rezeksiyonun planlanması tüm yaşam döngüsündeki süresinin son dekatlara denk gelmesi işi zorlaştırmaktadır. Süre kısıtlı, cerrahların uygulanacak gerekli ve özenli cerrahisinin hastaya en az zarar verilmesi çok önemlidir. Bu nedenle hastaların ve hastalığın değerlendirilmesi için uygulanacak yöntemlerdeki sapmaların minimal olması gerekir.

Çalışmamızda değindiğimiz üzere yaş bir inoperabilite kriteri olamaz, olmamalıdır. Multidisipliner yaklaşımla uygulanacak cerrahinin hastanın geri de kalan yaşam süresinin kaliteli şekilde sağlanması amaçlanmalıdır.

Gerçekte yapılan tüm araştırma yazılarında durumun o kadar da iç açıcı olmadığı görülmüştür. Tüm dünyada ileri merkezlerde olduğu gibi ülkemizde de ileri yaşlarda yapılan akciğer kanseri cerrahisinde sağkalımlar en iyimser sonuçlarla -ki sayıları azdır- daha genç yaşta yapılanlara göre eşit, daha geniş, meta analiz değerlendirmelerinde ise düşük saptanmıştır. Üstelik cerrahi sonrası oluşan komplikasyonlar da yine yaşlı hastalar aleyhine sonuçlar göstermiştir. Bizim çalışmamızda bu bulgulara paralel sonuçlanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçta tıp alanındaki gelişmelerin ileri yaşta görülen malignite cerrahisine yönelik olumlu kazanımların ümidini yeşerteceğine inanmamız gerektiğini göstermektedir.



## ÖZET

### **Akciğer Kanserli Hastalarda Yaşın Torakotomi Komplikasyonları Ve Sağkalım Üzerine Etkileri**

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve ölüme en sık yol açan kanser türlerindedir. İleri yaşla birlikte insidansında artış izlenir. Uygun vakalarda birincil tedavi seçeneği cerrahi iken, ileri yaşlarda ve komorbid hastalık varlığında torakotomiden uzak durma eğilimi söz konusudur. Bu çalışmada akciğer kanserinde yaşın torakotomi komplikasyonları ve sağkalıma etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2009 – Aralık 2013 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeni ile torakotomiyle rezeksiyon uygulanan 519 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, neoadjuvan tedavileri, kitle yerleşimi, invazyon varlığı, rezeksiyon şekli, örneklenen lenf nodları, patoloji sonuçları, komplikasyonlar, hastanede postoperatif kalış süreleri ve sağkalım süreleri incelendi. Postoperatif komplikasyon, hastanede kalış süresi ve sağkalıma etki eden parametreler istatistiksel olarak analiz edildi.

>70 yaş hastalarda, <70 yaş'a göre çok değişkenli analizde cinsiyetin (erkek cinsiyet), uzak organ metastazının, invazyon varlığının, patolojik lenf nodu tutulumunun, ileri tümör evresi (T) ve ileri TNM evresinin sağkalım üzerine olumsuz etkileri kanıtlanmıştır. Aynı şekilde ek hastalıklardan koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında komplikasyon riskinin yükseldiği de görülmektedir.

Akciğer kanserli ileri yaş grubunda çok iyi preoperatif değerlendirme ile seçilen hastalarda cerrahi tedavinin medikal tedaviye tercih edilmesi gerektiği, özellikle KAH ve KOAH gibi yandaş hastalıkların varlığında 70 yaş üzerinde cerrahi dışı bir tedavi planlamasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcük:** Akciğer kanseri, Torakotomi komplikasyonları, İleri yaş

## SUMMARY

### Effects of Age on the Complications and Survival after Thoracotomy

Lung cancer is the the most common type of cancer and the most common cause of death of cancer in the world. The incidence increases with advanced age.

However surgery is the primary treatment in appropriate cases, in the presence of advanced age and the comorbid diseases, surgeons tend to stay away from thoracotomy. This study is aimed to investigate the effect of age in complications and survival after thoracotomy.

