

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
TİBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**METASTATİK EVRE
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Uz. Dr. Mehmet TÜRKELİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2013

ONAY

“Metastatik Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularının Retrospektif Analizi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı kurulunun 16.12.2010 tarih ve 12 nolu oturumunda 7/d bendinde görüşülmüş olup, Uz.Dr.Mehmet Türkeli'nin tez yöneticiliğinin Prof.Dr.Salim Başol Tekin'in yürütmesi kararı alınmıştır.

“Metastatik Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularının Retrospektif Analizi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm başkanlığı'nın 16.04.2013 tarih ve 2 nolu oturumunda görüşülmüş olup 13 nolu kararı ile yandal uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

“Metastatik Evre Küçük Hücreli dışı Akciğer Kanseri Olgularının Retrospektif Analizi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 02.05.2013 tarih ve 4 nolu toplantısında B.30.2.ATA.0.01.00/87 sayı numaralı kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

1.KISALTMALAR.....	2
2.ÖZET.....	3
3. ABSTRACT.....	5
4.GİRİŞ.....	7
5.GENEL BİLGİLER.....	9
5.1.Akciğer Kanseri.....	9
5.2.Epidemiyoloji.....	9
5.3.Risk faktörleri.....	10
5.4.Semptom ve Bulgular.....	11
5.5.Patoloji.....	14
5.6.Tanı.....	16
5.7.Evreleme.....	17
5.8.Akciğer Karsinogenezisi.....	21
5.9. KHDAK'da EGFR ve ALK mutasyonu.....	23
5.10.Tedavi.....	23
5.11. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler.....	27
6.GEREÇLER VE YÖNTEM.....	32
7.BULGULAR.....	35
8.TARTIŞMA.....	49
9.SONUÇLAR.....	60
10.KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BAC: Bronkioloalveoler karsinom

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma grubu

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

RT: Radyoterapi

UICC: International Union Against Cancer

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

BT: Bilgisayarlı tomografi,

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi- Bilgisayarlı tomografi

NCCN: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Ağı

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

OS: Ortalama yaşam süresi

PS: Progresyona kadar geçen süre

METASTATİK EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada ve Türkiye’de önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda sigara kullanımına paralel olarak insidansında artış söz konusudur. İleri evre KHDAK (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) olgularda yaşam süresini etkileyen prognostik faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. İleri evre KHDAK’de birinci sırada seçilen kemoterapilerin tedavi cevaplarında, progresyona kadar geçen sürede, genel sağkalımda, toksisitede birbirine üstünlüğü olabilir. Hasta ve tümör özelliklerine göre tedavi seçimleri bireyselleştirilebilir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda merkezimizde 01 Ocak 2000-31Aralık 2012 tarihleri KHDAK tanısı ile takip edilmiş hastalardan, tanı anında metastatik evrede (Evre 4) olan 101’i erkek, 19’u kadın 120 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Alınan olguların birinci sıra kemoterapileri protokolleri, tedaviye cevapları, ortalama yaşam süreleri, progresyona kadar geçen süre, toksisiteleri, hastaların demografik, klinik ve tümörün histopatolojik özellikleri, metastaz yerleri gibi parametrelerin retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 120 hastanın 101’i (%84,2) erkek, 19’u(%15,8) kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı 58,32 (19-82) yıl olarak bulunmuştur. Kadınların yaş ortalaması 60,0 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 57,9 yıl bulunmuştur. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):0 olan hastaların sağkalımı 1 ve 2 olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$). Çoklu metastazı olanlar, mediasten dışı LAP ve/veya periton ve surrenal metastazı kötü prognozlu iken, kemik metastazı olanlar ve karşı akciğer ve/veya plevral efüzyonlu hastaların prognozu daha iyiydi. Birinci basamakta platin-gemcitabin, platin-vinorelbin, platin-paklitaksel ve platin-dosetaksel kemoterapi rejimleri karşılaştırılmış ve progresyona kadar geçen süreleri benzer bulunmuştur. Fakat genel sağkalımda dosetaksel alan grup lehine anlamlı fark vardı ($p=0,019$). Platin-paklitaksel alan grupta nöropati fazla iken diğer toksisitelerde anlamlı fark yoktu. Tüm hastaların progresyona kadar geçen süresi ortalama 240 ± 22 gün (8 ay) ortalama yaşam süresi ise 408 ± 30 gün (13,5 ay) idi.

Sonuç: Evre 4 KHDAK hastaların birinci basamak tedavi seçimlerinde, tümör dokusunda EGFR ve ALK gibi moleküler belirteçler negatifse, verilen kombine kemoterapi seçeneklerinin benzer etkinliği vardır. Doseksel kombinasyonu bölgemizde daha avantajlı olabilir. ECOG performans durumu, metastaz yerleri ve sayısı prognozda etkili olabilir. Hastanın performans durumu, histopatolojik alt tipi, seçilecek tedavi kombinasyonlarının olası yan etkileri bireye özgü tedavinin belirlenmesinde öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik KHDAK, prognostik faktörler, birinci basamak kemoterapi

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Background and Aim: Lung cancer is a serious health problem in Turkey and all over the world. In recent years, the incidence increases parallel to cigarette smoking. Prognostic factors influencing survival in advanced NSCLC (non-small lung cancer) cases have not been fully elucidated. Chemotherapies chosen at first line for the treatment of advanced NSCLC patients, may have superiorities to others in terms of overall survival, time to progression and toxicity. The choice of treatment may be individualised with respect to patient and tumor characteristics.

Patients and Methods : In our study, 120 cases (101 males and 19 females) with metastatic stages of NSCLC (stage 4) at the time of diagnosis between 01.January.2000 and 31.December.2012, were retrospectively evaluated. Of the cases, first-line chemotherapy protocols, therapy responses, average survival time, time to progression, toxicities, demographics, clinical and histopathologic characteristics of tumor, metastasis areas were retrospectively evaluated and the data obtained were statistically compared.

Results : In our study, of 120 patients, 101 (84.2%) were male and 19 (15.8%) were female. The median age was 58.32 (19-82) years. The average age was 60.0 years for females and 57.9 years for males. The survival was longer in ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0 patients than in ECOG 1 and 2 patients ($p < 0.001$). While cases multiple metastasis, non mediastinal lymphadenopathy and / or peritoneal and adrenal metastases had poor prognosis, cases with bone metastasis, in the opposite lung metastases and / or pleural effusion had better prognosis. The first line, chemotherapy protocols (platinum - gemcitabine, platinum -vinorelbine, platinum -paclitaxel and platinum –docetaxel) were compared and time to progression was found to be similar. But, there was significant difference in favor of docetaxel receiving group in terms of overall survival ($p = 0.019$). Neuropathy but not other toxicities, was found to be high in platinum-paclitaxel group. Mean time to progression was 240 ± 22 days (8 months) and overall survival was 408 ± 30 days (13.5months) in all the patients.

Conclusion: First line combined chemotherapies choices protocols had similar effectiveness when markers such as EGFR and ALK were negative in the tumor tissue of patients

with stage 4 NSCLC. Docetaxel combination may have more advantageous in our region. ECOG performance status, number and place of metastatic sites may be effective on prognosis. The patient's performance status, histological subtype of tumor and possible side effects of treatment combinations must be primarily evaluated in the determination of therapy special to the patient individualised treatment.

Key words: Metastatic NSCLC, prognostic factors, first line chemotherapy

1.GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada ve Türkiye’de önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda sigara kullanımına paralel olarak insidansında artış söz konusudur. 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) yayınladığı verilere göre dünya genelinde her yıl 1,2 milyondan fazla yeni akciğer kanseri olgusu saptanmaktadır.¹⁻⁴ Ülkemizde akciğer kanseri insidansı 100.000’de 30,13’dür.⁵ Tüm kanserler içinde erkeklerde 1. kadınlarda ise 4.sırada yer almaktadır. Her iki cinste de kanser nedeni ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Mevcut tedavi yöntemleriyle tüm evrelerde 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %15 gibi düşük bir orandadır. Akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir. KHDAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %87’sini oluşturur. KHDAK başlıca üç tipe ayrılır: Skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, adenokarsinom. Bunlar içinde en sık görülen alt tip adenokarsinomdur.

Tanı anında akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %51’i metastatik, %25 bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %16’sı da primer bölgede sınırlı saptanmaktadır, geri kalan %8 inin ise evrelerine ait bilgi saptanamamaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla lokalize evre için %49, bölgesel için % 20,6, metastatik hastalık için %2,8 ve evrelenemeyen grup için %8,3 olarak bildirilmektedir.^{6,7}

Akciğer kanserinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere rağmen son 30 yılda ortalama yaşam süresinde az miktarda bir uzama sağlanabilmiştir. Ayrıca erken tanı için de şu ana kadar etkin bir yöntem bulunamamıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda ilk tedavi seçeneği cerrahi olmakla beraber olguların çoğu tanı aldıklarında ileri evrededir ve operasyon şansı kalmaz. İleri evre hastaların kemoterapi seçeneklerinde platin bazlı tedaviler ön plandadır. KHDAK hastalarının yaklaşık %70’i ileri evre (IIIB/IV-opere edilemeyen) hastalardır ve kemoterapi başlıca tedavi yöntemidir. Evre IIIB hastalarda KT’ye küratif radyoterapi (RT) eklenebilir. Bunun dışında belirli hastalarda palyatif amaçlı RT ve cerrahi müdahaleler yapılabilmektedir.⁸ İleri evre KHDAK’da 5 yıllık sağkalım yeni ilaçların kullanıma girmesine rağmen %5’in altındadır.¹² Hemen tüm kılavuzlarda, ileri evre KHDAK’li hastaların birinci basamak KT’sinde platin grubu bir ilaca, 3. jenerasyon kemoterapötiklerden biri (Gemsitabin, Vinorelbin, Paklitaksel, Doseetaksel, Pemetrexed) ilave edilerek ikili ilaç kombinasyonları

kullanılması önerilmektedir. Birinci basamak tedavide hastaların yaklaşık üçte birinde objektif yanıt alınırken, diğer %20-30'unda hastalık stabilizasyonu sağlanmaktadır. Fakat hemen hemen tüm hastaların takibinde hastalık progresyonu gelişmektedir. İlk sıra tedavi sonrası başarısızlıkta hedefe yönelik ilaçlar kullanılmaktadır. Hedefe yönelik ilaçlardan en önemlisi EGFR hedefleyen erlotinib ve gefitinibdir.¹¹ Bir diğeri ise ALK gen mutasyonu olanlarda kullanılan crizotinibdir.⁶² Ayrıca başka yeni hedeflerde geliştirilmektedir. Bunlardan biri c-met gen mutasyon veya amplikasyonudur¹³⁸.

İleri evre KHKDAK'de birinci sırada seçilen kemoterapilerin cevapları, progresyona kadar geçen sürede, genel sağkalımda, toksisitede birbirine üstünlüğü, hasta ve tümör özelliklerine göre tedavi seçimlerinde farklılıklar olabilir. Bu bağlamda hasta klinik ve histopatolojik özelliklerinin ve verilen tedavilerin sonuçlarının karşılaştırılması önemlidir. Bölgemizdeki hastaların epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik özellikleri ve verilen kemoterapi seçeneklerinin birbirine üstünlüğünün gösterilmesi bundan sonraki hastaların tedavi seçimlerinde önemli olacaktır. Çalışmamızda varsa bu farklılıkların ortaya çıkarılmasını amaçlanmıştır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1 Akciğer Kanseri

Kanser, ölüm nedenleri arasında günümüzde ilk sırada yer almaktadır.⁹ Akciğer kanseri 20. yüzyılın başında nadir bir hastalıkken sigara içimindeki artışa paralel, sıklığı artmış ve günümüzde en sık görülen kanserler arasında yerini almıştır. Akciğer kanserli olgularda sigara içme oranı %90 civarındadır.⁶ Akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki tipte incelenmektedir.

5.2 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser olup 2008 yılı verilerine göre tüm kanserlerin yaklaşık %13'ünü (1,6 milyon) oluşturmaktadır.¹⁰ Tüm kanser vakalarının %12,8 sini ve kanser ölümlerinin %17,8 sini akciğer kanseri oluşturmaktadır.² Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık ölüme yol açan kanserken, kadınlarda ikinci sıklıkta ölüme yol açmaktadır.³ Yine ülkemizde 2004-2006 yılları arasında sekiz ilde yapılan epidemiyolojik çalışmada erkeklerde 1. sıklıkta akciğer kanseri görülürken kadınlarda 4. sıklıkta (meme, kolorektal ve tiroid kanserinden sonra) görülen kanser türüdür.

Ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin yaptığı "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi" ile ülkemizin epidemiyolojik verilerine ulaşılmıştır. Bu çalışmaya göre insidans erkeklerde 100000'de 75,8, kadınlarda ise 9,6'dır. Ülkemiz için yıllık beklenen hasta sayısı 30239 olarak hesaplanmıştır.⁶

Akciğer kanseri için tanımlayıcı iki önemli epidemiyolojik özellik yaş ve cinsiyettir. Genel olarak 6. ve 7. dekatta akciğer kanseri görülürken 50 yaş altında çok az görülmektedir. Yaş ortalaması ülkemiz olgularında 60,9 bulunmuştur. 50 yaş altında genellikle ailesel öykü mevcuttur ve adenokanser en sık izlenen tiptir. Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası erkek olup kadınlarda daha az sıklıkta görülmektedir. Kadın cinsiyette 50 yaş altında daha fazla görülmektedir.

5.3 Risk Faktörleri

Birden çok çevresel faktör ve yaşam şekli suçlanmış olsa da akciğer kanserinin en önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigara akciğer kanserlerinin %90'ından, mesleki maruziyetler %9-15, radon %10 ve hava kirliliği %1-2'sinden sorumludur.¹²

5.3.1. Sigara içimi: Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, sigara tipi (filtreli, filtresiz, nikotin içeriği v.b.) akciğer kanseri gelişimini etkiler. Pasif sigara içiminde risk %3,5 iken 40 paket/yıl üzerinde sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre 20 kat fazla akciğer kanseri görülmektedir.¹² Hiç sigara içmeyenlere göre içip bırakanlarda akciğer kanseri gelişme riski dört, içmeye devam edenlerde 14 kat daha fazladır. Sigara içenlerde risk, günde 1-14 adet içenlerde 7,7, 15-24 adet içenlerde 13,7, 25'den fazla içenlerde ise 24,5 kat daha fazladır.¹³

5.3.2. Mesleki Maruziyetler: 2000 yılında tüm dünyada akciğer kanserine bağlı ölümlerin erkeklerde %10'undan, kadınlarda %5'inden mesleki karsinogenlerin neden olduğu hesaplanmaktadır.¹⁴ Asbest, radon, metaller (nikel, krom, arsenik, berilyum, kadmiyum) dizel dumanı, silika ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar akciğer kanseri ve malign mezotelyoma riskini artırmaktadır.¹²

5.3.4. Radyoterapi(RT): Akciğer kanseri dışındaki malignitelerde uygulanan RT primer akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Bu duruma en önemli örnek meme kanseri nedeniyle adjuvan RT uygulanan hastalardır. Bir retrospektif çalışmada meme kanseri nedeniyle adjuvan RT alan ve sigara içen 477 kadından 133'ünde RT aldığı tarafta 2. primer akciğer kanseri gelişmiştir.¹⁵ Aynı şekilde hodgkin hastalığı nedeniyle RT alan hastalarda da daha sık 2. primer akciğer kanseri gelişmektedir.^{16,17}

5.3.4. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları: Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski yüksek iken bu risk havayolu darlığı olan olgularda daha fazladır. Tockman ve ark. havayolu darlığı olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskini olmayanlara göre 6,44 kat fazla bulmuşlardır.¹⁸ Akciğerde skatris bırakan hastalıklarda (tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, interstisyel akciğer hastalığı, idyopatik pulmoner fibrozis), skar dokusunun kanser gelişimine

zemin oluşturduğu ve akciğer kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir.¹⁹

5.3.5. Beslenme: Akciğer kanseri gelişiminde diyetin rolü %5'den azdır. Vitamin A ve β karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Vitamin E ve selenyum antioksidan etkiyle akciğer kanseri riskini azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.²⁰ Sebze ve meyve bol tüketen kişilerde akciğer kanseri riski tüketmeyenlere göre daha düşüktür. Meyvenin koruyucu etkisi sebzeyle göre daha fazladır.²¹

5.3.6. Genetik Faktörler: Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem sigara içmeyen yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmıştır. Akciğer kanseri ile ilişkili gen grupları P450 enzim sistemlerinde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminde bulunmaktadır. En çok suçlananlar CYP1A1 ve CYP2A6 dır.²² Tümör supressör geni olan p53'deki mutasyonlar, KHAK olgularının %90'dan, KHDAK olguların da %50'den fazlasında görülür.²³

5.3.7. Hava Kirliliği: Havadaki partikül sayısının yüksek olduğu şehirlerde, düşük olan şehirlere göre akciğer kanseri ile ilişkili ölüm riski daha yüksek bulunmuştur.²⁴

5.4. Semptom ve bulgular

Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusu içermemesi ve en sık yakınmalardan biri olan öksürüğün sigara içenler tarafından önemsenmemesi nedeniyle akciğer kanserli hastalar çoğunlukla tanı anında operasyon şansını kaybetmiş ileri evre olgular olarak karşımıza çıkarlar. Akciğer kanserli hastaların çoğu tanı döneminde primer tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. En sık görülen semptomlar hastalığa spesifik olmayıp kilo kaybı, halsizlik ve öksürüktür. Hastalarda bulunan semptom ve klinik bulgular 4 grupta incelenir ve Tablo 1 de belirtilmektedir.

