

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLU**  
**HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN UZUN**  
**SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Fazilet YURDADOĞAN**

**Trabzon 2016**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLU  
HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN UZUN  
SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Fazilet YURDADOĞAN**

**Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Fazıl AYDIN**

**Trabzon 2016**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>TABLolar LİSTESİ .....</b>	<b>V</b>
<b>GRAFİKLER LİSTESİ .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyoloji.....	3
2.2.1. Sigara .....	3
2.2.2. Diğer faktörler.....	4
2.2.2.1. Yaş .....	4
2.2.2.2. Diyet .....	4
2.2.2.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler .....	5
2.2.2.4. Genetik .....	5
2.2.2.5. Aile öyküsü.....	6
2.2.2.6. Onkogenlerin aktivasyonu .....	6
2.2.2.7. Tümör Supresör Genler .....	6
2.2.2.8. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri.....	6
2.2.2.9. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları.....	7
2.2.2.10. Radyoterapi.....	7
2.3. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılması .....	7
2.4. Klinik .....	9
2.4.1. Primer Tümöre Bağlı Semptomlar .....	10
2.4.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar .....	10

2.4.3. Paraneoplastik Sendromlar .....	11
2.4.4. Uzak Metastazlara Bağlı Semptomlar .....	12
2.5. Tanı .....	13
2.5.1. Akciğer grafisi .....	13
2.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi .....	13
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	14
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) .....	14
2.5.5. Balgam Sitolojisi.....	15
2.5.6. Flexible Fiberoptik Bronkoskopi .....	15
2.5.7. Perkütan Transtorasik İğne Biyopsisi .....	15
2.5.8. Plevra sıvısı incelenmesi.....	15
2.5.9. Kapalı Plevra Biyopsisi.....	16
2.5.10. Mediastinoskopi .....	16
2.5.11. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS).....	16
2.5.12. Lenf Bezi Biyopsisi.....	16
2.5.13. Torakotomi.....	17
2.6. Evreleme .....	17
2.7. Prognostik faktörler.....	18
2.8. Tedavi.....	21
2.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları .....	21
2.8.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı .....	21
2.8.1.1.1. TXN0M0 ve Yüzeysel Tümörlerde Tedavi .....	21
2.8.1.1.2. Evre IA ve IB’de Tedavi.....	21
2.8.1.1.3. Evre IIA-IIB’de Tedavi .....	21
2.8.1.1.4. Evre IIIA’da Tedavi.....	22

2.8.1.1.5. Evre IIIB’de Tedavi.....	22
2.8.1.1.6. Evre IV’de Tedavi .....	22
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>23</b>
3.1. Olgular .....	23
3.2. İstatiksel Yöntem .....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>57</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>61</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> WHO/International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Malign Akciğer Epitelyal Tümörlerin Sınıflaması.....	8
<b>Tablo 2:</b> IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması.....	9
<b>Tablo 3:</b> Akciğer kanserinde ekstratorasik metastaz bölgeleri .....	12
<b>Tablo 4:</b> KHDAK’de TNM Evrelemesi .....	17
<b>Tablo 5:</b> KHDAK’de TNM Evrelemesi .....	18
<b>Tablo 6:</b> ECOG ve Karnofsky performans skalaları .....	20
<b>Tablo 7:</b> Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler.....	20
<b>Tablo 8:</b> KHDAK’li olguların yaş ve cinsiyet dağılımı .....	26
<b>Tablo 9:</b> PS skorunun cox regresyon analizi .....	31
<b>Tablo 10:</b> KHDAK’li olguların kan parametreleri .....	32
<b>Tablo 11:</b> LDH seviyesinin cox regresyon analizi .....	34
<b>Tablo 12:</b> KHDAK’li olguların genel özellikleri.....	41

## GRAFİKLER LSTESİ

<b>Grafik 1:</b> KOAH varlığının KHDAK olgularında sağkalıma etkisi.....	30
<b>Grafik 2:</b> Performans skorunun KHDAK olgularında sağkalıma etkisi .....	31
<b>Grafik 3:</b> Düzeltilmiş kalsiyum değeri ile prognoz ilişkisi .....	33
<b>Grafik 4:</b> LDH düzeyi prognoz ilişkisi.....	34
<b>Grafik 5:</b> Albümin düzeyi prognoz ilişkisi.....	35
<b>Grafik 6:</b> Bazofil düzeyi prognoz ilişkisi .....	37
<b>Grafik 7:</b> Karaciğer metastazı ile prognoz ilişkisi .....	38
<b>Grafik 8:</b> Kemoterapi ile prognoz ilişkisi.....	39
<b>Grafik 9:</b> Akciğere yönelik RT alan olgular ile kemik ve/veya kraniuma yönelik RT alan olguların sağkalım açısından karşılaştırılması .....	41

## 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında yer alır (1).

Erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra sıklık olarak ikinci sırada görülmektedir (2,3). Akciğer kanseri, tüm dünyada en yüksek mortalite oranına sahip kanser tipi olup yılda yaklaşık 1.2 milyon ölümden sorumludur. 2012 yılında dünya genelinde yaklaşık 1.8 milyon akciğer kanseri hastası tespit edilmiş ve yaklaşık 1.6 milyon hastanın ölümüne sebep olmuştur (4).