519 patients were evaluated retrospectively in Ankara University Medical School, Department of Thoracic Surgery, between January 2009 - December 2013. The patients' age, sex, comorbidities, neoadjuvant therapy, tumor localization, presence of invasion, type of resection, sampled lymph nodes, pathology, complications, postoperative length of stay in the hospital and survival time were evaluated. Postoperative complications, length of hospital stay and survival parameters were analyzed statistically.

In patients aged more then 70 years, multivariate analysis proved the negative effects of sex (male gender), distant metastases, the presence of the invasion, pathologic lymph node involvement, advanced tumor stage (T) and advanced TNM stage on survival. Likewise, in the presence of comorbid diseases; coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease, increased risk of complications is also observed.

Surgical treatment should be preferred over the medical treatment in selected patients in advanced age, with a very good preoperative evaluation and in the presence of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, non-surgical treatment should be planned in patients over 70 years old.

**Key words:** Lung cancer, Thoracotomy complications, Elderly

## KAYNAKLAR

1. Spiro, S.G. and J.C. Porter, *Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(9): p. 1166-96.
2. Jemal, A., Thomas, A.Murray, T., Thun, M.et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2016.
4. National Cancer Institute, *Generate Custom Reports from the Cancer Statistics Review, 1975-2012*. 2015.
5. Pirozynski, M., *100 years of lung cancer*. Respir Med, 2006. **100**(12): p. 2073-84.
6. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(1): p. 33-64, 1.
7. Greenlee, R.T., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P. A., *Cancer statistics, 2000*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(1): p. 7-33.
8. Türk Toraks Derneği, *Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri*. 2010.
9. Risch, H.A., Howe, G. R.Jain, M., Burch, J. D., Holowaty, E. J., Miller, A. B., *Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type*. Am J Epidemiol, 1993. **138**(5): p. 281-93.
10. Bain, C., Feskanich, D., Speizer, F. E., Thun, M.,Hertzmark, E.,Rosner, B. A.Colditz, G. A., *Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(11): p. 826-34.
11. Novello, S. and E. Baldini, *Women and lung cancer*. Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 2**: p. ii79-82.
12. Radzikowska, E., P. Glaz, and K. Roszkowski, *Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases*. Ann Oncol, 2002. **13**(7): p. 1087-93.
13. Patel, J.D., P.B. Bach, and M.G. Kris, *Lung cancer in US women: a contemporary epidemic*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1763-8.

14. Thomas, L., L.A. Doyle, and M.J. Edelman, *Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy*. Chest, 2005. **128**(1): p. 370-81.
15. Alberg, A.J Ford, J. G., Samet, J. M., *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 29S-55S.
16. Schwartz, K.L., et al., *Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(8): p. 761-6.
17. Ezzati, M., Henley, S. J., Lopez, A. D., Thun, M. J., *Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs*. Int J Cancer, 2005. **116**(6): p. 963-71.
18. Ezzati, M. and A.D. Lopez, *Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000*. Lancet, 2003. **362**(9387): p. 847-52.
19. International Agency for Research on Cancer, *World cancer factsheet*. 2014.
20. Bakanlık, *Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012*, in Yayın No: 948. 2014: Ankara.
21. Hirayama, T., *Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan*. Br Med J (Clin Res Ed), 1981. **282**(6259): p. 183-5.
22. Boffetta, P., *Involuntary smoking and lung cancer*. Scand J Work Environ Health, 2002. **28 Suppl 2**: p. 30-40.
23. Taylor, R., Cumming, R. Woodward, A., Black, M., *Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis*. Aust N Z J Public Health, 2001. **25**(3): p. 203-11.
24. Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., Sporn, M. B. *Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?* Nature, 1981. **290**(5803): p. 201-8.
25. Thune, I. and E. Lund, *The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women*. Int J Cancer, 1997. **70**(1): p. 57-62.
26. Lee, I.M., H.D. Sesso, and R.S. Paffenbarger, Jr., *Physical activity and risk of lung cancer*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(4): p. 620-5.
27. Mao, Y., Pan, S., Wen, S. W., Johnson, K. C., *Physical activity and the risk of lung cancer in Canada*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(6): p. 564-75.