Tablo 1. Akciğer kanserinde görülen semptom ve klinik bulgular⁸

Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve klinik bulgular Öksürük Nefes darlığı Hemoptizi Stridor Pleural-perikardiyal sıvı Atelektazi Amfizem(segmental) Lokalize ronkus Tekrarlayan ve rezolusyonu gecikmiş pnömoni
Primer tümörün toraks içi yayılımına bağlı semptom ve klinik bulgular Vena cava superior sendromu Göğüs ağrısı Hemidiafram yüksekliği(frenik sinir tutulumuna bağlı) Kosta destruksiyonu Ses kısıklığı Omuz, kol ağrısı Myozis, ptozis, tek taraflı enoftalmi
Primer tümörün toraks dışı yayılımına bağlı semptom ve klinik bulgular Lokalize kemik ağrısı Hepatomegali Karaciğer enzimlerinde yükseklik Anemi, koagülopatiler İştahsızlık, kilo kaybı, ateş, halsizlik
Paraneoplastik sendromlar Cushing sendromu Uyumsuz ADH sendromu Nonmetastatik hiperkalsemi Mononöritis multipleks Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati

Akciğer kanserli hastaların, yaklaşık üçte birinde başvuru anında uzak metastazlara bağlı semptom ve bulgular mevcuttur. En sık uzak metastaz yapılan bölgeler; kemik, karaciğer, adrenal bezler ve santral sinir sistemi ile kalp, perikard, böbrek, plevra, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak dokulardır. Karaciğer metastazının olması kötü prognoz göstergesidir.^{8,25,26} Akciğer kanseri tüm kemiklere metastaz yapabilmekle birlikte aksial kemikler ve proksimal uzun kemikler en çok tutulan kemiklerdir. Adrenal bezlere metastaz KHAK'de daha siktir, adrenal yetmezlik gelişimi nadir görülür. İntrakranial metastazlar başvuru anında akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur. Hastalarda beyin metastazına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptom ve bulgular, nöbet geçirme, konfüzyon, kişilik değişiklikleri görülebilir. Semptomatik beyin metastazlarının yaklaşık %50-60'ı akciğer kaynaklıdır.²⁷ Supraklaviküler fossa en sık metastaz yapılan ekstratorasik lenf nodu bölgesidir. Standart laboratuvar incelemelerinde anemi, alkalen fosfataz, GGT, AST yüksekliği olması sistemik metastaz varlığı konusunda uyarıcı olabilir.²⁸

Tablo 2: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı^{8,25,26}

Tutulan Bölge	Görülme sıklığı %
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikart	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

Paraneoplastik sendromlar hastaların yaklaşık %10'unda gelişebilir. Hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, nörolojik sendromlar bunlar içinde daha sık görülenleridir. Akciğer kanserli hastalarda paraneoplastik sendrom olması küratif tedavi seçeneğini kaybetmeleri anlamına gelmektedir.²⁸

5.5. Patoloji

Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması ışık mikroskopi görüntülerine ve standart histolojik boyama tekniklerine göre yapılmaktadır. İlk histolojik sınıflama 1981 yılında yapılmış fakat bu sınıflamadaki birtakım eksiklikler görülerek, 2000 yılında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Akciğer kanserindeki epidemiyolojik, histogenetik ve moleküler bazdaki gelişmelere paralel 2004 yılında WHO tarafından yeni bir sınıflama yapılmış ve güncel olarak kullanılmaktadır.²⁹ WHO tarafından önerilen son sınıflama Tablo 3'dedir.

Tablo 3. Akciğer Kanserinde WHO 2004 klasifikasyonu

I	Skvamöz hücreli karsinom 1. Papiller 2. Böbrek hücreli 3. Küçük hücreli 4. Bazaloid
II	Küçük hücre karsinom 1. Kombine küçük hücre karsinom
III	Adenokarsinom 1. Asiner 2. Papiller 3. Bronkioloalveoler karsinom(BAC) a. Müsinöz b. Müsinöz olmayan c. Kombine karsinom(müsinöz olan veya olmayan) 4. Müsinli solid adenokarsinom 5. Karışık alt tipli adenokarsinom 6. Varyantlar a. İyi ayrımlanmış fetal adenokarsinom b. Müsinöz(kolloid) adenokarsinom c. Müsinöz kistadenokarsinom d. Taşlı yüzük adenokarsinom e. Berrak hücreli adenokarsinom
IV	Büyük hücreli karsinom 1. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom a. Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom 2. Bazaloid karsinom 3. Lenfo epitelyoma benzeri karsinom 4. Berrak hücreli karsinom 5. Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
V	Adenoskuamöz karsinom
VI	Pleomorfik karsinoma, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler 1. İğ hücreli veya dev hücreli karsinom a. Pleomorfik karsinom b. İğ hücreli karsinom c. Dev hücreli karsinom 2. Karsinosarkom 3. Pulmoner blastom 4. Diğer tipler
VII	Karsinoid tümör 1. Tipik karsinoid 2. Atipik karsinoid
VIII	Tükrük bezi tipindeki karsinom 1. Mukoepidermoid karsinom 2. Adenoid kistik karsinom 3. Diğer tipler
IX	Sınıflandırılmamış karsinom

Akciğer kanserinde moleküler ve immunohistokimyasal yöntemlerin daha yaygın kullanılmaya başlanması ve özellikle adenokarsinom histolojisinde farklı hedef yolakların tanımlanması, bu hedeflere yönelik ilaçların kullanılmaya başlanması üzerine 2011 yılında adenokarsinom için yeni bir sınıflama yapılmıştır. Yeni sınıflama Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma grubu (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından ortak çalışma olarak yapılmış ve 13 onkolog, 10 patoloj, 7 moleküler biyolog, 5 torasik radyolog ve 6 torasik cerrahın önerisi ile yayınlanmıştır.³⁰ Yeni akciğer adenokarsinom sınıflaması Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 4. IASLC, ATS, ERS tarafından önerilen Akciğer Adenokarsinom sınıflaması

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

5.6. Tanı

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda tanı yöntemi primer tümörün yerleşimi, boyutu, metastazların olması ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir.³¹ Hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisi ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Akciğer grafisinde nodül, kitle, hiler genişleme, atelektazi, plevral efüzyon gibi bulgular akciğer kanseri tanısını düşündürmektedir. Ancak akciğer kanserli olguların, özellikle trakeal ve endobronşial tümörlerde olmak üzere, %4-18'de akciğer grafisi normal olabilir. Akciğer kanseri şüphesi olan olgularda tanıda azami fayda sağlayacak ve gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılarak tanısal işlem seçimi yapılır. Balgam sitolojisi en az invaziv işlemdir ve özellikle bronkoskopi gibi invaziv işlemleri

reddeden veya invaziv işlemlerin kontrendike olduğu hastalarda kullanılmaktadır. Tanısal başarı alınan örnek sayısı (en az üç balgam örneği), saklama koşulları ve tümörün yerleşim yerine (santral) bağlıdır. Kanlı balgam, düşük FEV1 değeri, 2,5cm'den büyük, santral yerleşimli tümörler ve yassı hücreli akciğer kanseri ile balgam sitolojisinin pozitif olması arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir.³² Tanı için yapılan invaziv işlemler; bronkoskopik tetkikler, transtorasik biyopsiler ve cerrahi biyopsilerdir. Bunların dışında pleuradan torasentez yoluyla alınan pleural sıvı sitolojisi ile de tanıya gidilebilir. Fiberoptik bronkoskopi ve transtorasik biyopsi ile tanı konulamayan olgularda metastatik alanlardan biyopsi alınarak hem tanı konulması hem de evresinin doğrulanması mümkündür.

Metastatik KHKDAK'nde hastaların yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel yakınmaları, kemik ağrısı, nörolojik belirtiler ve/veya anemi, alkalen fosfataz, karaciğer enzim yüksekliği gibi patolojik laboratuvar bulguları vardır. Mediastinal lenf bezlerinin non-invaziv olarak evrenmesinde PET en etkin yöntemdir ve uzak metastazlarda saptanabilir. Mediastende yaygın bir tutulum söz konusuysa radyolojik değerlendirmeye bağlı olarak tanıya transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA), endobronşial ultrasonografi eşliğinde transbronşial iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), endoskopik ultrasonografi iğne aspirasyonu (EUS-İA), transtorakal iğne aspirasyonu (TTİA) veya mediastinoskopi ile girilebilir.³³ Elektromanyetik navigasyon; göğüs duvarı çevresinde elektromanyetik alan oluşturulması ve üç boyutlu BT görüntüleri üzerinde yapılan işaretlemelerle endoskopik aksesuarların yerleştirilmesini yönlendiren yeni bir yöntemdir. Periferik lezyonlar ve mediastinal lenf bezlerinden örnekleme yapılmasını sağlamaktadır.³⁴

5.7. Evreleme

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde uluslararası kabul görmüş Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi evrelemede kullanılmaktadır. Bu sistem primer tümör karakteristikleri (T), Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı (N), ve uzak metastaz varlığı veya yokluğuna (M) dayanmaktadır. T, N ve M durumuna göre 1'den 4'e kadar evrenmektedir. Eğer T, N ve M'in durumu belirlenmezse sonuna x eklenir (örneğin Nx gibi). Evreleme sistemi tedavi ve prognozun belirlenmesini sağlar. Daha önceki yıllarda kullanılan evreleme sistemleri 2010'da tekrar gözden

geçirildi. Gözden geçirilme nedenlerinden en önemlisi evre 3B grubu hastaların prognozunun evre 4 gibi seyretmesidir. Bunun üzerine 7. TNM evreleme sistemi olarak IASLC tarafından geliştirildi. 2010 da American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış ve günümüzde kullanıma girmiştir.³⁵ Evrelemeye ait ayrıntılı bilgiler tablo 5ve 6'de verilmiştir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde evreleme amaçlı direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi, magnetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi kullanılmaktadır. Ayrıca, mediastinal lenf nodlarında metastaz varlığını anlayabilmek için mediastinoskopi yapılabilir. Erken dönemlerde hastalığın belirti vermemesi nedeniyle yoğun sigara içicileri gibi riskli popülasyonda erken dönemde tümörün tespitine yarayacak düşük dozlu akciğer tomografisi gibi yöntemler tedavi şansını artırabilir.

Akciğer kanserlerinin uzak metastazlarında; toraks BT ile eşzamanlı abdomen BT inceleme, karaciğer ve sürrenal gland metastazları hakkında bilgi vermekle birlikte bu organlara ait lezyonların karakterize edilmesinde ve sık rastlanılan karaciğer hemanjiomu, sürrenal adenom gibi primer lezyonların ayırımında dinamik manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı önceliklidir. Dinamik MRG, PET-BT'nin karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında yararı olabilir. Ancak şüpheli olgularda kesin tanıya perkütan biyopsi ile gidilebilir. Beyin metastazı saptanmasında da kontrastlı kranyal MRG incelemenin duyarlılığı ve özgüllüğü BT incelemeye göre çok üstündür. Asemptomatik hastalarda tedavi öncesi kranyal BT çekilmesi tartışmalıdır. PET ile beyin metastazı değerlendirilmesinde sorunlar vardır. Beyinde fizyolojik tutulumun olması dışında tüm beyin alanlarının da yetersiz değerlendirilmesine yol açmaktadır ve bu nedenle beyin için güvenilir değildir. Kemik sintigrafisi ya da PET-BT inceleme, kemik metastazı açısından tüm vücut değerlendirilmesine imkan sağladığından daha üstün yöntemlerdir. Sintigrafi ya da PET-BT incelemesinde kemik metastazı açısından kuşkulu olarak rapor edilen lezyonlarında ayırımı lezyona yönelik yapılan bölgesel kontrastlı MRG çalışmaları ile yapılabilmektedir. İnoperable tümörlerde kemoterapi ve/veya radyoterapi yanıtının değerlendirilmesinde hem T evresi hem de nodal evrelemenin durumu açısından BT'nin kullanımı günceldir. Yaygın metastazı olan olgularda tüm vücut değerlendirilmesi amacıyla ya da BT ile boyutsal ya da morfolojik olarak stabil olduğu saptanan lezyonların tedaviye metabolik yanıtının değerlendirilmesinde PET-BT kullanılır. Uzak

metastazların değerlendirilmesinde PET ile uzak metastaz beklenmeyen hastaların %10-20'sinde metastatik lezyonlar saptandığı bildirilmiştir.

Tablo 5. Akciğer Kanserinde TNM sınıflaması

Tx	Sadece pozitif sitoloji
T0	Primer tümör belirtisi yok
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm,
T1a	En geniş çapı ≤ 2 cm
T1b	En geniş çapı 2-3cm
T2	Ana bronşta karinadan uzaklık ≥ 2 cm, viseral pleura invazyonu, parsiyel atelektazi
T2a	En geniş çapı $>3-5$ cm
T2b	En geniş çapı $>5-7$ cm
T3	En geniş çapı >7 cm; göğüs duvarı, diafram, perikardium, mediastinal pleura invazyonu. Ana bronşta karinadan uzaklık < 2 cm, total atelektazi, aynı lobda farklı tümör nodül(leri)ü
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, karina, trakea, özefagus, vertebra invazyonu; aynı akciğerde farklı lobda tümör nodül(leri)ü
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial veya hiler lenf nodu metastazı
N2	Subkarinal veya aynı taraf mediastinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal veya hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz
M1a	Karşı akciğerde tümör nodül(leri)ü;plevral nodüller ya da malign plevral ya da perikardiyal effüzyon
M1b	Uzak metastaz

Akciğer kanserli hasta değerlendirilirken çeşitli TNM evrelemeleri tanı ve tedavinin değişik safhalarında yapılabilmektedir. Bu evrelemeler aşağıda belirtilmektedir.

- a) cTNM: Klinik evreleme: Hasta ilk görüldüğünde yapılan değerlendirme esnasındaki evrelemedir.
- b) sTNM: Cerrahi evreleme: Ameliyat sırasında cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
- c) pTNM: Patolojik evreleme: Ameliyat sırasında alınan dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında yapılan evrelemedir.
- d) rTNM: Tedavi sonrası yeniden evreleme (relaps/rekurrens durumunda): Primer tedavi yetersiz kaldığı zaman progresyon izlenen hastanın yeniden evrelendirmesini tanımlamaktadır.
- e) aTNM: Otopsi evrelemesi: Postmortem olarak akciğer kanserli hastanın evrelemesini tanımlamaktadır.

Tablo 6. Akciğer Kanseri Evreleme grupları

Evreleme grupları	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre IA	T1a,b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1 a,b T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

5.8. Akciğer karsinogenezi

Akciğer kanseri diğer kanserlerde olduğu gibi onkogenleri ve tümör supresör genleri etkileyen genetik değişiklikler sonucu meydana gelir. Akciğer karsinogenezinde major genetik değişiklikler aşağıda sıralanmaktadır:

- a) Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu
- b) Tümör supresör genlerin inaktivasyonu
- c) Hücre siklus regulasyonunda görev alan genlerdeki değişiklikler
- d) DNA tamirinde görev alan genlerde meydana gelen değişiklikler
- e) Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ait değişiklikler

5.8.1. Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde tanımlanan onkogen mutasyonları Ras ve Myc geni üzerinde görülmektedir. Ras ailesinde 3 farklı mutasyon görülse de KHDAK'nde en sık K-ras mutasyonu görülür, değişik serilerde akciğer adenokarsinomunda %20-25 oranında K-ras mutasyonu saptanmıştır.³⁶ KHDAK'nde K-ras mutasyonu azalmış sağkalım, erken nüks ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.³⁷

Myc geni C-myc, N-myc, L-myc'den oluşmaktadır ve amplifikasyon ve transkripsiyonel disregulasyon ile onkogen haline dönüşmektedir. KHDAK'nde %8-20 myc aktivasyonu izlenmekte ve tümör büyüme hızında artış ve sağkalımda kısalma ile ilişkili bulunmuştur.³⁸

5.8.2. Tümör supresör genlerin inaktivasyonu

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 olup KHDAK'nde %33-65 arasında görülmüştür.³⁹ KHDAK'ta p53 mutasyonu sigara içimi ile bağlantılı olup, çoğu karsinojenlerin oluşturduğu G-T transversiyonudur.⁴⁰ P53 mutasyonunun akciğer kanseri erken tanısında kullanılması ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Retinoblastom (Rb) geni ilk bulunan tümör supresör gen olup hücrel diferansiyasyonda

önemli yere sahiptir. Rb genin kaybı KHDAK'nde %10-30 sıklığında bulunmaktadır.⁴¹

5.8.3. Hücre siklus regulasyonunda görev alan genlerdeki değişiklikler

Hücre siklusu G1, S, G2, M fazlarından oluşmaktadır. Hücre büyümesi G1 fazında restriksiyon noktası (R) tarafından koordine edilir. Hücreler R noktasında büyüme faktörlerine ve büyüme uyarılarına duyarlıdır. Akciğer karsinogenezinde R noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır.⁴²

5.8.4. DNA tamirinde görev alan genlerde meydana gelen değişiklikler

Hatalı ve yetersiz DNA tamiri, kanser oluşumunu temel mekanizmalarından biridir. Akciğer kanserinde sigara içimi ile maruz kalınan karsinogenlerin bazıları DNA hasarları oluşturmaktadır. DNA hasarını gidermek üzere, işlev gören genler, kromozom 3p üzerinde lokalizedir. Kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri riskini 14 kat kadar artırmaktadır.⁴³

5.8.5. Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ait değişiklikler

Akciğer kanseri hücreleri normal insan hücreleri gibi birçok büyüme faktörü ve reseptörü eksprese eder. Normal hücrelerde dengeli büyüme için düzenleyici sistemler bulunurken kanser hücrelerinde bu dengeler bozulmuştur.