Sıklıkla ileri evrede tanı alan akciğer kanseri tüm kanserler içinde, dünya verilerine göre %12.5 oranında insidansa sahip ve tüm kanser ölümlerinin %17.5 'inden sorumludur. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 'nin evreleme sistemine göre belirlediği sağkalım oranları incelendiğinde Evre 1A'da %50 olan 5 yıllık sağkalım, Evre 4'te %2'ye düşmektedir (5).

Etyolojik nedenler ve epidemiyolojik veriler göstermektedir ki aslında akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Çünkü akciğer kanseri gelişiminde sigara, meslek (katran ve is içeren ortamlarda çalışan işçiler , asbeste mesleki maruziyet, amfibol fiberlerine mesleki maruziyet) hava kirliliği ve radyasyon en önemli nedenleri oluşturmaktadır (6). Ayrıca, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, cinsiyet, genetik, ve immünolojik faktörlerin de rol alabildiği belirtilmektedir (7-9).

Sigara kullanımı akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörüdür. Pasif içicilik de akciğer kanseri gelişiminde önemli bir nedendir (10). Sigara kullanım süresi arttıkça veya günlük kullanılan sigara miktarı arttıkça akciğer kanseri riski artar (11). Sigaranın bırakılması durumunda akciğer kanseri riski azalmaktadır (12,13,14).

Akciğer kanserinin %85'ini Küçük Hücreli Dışı Akciğeri (KHDAK) ve geri kalanını ise Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) oluşturmaktadır.

Üzerinde en çok çalışılan prognostik faktörler; hastanın yaşı, performans durumu, cinsiyeti, serum alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, tedavi zamanı ve tedavi şekli olmuştur (15,16).



KHDAK'inde yaşam sürelerini etkileyen en önemli faktörler; tümörün histopatolojik tipi, tümörün evresi, hastanın performans durumu, kilo kaybı, yaşı, cinsiyeti, serum LDH, ALP düzeyi, kan kalsiyum düzeyi, hemoglobin seviyesi ve genetik faktörlerdir (17).

Ülkemiz geneline bakacak olursak; KHAK ve KHDAK ile ilgili yaşam sürelerini etkileyen prognostik faktörler üzerine yapılmış geniş kapsamlı araştırma sayısı oldukça azdır.

Biz bu çalışmamızda; 2010 – 2015 tarihleri arasında kliniğimizde ve Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takip edilen metastatik akciğer kanseri tanısı almış 100 hastayı inceledik. 50 hastayı prospektif olarak en az 6 ay takip ettik ve 50 hastayı da retrospektif olarak inceledik.

Çalışmamızda metastatik akciğer kanserinin uzun sağkalımla ilişkili olabilecek kişisel, tümöral, klinik, metastatik ve tedavi özelliklerini araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanserleri dünya genelinde erkeklerde ve kadınlarda tüm organ kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ise birinci sıradadır (18). Ülkemizde tüm kanserler içinde erkeklerde 1. sıklıkta kadınlarda ise 5. sıklıkta görülmektedir (19). Akciğer kanserinin ortanca tanı konulma yaşı erkeklerde 70 kadınlarda 71'dir. Bu kansere bağlı ölümlerde yaş ortancası ise 72'dir (18). ABD'de insidansı son yıllarda azalmaktadır ancak gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanımında artış olması nedeniyle insidansı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) istatistiklerine göre akciğer kanserine bağlı yılda 1.4 milyon insan ölmektedir (20). Erkeklerde 1980'den sonra insidansı azalmakla birlikte kadınlarda sigara kullanımında artışa bağlı olarak insidansı 1970'den sonra artmıştır (21). Daha önce tüm yeni tanı konulan kanserlerin %20-25'i akciğer kanseriyken günümüzde bu oran %15'e kadar düşmüştür. Ülkemizde sağlık bakanlığının kanser kayıt verilerine göre insidansı 11.5/100.000 dir ve hastaların %85'i Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri (KHDAK) %10-15 kadarı ise Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) 'dir (22).

### 2.2. Etyoloji

#### 2.2.1. Sigara

Akciğer kanserlerinin %90'ından sigara kullanımı sorumludur. ABD'de sigara kullanımı erkeklerde %32, kadınlarda %28 oranında iken, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2012 verilerine göre Türkiye'de sigara kullanımı erkeklerde %41.4, kadınlarda ise %13.1 olarak bildirilmiştir. Sigara içmeyenlere oranla içenlerde risk 20 kat artmıştır. Bu risk artışı günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süre ve başlama yaşı ile bağlantılıdır (23). İngiltere'de 2000 yılında yapılan bir çalışmada günlük sigara sayısı 1-14 arası ise rölatif risk (RR) 7.7, 15-24 arasında ise rölatif risk 13.7, 25 ve üzerinde ise rölatif risk 24.5 olarak saptanmıştır (24).

Sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalmaktadır. Ancak bırakılma süresi 40 yılı aşarlarda bile risk hiç sigara içmemiş olanlara göre daha yüksektir. Çalışmalara göre; cinsiyet ve kullanılan tütün tipinden bağımsız olarak sigaranın bırakılması akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır, bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir (25).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda pasif sigara içiciliğinin de akciğer kanserine neden olduğu tespit edilmiştir (26). Bir çalışmada eşi sigara içen bireylerde akciğer kanseri riskinde %30 artış olduğu bildirilmiştir (27). Yapılan bir meta-analizde sigara içen biri ile yaşayanlarda, akciğer kanseri riskinin %24 arttığı saptanmıştır (28). Tütün dumanında 3000'den fazla farklı kimyasal madde olup, bunların 40'dan fazlası kanserojendir. En önemlileri; polinükleer aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, diğer organik (benzen, akrilonitril) ve inorganik (arsenik, asetaldehit) bileşikler ve polonyum 210'dur (29). Nikotin ise bağımlılık yapıcı etkisi olup kanserojen değildir (30). Tütün dumanında bulunan benzopirenin tümör baskılayıcı gen olan p53 geni üzerinde tahrip oluşturarak akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (31).

### **2.2.2. Diğer faktörler**

Bu faktörler akciğer kanserlerinin yaklaşık %6'sından sorumludur (32).

#### **2.2.2.1. Yaş**

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta olup 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır (33,34). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır (33).

#### **2.2.2.2. Diyet**

Akciğer kanserinde diyetin; % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve  $\beta$ -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyette  $\beta$ -karoten/retinol miktarı yüksekse akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir (35). Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (35).

### 2.2.2.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülenidir. Akciğer kanserinin çok sayıda meslek alanında olduğu gözlenmiştir. Özellikle katran ve is içeren ortamlarda çalışan işçilerde risk artmıştır. Ayrıca başta asbest ve radon olmak üzere arsenik, bis-klorometil eter, krom, formaldehit, iyonize radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozları ve vinil kloridinin de akciğer kanseri gelişiminde rolü gösterilmiştir (36). Asbest “International Agency for Research on Cancer” tarafından akciğer kanseri ile ilişkisi olan faktörlerin başında gelen karsinojen olarak tanımlanmıştır. Bu ilişki; maruz kalma süresi, maruz kalınan asbestin miktarı, fiberin tipi ve eşlik eden sigara içimi ile ilişkilidir. Asbeste maruz kalan sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, asbest maruziyeti olan sigara içmeyen olguların 4-5 katıdır (37).

Radon uranyumun parçalanması ile oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. Radona bağlı risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonu ile oluşur. İnhalasyonun karsinojenik etkisi, partiküle radon emülsiyonundan daha fazladır. Akciğer kanserinin etyolojisinin %10-14’ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (38) Normal kullanılan odun dumanının da akciğer kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir (39).

### 2.2.2.4. Genetik

Tüm sigara içenlerin % 10-20’sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Genetik aktarım, sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Genetik aktarım temelde iki enzimatik grupla ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Temelde, sitokrom p450 süper ailesi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süper ailesi bu gen gruplarını oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinojenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (38,40).

### **2.2.2.5. Aile öyküsü**

Akciğer kanserli hastaların birinci dereceden akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmaktadır. Bu çoğunlukla sigara faktöründen bağımsızdır (35). Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artan aktivitesi olup, akciğer kanseri riskini 8 kat artmaktadır (41).

### **2.2.2.6. Onkogenlerin aktivasyonu**

Ras sinyal iletiminde rol oynayan transmembran bir G proteinidir. H-ras, K-ras ve N-ras olmak üzere 3 proteinden oluşur. K-ras mutasyonu sigara içimi ile yakından ilgilidir ve %15-50 oranında KHDAK gelişiminde rol oynamaktadır (42).

Myc ise transkripsiyonda rol oynayan proteinleri kodlayan bir onkogen ailesidir. C-myc, Nmyc ve L-myc olmak üzere 3 üyesi vardır. KHAK'lerinin %18-31'i, KHDAK'lerinin ise %8-20'sinde myc aktivasyonu görülmektedir (43).

### **2.2.2.7. Tümör Supresör Genler**

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 geni olup tüm kanserlerin %50'sinde mutajeniktir. KHAK'lerin %90'ında, epidermoid karsinomların %65'inde, büyük hücreli karsinomların %60'ında ve adenokarsinomların %33'ünde gösterilmiştir (44). Retinoblastom geni (RB) ilk bulunan tümör supresör genidir ve hücrel diferansiyasyonda önemli bir role sahiptir. RB protein yolağı KHAK'lerinin hemen hepsinde KHDAK'lerinin ise sadece %10-30'unda görülmektedir (43).