28. Müsellim, B., *Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi*, in *I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007. p. 113-8.
29. Doll, R., *Mortality from lung cancer in asbestos workers*. *Br J Ind Med*, 1955. **12**(2): p. 81-6.
30. Boice, J.D., Jr., *Studies of atomic bomb survivors. Understanding radiation effects*. *JAMA*, 1990. **264**(5): p. 622-3.
31. Zubovskii GA, K.S., *Lung cancer in survivors of radiation exposure at the Chernobyl nuclear disaster*. *Vopr Onkol.*, 2003. **49**(3): p. 359-362.
32. US Nuclear Regulatory Commission, *Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters*. 1988: National Academy Press.
33. Lubin, J.H., Boice, J. D., Jr., Edling, C., Hornung, R. W., Howe, G. R., Kunz, E., Kusiak, R. A., Morrison, H. I., Radford, E. P., Samet, J. M., *Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(11): p. 817-27.
34. Krewski, D., Lubin, J. H., Zielinski, J. M., Alavanja, M., Catalan, V. S., Field, R. W., Klotz, J. B., Letourneau, E. G., Lynch, C. F., Lyon, J. I., Sandler, D. P., Schoenberg, J. B., Steck, D. J., Stolwijk, J. A., Weinberg, C., Wilcox, H. B., *Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies*. *Epidemiology*, 2005. **16**(2): p. 137-45.
35. Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies*. *BMJ*, 2005. **330**(7485): p. 223.
36. Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Zorana J, Beelen, Rob, Samoli, Evangelia, Stafoggia, Massimo, Weinmayr, Gudrun, Hoffmann, Barbara, Fischer, Paul, Nieuwenhuijsen, Mark J, Brunekreef, Bert, *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*. *The lancet oncology*, 2013. **14**(9): p. 813-822.
37. Mumford, J., He, XZ, Chapman, RS, Harris, DB, Li, XM, Xian, YL, Jiang, WZ, Xu, CW, Chuang, JC, *Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China*. *Science*, 1987. **235**(4785): p. 217-220.

38. Matakidou, A., T. Eisen, and R.S. Houlston, *Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk*. Br J Cancer, 2005. **93**(7): p. 825-33.
39. Schottenfeld D. Searle JG, *The etiology and epidemiology of lung cancer*, in *Lung Cancer: Principles and Practice*, M.J.B.M. Harvey I. Pass, PhD; David H. Johnson, MD; Andrew T. Turrisi, MD; John D. Minna, MD; David P. Carbone MD, PhD, Editor. 2005, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia. p. 3-24.
40. Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K., Yatabe, Y., Powell, C. A., Beer, D., Riely, G., *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary*. Proc Am Thorac Soc, 2011. **8**(5): p. 381-5.
41. National Lung Screening Trial Research, *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
42. Lopes Pegna, A. and G. Picozzi, *Lung cancer screening update*. Curr Opin Pulm Med, 2009. **15**(4): p. 327-33.
43. Carpagnano, G.E., Foschino-Barbaro, M. P., Spanevello, A., Resta, O., Carpagnano, F., Mule, G., Pinto, R., Tommasi, S., Paradiso, A., *3p microsatellite signature in exhaled breath condensate and tumor tissue of patients with lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(3): p. 337-41.
44. Spiro, S.G., Gould, M. K., Colice, G. L., *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 149S-160S.
45. Beckles, M.A., Spiro, S. G., Colice, G. L., Rudd, R. M., *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 97S-104S.
46. Buccheri, G. and D. Ferrigno, *Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time*. Eur Respir J, 2004. **24**(6): p. 898-904.
47. Corner, J., Hopkinson, J., Fitzsimmons, D., Barclay, S., Muers, M., *Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis*. Thorax, 2005. **60**(4): p. 314-9.