Epidermal büyüme faktörü (EGF) Stanley Kohen tarafından 1962 yılında keşfedilmiş ve keşiften 25 yıl sonra Nobel tıp ödülü kazandırmıştır. EGF farklılaşma ve büyümeyi etkileyerek organizmanın ve tümörün gelişmesini sağlar. EGFR proteini, 7p12 bölgesinde lokalize ve 28 ekson içeren EGFR geni tarafından sentezlenen 170 kilodalton büyüklüğünde bir transmembran glikoproteindir. Ligandların tanınması ve bağlanmasını sağlayan bir extrasellüler alt birim, hidrofobik özelliğe sahip bir alt birim ve EGFR geninin 18. ve 24. ekzonlarınca kodlanan protein kinaz aktivitesine sahip bir intrasellüler alt birimden oluşmaktadır.⁴⁴ EGF reseptör ailesi tirozin kinaz aktivitesi gösteren dört üyeden oluşmaktadır: EGFR=ErbB-1=HER1, ErbB-2=neu=HER2, ErbB-3=HER3 ve ErbB-4=HER4.

5.9. KHDAK'da EGFR ve ALK mutasyonu

Epidermal büyüme faktörü reseptörü aşırı ekspresyonu KHDAK ve diğer epitelyal tümörlerde (meme, serviks, over, renal ve benzeri) görülebilmektedir. Ekzon 19 ve 21'de görülen mutasyonlar iyi prognozla ilişkilendirilmişken, ekzon 20 mutasyonu direnç ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.^{45,88-92}

EGFR mutasyonu bugüne kadar yapılan çalışmalarda KHDAK'nde 4 parametre ile ilişkilendirilmiştir: Adenokarsinom histolojisi, kadın cinsiyet, sigara içmemiş olmak ve asya etnik kökeninde olmak.⁴⁵ EGFR mutasyonu adenokarsinom histolojisinde %15-35 sıklığında, diğer KHDAK alt tiplerde % 5 sıklığında saptanmıştır.

KHDAK'larında özellikle non-skuamöz tipte karsinom olduğu patolojik olarak saptanan olgularda, NCCN rehberinde EGFR mutasyon varlığının tayin edilmesi IA düzeyinde, K-ras mutasyonunun belirlenmesi IIB düzeyinde tavsiye edilmektedir.

K-ras (%20) ve EGFR (%15) mutasyonları en eski bilinen birbirini dışlayan mutasyonlardır. Diğer birbirini dışlayan mutasyonlar ALK, HER2, PIK3CA, BRAF, ROS1, AKT1 mutasyonlarıdır.

Günümüz uygulamasında, non-skuamöz KHDAK için hedefe yönelik tedavi planlamasında rutine girmiş 2 moleküler araştırma vardır. Bunlar EGFR mutasyon durumu ve ALK gen değişikliği saptanmasıdır. EGFR için standart, tümör DNA'sından moleküler çalışma ve ALK için öncelikle FISH uygulamasıdır. Fish ile %15 ve üzeri değerler pozitif kabul edilir. Tedavide vakit kaybetmemek ve eldeki patoloji bloklarının sağlıklı değerlendirilebilmesi için EGFR ve ALK testi birlikte istenmelidir.

5.10. Tedavi

KHDAK'nde tedavi, hastalığın evresi, hastanın performans durumu ve komorbid hastalıkları göz önüne alınarak planlanmalıdır.

5.10.1. Evre I-II tedavi

Evre I-II tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur.^{46,47} Akciğer rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanabilir.⁴⁸ Günümüzde opere olgularda adjuvan kemoterapinin Evre IA'da yeri yoktur, evre IB'de ise yararı olmadığı yönündeki deliller daha kuvvetlidir. Evre IB olgulardan yüksek riskli kabul edilen az diferansiye nöroendokrin tümörü olan, 4cm'den büyük, vasküler invazyon veya viseral plevra invazyonu yapmış tümörü olan veya "wedge" rezeksiyon yapılmış olgular gibi kötü prognostik faktörlerin olduğu durumlarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir.⁴⁹ Evre II'de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı konusunda deliller bulunmaktadır.⁵⁰ Postoperatif RT uygulamasının yararı tartışmalıdır. Bununla birlikte, cerrahi sınır pozitif olanlarda yararı gösterilmiştir.⁵¹

5.10.2. Evre III tedavi

Evre 3 KHDAK'de kombine tedaviler bir arada kullanılır ve multidisipliner bir ekip tarafından tedaviye karar verilir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modalitelerinin üçünün de kullanılabilceği bir evredir.⁴⁹

5.10.2.1. Evre IIIA tedavi

T3N1 olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Ardından adjuvan kemoterapi uygulanması gerekmektedir. N2 pozitif evre IIIA olgularda cerrahi tek başına sağkalımı uzatmamaktadır. N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Bu konuda az sayıda faz III olmak üzere pek çok çalışma yayınlanmıştır ya da halen yürümektedir. N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası "down stage" gözlenirse, cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. "Down stage" olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Bulky N2'si olan olgularda uygun

tedavi seçeneği kemoradyoterapidir.⁵²⁻⁵⁴

5.10.2.2. Evre IIIB tedavi

Evre 3B de standart tedavi ardışık veya kombine kemoradyoterapidir.⁵⁵ Eşzamanlı kemoradyoterapi tek başına kemoterapi veya radyoterapiden üstün bulunmuştur.⁵⁶ Kemoterapinin tamamı radyoterapi ile eş zamanlı olarak, kemoradyoterapi öncesi indüksiyon şeklinde veya kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon şeklinde verilebilir.

Sisplatin-etoposid, sisplatin-vinorelbin, paklitaksel-karboplatin eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamalarında tercih edilen kemoterapi şemalarıdır. Eşzamanlı uygulamalar sırasında bu ilaçların dozlarında azaltma veya dozları haftalık dozlara bölerek uygulayarak toksisitelerin azaltılması önerilmektedir.

5.10.3. Evre IV tedavi

İleri evre KHDAK hastalarında genel medyan sağ kalım beklentisi 8-16 ay arasındadır. Son 10 yılda küçük gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte, hastaların yaklaşık üçte biri 1 yıl, yaklaşık %15'i 2 yıl, evre IV hastaların %2'den azı 5 yıldan uzun yaşamaktadır. Mevcut yayınlar özellikle performans durumu uygun hastalarda kemoterapinin sağkalım süresini ve hayat kalitesini artırdığını göstermektedir.⁵⁷

Evre IV hastalığın tedavisinin temelini platin bazlı kemoterapiler oluşturmaktadır. Cerrahi seçeneği olmadığı bilirse de, tek metastazı, özellikle sürrenal veya beyin metastazı olanlarda rezeksiyon yapılması sağkalımı uzatmaktadır. Platin bazlı kemoterapi uygulamaları ile hem yaşam süresinde uzama hem de kanserle ilişkili semptomlarda azalma sağlanır. Sisplatin bazlı kemoterapiler karboplatin bazlı rejimlerden daha iyi ancak bunun sağkalıma etkisinin ihmal edilebilir olduğu kabul edilmektedir.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Fakat karboplatin daha iyi tolere edilmekte ve daha az toksiktir. Böbrek yetmezliği bulunan veya eşzamanlı başka ciddi hastalığı olan hastalarda karboplatin tercih edilmelidir. Platin, taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), vinorelbin, etoposid, gemsitabin, ve pemetrexed gibi kemoterapatiklerle kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar %30-40 oranında değişen bir yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir. Bu kombinasyonlar karboplatin-paklitaksel, sisplatin-dosetaksel,

sisplatin-gemsitabin, sispaltin-vinorelbin, sispaltin-pemetrexed, sispaltin-etoposid şeklinde olabilir. Bir çok faz III çalışmada platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir.⁵⁸ Sispaltin bazlı rejimlerde yanıt oranı %30-40, progresyona kadar geçen süre 5-7 ay, ortalama sağkalım 8-9 ay bulunmuştur. İlk sıra platin bazlı rejimle başarısızlık sonrası, 2. basamakta dosetakselin etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁹

İlk sıra tedavi sonrası başarısızlıkta hedefe yönelik ilaçlar kullanılmaktadır. Son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin pratik hayata girmesiyle birçok kanserde kişiye özgü tedavi seçeneklerinde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan bu ajanlar konvansiyonel onkolojik ajanlara göre daha etkili ve daha az toksik etkiye sahiptir.⁵⁹

VEGF'ye karşı bir monoklonal antikor olan bevasizumab, 2006 yılında rezeke edilemeyen veya metastatik skuamöz dışı KHDAK'de FDA onayı almıştır. ECOG 4599 çalışmasına dayanılarak paklitaksel-karboplatin ile birlikte kullanılan bevasizumab; hemoptizi yakınması olmayan ve trombostopeni nedeniyle kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir.⁶⁰

Hedefe yönelik ilaçlardan en önemlisi EGFR hedefleyen erlotinib ve gefitinibtir. Klinik çalışmalarda bu iki ajana yanıtı gösteren 4 klinik parametre tanımlanmıştır:

- 1) Kadın cinsiyet
- 2) Sigara içmemiş olmak
- 3) Adenokarsinom histolojisi
- 4) Asya etnik kökeninde olmak

Bu 4 klinik parametreden öte EGFR mutasyon tipide tedaviye yanıtı öngördürmekte ve yapılan çalışmalarda, ekzon 19 mutasyonu, ekzon 21 mutasyonuna oranla daha yüksek yanıt oranı göstermiştir.⁴⁵ Ayrıca ekzon 20 mutasyonu, erlotinib veya gefitinib direnci ile bağlantılı bulunmuş ve bu nokta mutasyonu görülenlerde yanıt oranı düşük bulunmuştur.⁶¹

Adenokarsinomlarda daha sık olarak görülen EML4-ALK gen değişikliği olan alt grupta

crizotinib adlı ilaç FDA onayı almıştır. Faz II çalışmalarında daha önceki tedavilerde progresyon görülen hastalarda %80'lere varan cevap oranı elde edilmiştir.⁶²

5.11. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

KHDAK, heterojen biyolojik davranış özelliğine sahip bir kanserdir. Olgular aynı histolojik tipte de olsalar, kemoterapi ve radyoterapiye yanıt yönünden farklılıklar olabilir. KHDAK hastalarında sağkalımı öngören bazı prognostik faktörler bulunmaktadır. İyi prognoz faktörleri tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması (Eastern Cooperative Oncology Group 0, 1 veya 2), önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir. K-ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresor gen (*p53*) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir. Yaş ve histolojik alt tipin prognostik önemi çok azdır.⁶³

KHDAK'de prognostik faktörler 5 ana başlıkta incelenebilir.

5.11.1. Hastaya ait klinik faktörler

a) Yaş ve cinsiyet

40 yaş altında tanı gecikmesinden dolayı prognoz kötü olmaktadır.⁶⁴ Nitekim 40 yaş altı hastaların çoğunda ileri evre kanser tanısı konmaktadır. Diğer taraftan yaşlı hastalarda tümör büyümesinin daha yavaş olması ve metabolik hastalık oranının göreceli olarak düşmesine karşın, komorbid hastalıkların prevalansının artması nedeniyle prognoz yine kötüleşmektedir. Genç ve yaşlı olguların tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşın tedavi yanıtında etkili bir faktör olmadığı, ancak performansı iyi, hastalığı erken evrede ve kilo kaybı %5'in altında olan hastalarda tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.⁶⁵

KHDAK'lı hastalarda yaş ve cinsiyetin prognoza etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve değişik sonuçlar ortaya konmuştur. Oldukça geniş bir hasta serisini (n= 2531) inceleyen bir çalışmada, kadın cinsiyet ve yaşın 70'in altında olması iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.⁶⁶ Evre I KHDAK'lı olan olguların alındığı bir çalışmada, kadın cinsiyette prognoz daha iyi olduğu görülmüştür.⁶⁷ İleri evre KHDAK'lı olguların incelendiği bir diğer çalışmada, yaşın yaşam süresini etkileyen bir faktör olmadığı, cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte prognozda önemli olduğu belirtilmiştir.⁶⁸

Yaş cerrahi tedavi planlanan hastalarda tek başına prognostik faktör değildir. Diğer faktörlerle beraber değerlendirilmelidir. RT alan olgularda yaş prognostik faktör değildir.⁶⁹

b) Performans durumu

ECOG 0-2 veya Karnofsky performans durumu %70'in üzerinde olan hastalarda prognoz daha iyidir.⁷⁰ Performans durumu iyi olan KHDAK'li olguların kemoterapi ile daha uzun yaşadıkları ve kemoterapinin performans durumu iyi olan olgularda yaşam kalitesini artırdığı da bildirilmiştir.^{71,72} ECOG ve Karnofsky performans durum skalaları Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. ECOG performans skalası (PS)

Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	0
Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	1
Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün %50'den fazlasını yatak dışında geçiriyor.	2
Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün %50'sinden fazlasını yatakta geçiriyor.	3
İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor	4

Tablo 8. Karnofsky performans skalası

Normal, yakınması yok	100
Normal aktivitesini yapabiliyor.	90
Hastalığın minör bulgu ve belirtisi var.	80
Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.	70
İhtiyaçlarını karşılayabilir, nadiren yardım gerekir.	60
Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.	50
Özel bakım ve yardım gerekir.	40
Hastane bakımı gerektirecek durumda.	30
Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi var.	20
Ölmek üzere	10
Ölüm	0

c) Kilo kaybı

Özellikle ileri evre KHDAK'de son 6 ayda vücut ağırlığının %5-10'undan daha fazla kilo kaybı kötü prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada kilo kaybı olan olguların yaşam süresi olmayanlara göre kısadır. Kilo kaybının önlenmesinin yaşam süresi ve progresyonsuz süre üzerine olumlu katkısı vardır.⁷³

5.11.2. Histolojik Özellikler

a) Hücre tipi

Bir tümörün histolojik tipi ile prognozu arasındaki ilişki kesin olsa da diğer prognostik faktörler ile histolojik tip arasındaki korelasyon derecesini öngörmek zordur. Bazı çalışmalarda tümörün evresi esas alındığında, histolojik tipin prognoza etkisinin çok anlamlı olmayabileceği de ortaya konmuştur.⁷⁴ KHDAK olguların alt grupları karşılaştırıldığında, bronkoalveolar karsinomun en uzun sağkalım süresine sahip olduğu, bunu sırası ile skuamöz hücreli, büyük hücreli, adenokarsinomun izlediği görülmüştür.⁷⁵ Bronkoalveolar karsinomda nodüler form diffüz forma göre, müsin salgılamayanlar ise müsin salgılayanlara göre daha iyi prognoz gösterirler.⁷⁶ Adenokarsinom skuamöz hücreli karsinoma göre erken metastaz yapmasına rağmen, her ikisi de metastaz sonrası evrede benzer prognoza sahiptir.

b) Diferansiyasyon

Histolojik grade ve proliferatif aktivite de prognozla ilişkilidir.⁸⁸

5.11.3. Laboratuvar Bulguları

Serum LDH, kalsiyum, alkalen fosfataz seviyeleri yüksek olan ve hemoglobin <11g/dl olan olgularda prognoz daha kötüdür.⁶⁹ Ayrıca serum albumin düzeyinin 3,5 mg/dl'nin altında olması yaşam süresi yönünden kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.⁷⁷

5.11.4. Genetik Faktörler

a) Proliferatif Aktivite Belirteçleri

1. Kromozomal anormallikler ve DNA içeriği

Skuamöz hücreli karsinomda DNA içeriği diploid olan tümörlerde anöploid olanlara göre prognoz daha iyidir. KHDAK'li hastaların %49-60'ında kromozom 3p delesyonu gözlenmiştir. Bu delesyon sağ kalımı, evre ve histolojik tipten bağımsız olarak olumsuz yönde etkiler.⁷⁸

2. Ki-67

Prolifere olan hücreler tarafından eksprese edilen nükleer antijen ile reaksiyona giren monoklonal bir antikordur. Ki-67 skoru yüksek olan rezekte KHDAK'li olgularda hastalısız yaşam süresi daha düşüktür.⁷⁹

3. PCNA (Proliferatif Cell Nuclear Antigen)

PCNA, DNA sentezinde rol alan nükleer proteindir. PCNA ekspresyonu geç G1 fazında artar, S-fazında maksimum olur, G2 fazında azalır. Evre I olgularda yüksek PCNA aktivitesi metastaz gelişimi ile birlikte dir.⁷⁹

b) Onkogenler ve büyüme faktörleri

K-ras ve L-Myc onkogeni kötü prognostik faktörlerdir. Epidermal growth factor (EGF) ve Transforming Growth Factor- α (TGF- α) ve bunların hücre reseptörleri olan erb1 veya erb2 pozitifliği kötü prognozla ilişkidir.⁶⁹ Bcl-2 protoonkogeni, apoptozisi inhibe eder. Bcl-2 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir.⁷⁹ K-ras mutasyonu pozitifliği trozin kinaz inhibitörlerine (TKI) direnç ve kötü prognoz gösteren hastalık anlamına gelmektedir.