### **2.2.2.8. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri**

Pek çok çalışmada aşırı epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) sinyalizasyonu ve regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KHDAK'lerinin %13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Transforming growth factor- $\beta$ , fibroblast büyüme faktörü, matriks metaloproteinazlar ve vasküler endotelial büyüme faktörünün de kanser gelişimindeki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir (23).

### **2.2.2.9. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, idyopatik pulmoner fibrozis (İPF), pnömokonyoz, bronşiektazi gibi malign olmayan akciğer hastalıkları ile akciğer kanseri oluşumu arasında pozitif ilişki saptanmıştır (35,45). Tüberküloz geçirmiş olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (46). Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, akciğer kanserli olguların % 0,3'ünde idyopatik pulmoner fibrozis ve % 2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (30).

### **2.2.2.10. Radyoterapi**

Herhangi başka bir malignite nedeniyle radyoterapi (RT) alan hastalarda akciğer kanseri gelişim riski artmıştır. Göğüs bölgesine RT verildiği durumlar olan meme kanseri ve hodgkin lenfoma hastalarında almayanlara göre akciğer kanseri görülme riski artmıştır (47).

### **2.3. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılması**

Akciğer kanseri çok fazla histopatolojik sınıflamaya sahiptir ancak esas olan KHAK ve KHDAK ayrımını yapmaktır. Çünkü bu majör iki grubun klinik ortaya çıkış şekli, metastatik potansiyeli, uygulanan tedaviler ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Histopatolojik sınıflandırmanın KHDAK'de detaylı yapılmasının sebebi geliştirilen yeni tedavilerin uygulanmasında histopatolojinin oldukça önemli olmasıdır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 sınıflaması kullanılmaktadır. IASLC/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)'nin ortak çalışmasıyla belirlenen adenokarsinom sınıflandırmasından bahsedilecektir (48).

Tüm akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturan Squamöz Hücreli Kanser halen en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Santral yerleşir, büyük boyutlardadır ve sigara ile kuvvetli ilişkilidir. Kadın cinsiyet, sigara kullanmamış ya da bırakmış olmak ve genç yaş Adenokanserli hasta profilinin özellikleridir. Genellikle periferik yerleşirler. Adenosquamöz Kanser sigara ile ilişkilidir ve akciğer periferinde yerleşir. Büyük Hücreli Akciğer Kanseri tüm akciğer kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. Küçük Hücreli

Akciğer Kanseri (KHAK) perihiler alanda yerleşir ve büyük kitleler oluşturma eğilimindedir. KHAK’de tanı anında sıklıkla uzak metastaz saptanır ve prognoz kötüdür(48,49). Histopatolojik sınıflama Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** WHO/International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Malign Akciğer Epitelyal Tümörlerin Sınıflaması

<p><b>Skvamöz hücreli karsinom</b> Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid <b>Küçük hücreli karsinom</b> Kombine küçük hücreli karsinom <b>Adenokarsinom</b> Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveoler karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom <b>Büyük hücreli (BH) karsinom</b> BH Nöroendokrin karsinom BH Kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde BH karsinom</p>	<p><b>Adenoskuamöz karsinom</b> <b>Sarkomatoid karsinom</b> Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom <b>Karsinoid tümör</b> Tipik karsinoid Atipik karsinoid <b>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</b> Mukoepidermoid karsinom Adenoidkistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom <b>Preinvaziv lezyonlar</b> Skvamöz hücreli insitu karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p>
--	--

IASLC/ERS ve ATS'nin 2011 adenokarsinom sınıflamasında (Tablo 2) eski sınıflamaya göre bir takım değişiklikler yapılmıştır.

**Tablo 2:** IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması

<b>Minimal invazif adenokarsinom</b>	
(Tümör içinde <3cm'den az lepidik patern ve 5mm'den az invazyon)	* Müsinöz * Non-müsinöz * Mikst
<b>İnvazif adenokarsinom</b>	
- Lepidik (eski adıyla non-müsinöz BAK)	* İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Eski adıyla müsinöz BAK)
- Asiner	
- Papiller	* Kolloid
- Mikropapiller	* Fetal
- Müsin içeren solid komponent	* Enterik

## 2.4. Klinik

Akciğer kanserli hastalar tümörün yeri, büyüklüğü ve metastaz durumuna göre farklı klinik tablolar ile başvururlar. Çoğunlukla halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yapısal semptomlar tabloya eşlik eder. Semptomlar primer tümöre, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı olmak üzere 4 grupta incelenebilir. Ama genel olarak baktığımız zaman en sık görülen semptomlar sırasıyla öksürük (%75), kilo kaybı (%68), nefes darlığı (%58-60) ve göğüs ağrısıdır (%45-49) (50). %6 hastada ise semptom olmaz. Lezyon başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde tesadüfen saptanır (51). Semptom tipi ile prognoz arasında da ilişki vardır. Asemptomatik hastaların sağkalımı, primer tümöre bağlı semptomu olanlara göre daha iyidir. Yine bazı semptomlar belli hücre tiplerinde daha sık görülür. Hemoptizi yassı hücreli kanserde sık iken nefes darlığı, göğüs ağrısı, metastaz semptomları ise küçük hücreli akciğer kanserini düşündürür (52). KHAK ile KHDAK'nin klinik özellikleri birbirinden farklı değildir ancak KHAK'de semptomlar daha hızlı ortaya çıkar, hastalık daha hızlı seyrederek ve paraneoplastik sendromlar daha çok görülür. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş gibi genel sistemik semptomlar da yine KHAK'de daha fazladır.