48. Hamilton, W., Peters, T. J., Round, A., Sharp, D., *What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study.* Thorax, 2005. **60**(12): p. 1059-65.
49. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu, *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi.* Toraks Dergisi, 2006. **7**(Ek 2): p. 1-29.
50. Society, A.T., *Pretreatment Evaluation of Non-Small-cell Lung Cancer.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**: p. 320-32.
51. Bach, P.B., Silvestri, G. A., Hanger, M., Jett, J. R., *Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).* Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 69S-77S.
52. Schreiber, G. and D.C. McCrory, *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence.* Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 115S-128S.
53. Arroliga, A.C. and R.A. Matthay, *The role of bronchoscopy in lung cancer.* Clin Chest Med, 1993. **14**(1): p. 87-98.
54. Rivera, M.P., A.C. Mehta, and P. American College of Chest, *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).* Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 131S-148S.
55. Detterbeck, F.C., D.J. Boffa, and L.T. Tanoue, *The new lung cancer staging system.* Chest, 2009. **136**(1): p. 260-71.
56. Aydiner, A., *Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım.* 2010, İstanbul: İpomet Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
57. Umraan S. Ahmad, M.G.B., *Invasive diagnostic procedures.* General thoracic surgery. Vol. 1. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
58. Rendina, E.A., Venuta, Federico, De Giacomo, Tiziano, Ciriaco, Paola P, Pescarmona,, *Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for mediastinal biopsy.* The Annals of thoracic surgery, 1994. **57**(4): p. 992-995.
59. Kennedy, T.C., McWilliams, Annette, Edell, Eric, Sutedja, Tom, Downie, Gordon, Yung, Rex, Gazdar, Adi, Mathur, Praveen N, *Bronchial intraepithelial*

- neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. CHEST Journal, 2007. **132**(3\_suppl): p. 221S-233S.
- 60.Scott, W.J., Howington, J.,Feigenberg, S.,Movsas, B.,Pisters, K., *Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 234S-242S.
- 61.Robinson, L.A., Ruckdeschel, J. C.,Wagner, H., Jr.,Stevens, C. W., *Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 243S-265S.
- 62.Jett, J.R., Schild, S. E.Keith, R. L.Kesler, K. A., *Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 266S-276S.
- 63.Socinski, M.A., Crowell, R.,Hensing, T. E.,Langer, C. J.,Lilenbaum, R.,Sandler, A. B.Morris, D.*Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 277S-289S.
- 64.Shepherd, F.A., Fossella, F. V.,Lynch, T.,Armand, J. P.,Rigas, J. R.,Kris, M. G., *Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials*. Semin Oncol, 2001. **28**(1 Suppl 2): p. 4-9.
- 65.Hanna, N., Shepherd, F. A.,Fossella, F. V.,Pereira, J. R.,De Marinis, F.,von Pawel, J.,Gatzemeier, U.Tsao, T. C., *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. J Clin Oncol, 2004. **22**(9): p. 1589-97.
- 66.Özlu, T., Metintaş, M,Karadağ, M,Kaya, A, *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. Bölüm V ve XVII Copyright, 2011.
- 67.Simon, G.R., A. Turrisi, and P. American College of Chest, *Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 324S-339S.
- 68.Postmus, P.E., *Second-line for small cell lung cancer: how-to-do-it?* Lung Cancer, 2005. **48**(2): p. 263-5.