TKI ile tedavi edilen hastalarda ya baştan primer, ya da etkin olan TKI tedavisinin 6-12 aylarda gelişen sekonder direnç görülebilir. Primer direnç ile ilişkili olduğu bilinen genetik değişiklikler K-ras mutasyonu, farklı EGFR mutasyon tipi (öz. Exon 20'de insersiyon), BRAF mutasyonudur. Sekonder direnç ise sıklıkla ikincil EGFR mutasyonları (Ekson 18'de T790M) ya da MET amfilikasyonu ile birlikte görülebilmektedir.^{80,81}

MET (Mezenkimal Epidermal Transisyon Faktörü) trozin kinaz aktivitesinde onkoprotein olarak rol oynayan bir transmembran reseptördür. MET amplifikasyonun sekonder TKI direncinde rol oynar, kötü prognoz göstergesidir. MET amplifikasyonun tümör dokusunda fish yöntemi ile saptanabilir, KHDAK'de %1-7 oranında görülür ve EGFR mutasyonu ile bir aradadır.⁸²

c) Tümör baskılayıcı genler

Retinoblastom gen delesyonu, p53 geni mutasyonu veya amplifikasyonu varsa kötü prognoz işaretidir.⁶⁹

5.11.5. Tümör Evresi ve Metastaz Yeri

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör, hastalığın evresidir. Erken evrede lenf nodu metastazı yoksa primer tümörün çapı önem kazanmaktadır. T1 tümörlerde 5 yıllık sağ kalım oranı %60 iken, T2 tümörde %40 civarındadır. Tümör çapının 3 cm'nin üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF ve arkadaşlarını yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir.⁸³ Yine Ahuja V. ve arkadaşlarının yaptıkları 155 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sağkalım 31 ay, 3 cm'nin üstünde olan vakalarda ise ortalama sağkalımın 12,7 ay olduğu gösterilmiştir.⁸⁴

T3 tümörler ileri tümörler olmasına karşın konvansiyonel kriterlere göre rezektabl tümörlerdir. T4 tümörler unrezektabl tümörlerdir ve prognoz belirgin olarak kötüdür. Ayrıca evre IIIB ve IV tümörlerde prognozu etkileyen bir heterojenite söz konusudur. Radyografi, transbronşiyal iğne biyopsisi veya mediastinoskopi ile N2 tanısı alan olgularda cerrahi ile 5 yıllık sağkalım %2 iken, torakotomi ile N2 olduğu gösterilen olgularda rezektabilite yükselmekte ve 5 yıllık sağkalım %15-20 olmaktadır.⁸⁵

İleri evre KHDAK hastalarda, deri ve karaciğer metastazı, dörtten fazla metastaz varlığı negatif prognostik faktörler olarak görülürken, bir başka çalışmada ise beyin, kemik ve karaciğer metastazlarının yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.¹⁴⁰ Soliter beyin metastazlarında ve böbreküstü bezi metastazlarında lokal kontrol terapisi amacıyla uygulanan cerrahinin ve beyin metastazlarında ilave olarak uygulanan radyoterapi ile KHDAK olgularda uzun süreli yaşam sağlanabilir.^{86,87} Ayrıca metastaz sayısı arttıkça prognoz kötüleşir.⁶⁹

Tanı anında akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %51'i metastatik, %25 bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %16'sı da primer bölgede sınırlı saptanmaktadır, geri kalan %8'inin ise evrelerine ait bilgi saptanamamaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla lokalize evre için %49, bölgesel için % 20,6, metastatik hastalık için %2,8 ve evrelenemeyen grup için %8,3 olarak bildirilmektedir.^{6,7}

6.GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.05.2013 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/87 sayı numarası ile izin alınmıştır.

Hasta seçimi:

Bu çalışmada, AÜTF Medikal Onkoloji klinik ve polikliniğinde 01 Ocak 2000-31Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardan, tanı anında metastatik evrede (Evre 4) 120 olgu retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1)Tanı anında metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olmak
- 2) Evrelendirme ve metastaz yerleri ile ilgili tetkiklerinin yapılmış olması
- 3) Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği gibi ek hastalığı olmamak
- 4) Hasta dosyalarında klinik ve patolojik özelliklerinin olması
- 5) Tanı sonrası birinci basamak en az 2 kür kemoterapi almış olmak

Çalışmanın dışlanma kriterleri:

- 1) Küçük hücreli dışı metastatik akciğer kanseri tanısı almamış olmak
- 2) Klinik evrelemenin yetersiz olması
- 3) Klinik ve patolojik bilgileri eksik olan ve ölüm tarihine ulaşılamayan hastalar
- 4) Tanı sonrası birinci basamak kemoterapi almamış yada sadece 1 kür tedavi almış olmak

Değerlendirilen Parametreler ve Yöntem:

Çalışmamız retrospektif olarak tanımlayıcı türde bir araştırmadır. Çalışmamıza AÜTF Medikal Onkoloji klinik ve polikliniğine 01 Ocak 2000-31 Aralık 2012 tarihleri arasında başvurup, KHDAK tanısı almış hastalardan, tanı anında metastatik evrede (Evre 4) olan 120 olgu alınmıştır. Alınan olguların birinci sıra kemoterapileri protokolleri, tedaviye cevapları, ortalama yaşam süreleri, progresyona kadar geçen süre, toksisiteeleri, hastaların klinik ve tümörün histopatolojik özellikleri, metastaz yerleri, sağkalımı etkileyen faktörler gibi parametrelerin retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan tanıda yaş, cinsiyet, sigara hikayesi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statusu onkoloji dosyalarındaki veriler baz alınarak kaydedilmiştir. Hastaların histopatolojik tanısı, hasta dosyasındaki veya hastane otomasyon sistemindeki patoloji raporlarından elde edilmiştir. Hastaların evrelemede Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından yayınlanan son Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelemede (AJCC 7. baskı) kullanılmıştır. Bu evrelemeden önceki evreleme sistemi ile değerlendirilmiş hastalar AJCC 7. baskı baz alınarak tekrar evrelendirildi. Tümörün metastaz yeri PET CT, Bilgisayarlı Tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, direkt grafiler gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak tespit edildi. Birinci basamak kemoterapi sonrası en iyi cevap; tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak tanımlandı. Yanıt değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanıldı.⁹⁸ RECIST kriterlerine göre tedaviden 4 hafta sonra başlangıçta yapılan tetkikler karşılaştırılarak yapılan değerlendirmede, parsiyel yanıt; tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %30 azalma olması, stabil hastalık; parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş (< %30 az küçülme, < %20 az büyüme), progresif hastalık; tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %20 artış olması (takip esnasındaki en küçük çap alınacak) ve/veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşması şeklinde tanımlandı.

Hastaların yan etkilerinin derecelendirilmesinde genel toksisite kriterleri kullanıldı.⁹⁹ Hematolojik toksisiteler, nöropati, nefrotoksisite ve diğer toksisiteler değerlendirmeye alınarak şu şekilde derecelendirildi: Toksisite yok, grade1-2 ve grade 3-4 olarak üç grupta gruplandırıldı.

Progresyona kadar geçen süre (PS); kemoterapi başlama tarihi ile progresyon tarihi arasındaki fark olarak tanımlandı. Sağkalım analizlerinde genel sağkalım oranı ilk tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Ölüm tarihleri T.C. Kimlik numarası üzerinden hastane ve aile hekimliği otomasyon sistemi ile onkoloji kliniğine ait hasta dosyaları ve telefonla ulaşılan hasta yakınlarından elde edildi. Yaşayan hastalar için son kontrol tarihleri esas alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Elde edilen tüm veriler, excell 2007 for Microsoft programına kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme ve analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programından yararlanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier testi kullanıldı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı. Sağkalım analizi için başlangıç tarihi olarak metastatik evre tanı tarihi, son kontrol tarihi olarak yaşayan hastalarda son kontrol tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi alındı. İki grup ortalamasını karşılaştırmak amacıyla grup sayısı 30 ve üzerinde olduğunda *t* testi, 30'un altında olduğunda Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel analizler için ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05 den küçük olması kabul edilmiştir.

7.BULGULAR

Hasta özellikleri:

Çalışmamıza alınan 120 hastanın 101'i (%84,2) erkek 19'si(%15,8) kadındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 58.32 (19-82) idi. Kadınların yaş ortalaması 60,0 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 57,9 yıl bulunmuştur. Hastaların 33'ü (%28) 65 yaş ve üzeri, 42'si (%35,6) 55-64 yaş, 43'ü (%36,4) 55 yaş ve altındaydı. Hastaların 16'sı halen yaşamakta, 104'ü eksitus olmuştu. Hastalardan 39'i hiç sigara içmemiş, 26'sı tanıdan en az 6 ay önce bırakmış, 55'si tanı anında sigara içmeye devam etmekteydi. Sigara içenlerde ortalama 45 (minimum 5 maksimum 120) paket-yıl sigara anamnezi mevcuttu. ECOG performans statusu 52 hastada 0 iken, 45 hastada 1, 23 hastada 2 olarak saptanmıştı. Hastalardan birine palyatif göğüs cerrahisi, 11 hastaya palyatif toraks RT, 31 hastaya da palyatif beyin ve/veya kemik RT uygulanmıştı. Hastalardan 34'ünde (%28,3) adenokarsinom, 51'inde (%42,5) skuamöz hücreli karsinom, 5'inde (%4,2) adenoskuamöz karsinom, 4'ünde (%3,3) büyük hücreli karsinom, 3 hasta (%2,5) diğer histolojik tiplerdeydi. 23 hastada (%19,2) ise alt tip belirtilmemişti. Hastaların birinci basamakta 10'u 2 kür, 29'u 3 kür, 12'si 4 kür, 4'ü 5 kür, 65'i 6 kür KT almıştı. Birinci basamak KT alan hastalardan 31'inde (%25,8) parsiyel cevap, 38'inde (%31,7) stabil hastalık, 51'inde (%42,5) progresif hastalık şeklinde cevap elde edilmişti. 6 hastada toksisite nedeniyle doz azaltılmıştı. Hasta özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların özellikleri

Erkek/kadın	101/19
Yaş (ortanca,aralık)	58,32(19-82)
Sigara içme oranı (%)	%67,5
<u>ECOG performans durumu</u>	
0	52
1	45
2	23
<u>Birinci sıra KT cevabı</u>	
Parsiyel cevap n(%)	31 (%25,8)
Stabil hastalık n(%)	38 (%31,7)
Progresyon n(%)	51(%42,5)
<u>Histopatoloji</u>	
Adenokarsinom n(%)	34 (% 28,3)
Skvamöz n(%)	51 (% 42,5)
Adenoskvamöz n(%)	5 (% 4,2)
Büyük hücreli n(%)	4 (%3,3)
Diğer * n(%)	3 (%2,5)
Alt tip belirtilmemiş n(%)	23 (%19,2)

* Diğer histopatolojik tipler: 3'ü nonskvamöz KHDAK vb.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Hastalardan 108'inde tek bölgede metastaz, 6 hastada 2 bölgede metastaz, 5 hastada 3 bölgede metastaz, 1 hastada çoklu metastaz saptanmıştır. En sık karşı akciğer ve/veya plevra ile kemik metastazı saptanmıştır. Patolojik alt gruplar ile metastaz yerleri arasında istatistiksel olarak

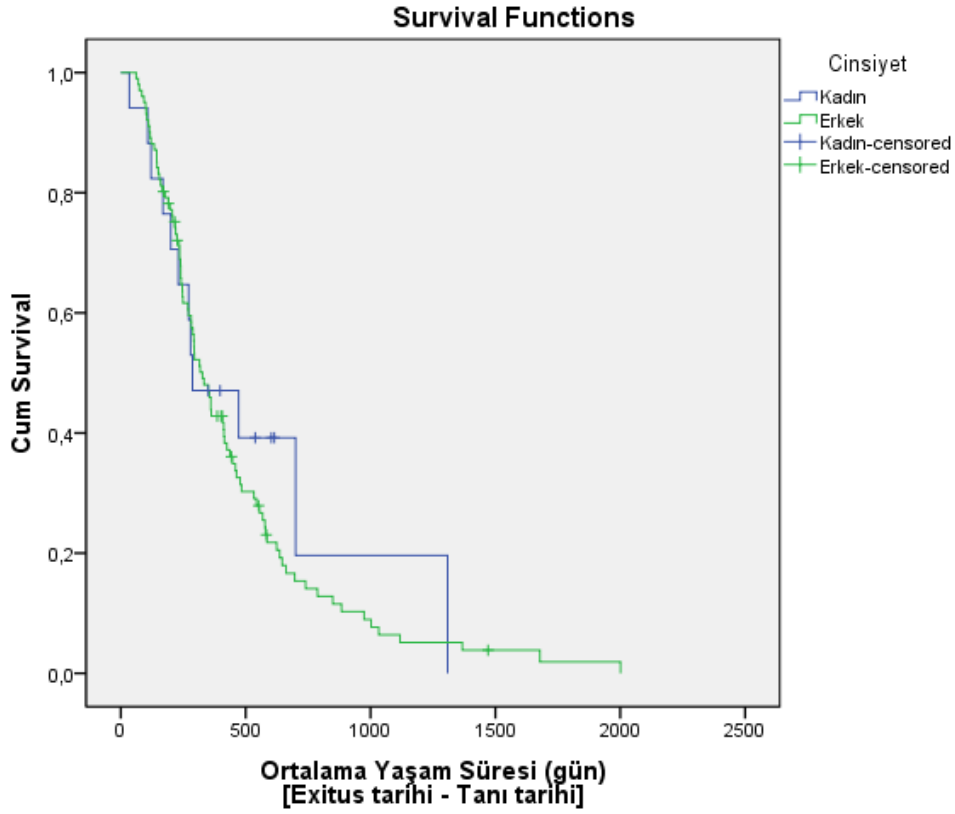
anlamli fark yoktu ($p=0,422$). Hastaların metastaz özellikleri Tablo 10 'da verilmiştir.

Tablo 10. Akciğer CA'lı hastaların metastaz yaptığı yerler ve oranları

Karaciğer metastazı, n (%)	9 (7,5)
Kemik metastazı, n (%)	24 (20)
Beyin metastazı, n (%)	12 (10)
Sürrenal metastazı, n (%)	7 (5,8)
Karşı akciğer ve/veya plevra metastazı, n (%)	43 (35,8)
Diğer(Mediasten dışı LAP,periton vb)	13 (10,8)
Çoklu Metastazlar (2 ve daha fazlası)	12 (10)

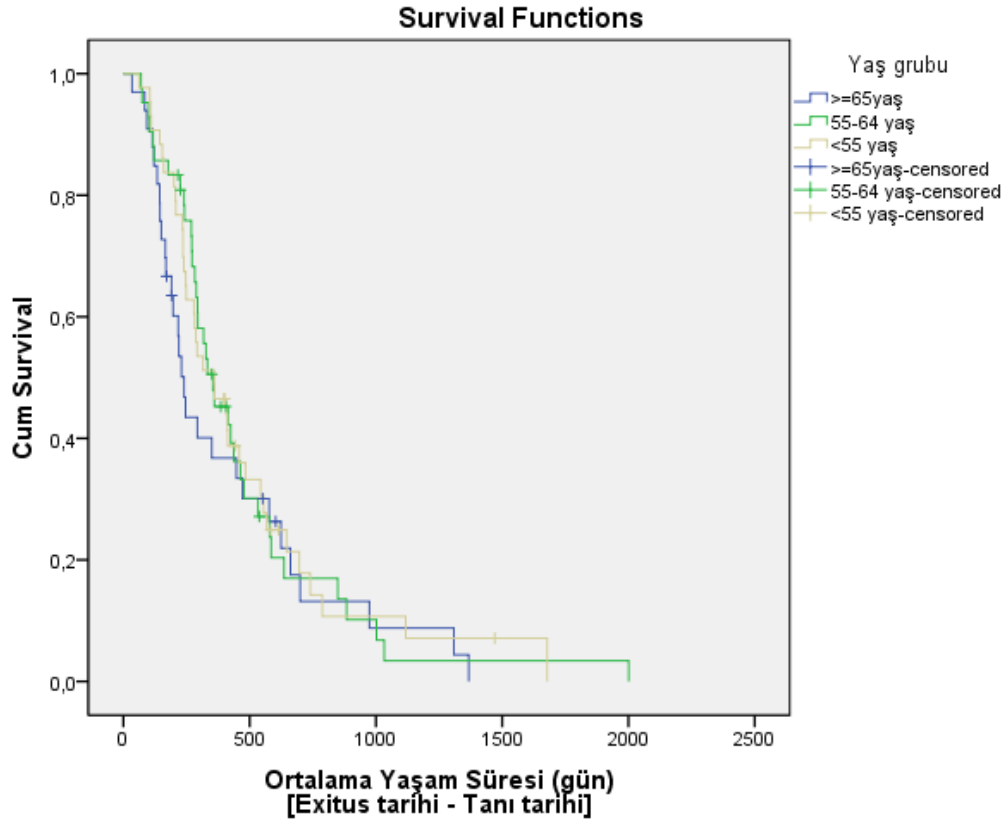
Hastaların takibinde ise 14 (%11,7) hastada kemik metastazı, 13(%10,8) hastada beyin metastazı, 11 (%9,2) hastada karaciğer metastazı, 4 (%3,3) hastada karşı akciğer ve/vaya pleural efüzyon, 3 (%2,5) hastada mediasten dışı LAP, asid vb. 4 (%3,3) hastada ise çoklu metastaz ortaya çıktı. 41 (%34,2) hasta lokal progresse olmuştu, 30 (%25) hastada ise yeni metastaz ve progresyon yoktu. Hastaların patolojik alt grupları ile takipte gelişen yeni metastaz yerleri arasında istatistiksel anlamli fark yoktu ($p=0,134$).

Hastaların cinsiyeti ile histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında kadın, erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,441$). Sağkalım analizlerinde erkek, kadın arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,557$).