#### **2.4.1. Primer Tümöre Bağlı Semptomlar**

Öksürük en sık görülen semptom olmakla beraber tek başına bulunduğu anda akciğer kanserini düşündürmez ve tanı gözden kaçabilir. Parankimden çok hava yollarını tutan tümörlerde bu durum daha sık olur. Örneğin adenokarsinom periferik yerleşimli olduğu için öksürük ile bulgu vermeyebilir ama yassı hücreli ve KHAK santral hava yollarında gelişmeye eğilimli olduğu için öksürüğe yol açabilirler. KHAK'te öksürük tümörün mukozada yaptığı ülserler, postobstruktif pnömoni, plevral efüzyon ve atelektazi sonucu ortaya çıkar. O nedenle ağır sigara içicilerinde yeni başlayan veya karakter değiştiren, 3 hafta süreyle persiste olan öksürük varsa ve bu tabloya hemoptizi eşlik ediyorsa mutlaka akciğer kanseri akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır (53).

Hemoptizi 40 yaşın üzerinde, sigara kullanmış kişilerde mutlaka akciğer kanseri açısından uyarıcı olmalıdır. Akciğer grafisi normal olsa da %3-5 oranında bilgisayarlı toraks tomografisi, bronkoskopi ya da balgam sitolojisi ile akciğer kanseri tanısı konulabilir. Hemoptizi, tümör içindeki damarlarda inflamasyon, nekroz ya da tümörün damar invazyonu sonucu ortaya çıkar (54).

Primer tümörün göğüs duvarı ya da plevral invazyonuna, kosta metastazına bağlı olarak %50'ye varan oranlarda göğüs ağrısı görülebilir. Gençlerde yaşlılardan daha sıktır. Tümörün olduğu tarafta, künt, sürekli, öksürük ya da nefes alıp verme ile değişmeyen vasıfta bir ağrıdır.

Tanı anında yaklaşık %25 hastada saptanan sık semptomlardan biri de nefes darlığıdır. Bronş içi obstrüksiyon, bronşa dıştan bası, atelektazi, lenfanjitik yayılım, pnömotoraks ve plevral/perikardial efüzyon akciğer kanserinde en sık nefes darlığı sebepleridir.

#### **2.4.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar**

Bu başlık altında sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve mediasten içi organların etkilenmesine bağlı olabilecek semptomları inceleyeceğiz.

Ses kısıklığı ile başvuran bir hastada rekürren sinir paralizisinin akla gelmesi gerekir. Primer tümör ya da lenfadenopatilerin basısı sonucu gelişir ve hastanın operasyon şansının kalmadığının göstergesidir. Sıklıkla sol taraf tümörlerinde etkilenir. Yine sol

hemitoraksta yerleşen tümörlere bağlı gelişen diğer bir sinir etkilenimi frenik sinir paralizisidir. Diyafram paralizisi gelişir ve hastalığın lokal ileri evrede olduğunu gösterir.

Akciğer kanserli hastada özofagusa dıştan bası, vokal kord basısı ve radyoterapi (RT) nedeni ile disfaji gelişebilir. Çok yaygın bir semptom değildir ancak hastanın beslenmesi bozulmuş ise nutrisyonel destek gerekebilir (55).

KHAK'de %13.1 ve KHDAK'de %2.7 oranında görülen 'vena kava süperior sendromu (VKSS) ' tümörün mediastene direkt yayılımı ya da genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava süperior'a (VKS) basısı sonucu gelişir. Nefes darlığı, baş boyun bölgesinde şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate venler ve siyanoz görülür (55).

8. servikal, 1 ve 2. torasik sinir trunkuslarının süperior sulkus tümörü ile invazyonunun sonucu Pancoast Sendromu gelişir. Süperior sulkus tümörleri tüm akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Bu hastalarda omuz ve kol ağrısı, uyuşma, etkilenen taraf kaslarında atrofi, Horner Sendromu (ptozis, myozis, enoftalmi ve anhidrozis) izlenir ve KHDAK'de daha siktir (56).