69. O'Brien, M.E., Ciuleanu, T. E., Tsekov, H., Shparyk, Y., Cucevia, B., Juhasz, G., Thatcher, N., Ross, G. A., Dane, G. C., Crofts, T. *Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5441-7.
70. Onoda, S., Masuda, N., Seto, T., Eguchi, K., Takiguchi, Y., Isobe, H., Okamoto, H., Ogura, T., Yokoyama, A., Seki, N., Asaka-Amano, Y., Harada, M., Tagawa, A., Kunikane, H., Yokoba, M., Uematsu, K., Kuriyama, T., Kuroiwa, Y., Watanabe, K., *Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301.* J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5448-53.
71. Xue, F.S., Li, B. W., Zhang, G. S., Liao, X., Zhang, Y. M., Liu, J. H., An, G., Luo, L. K., *The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery.* Anesth Analg, 1999. **88**(1): p. 213-9.
72. Rosenberg, J., Ullstad, T., Rasmussen, J., Hjørne, FP, Poulsen, NJ, Goldman, MD, *Time course of postoperative hypoxaemia.* The European journal of surgery= Acta chirurgica, 1994. **160**(3): p. 137-143.
73. Powell, J., D. Menon, and J. Jones, *The effects of hypoxaemia and recommendations for postoperative oxygen therapy.* Anaesthesia, 1996. **51**(8): p. 769-772.
74. Javadpour, H., P. Sidhu, and D. Luke, *Bronchopleural fistula after pneumonectomy.* Irish journal of medical science, 2003. **172**(1): p. 13-15.
75. Shen, K.R., Wain, John C, Wright, Cameron D, Grillo, Hermes C, Mathisen, Douglas J, *Postpneumonectomy syndrome: surgical management and long-term results.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2008. **135**(6): p. 1210-1219. e6.
76. Soll, C., Hahnloser, Dieter, Frauenfelder, Thomas, Russi, Erich W, Weder, Walter Kestenholz, Peter B., *The postpneumonectomy syndrome: clinical presentation and treatment.* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2009. **35**(2): p. 319-324.
77. Slinger, P., *Post-pneumonectomy pulmonary edema: is anesthesia to blame?* Current Opinion in Anesthesiology, 1999. **12**(1): p. 49-54.

78. Turnage, W.S. and J.J. Lunn, *Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of associated variables*. CHEST Journal, 1993. **103**(6): p. 1646-1650.
79. Van der Werff, Y.D., Ytzen D, van der Houwen, Henriëtte K, Heijmans, Paco JM, Duurkens, Vincent AM, Leusink, Hans A, van Heesewijk, Hans PM de Boer, Anthonius, *Postpneumonectomy pulmonary edema: a retrospective analysis of incidence and possible risk factors*. CHEST Journal, 1997. **111**(5): p. 1278-1284.
80. Vaporciyan, A.A., Correa, Arlene M, Rice, David C, Roth, Jack A, Smythe, WR, Swisher, Stephen G, Walsh, Garrett L, Putnam, Joe B, *Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004. **127**(3): p. 779-786.
81. Mogayzel, P.J., Colombani, Paul M, Crawford, Thomas O, Yang, Stephen C, *Bilateral diaphragm paralysis following lung transplantation and cardiac surgery in a 17-year-old*. The Journal of heart and lung transplantation, 2002. **21**(6): p. 710-712.
82. Orimo, H., to, Hideki, Suzuki, Takao, Araki, Atsushi, Hosoi, Takayuki, Sawabe, Motoji, *Reviewing the definition of "elderly"*. Geriatrics and Gerontology International, 2006. **6**(3): p. 149-158.
83. Gridelli, C., *Chemotherapy of non-small cell lung cancer in the elderly*. Lung Cancer, 2002. **38**: p. 67-70.
84. Thomas, P., Sielezneck, I, Ragni, J, Giudicelli, R, Fuentes, P., *Is lung cancer resection justified in patients aged over 70 years?* European journal of cardiothoracic surgery, 1993. **7**(5): p. 246-251.
85. Pagni, S., J.A. Federico, and R.B. Ponn, *Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians*. The Annals of thoracic surgery, 1997. **63**(3): p. 785-789.
86. Jack, C., Lye, M, Lesley, F, Wilson, G, Donnelly, RJ, Hind, CR, *Surgery for lung cancer: age alone is not a contraindication*. International journal of clinical practice, 1997. **51**(7): p. 423-426.
87. Birim, Ö., Maat, APWM, Kappetein, Arie Pieter, Van Meerbeeck, JP, Damhuis,, *Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary*

*non-small cell lung cancer*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2003. **23**(1): p. 30-34.

88. Janssen-Heijnen, M.L., Maryska LG, Houterman, Saskia, Lemmens, Valery EPP, Louwman, Marieke WJ, Maas, Huub AAM, Coebergh, Jan Willem W., *Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach*. Critical reviews in oncology/hematology, 2005. **55**(3): p. 231-240.