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre ortalama sağkalım grafiği

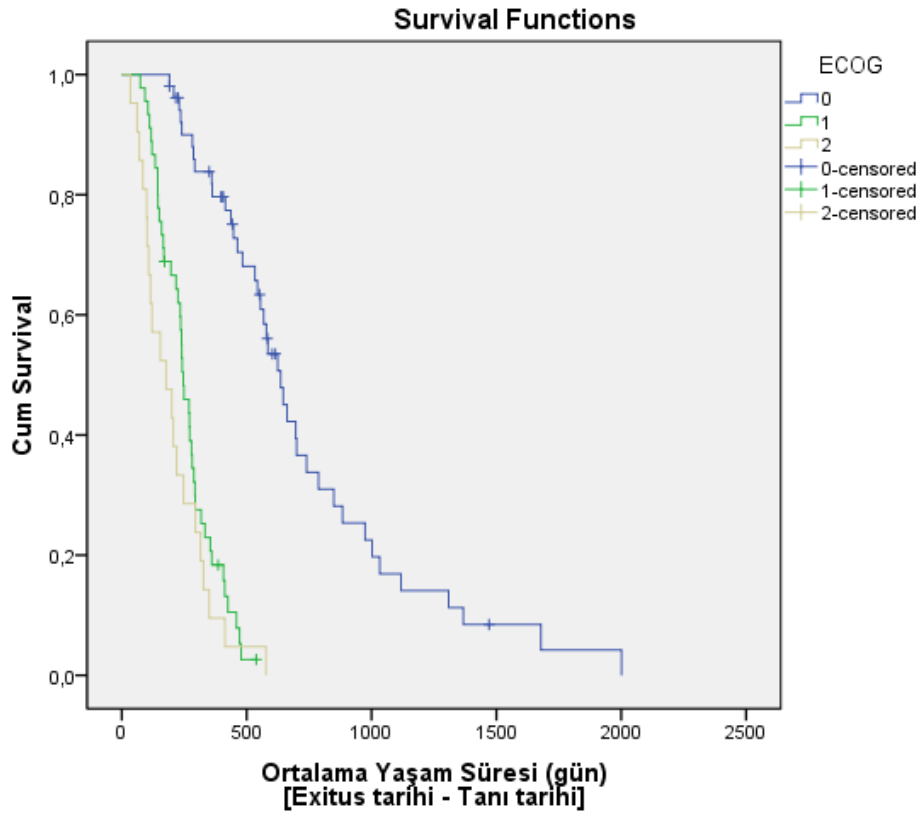
Yaş gruplarına bakıldığında hastaların yaşları 65 yaş ve üstü, 55-64 yaş ve 55 yaş altı olarak ayrı ayrı gruplandırıldı. Genel sağkalım analizlerinde yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,626$). (Kaplan-Meier) (Log Rank test kullanıldı)



Şekil 2. Hastaların yaşa göre ortalama sağkalım grafiği

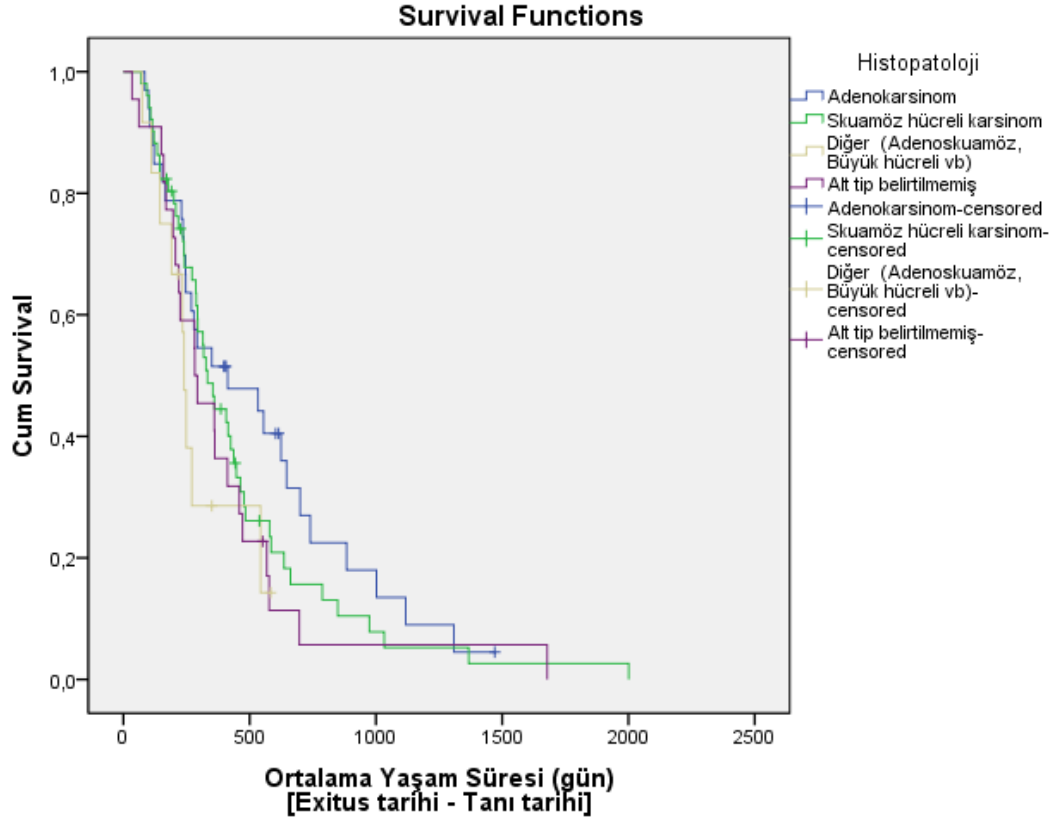
Sigara kullanma anamnezi ile patolojik alt grupların karşılaştırılmasında skuamöz hücreli karsinom lehine anlamlı fark bulundu ($p=0,026$). Sigara halen kullanan, 6 ay önce bırakmış ve hiç içmemiş gruplar karşılaştırıldığında, tanıdan önce kullanılan sigaranın progresyona kadar geçen sürede ve genel sağkalımda anlamlı etkisi olmadığı görüldü (PS; $p=0,182$) (OS; $p=0,302$) (Kruskal Wallis Test).

Hastaların ECOG performans statusuna bakıldığında kemoterapi alan ECOG 0, 1 ve 2 olan hastalar karşılaştırıldığında ise ECOG:0 olan hastaların sağkalımı 1 ve 2 olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$) (Kaplan-Meier) (Log Rank test kullanıldı). Sağkalım; ECOG 0 olanlarda 739 gün (24,6 ay), ECOG 1 olanlarda 260 gün (8,6 ay), ECOG 2 olanlarda ise OS ortalama 203 gün (6,7 ay) olarak bulundu.



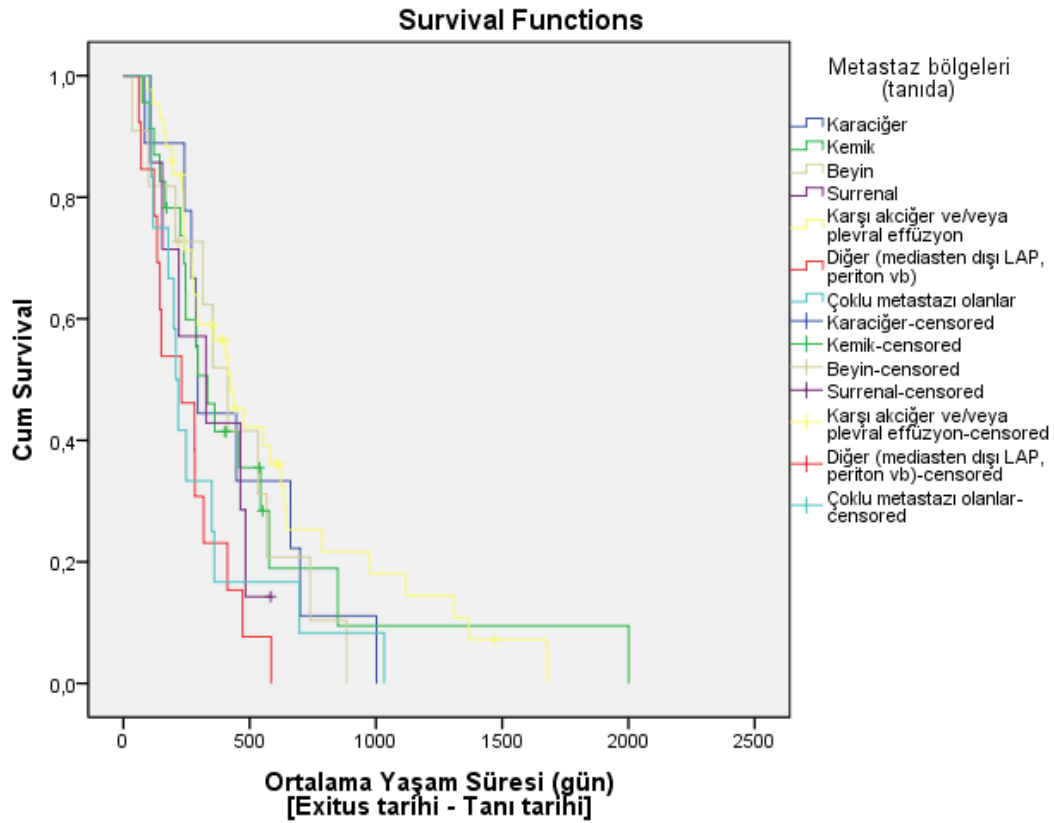
Şekil 3. Hastaların ECOG performans statusuna göre sağkalım grafiği

Hastaların histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (PS; $p=0,460$) (OS; $p=0,241$) (Kruskal Wallis Test).



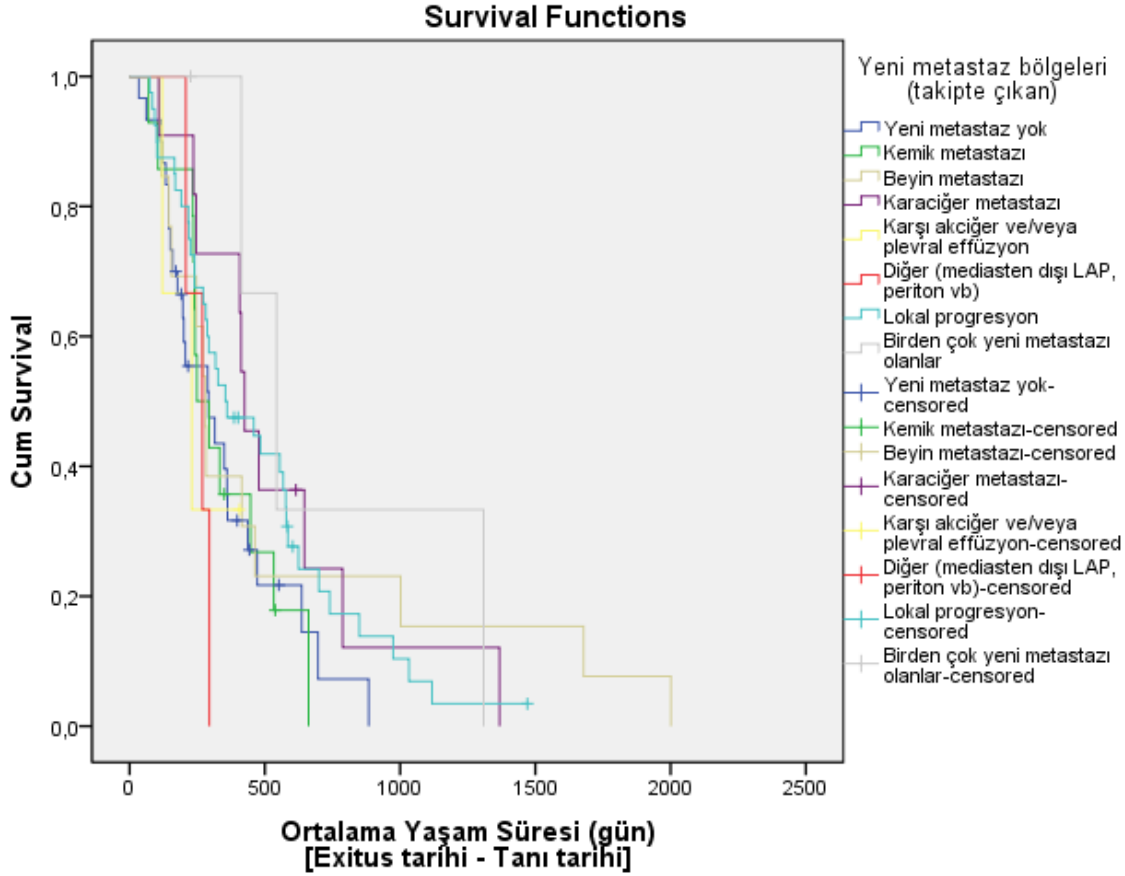
Şekil 4. Hastaların patolojik alt gruba göre ortalama sağkalım grafiği

Hastaların metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında; metastaz yerleri ve sayıları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,035$). Çoklu metastazlı olanlar, mediasten bölgesi dışında başka bölgede lenf nodu tutulumu olanlar ve periton ve sürrenal metastazlı kötü prognozluken, kemik metastazlı ve karşı akciğer ve/veya plevral efüzyonlu hastaların prognozu daha iyiydi.



Şekil 5. Hastaların metastaz bölgelerine göre ortalama sağkalım grafiği

Hastaların takipte çıkan yeni metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,317$).



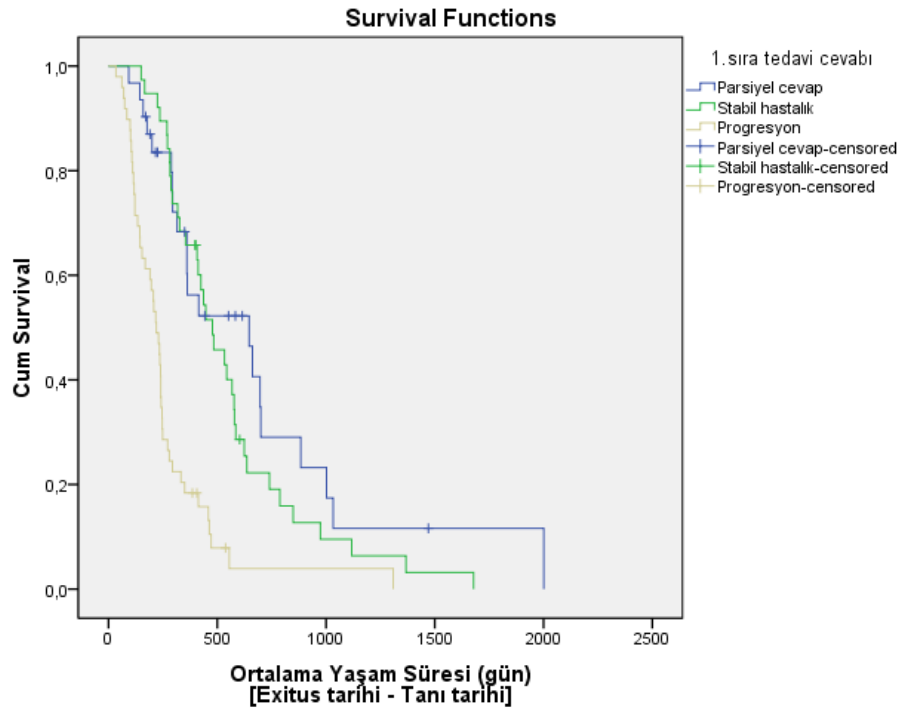
Şekil 6. Hastaların yeni gelişen metastaz bölgelerine göre ortalama sağkalım grafiği

Hastaların aldığı birinci basamak kemoterapilerin değerlendirilmesinde; platin seçeneği (karboplatin ya da sisplatin) ayırt edilmedi. Yan etki haricinde, benzer etkinleri olan bu seçenekler birlikte değerlendirmeye alındı. Genel olarak bakıldığında sisplatin alan hasta sayısı daha fazlaydı. Platin bazlı kemoterapi ile beraber kombine tedavide; 49 hasta gemsitabin, 47 hasta paklitaksel, 15 hasta dosetaksel, 7 hasta vinorelbin, 1 hasta ise pemetrexed almıştı. Yine bir hastamız ise tek ajan (paklitaksel) ile tedavi edilmişti. İstatistiksel analizler sırasında tek hasta olan gruplar yetersiz hasta olduğundan analiz dışı bırakıldı.