Tümörün plevraya invazyonu sonucu plöretik göğüs ağrısı gelişebilir ancak zamanla plevra sıvısı arttıkça bu ağrı kaybolur. Sitolojik incelemede plevra sıvısında malign hücre görülürse hastanın evresi M1a kabul edilir. Bu hasta için artık palyatif tedavi gündeme gelir çünkü küratif tedavi şansı yoktur. Akciğer kanserli olgularda lenfatik obstrüksiyon, postobstruktif pnömoni ve atelektazi gibi nedenlere bağlı benign orjinli sıvılar da gelişebilir (57).

#### **2.4.3. Paraneoplastik Sendromlar**

Paraneoplastik sendrom tümörün fiziksel etkisi ya da metastazları ile ilgili olmayıp tümör hücrelerinden salınan polipeptit hormonlar, sitokinlerin etkisi ya da vücudun tümöre karşı oluşturduğu bir immün cevap sonucu gelişen bir tablodur. %10-20 oranında bulunur ve tümör boyutuyla sendromun yaygınlığı arası ilişki yoktur.

Akciğer kanserindeki paraneoplastik sendromlar en çok endokrin, kas-iskelet sistemi, nörolojik ve hematolojik sistemleri etkiler. KHAK'de hiperkalsemi başta olmak üzere endokrin sistemi etkileyen sendromlar oldukça siktir. Cushing sendromunun varlığı KHAK için kötü prognozu gösterir. Uzun kemiklerde ağrılı periost proliferasyonu ile

karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPOA) KHDAK'de daha siktir ancak prognostik ozellik tasimaz. Nörolojik sendromlardan Lambert-Eaton sendromu, alt ve üst ekstremitelere proksimal kas kuvvetsizligi ile seyrederek ve KHAK'de daha sikk görülür. Nörolojik paraneoplastik sendromların çoğu tip 1 antinöronal antikörler (anti-Hu antikoru) ile meydana gelir. Hematolojik sendromlar içinde en önce tanımlananlardan biri olan Trousseau's Sendromu gezici yüzeysel tromboflebit oluşumu ile karakterizedir (56).

#### 2.4.4. Uzak Metastazlara Bağlı Semptomlar

Büyük hücreli kanser ve adenokanserde daha fazla olmak üzere, akciğer kanserli hastaların 1/3'ünde tanı anında uzak metastaz saptanır. Uzak metastaz bölgeleri ve sıklıkları Tablo 3'de belirtilmiştir (58). Karaciğer metastazları erken evrede asemptomatiktir. Metastazların sayı ve boyutları arttıkça karaciğer fonksiyon testleri bozulur. Ağrı ile yaşam kalitesini oldukça bozan kemik metastazları osteolitik tarzdadır ve en çok vertebra korpusları, kostalar ve uzun kemikleri etkiler. Adrenal bez metastazı asemptomatiktir. Santral sinir sistemi (SSS) metastazları en çok adenokarsinomda izlenir. Baş ağrısı, denge kaybı bulantı, kusma, görme alanı kaybı ile bulgu verir (56).

**Tablo 3:** Akciğer kanserinde ekstratorasik metastaz bölgeleri (58)

Metastaz bölgesi	Sıklık (%)
Karaciğer	1-35
Kemik	25
Adrenal	2-22
Kalp-perikard	20
Santral sinir sistemi	0-20
Plevra	8-15
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Deri ve yumuşak doku	1-3

## 2.5. Tanı

Tanısal değerlendirme işlemi kesin tanı ve doğru evreyi ortaya koyacak şekilde yürütülmelidir. Eğer akciğer kanserinden şüphelenilecek belirti ve bulgular mevcutsa başlangıçta iyi bir öykü ve fizik muayenenin yanı sıra, posteroanterior ve lateral akciğer grafisi, biyokimyasal testler (özellikle kemik-kemik iliği metastazlarını değerlendirmek için serum alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kalsiyum düzeyleri) ve tam kan sayımı (kemik iliği metastazı açısından) ile değerlendirme yapılmalıdır. Bu sınırlı radyolojik ve laboratuvar testlerin ardından histolojik tipi ortaya koyacak doku tanısı elde edilmelidir. Bu işlem yapılırken hastayı en az yoran, en az invaziv olan ve en fazla bilgiyi sağlayan işlemlerle başlanacak bir algoritma izlenmelidir (59).

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül, 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir (60). Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign nodülün çapı ile beş yıllık yaşam şansı ters orantılıdır (61)

### 2.5.1. Akciğer grafisi

Sigara kullanan, soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan ve akciğer kanserini düşündüren semptomlarla başvuran bir hastada ilk yapılacak inceleme 2 yönlü direkt akciğer grafisidir. Akciğer kanseri sağ akciğerde ve üst zonlarda daha sık görülür (33).

### 2.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

Günümüzde oldukça sık kullanılan bu yöntemin bazı avantajları vardır. Herşeyden önce görüntü 3 boyutludur böylece primer lezyonun gerçek ölçüsü hesaplanabildiği gibi çevre yapılar ile ilişkisi de izlenebilmektedir. Gerektiğinde kontrast madde verip dinamik çekimler yapılabilir ve bu özellik bize lezyonun niteliği hakkında bilgi vermektedir. Önemli diğer bir avantajı ise lezyon lokalizasyonu iyi belirlendiği için tanıya hangi yöntem ile ulaşabileceğimiz konusunda yol göstermesidir.

### **2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Akciğer kanseri görüntülemesinde BTT oldukça yeterli olmasına karşın sınırlı bazı durumlarda MRG'nin üstünlüğünden bahsedebiliriz. MRG incelemede kontrast madde olarak gadolonyum verilerek T1 ve T2 sekanslarında kanserli dokunun maddeyi tutmasına göre inceleme yapılır. Apikal tümörlerde tümörün göğüs duvarı ile ilişkisinin belirlenmesinde, perikard, diyafram ve göğüs duvarı tutulumlarında ve şüpheli kemik, karaciğer ve adrenal bez metastazlarında MRG'nin üstünlüğünden bahsedebiliriz. Ancak yine de akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde MRG incelemesinin önceliği yoktur.

### **2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)**

Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yöntemlerinin en gelişmiş olanıdır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak metabolik, fonksiyonel bilgi sağlaması en önemli özelliğidir. Yöntemde en sık kullanılan farmasötik ajan ise F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). Glukoz tüketiminin arttığı tümör hücrelerinde tüketimin miktarı 'standart uptake volume (SUV)' adlı değer ile ölçülür. İnflamasyonla maligniteyi ayırt eden bir eşik değer saptanmamıştır ama SUV değer yükseldikçe o dokunun malign olma ihtimali artar. Kullanım alanları şunlardır:

- 1-Tanı ve ayırıcı tanı
- 2-Uzak metastazların saptanması (evreleme)
- 3- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi
- 4-Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayırımı

PET'in 8-10 mm çapındaki nodüller için duyarlılığı düşüktür, bu durumda yanlış negatiflik görülebilir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun münöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörler patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu göstermeyebilirler. (62). Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-enflamatuar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir (63).

### **2.5.5. Balgam Sitolojisi**

Daha önceleri çok sık kullanılmaktaydı. Flexible bronkoskopi sonrası önemi azalmıştır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını artırdığı belirtilmektedir. En iyi serilerde bile tekrarlanan balgam sitolojilerin santral yerleşimli tümörlerde %60-80, periferik tümörlerde ise %15-20 oranında pozitif bulunmuştur (41). Tanı için gerekli invazif yöntemlerin komorbid nedenlerle kontrendike olduğu ya da hastanın ileri inceleme yapılmasını reddettiği durumlarda başvurulabilir.

### **2.5.6. Flexible Fiberoptik Bronkoskopi**

Flexible fiberoptik bronkoskopi akciğer kanseri tanısında en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Tümörün yerleşim yeri ve boyutu tanı için önemlidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi bronkoskopide doğrudan görülebilir. Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Tek başına alınan biyopsinin duyarlılığı %74, bronkoalveolar lavajın %48 ve fırçalama metaryalinin ise %59'dur (64).

### **2.5.7. Perkütan Transtorasik İğne Biyopsisi**

Periferik lezyonlarda özellikle de 1.5 cm'den büyük lezyonlarda duyarlılığı %94'lere varan bu yöntem, tomografi, floroskopi veya ultrason (USG) eşliğinde yapılabilir (65). Tomografi eşliğinde daha sık kullanılmaktadır. %20-30 oranında yalancı negatiflik söz konusudur (66). %27-28 oranında pnömotoraks gelişir ancak çok az hastada tüp torakostomi gerekir.

### **2.5.8. Plevra sıvısı incelenmesi**

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır (67). Ancak olguların yaklaşık %50'inde postobstrüktif atelettazi, pnömoni, mediastinal lenfatik obstrüksiyon gibi nedenlerden dolayı plevra sıvısı eşlik eder. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (68). Tanı değeri % 50-60 kabul edilmektedir (67). Olguların % 65'inde 50 - 100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (68). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür. En önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir (69).

### **2.5.9. Kapalı Plevra Biyopsisi**

Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile biyopsi yapılmasıdır (49). Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı % 40- 70 (ortalama % 46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir (70).

### **2.5.10. Mediastinoskopi**

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu; akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesinin yapılabilmesidir. Sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100 olan mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9 (% 4-16)'dur. Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken (% 1- 2), subkarinal bölgede % 6,1 olarak en yüksek oranındadır (71)

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-0,08, komplikasyon oranı % 3 düzeyindedir. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, insizyon yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (71)

Endobronşial ultrasonografi uygulamaları sonrası kullanımında ciddi gereksinim azalması olmuştur (72).

### **2.5.11. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)**

Periferik akciğer tümöründen biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi gibi tanı ve evreleme amaçlı işlemler başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Kardiyak instabilite, tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi, ciddi amfizem varlığı, ventilatör bağımlılığı, aşırı fibrotoraks, aşırı skolyoz, çapı 1 cm'den küçük, derin yerleşimli akciğer nodülü ise işlemin başlıca kontrendikasyonlarıdır (73).