Tablo 11. Birinci Basamak Kemoterapi Seçenekleri ve Hasta sayıları:

Rejim	N	%
Platin+gemsitabin	49	40,8
Platin+pemetrexate	1	0,8
Platin+vinorelbin	7	5,8
Platin+paclitaxel	47	39,2
Platin+doksetaksel	15	12,5
Tek ajan (paclitaxel)	1	0,8
Total	120	100,0

Birinci basamak kemoterapiler cevap açısından bakıldığında gruplar arasında (parsiyel cevap, stabil hastalık ve progresif hastalık) anlamlı fark yoktu ($p=0,571$). Fakat birinci basamak kemoterapi cevapları ile genel sağkalım karşılaştırıldığında; kemoterapi cevabı iyi olan grubun sağkalım süresi daha uzundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

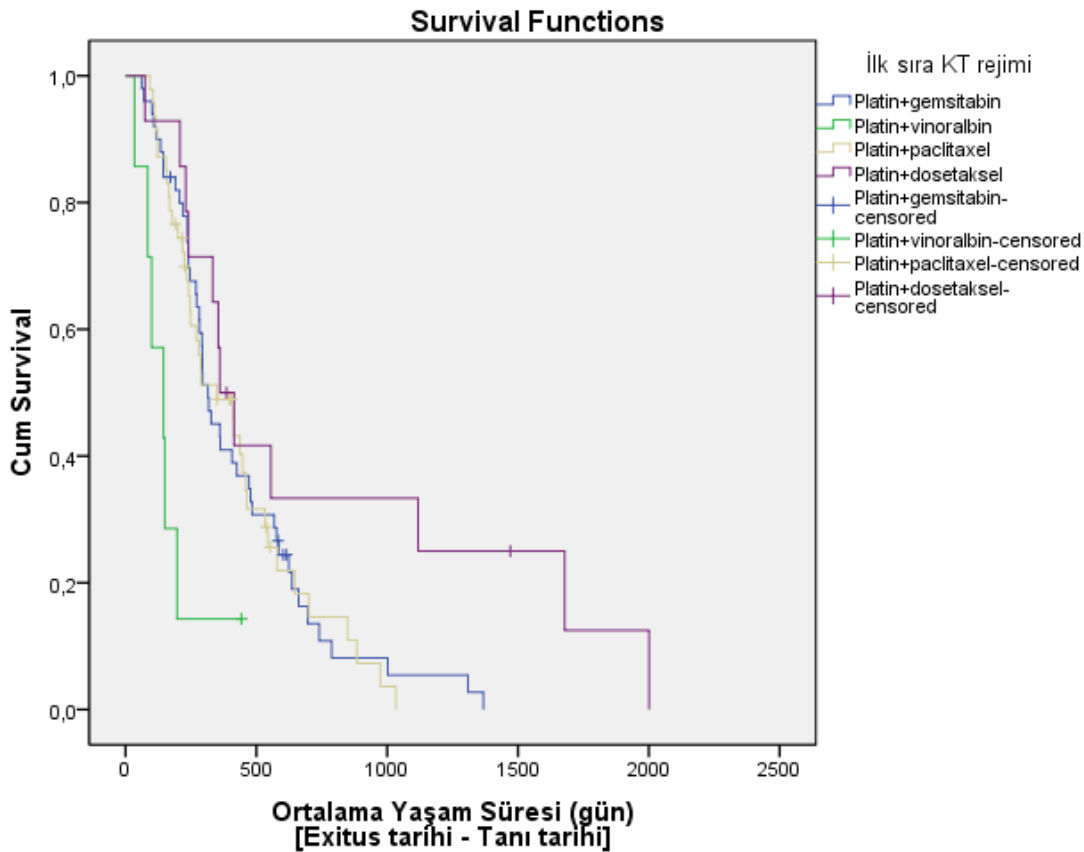


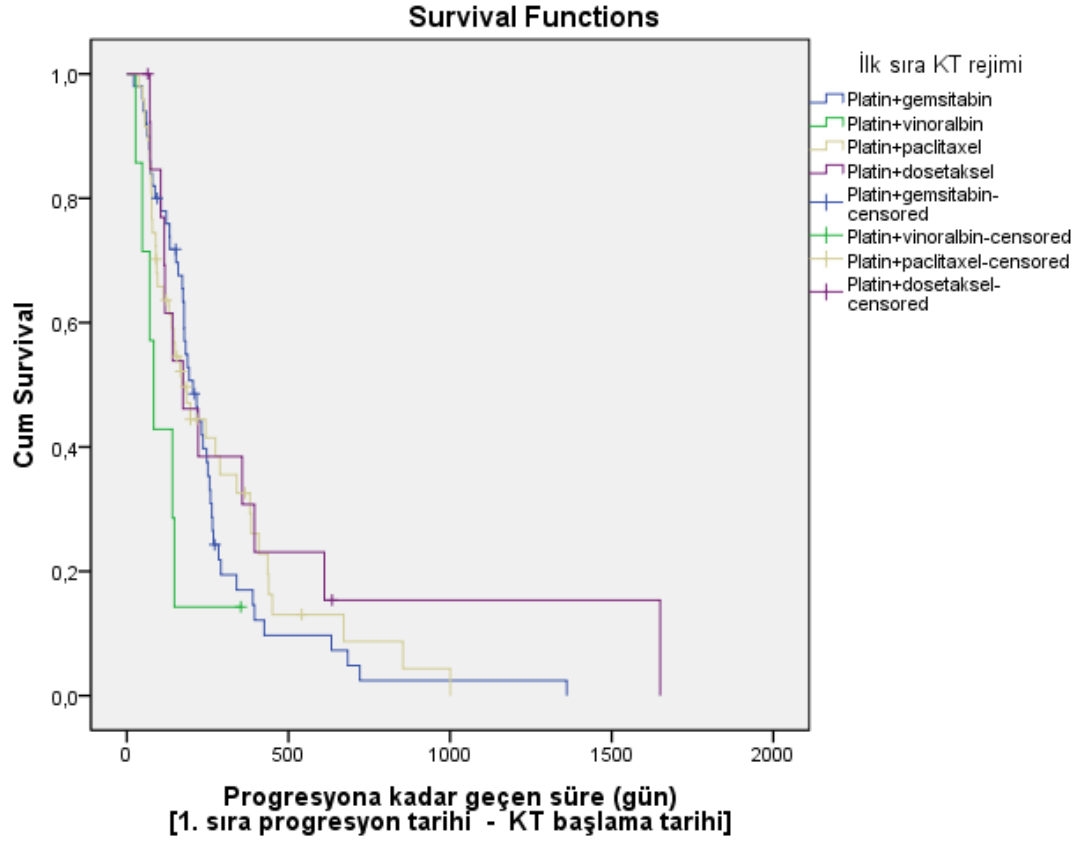
Şekil 7. Hastaların kemoterapi cevabına göre ortalama sağkalım grafiği

Yine birinci basamak kemoterapi gruplarında tedavi sonrası progresyona kadar geçen sürede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,189$). Fakat birinci basamak kemoterapi sonrası genel sağkalıma bakıldığında dosetaksel alan 15 hastalık grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$) (Kruskal Wallis Test).

Tüm hastaların progresyona kadar geçen süre ortalama 240 ± 22 gün (8 ay) ortalama yaşam süresi ise 408 ± 30 gün (13,5 ay) idi. 5 yıldan uzun yaşam sadece 1 hastada ($\%0,83$) mevcuttu.

Şekil 8. Hastaların kemoterapi seçeneklerine göre ortalama sağkalım grafiği





Şekil 9. Hastaların kemoterapi seçeneklerine göre progresyona kadar geçen süre grafiği

Tablo 12. Akciğer Kanseri Hastalarının Klinik ve Patolojik Özelliklerle Korelasyon Sonuçları:

Değişik Parametrelere Göre Sağkalımın İstatistiksel Dökümü	Sağkalım p Değeri
Yaş	0,626
Cinsiyet	0,557
Sigara	0,302
Performans Durumu	<0,001*
Histopatolojik Alt Grup	0,241
Kemoterapi Cevabı	<0,001*
Metastaz Yeri	0,035*
Progresyon Yeri	0,317
Kemoterapi Seçeneği	0,019*

Log Rank Test kullanıldı *p<0,05 anlamlı

Kemoterapi rejimlerinin toksisite değerlendirilmesinde hematolojik toksisiteler; (anemi, nötropeni, trombositopeni) olarak; toksisite yok, grade 1-2 ve grade 3-4 olarak ayrı ayrı gruplandı. Ayrıca nörotoksisite ve nefrotoksisitesi de aynı şekilde gruplanıp, diğer toksisiteler ayrı bir başlıkta toplandı. Diğer toksisite başlığı altında en çok karşılaşılan yan etki grade 1-2 bulantı kusma idi. Mukozit ve ishal daha azdı. 6 hastada toksisite nedeniyle doz azaltımı ve doz ertelenmesi mevcuttu.

Kemoterapi rejimleri anemi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,975).

Kemoterapi rejimleri arasında, nötropeni oluşturma açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,517).

Kemoterapi rejimleri trombositopeni açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,398).

Kemoterapi rejimleri nöropati açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark vardı. Paklitaksel alan grupta daha fazla nöropati mevcuttu (**p=0,002**).

Kemoterapi seçenekleri nefropati açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,076).

Kemoterapi seçenekleri diğer toksisiteler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,657).

2 hastada (%1,6) grade 3-4 anemi, 1 hastada (%1,2) grade 3-4 nötropeni, 2 hastada (%1,6) grade 3-4 trombostopeni, 1 hastada da (%1,2) grade 3-4 nefropati oluşmuştu.

8.TARTIŞMA

Çalışmamıza retrospektif olarak AÜTF Medikal Onkoloji klinik ve polikliniğinde 01 Ocak 2000-31 Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardan, tanı anında metastatik evrede (Evre 4) 120 olgu alınmıştır. Alınan olguların birinci sıra kemoterapileri protokolleri, tedaviye cevapları, ortalama yaşam süreleri, progresyona kadar geçen süreleri, toksisiteleri, hastaların klinik ve tümörün histopatolojik özellikleri, metastaz yerleri, sağkalımı etkileyen faktörleri gibi parametreler retrospektif olarak incelenmiş ve sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik verileri olan; tanı anında yaş, cinsiyet, sigara hikayesi, ECOG performans statusu kaydedilmiştir. Birinci basamak kemoterapi sonrası en iyi cevap; tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak tanımlandı.

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaştan sonra pik yaptığı görülür. 2004-2008 yılları arasında ABD'deki olgular değerlendirildiğinde, ortalama tanı yaşı 71 bulunmuştur. 20 yaşın altında hiç olgu saptanmamıştır.⁹⁶ Bizim çalışmamızda ise 19 yaşında bir erkek hasta tespit edilmiştir. Akciğer kanseri genel olarak 6. ve 7. dekatta görülürken 50 yaş altında çok az görülmektedir. 50 yaş altında genellikle ailesel öykü mevcuttur ve adenokanser en sık izlenen tiptir. Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası erkek olup kadınlarda daha az sıklıkta görülmektedir.⁶

KHDAK'lı hastalarda yaş ve cinsiyetin prognoza etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve değişik sonuçlar ortaya konmuştur. Oldukça geniş bir hasta serisini (n= 2531) inceleyen bir çalışmada, kadın cinsiyet ve yaşın 70'in altında olması iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.⁹⁷ Evre I KHDAK'lı olan olguların alındığı bir çalışmada, kadın cinsiyette prognoz daha iyi olduğu görülmüştür.⁶⁷ İleri evre KHDAK'lı olguların incelendiği bir diğer çalışmada, yaşın yaşam süresini etkileyen bir faktör olmadığı, cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte prognozda önemli olduğu belirtilmiştir.⁶⁸ Konuyla ilgili ülkemizde yayınlanan çalışmalara göz attığımızda: Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında primer akciğer kanserli 3211 hastanın 221'i kadındı. Erkek/kadın oranı 13,5/1 idi.¹⁰⁰ Ernam ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları değerlendirmede 571 akciğer kanserli hastada bu oran 15,3/1, yine Ankara'da Yurdakul ve

arkadaşlarının 2216 akciğer kanser hastasıyla yaptıkları çalışmada ise oran 8,9/1¹⁰² ve Kanmaz ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmada 13/1 olarak bulunmuştur.¹⁰¹ Ernam ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %13,4'ü 45 yaş ve altında, %60,1'i 46-65 yaş grubunda, %26,4'ü 66 ve daha üzeri yaş grubunda yer aldıkları saptanmıştır. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması 57,3 ± 10,9 yıl olup, en sık 50-70 yaşlarında görüldüğü tespit edilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmada 1998 yılında tanı konan 1287 akciğer kanserli hastanın yaş ortalaması 57,9 ± 10,2 yıldır. Bunların %49,5'i 40-60, %43,5'i 61 ve üzeri yaş grubunu meydana getirmektedir.¹⁰⁰ Yine ülkemizde Göksel ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada yaş ortalaması 60,7 yıl olarak tespit edilmiştir.¹⁰⁵

Yine ülkemizde Göksel ve arkadaşlarının 7303 olgu üzerinde yapmış oldukları bir başka çalışmada olguların %90,5'ini erkekler, %9,5'ini kadınların oluşturduğu rapor etmişlerdir.¹⁰⁵

Genç ve yaşlı olguların tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşın tedavi yanıtında etkili bir faktör olmadığı, ancak performansı iyi, hastalığın erken evrede ve kilo kaybı %5'in altında olan hastalarda tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.¹⁰⁶

İleri evre KHDAK hastalarda kadın cinsiyetin, erkek cinsiyetle karşılaştırıldığında uzun sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu yapılan bir çalışmada görülmüştür.¹⁰⁷ Literatürde kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre prognozunun daha iyi olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur.¹⁰⁸ Kawaguchi T ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, ileri evre akciğer kanserinde kadın cinsiyetin prognozunun erkek cinsiyet ile kıyaslandığında daha iyi olduğu bulunmuştur.¹⁰⁹

Çalışmamızda 120 hastanın 101'i (%84,2) erkek, 19'u(%15,8) kadındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 58,32 (19-82) yıl olarak bulunmuş olup, ülkemiz verileriyle benzerdir. Kadınların yaş ortalaması 60,0 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 57,9 yıl bulunmuştur. Hastaların 33'ü (%28) 65 yaş ve üzeri, 42'si (%35,6) 55-64 yaş, 43'ü (%36,4) 55 yaş ve altındaydı. Genel sağkalım analizlerinde yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,626).

Bizim çalışmamızda, hastaların cinsiyeti ile histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında kadın, erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,441). Sağkalım analizlerinde erkek, kadın arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,557).

Akciğer kanseri hastalarının %90'dan fazlasında sigara anamnezi mevcuttur.⁶ Sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlere göre 20 kat daha fazladır. Hastalık erkeklerde daha sık görülür, ancak kadınlarda akciğer kanser oranı giderek artmaktadır. Bu artış kadınlardaki sigara alışkanlığı oranlarındaki artışa bağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalardan 39'ı hiç sigara içmemiş, 26'sı tanıdan en az 6 ay önce bırakmış, 55'i tanı anında sigara içmeye devam etmekteydi. Sigara içenlerde ortalama 45 (minimum 5 maksimum 120) paket-yıl sigara anamnezi mevcuttu ve toplam hastaların % 67,5'ini oluşturmuşlardı. Kadın hastalarda ise 19 hastanın sadece 2'si (%10,5) sigara anamnezi mevcuttu. Kadın hastaların 8'i (%42) adenokarsinom, 6'sı skuamöz hücreli karsinomdu (%31). Kadınlardaki sigara kullanım oranı azlığına rağmen skuamöz hücreli karsinom sayısının fazlalığı, bölgemizde çok kullanılan ve sigara gibi etkileri olan tandır kullanım yaygınlığına bağlı olabilir.¹³⁹ Tandır bölgemizde genellikle ev kadınlarının ekmek pişirmekte kullandığı içinde ateş yakılan bir nevi açık fırın olup, çalışırken kadınların tandır dumanına maruz kalması akciğerde sigaraya benzer sonuçlar doğurabilmektedir. Tüm hastaların sigara kullanma anamnezi ile patolojik alt grupların karşılaştırılmasında skuamöz hücreli karsinom lehine anlamlı fark bulundu (**p=0,026**). Sigara hikayesi olanlarda skuamöz hücreli karsinom daha fazlaydı. Yine çalışmamızda halen sigara kullanan, 6 ay önce bırakmış ve hiç içmemiş gruplar karşılaştırıldığında, tanıdan sonra, daha önceki sigara durumunun progresyona kadar geçen sürede ve genel sağkalımda anlamlı etkisi olmadığı görüldü (PS; p=0,182) (OS; p=0,302). Fakat tanıdan sonra kemoterapi alan hastaların sigara kullanmaya devam etmesinin prognozu olumsuz etkilediğine dair yayınlar vardır.¹⁴¹

ECOG 0-2 veya Karnofsky performans durumu %70'in üzerinde olan hastalarda prognoz daha iyidir.⁷⁰ Performans durumu iyi olan KHDAK'li olguların kemoterapi ile daha uzun yaşadıkları ve kemoterapinin performans durumu iyi olan olgularda yaşam kalitesini artırdığı da bildirilmiştir.^{71,72} Bizim hastalarımızın ECOG performans statusuna bakılıp, kemoterapi alan ECOG 0, 1 ve 2 olan hastalar karşılaştırıldığında ise ECOG:0 olan hastaların sağkalımı 1 ve 2 olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (**p<0,001**). Çalışmamızda performansın önemli bir prognostik faktör olduğunu, performansı iyi olan hastaların sağkalımının uzun olduğunu saptadık.

Rezeke edilebilir KHDAK varlığında histolojik alt tiplerin prognostik önemi konusunda netlik yoktur. Bazı serilerde skuamöz hücreli tipin, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinoma

göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda hücre tipinin prognostik değerinin olmadığı gösterilmiştir.¹¹⁰ KHDAK olguların alt grupları karşılaştırıldığında, bronkoalveolar karsinomun en uzun sağkalım süresine sahip olduğu bunu sırası ile skuamöz hücreli, büyük hücreli, adenokarsinomun izlediği görülmüştür.⁷⁵ Bronkoalveoler karsinomda nodüler form diffüz forma göre, müsin salgılamayanlar ise müsin salgılayanlara göre daha iyi prognoz gösterirler.⁷⁶ Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinoma göre erken metastaz yapmasına rağmen, her ikisi de metastaz sonrası evrede benzer prognoza sahiptir.

Dünya genelinde KHDAK histopatolojik alt tiplerinin görülme sıklıklığı farklılık göstermektedir. Amerika da bu konuda yapılan çalışmalarda adenokanser en sık görülen histopatolojik tip iken,¹¹¹ Avrupa ve gelişmekte olan bir çok ülkede ise en sık skuamöz hücreli kanser görülmektedir.¹¹² Cinsiyet açısından bakıldığında da kadınlarda en sık adenokanser görüldüğü rapor edilmektedir.¹¹³ Bizim çalışmamızda da en sık görülen %42,5 ile skuamöz hücreli karsinomdu ve kadınlarda en sık görülen kanser tipi literatürle uyumlu olarak %42 ile adenokarsinomdu. Göksel ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları çalışmada skuamöz hücreli kanser oranı %29,2 ile en sık görülen histopatolojik alt tip olmaya devam ettiği görüldü.⁶ Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise yine benzer şekilde en sık skuamöz hücreli karsinomun görüldüğü rapor edilmiştir.¹¹⁴

Hastaların % 42,5'inde skuamöz hücreli karsinom (en sık), % 28,3 adenokarsinom, % 4,2 adenoskuamöz karsinom, %3,3 büyük hücreli karsinom, 3 hasta (%2,5)diğer histolojik tiplerdeydi. 23 hastada (%19,2) ise alt tip belirtilmemişti. %42,5'lik skuamöz hücreli karsinom oranı ülkemiz verilerine göre yüksekti. Bu farklılık histopatolojik alt tip ayrımı yapılmamış hasta grubunun fazla olmasından ya da coğrafik ve sosyo-ekonomik nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Hastaların histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ve literatürle uyumlu idi (PS; p=0,460) (OS; p=0,241).

İleri evre KHDAK hastalarda, deri ve karaciğer metastazı, dörtten fazla metastaz varlığı negatif prognostik faktörler olarak görülürken, bir başka çalışmada ise beyin, kemik ve karaciğer metastazlarının yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.¹⁴⁰ Soliter beyin metastazlarında ve böbreküstü bezi metastazlarında lokal kontrol terapisi amacıyla uygulanan cerrahinin ve beyin

metastazlarında ilave olarak uygulanan radyoterapi ile KHDAK olgularda uzun süreli yaşam sağlanabilir.^{86,87} Ayrıca metastaz sayısı arttıkça prognoz kötüleşir.⁶⁹ Farklı başka bir çalışmada özellikle kemik metastazı varlığının kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.¹¹⁵

Çalışmamıza dahil olan hastalarda 108'inde tek bölgede metastaz, 6 hastada 2 bölgede metastaz, 5 hastada 3 bölgede metastaz, 1 hastada çoklu metastaz saptanmıştır. En sık karşı akciğer ve/veya plevra ile kemik metastazı saptanmıştır. Patolojik alt gruplar ile metastaz yerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Hastaların metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında, metastaz yerleri ve sayıları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,035$). Çoklu metastazı olanlar, mediasten dışı LAP ve/veya periton ve sürrenal metastazı kötü prognozlu iken, kemik metastazı olanlar ve karşı akciğer ve/veya plevral efüzyonlu hastaların prognozu daha iyiydi. Çoklu metastazın sağkalımının kötü olması literatürle uyumlu idi. Sürrenal ve mediasten dışı LAP ve/veya periton metastazı olan grupta hasta sayısının az olması sonuçların değerlendirilmesinde yetersizlik oluşturmuş olabilir.

Hastaların takibinde ise 14 (%11,7) hastada kemik metastazı, 13(%10,8) hastada beyin metastazı, 11 (%9,2) hastada karaciğer metastazı, 4 (%3,3) hastada karşı akciğer ve/vaya plevral efüzyon, 3 (%2,5) hastada mediasten dışı LAP, asid vb. 4 (%3,3) hastada ise çoklu metastaz ortaya çıktı. 41 (%34,2) hasta lokal progrese olmuştu, 30 (%25) hastada ise yeni metastaz ve progresyon yoktu. Hastaların patolojik alt grupları ile takipte gelişen yeni metastaz yerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,134$).

Hastaların takipte çıkan yeni metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,317$).

Evre IV hastalığın tedavisinin temelini platin bazlı kemoterapiler oluşturmaktadır. Platin bazlı kemoterapi uygulamaları ile hem yaşam süresinde uzama hem de kanserle ilişkili semptomlarda azalma sağlanır. Sisplatin bazlı kemoterapiler karboplatin bazlı rejimlerden daha iyi ancak bunun sağkalıma etkisinin ihmal edilebilir olduğu kabul edilmektedir.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Fakat karboplatin daha iyi tolere edilmekte ve daha az toksiktir. Böbrek yetmezliği bulunan veya eşzamanlı başka ciddi hastalığı olan hastalarda karboplatin tercih edilmelidir. 2012 yılında 663 hastada yapılan bir çalışmada KHAK'li hastaların birinci basamakta aldığı sisplatinli ve

karboplatin bazlı tedaviler karşılaştırılmış ve sisplatin ile karboplatinin etkinliğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı fakat toksisitelerinde farklılıklar olduğu görülmüştür. Hematolojik toksisiteler karboplatinde fazla bulunurken, hematolojik olmayan toksisiteler sisplatin tedavisinde fazla bulunmuştur.¹¹⁹

Metastatik KHDAK birinci basamak tedavide hangi kombinasyonun tercih edilmesi gerektiği tartışmalıdır. Platin, taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), vinorelbin, etoposid, gemsitabin, ve pemetrexed gibi kemoterapiklerle kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar %30-40 oranında değişen bir yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir. Bu kombinasyonlar karboplatin-paklitaksel, sisplatin-dosetaksel, sisplatin-gemsitabin, sisplatin-vinorelbin, sisplatin-pemetrexed, sisplatin-etoposid şeklinde olabilir. Bir çok faz III çalışmada platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir.⁵⁸ Sisplatin bazlı rejimlerde yanıt oranı %30-40, progresyona kadar geçen süre 5-7 ay, ortalama sağkalım 8-9 ay bulunmuştur. 2013 yılında ülkemizde Yıldırım ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada metastatik KHDAK'li hastalarda taksan-sisplatin kombinasyonları ile gemsitabin-sisplatin kombinasyonu karşılaştırılmış ve her iki tedavi değerlendirildiğinde medyan yaşam süresi 10,6 ay olarak tespit edilmiştir. Yaşam süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemişti.¹²⁰

Çok sayıda randomize çalışma ile karşılaştırmalar yapılmış olsa da, kullanılan kombinasyonlardan hiç birinin diğerinden belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu karşılaştırmalardan en önemlisi Schiller ve ark.'nın yürüttüğü ECOG araştırmasıdır.⁵⁸ Bu çalışmada 4 farklı kemoterapi rejimi, sisplatin-paklitaksel kombinasyonundan üstün olup olmadıklarını anlamak için karşılaştırılmıştır. İleri evre KHDAK olan 1155 hasta sisplatin-paklitaksel veya deneysel 3 araştırma kolundan birine (sisplatin-gemsitabin, sisplatin-dosetaksel veya karboplatin-paklitaksel) randomize edilmişlerdir. Dört araştırma kolundaki tüm hastaların kombine değerlendirilmesinde genel yanıt oranının %19, ortalama sağkalım 7,9 ay, 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırası ile %33 ve %11 olduğu görülmüştür. Dört tedavi kolu karşılaştırıldığında bu değerler arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Sonuç olarak platin içeren bu 4 tedavi kombinasyonundan hiçbirinin özel bir avantajı olmadığı, hepsininde standart tedaviler olduğu sonucuna varılmıştır.

Paklitaksel-karboplatin, gemitabin-sisplatin ve vinorelbin-sisplatinin karşılaştırıldığı bir çalışmada medyan sağkalım sırasıyla 9,9, 9,8 ve 9.5 ay olarak bulunmuş ve aralarında tedavi cevabı, sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Vinorelbin-sisplatin kombinasyonunda yan etkiler daha fazla görülmüştür.¹²⁴

Japon hastalarda yapılan bir başka faz III çalışmada, sisplatin-irinotekan ile paklitaksel-karboplatin, gemitabin-sisplatin, vinorelbin-sisplatin kombinasyonları karşılaştırılmış ve tedavi cevabı ve medyan sağkalım benzer bulunmuştur.¹²⁵

EORTC 08975 çalışmasında gemitabin-sisplatin, paklitaksel-sisplatin ve gemitabin-paklitaksel rejimleri karşılaştırılmış ve aralarında medyan sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Fakat, gemitabin-paklitaksel kombinasyonunun tedavi maliyeti fazla bulunmuştur.¹²⁶ Benzer şekilde gemitabin-karboplatin veya paklitaksel ile paklitaksel-karboplatin kombinasyonunun karşılaştırıldığı başka çalışmalarda da medyan sağkalım benzer bulunmuştur.¹²⁷⁻¹³⁰

İleri evre KHDAK'li hastalarda, Scagliotti ve ark.'nın yaptığı gemitabin-sisplatin ile pemetrexed-sisplatin rejimlerinin karşılaştırıldığı faz III bir çalışmada yaşam süreleri benzer olarak bulunmuştur. Fakat pemetrexed-sisplatin rejimi nonskuamöz histolojik alt grupta daha yararlı bulunurken, gemitabin-sisplatin rejimi skuamöz hücreli histolojik alt grupta daha yararlı bulunmuştur. Pemetrexed-sisplatin grubunda grade 3-4 nötropeni, anemi, trombositopeni, febril nötropeni ve alopesi daha düşük bulunurken, grade 3-4 bulantı daha fazlaydı.¹⁴⁴

Treat ve ark. 2010 yılında 1135 ileri evre KHDAK'li hastalarda yaptıkları faz III çok merkezli bir çalışmada gemitabin-karboplatin ve gemitabin-paklitaksel rejimi ile standart paklitaksel-karboplatin rejimleri karşılaştırılmış, medyan sağkalımda ve cevap oranlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sırasıyla medyan sağkalım gemitabin-sisplatinde 7,9 ay, gemitabin-paklitakselde 8,5 ay ve paklitaksel-karboplatinde ise 8,7 ay olarak bulunmuştu. Cevap oranları ise; gemitabin-sisplatinde %25,3, gemitabin-paklitakselde %32,1 ve paklitaksel-karboplatinde ise %29,8 olarak bulunmuştur. Gemitabin-sisplatin kolunda grade 3-4 hematolojik toksisiteler daha fazla görülürken, nörotoksisite ve alopesi daha az görülmüştür.¹²⁷

Evre IV KHDAK kemoterapi seçeneklerinin 2011 ASCO klinik uygulama klavuzu güncellemesinde; ilk sıra sitotoksik kemoterapi alanlarda hastalık progresyonunda ya da tedaviye cevapsız stabil hastalıkta 4 siklüs sonrası kemoterapi kesilmesi gerektiği belirtilmiştir. Sitoksik ikili ilaç kombinasyonları 6 siklüsden fazla önerilmemektedir. Bundan dolayı 4 siklüs sonrası tedaviye cevabı olan yada stabil hastalığı olanlarda hemen alternatif tedaviye geçilebilir. Tedavi seçiminde nonskuamöz histolojiye sahip alanlarda pemetrexed tercih edilebilir. Seçilmemiş hastalarda dosetaksel ya da erlotinibde düşünülebilir.¹³¹

İlk sıra platin bazlı rejimle başarısızlık sonrası 2. basamakta dosetakselin etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ 2000 yılında Dosetakselin en iyi destek tedavisi ile (TAX317) ve tek ajan ifosfamid veya vinorelbin ile (TAX320) karşılaştırıldığı iki faz III çalışma ile sağkalım ve hayat kalitesini artırdığının gösterilmesinden sonra tek ajan dosetaksel ileri evre KHDAK ikinci sıra tedavide standart tedavi olarak kullanılmaktadır.^{121,122} 2004 yılında yayınlanan 571 vakalık faz III randomize bir çalışmada tek ajan dosetaksel veya pemetrexed alan hastalarda hem yanıt oranı hem de ortanca sağkalım (7,9 aya karşılık 8,3 ay) istatistiksel olarak eşdeğer olduğu bildirildi.¹²³ Her iki tedavi kolunda progresyona kadar geçen süre ve progresyonsuz sağkalım arasında fark yoktu. Ancak dosataksel alanlarda nötropeni, nötropenik ateş, nötropenik enfeksiyonlar, hastanede yatış süresi ve büyüme faktör desteği ihtiyacı daha fazlaydı.

Çok sayıda randomize kontrollü faz III çalışmada, platinyum bazlı kemoterapi doublet rejimlerin uzamış sürelerde kullanılmasının sağkalım süresini artırmadığını göstermiştir. Ancak 13 çalışma ve 3027 hastayı içeren 2009'da yapılan meta-analiz, daha uzun süren kemoterapi ile progresyona kadar geçen sürede (HR:0,75, p<0,00001) ve genel sağkalımda (HR:0,92, p<0,03) iyileşme göstermiştir.⁹³ NCCN klavuzu idame tedavisinde gemsitabin kullanımını önermektedir. İlk seri tedavilerde kullanılan ajanlardan tamamen farklı bir ajana geçilerek yapılan idame tedavisinde iki faz III randomize çalışmaya dayanarak NCCN klavuzu pemetrexed veya erlotinib tedavisinin kullanılmasının 2A kategorisinde önermektedir.^{49, 132,133}

Bizim çalışmamızda birinci basamak KT alan hastalardan 31'inde (%25,8) parsiyel cevap, 38'inde (%31,7) stabil hastalık, 51'inde (%42,5) progresif hastalık şeklinde cevap elde edilmişti. Yanıt oranı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Seçilmiş hastaların alınması, bir kür kemoterapi

sonrası progresyon gelişen hastaların çalışma dışı bırakılması, klinik progresyon verilerin dosyalarda eksik bırakılmış olma ihtimali çalışmamızın sonuçlarının etkilemiş olabilir. Birinci basamak kemoterapilere cevap açısından bakıldığında gruplar arasında (parsiyel cevap, stabil ve progresif hastalık) anlamlı fark yoktu ($p=0,571$). Fakat birinci basamak kemoterapi cevapları ile genel sağkalım karşılaştırıldığında; kemoterapi cevabı iyi olan grubun sağkalım süresi daha uzundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Bu sonuçlar tedaviden yarar gören hastaların, yaşam kalitesi ve süresinin arttığını göstermektedir ve literatürle uyumludur.

Yine birinci basamak kemoterapi gruplarında tedavi sonrası progresyona kadar geçen sürede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,189$). Fakat birinci basamak kemoterapi sonrası genel sağkalıma bakıldığında dosetaksel alan 15 hastadan oluşan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$). Tüm hastaların sadece birinci basamak tedavi sonuçlarının değerlendirilmiş olması bunda etkili olmuş olabilir. Dosetaksel-platin tedavisi grubundaki hasta sayısının az olması, yine bu gruptaki hastaların ikinci ve üçüncü basamakta farklı tedaviler alıp daha iyi sonuçlar almış olabileceği ya da bölgemiz hastalarının dosetaksele daha duyarlı olması sağkalımda etkili olabilir. Taksanların etkinliği etnik kökenlerde bağlıdır. Örneğin CYP3A gen polimorfizmi dosetaksel farmakokinetiğini değiştirebilir. Goh ve ark. yaptıkları bir çalışmada Asya kökenli insanlarda CYP3A aktivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir.¹³⁴ Bu kişisel ve etnik farklılıklar dosetaksel tedavisinin etkinliği ve toksisitesindeki farklılıkların sebebi olabilir. Özellikle dosetaksel kombinasyonlarında bölgemiz hastalarında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde dosetakselin ikinci basamak tedavide üstünlüğü gösterilmiştir. Ayrıca ülkemiz şartlarında tedavi kombinasyonlarında maliyetlerde göz önüne alınmalıdır. Bu bakımdan paklitaksel tedavi maliyeti, gemsitabin ve dostakselden avantajlıdır.¹²⁰

İleri evre KHDAK hastalarında genel medyan sağ kalım beklentisi 8-16 ay arasındadır. Son 10 yılda küçük gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte, hastaların yaklaşık üçte biri 1yıl, yaklaşık %15'i 2 yıl, evre IIIB hastaların yaklaşık %5'i, evre IV hastaların %2'den azı 5 yıldan uzun yaşamaktadır.⁵⁷ Evre 4 KHDAK birinci basamak tedavi ile medyan sağkalım son 10 yılda 8 aydan 13 aya çıkmıştır.^{58,136}

Tüm hastaların progresyona kadar geçen süre ortalama 240 ± 22 gün (8 ay) ortalama yaşam süresi ise 408 ± 30 gün (13,5 ay) idi. 5 yıldan uzun yaşam sadece 1 hastada (%0,83) mevcuttu. Bu

sonuçlar ile elde edilen verilerde son yıllarda uygulanan başarılı tedavilerle artan progresyonsuz yaşam süresi ve ortalama yaşam süresi mevcut olup literatür bilgileriyle uyumludur.^{58,136}

Kemoterapilerin birçok yan etkileri vardır ve bunlar doz kısıtlayıcıdır. Schiller ve ark.'nın yaptığı ECOG çalışmasında kemoterapi rejimlerinin toksisite değerlendirmesinde gemitabin-sisplatin grubunda grade 3-4 trombostopeni, anemi daha fazla görülürken, dosetaksel-sisplatin grubunda febril nötropeni ve hipersensitivite reaksiyonları daha sık görülmüştür. Bulantı, kusma paklitaksel-karboplatin grubunda daha az görülürken, sisplatinli diğer rejimlerde bulantı kusma daha fazlaydı. Renal toksisiteler ise gemitabin-sisplatin kolunda daha fazlaydı. Toksisiteler genel olarak bakıldığında tüm toksik olaylar paklitaksel-karboplatin grubunda daha az bulunmuştur.⁵⁸

Vinorelbin-sisplatin ve paklitaksel-karboplatin rejimlerinin karşılaştırıldığı SWOG 9509 çalışmasında benzer yanıt oranları (%28, %25), ortalama yaşam süreleri (8,1 ve 8,6 ay) ve bir yıllık yaşam oranları (%36, %38) elde edilmiştir. Vinorelbin-sisplatin rejiminde hayatı tehdit eden grade-3-4 nötropeni ve enfeksiyonlar belirgin olarak fazla izlenmiştir. Non-hematolojik toksisitelerden bulantı ve kusma vinorelbin-sisplatin kolunda, grade 3-4 duyuşal nöropati ise paklitaksel-karboplatin kolunda daha fazla görülmüştür. Vinorelbin-sisplatin rejiminde daha fazla tedaviyi bırakma oranı izlenmiştir.¹³⁷

Minami S ve ark.'nın ileri evre KHDAK'li hastalarda yapmış oldukları paklitaksel-karboplatin ve gemitabin-karboplatin rejimlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada paklitaksel alan grupta periferik nöropati daha fazla bulunmuştur. Her iki kolda da benzer sağkalım ve cevap oranları elde edilmiştir. Gemitabinin daha iyi tolere edildiği ve uygulandığı görülmüştür.¹³⁵ Rozzi A ve ark.'nın ileri evre KHDAK'li hastalarda haftalık paklitaksel-karboplatin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği faz II bir çalışmada febril notröpeni hiç görülmezken hastaların %14'ünde grade 2 nöropati gözlemlenmiştir ve haftalık uygulamanın daha güvenli olduğu belirtilmiştir.¹⁴³

Çalışmamızda kemoterapi seçenekleri hemotolojik toksisite açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Anemi için p=0,975, nötropeni için p=0,517, trombostopeni için ise p=0,398 olarak bulunmuştur. 2 hastada (%1,6) grade 3-4 anemi, 1 hastada (%1,2) grade 3-4

nötropeni, 2 hastada (%1,6) grade 3-4 trombostopeni, 1 hastada da (%1,2) grade 3-4 nefropati oluşmuştu.

Çalışmamızda kemoterapi seçenekleri nöropati açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Paklitaksel alan grupta daha fazla nöropati mevcuttu ve bu durum literatürle uyumlu idi (**p=0,002**).¹³⁵

Kemoterapi seçenekleri nefropati açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,076). Çalışmamızda sisplatin ile karboplatin alanların ayırt edilmemesi bunda etkili olmuş olabilir.

Kemoterapi seçenekleri diğer toksisiteler (bulantı, kusma, mukozit, gastroenterit vb.) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,657).

Evre 4 KHDAK hastaların birinci basamak tedavi seçimlerinde kemoterapi seçeneklerinin benzer etkinliği vardır. Tedavi seçiminde histopatolojik alt tip, tümör dokusundaki EGFR mutasyonu ve ALK geni gibi moleküler belirteçler değerlendirilip, moleküler belirteçler negatifse sitotoksik kemoterapi kombinasyonları birinci basamakta kullanılır. Hastanın performans statusu, seçilecek tedavi kombinasyonlarının olası yan etkileri ve tedavi maliyetleri öncelikli olarak değerlendirilmelidir.¹⁴²

Ülkemizin özellikle Asya ile Avrupa arasında yer alması nedeniyle ülkemizden yapılacak küçük hücreli dışı akciğer kanserleri üzerine daha geniş seri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar hem tedavi planı hem de prognostik faktörler bakımından, ayrıca tedavi yanıtları ve sağkalım bakımından bireye özgü tedavilerin şekillenmesinde önemli bilgiler verebilecektir.

9.SONUÇLAR

Çalışmamızda 120 hastanın 101'i (%84,2) erkek, 19'u(%15,8) kadındı. Tüm hastaların ortanca yaşı 58,32 (19-82) yıl olarak bulunmuş olup, ülkemiz verileriyle benzerdir. Kadınların yaş ortalaması 60,0 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 57,9 yıl bulunmuştur. Hastaların cinsiyeti ile histopatolojik alt grupları ve cinsiyeti ile sağkalımları karşılaştırıldığında kadın-erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sigara içenlerde ortalama 45 (minimum 5 maksimum 120) paket-yıl sigara anamnezi mevcuttu ve toplam hastaların % 67,5'ini oluşturmuşlardı. Kadın hastalarda ise 19 hastanın sadece 2'si (%10,5) sigara anamnezi mevcuttu. Hastalardan 34'ünde (% 28,3) adenokarsinom, 51'inde (% 42,5) skuamöz hücreli karsinom, 5'inde (% 4,2) adenoskuamöz karsinom, 4'ünde (%3,3) büyük hücreli karsinom, 3 hasta (%2,5) diğer histolojik tip tespit edildi. 23 hastada (%19,2) ise alt tip belirtilmemişti. Kadın hastaların 8'i (%42) adenokarsinom, 6'sı (%31) skuamöz hücreli karsinomdu ve skuamöz hücreli karsinom literatüre göre fazla idi.

Hastaların ECOG performans statusuna bakıldığında kemoterapi alan ECOG 0, 1 ve 2 olan hastalar karşılaştırıldığında ise ECOG:0 olan hastaların sağkalımı 1 ve 2 olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (**p<0,001**). Çalışmamızda performansın önemli bir prognostik faktör olduğunu, performansı iyi olan hastaların sağkalımının uzun olduğunu saptadık.

Hastaların histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Hastaların metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında, metastaz yerleri ve sayıları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (**p=0,035**). Çoklu metastazı olanlar, mediasten dışı LAP ve/veya periton ve sürrenal metastazı kötü prognozlu iken, kemik metastazı olanlar ve karşı akciğer ve/veya plevral efüzyonlu hastaların prognozu daha iyiydi. Hastaların patolojik alt grupları ile takipte gelişen yeni metastaz yerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların takipte çıkan yeni metastaz yerleri ile ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda birinci basamak KT alan hastalardan 31'inde (%25,8) parsiyel cevap, 38'inde (%31,7) stabil hastalık, 51'inde (%42,5) progresif hastalık şeklinde cevap elde edilmişti. Yanıt oranı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Birinci basamak kemoterapi cevapları ile genel

sağkalım karşılaştırıldığında; kemoterapi cevabı iyi olan grubun sağkalım süresi daha uzundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Yine birinci basamak kemoterapi gruplarında tedavi sonrası progresyona kadar geçen sürede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat birinci basamak kemoterapi sonrası genel sağkalıma bakıldığında dosetaksel alan 15 hastadan oluşan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$).

Tüm hastaların progresyona kadar geçen süre ortalama 240 ± 22 gün (8 ay) ortalama yaşam süresi ise 408 ± 30 gün (13,5 ay) idi. 5 yıldan uzun yaşam sadece 1 hastada (%0,83) mevcuttu.

Evre 4 KHDAK hastaların birinci basamak tedavi seçimlerinde kemoterapi seçeneklerinin benzer etkinliği vardır. Dosetaksel kombinasyonu bölgemizde daha avantajlı olabilir. ECOG performans durumu, metastaz yerleri ve sayısı prognozda etkili olabilir. Hastanın performans statusu, histopatolojik alt tipi, seçilecek tedavi kombinasyonlarının olası yan etkileri bireye özgü tedavinin belirlenmesinde öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

10.KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49(1):33-64.
3. World Health Organization. (2004) The Health Report.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123(1 Suppl):21-49.
5. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul E ve ark. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Bilimse Tıp Yayınevi; 1999:s.17-22
6. Göksel T, Yıldız P,Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M,Yurdakul AS. Akciğer Kanseri. İçinde; Türk Toraks Derneği. Türkiye’de temel akciğer sağlığı sorunları ve çözüm önerileri.Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2010:s.55-70
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, et al. International Association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6(2): 244-85.
8. Türk Toraks Derneği, Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi,2006;7.
9. WHO;Cause specific mortality 2008.<http://apps.who.int/ghodata/?vid=10012>
10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
11. David S. Schrupp, Giuseppe Giaccone, Christopher R. Kelsey, and Lawrence B.Marks. Non small cell lung cancer. In: Hellmann S, Rosenberg SA, DeVita VT, (eds.) : Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Devita . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1:p.896-939.
12. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2007;132(suppl 3):29-55
13. Doll R,Peto R, Boreham J, et al.Mortality i relation to smoking 50 years’ observations on male British doctors.BJM 2004; 328:1519

14. Diriscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431
15. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(3):392-8
16. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110(11):2576-86.
17. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 773-9.
18. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Air-ways obstruction and the risk of lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518
19. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1):5-8.
20. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk factor lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(22): 1812-23.
21. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107: 1001-1011
22. Steward BW, Kleihues P. World Cancer Report, WHO International Agency for Research on Cancer, IARC Pres, Lyon, 2003
23. Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C. Akciğer Kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: 139-145.
24. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-1759.
25. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*.2003; 123(1 Suppl):97S-140

26. Ökten F, Özcan A, Önal M, Şimşek C. İkiyüzsekiz akciğer kanseri olgusunda metastazların değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2005;16:60-65
27. Agazzi S, Pampallona S, Pica A, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146:153-7. Epub 2004 Jan 22
28. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Nonsmall cell lung cancer. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (eds) *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2001, p.925-983
29. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, et al. International Association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244-85
31. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007;132:149S-160S
32. Risse EK, Van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987;31:159-65.
33. Rivera MP, Mehta AC; Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131S-148S.
34. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 982-9.
35. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-14.
36. Dacic S. Molecular diagnostic of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:623-829
37. Graziano SL, Gamble GP, Newman NB, Abbott LZ, et al. Prognostic significance of K-ras codon 12 mutations in patients with resected stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 668-75.

38. Yaylim I, Isbir T, Oztürk O, Turna A, et al. Is there any correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-MYC gene and metastasis of human nonsmall cell lung cancer? *Cancer Genet Cytogenet* 2002 ;134(2):118-22
39. Hiyama K, Ishioka S, Shirotani Y, Inai K, et al. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb. *Oncogene* 1995; 10(5): 937-44.
40. Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, McDermott MP, et al. P53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(13): 961-70.
41. Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG, Hu SX, et al. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9): 695-9.
42. Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C. Akciğer Kanseri molekuler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: 127-138.
43. Gazdar AF. DNA repair and survival in lung cancer--the two faces of Janus. *N Engl J Med* 2007; 356(8):771-3.
44. Chen WS, Lazar CS, Poenie M, Tsien RY, et al. Requirement for intrinsic protein tyrosine kinase in immediate and late actions of the EGF receptor. *Nature* 1987;328(6133):820-3.
45. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(36):13306-11.
46. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2553-62.
47. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6): 1782-8.
48. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD002935

49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2012(www.nccn.com)
50. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4):351-60.
51. Feng QF, Wang M, Wang LJ, Yang ZY, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 925-9.
52. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-8.
53. Rosell R, Gomez-Codina JG, Camps C, Javier Sanchez J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.
54. Yoneda S, Yamamoto M, Sakura M, Izumo T, et al. Induction chemoradiotherapy followed by surgery for stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23(3):173-7.
55. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, et al. Concurrent cisplatin/ etoposid plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group Phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92
56. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-5.
57. Schrump DS, Altorki NK, Henschke CL, Carter D, Turrisi AT, Gutierrez ME. Cancer of the Lung, Non-Small Cell Lung Cancer. In: Hellmann S, Rosenberg SA, DeVita VT, (eds.) *cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.745-843
58. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.

59. Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn PA Jr. The tissue in the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 1; 16: 4909-11.
60. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550
61. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6494-501.
62. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;(Suppl 15): Abstract 7514
63. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
64. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg* 1989; 47(3):391-3.
65. Clement D, Miron L, Marinca M. Age-related prognostic factors and treatment results for advanced non-small cell lung cancer. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111:856-63.
66. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
67. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2007;37:546-51.
68. Hespanhol VQ, Magalhaes A, Santos AR, Coelho M. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-67.
69. Çıkrıkçıoğlu S, Kıyık M, Altın S, Gürses A, Karadeniz AN, Aydın A. Prognostik faktörler ve tedavi öncesi değerlendirme. İçinde: Akkoçlu A, Öztürk C, (eds.), *Akciğer kanserinde multidisipliner yaklaşım*. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: s.80-96.
70. Feld R, Abratt R, Graziano S, Jassem J, Lacquet L, Ninane V, et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17 Suppl 1:S3-10

71. Satoh H, Ishikawa H, Ohara G, et al. Long-term survivors after chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007;27:4457-60.
72. Bircan A, Berktaş MB, Bayiz H, et al. Effect of chemotherapy on quality of life for patients with lung cancer. *Turkish Resp J* 2003;4:61-6.
73. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-11.
74. Fraire AE, Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, et al. Lung cancer heterogeneity. Prognostic implications. *Cancer* 1987; 60(3):370-5.
75. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:123-34.
76. Liu YY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Prognosis and recurrent patterns in bronchioloalveolar carcinoma. *Chest* 2000; 118(4):940-7.
77. Herndon JE, 2nd, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lungcarcinoma? *Cancer* 1999; 85(2):333-40
78. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, Hibi K, Suyama M, Niimi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lungcancer. *Cancer Res* 1993; 53(1):1-4.
79. Graziano SL. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 1997; 17 Suppl 1:S37-58.
80. Dacic S. Molecular diagnostic of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:623-829
81. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzelle LB et al. Novel therapaptic taretts in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1601-1612
82. Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with target therapy. *Arch Patho Lab Med* 2012; 136:504-509
83. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al . Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in nonsmall-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17;3201-6.

84. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918-24
85. Riquet M, Manac'h D, Saab M, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Debesse B. Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9(6):300-4.
86. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62:1614-6.
87. Schuchert MJ, Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:65-79.
88. Martini N, Melamed MR. Occult carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980; 30(3):215-23.
89. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11(3): 1167-73.
90. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 958-67.
91. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2066-70.
92. Schmid K, Oehl N, Wrba F, Pirker R, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2009; 15(14): 4554-60.
93. Yu Yang Soon, Martin R. Stockler, Lisa M. Askie, and Michael J. Boyer Duration of Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *J Clin Oncol* 2009; 27:3277-3283.
94. Ali İnal ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer karsinom olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2012; 39 (4): 552-556
95. David S. Schrupp, Giuseppe Giaccone, Christopher R. Kelsey, and Lawrence B. Marks. Non small cell lung cancer. In: Hellmann S, Rosenberg SA, DeVita VT, (eds.) *cancer: Principles &*

Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Volume 1. Devita.2008: p.896-939.

96. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer : Epidemiology, etiology and prevention. Clin Chest Med 2011;32:605-44

97. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 1991;9:1618-26.

98. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, Schwartz LH, Sargent R, Ford D, Dancey S, Arbuck S, Gwyther M, Mooney L, Rubinstein L, Shankar L, Dodd R, Kaplan D, Lacombe J, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) European Journal of Cancer 45 (2 0 0 9) 2 2 8 – 2 4 7

99. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Publish Date: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) National Institutes of Health National Cancer Institute

100. Yılmaz A, Baran R, Bayramgürler B, et al. Lung cancer in non-smokers. Turkish Respir J 2000;2:14-6.

101. Ernam D, Atalay F, Atıkan Ş. A retrospective evaluation of 571 lung carcinoma patients. Turkish Respir J 2003;4:67-9.

102. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F ve ark. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. Toraks Dergisi 2002;3:59-65.

103. Kanmaz D, Bakan ND, Özkan G ve ark. Primer bronş kanserinde hemoptizi ile tümörün histolojik tipi, bronkoskopik bulguları ve evresi arasındaki ilişki. Toraks Dergisi 2003;4:260-3.

104. Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S ve ark. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi dağılımı ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998). Toraks Dergisi 2001;2:6-8

105. Göksel T, Eser S. Türkiye'nin akciğer kanseri insidansı. Türk Toraks Derneği 13. Yıllık Kongresi; İstanbul.05-09 Mayıs 2010

106. Clement D, Miron L, Marinca M. Age-related prognostic factors and treatment results for advanced non-small cell lung cancer. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2007;111:856-63

107. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:1-6.

108. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-802.
109. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 2010;5:1011-7.
110. Michael DB, Diave D, William JM. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Chest* 2002;122:1037-57.
111. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (Accessed on February 25, 2011).
112. Parkin DM, Sankaranarayanan R. Overview on small cell lung cancer in the world: Industrialized Countries, Third World, Eastern Europe. *Anticancer Research* 1994;14(1):277-82.
113. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends. *Cancer* 1996;77(12):2464-70.
114. Uzunlar AK, Kırbaç G, Arslan A. Akciğer kanserlerinde histolojik tip ve ailede kanser hikayesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2000; 28(1):123-31.
115. Katamini N. Lung cancer with bone metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006 Aug;33 (8): 1049-53.
116. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, Dabouis G, Bureau G, Libert P, et al A randomized study comparing cisplatin or carboplatin plus etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 17861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-62.
117. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13: 1539-49.
118. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in firstline treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.

119. Antonio Rossi, Massimo Di Maio ve ark. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data, *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698.
120. Mustafa Yıldırım, Mustafa Yıldız ve ark. Comparison of taxan-cisplatin combination with gemcitabine -cisplatin combination in metastatic non-small cell lung cancer. *Gülhane Tıp Derg* 2013; 55: 32-35
121. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
122. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-62.
123. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-97.
124. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285
125. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317.
126. Smit EF, van Meerbeeck JPAM, Lianes P et al. Threearm randomized study of two cisplatin-based regimen and paclitaxel plus gemcitabine in advanced nonsmall cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 31: 3909-3917.
127. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21: 540-7.

128. Gillenwater HH, Rowland KM, Comis RL, Obasaju CK, Belani CP. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010; 70: 340-346 .
129. Treat J, Edelman MJ, Belani CP, et al.; Alpha Oncology Research Network. A retrospective analysis of outcomes across histological subgroups in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung*. 2010; 188: 359-64.
130. Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H. Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel iadvanced non-smallcell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung*. 2010; 188: 359-64.
131. Christopher G. Azzoli, Sarah Temin, ve ark. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29.
132. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L ve ark. Erlotinip as maintainance treatment in advanced non small lung cancer: a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet* 2009;1432-1440
133. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C ve ark. Maintance pemetrexed plus best supportive car efor nonsmall-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase study. *Lancet* 2009;374:1432-1440
134. Goh BC, Lee SC, Wang LZ, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3683-90.
135. Minami S, Kijima T, Shiroyama T et al. Randomized Phase II trial of paclitaxel and carboplatin followed by gemcitabine switch-maintenance therapy versus gemcitabine and carboplatin followed by gemcitabine continuation-maintenance therapy in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *BMC Res Notes*. 2013 Jan 3;6:3
136. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al: Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010;21: 1804-1809.

137. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
138. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1089-96.
139. H.Günbatır, B. Sertoğullarından Akciğer Kanseri Olgularının Değerlendirilmesi;3 Yıllık Analiz *Van Tıp Dergisi*: 2012;19 (1): 13-20
140. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer*. 2008 Mar;9(2):116-21.
141. Lola Burke, Lesley-Ann Miller, Ayman Saad, Jame Abraham, Smoking Behaviors Among Cancer Survivors: An Observational Clinical Study. *JOP* January 2009 vol. 5 no. 16-9
142. Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewitson P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. *Health Technol Assess*. 2001;5(32):1-195.
143. Rozzi A, Nardoni C, Corona M, Restuccia MR, Falbo T, Lanzetta G. Weekly regimen of paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with stage IIIB-IV non small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase II study. *J Chemother*. 2010 Dec;22(6):419-23.
144. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Metastatik Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olguların Retrospektif
Analizi**

Uz.Dr.Mehmet TÜRKELİ

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 07.09.2010

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 07.09.2013

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 31.10.2013

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fuat ERDEM

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Kerim ÇAYIR

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EKİM 2013
ERZURUM