### **2.5.12. Lenf Bezi Biyopsisi**

Supraklavikuler bölge ve servikal bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Lenf nodu malign olarak raporlanırsa inoperabilite kriteridir (74).

### 2.5.13. Torakotomi

Akciğer kanseri düşünülen hastaların %95'inde diğer tanı yöntemleri ile tanı konulabilir. Ancak tanı konulamayan çok az bir grup için torakotomi gerekebilir ki bu hastalar genellikle küçük bir tümöral odağın geniş bir enflamasyon sahasınca maskelendiği hastalardır. Ameliyat esnasında şüpheli lenf nodlarından alınan biyopsiler frozenle incelenerek cerrahiye uygun hastalarda, tüm mediastinal lenf nodları diseksiyonuyla birlikte kitle rezeksiyonu yapılır (75).

### 2.6. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonraki basamak uygun evrelemedir. Evrelemenin amacı, tümörün anatomik yayılımını tanımlamak, prognozu tahmin etmek ve tedavi yaklaşımını belirlemektir. Evrelemede kullanılan TNM (T:primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) sistemidir. TNM evresinin son baskısı olan 7. baskısı (Tablo 4) Ocak 2010'da yayınlanmıştır ve tablo 5'de gösterilmiştir (76).

**Tablo 4:** KHDAK'de TNM Evrelemesi

<b>T<sub>x</sub></b>	Primer tümörün değerlendirilememesi/malign hücre varlığı ancak görüntülenemeyen tümör
<b>T0</b>	Primer tümör belirtisi yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Çapı ≤3 cm, lob bronşundan proksimale invazyonu olmayan
<b>T1a</b>	Çapı ≤2 cm
<b>T1b</b>	Çapı >2 cm fakat ≤3 cm
<b>T2</b>	Çapı >3 cm fakat ≤7 cm ya da karınaya ≥2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğer kapsamayan atelektazi
<b>T2a</b>	3cm < tümör ≤ 5cm
<b>T2b</b>	5cm < tümör ≤ 7cm
<b>T3</b>	Tümör > 7cm ya da göğüs duvarı invazyonu, karınayı tutmayan ama 2 cm'den daha yakın, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, aynı lobta ayrı tümör nodülleri
<b>T4</b>	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren sinir, özofagus, karına invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri
<b>N<sub>x</sub></b>	Lenf nodunun değerlendirilememesi
<b>N0</b>	Lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı
<b>N2</b>	İpsilateral mediasten ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
<b>N3</b>	Kontralateral mediastinal, hiler / supraklavikuler / skalen lenf nodu metastazı
<b>M<sub>x</sub></b>	Uzak metastazın değerlendirilememesi
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1a</b>	Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral-perikardiyal sıvı
<b>M1b</b>	Uzak metastaz



**Tablo 5:** KHDAK’de TNM Evrelemesi

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a-T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a,T1b,T2a T2b	N1 N0	M0 M0
Evre 2B	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Evre 3A	T1a,T1b,T2a,T2b T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0 M0 M0
Evre 3B	T4 Herhangi bir T	N2 N3	M0 M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evrelemesinde, tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan, toraks içi ve lenf nodu lokal tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden, ilk aşamada daha basit olan Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı hastalık-yaygın hastalık) pratikte kullanılmaktadır (77). Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

**Sınırlı hastalık:** Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların % 20- 40’ı bu evrede başvurur (83,84,85). IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa; ipsilateral plevral sıvılı (sitoloji pozitif veya negatif) hastalarında katmıştır (77)

**Yaygın hastalık:** Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK olgularıdır. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer (TNM sistemine göre; Evre: IV) . Olguların % 60- 80’i bu evrededir (77,78,79).

## **2.7. Prognostik faktörler**

Akciğer kanserinin mortalitesi oldukça yüksektir ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastalığın evresidir (74).

Evre I ve II hastalıkta erkek cinsiyet, ileri yaş ve skuamöz hücreli karsinom dışı karsinom varlığı daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Evre III'te ise, genel durumun kötüleşmesi ve yükselmiş serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi prognozu kötüleştiren faktörlerdir (86).

Küçük hücre dışı karsinomların 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında; klinik evre IA'da sırasıyla %71 ve %61, patolojik evre IA'da %80 ve %67 olan oranlar, klinik evre IIIA'da %18 ve %13'lere, patolojik evre IIIA'da %46 ve %39'lara düşmektedir (87).

Skuamöz hücreli karsinom adenokarsinoma kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir. Evre I hastalıkta skuamöz hücreli karsinomda 5 yıllık sağkalım %80 iken, adenokarsinomda %70'tir. Adenoskuamöz karsinomun ise her ikisinden daha kötü bir prognozu vardır (87).

Bir bütün olarak alırsak, iyi prognoz faktörleri; tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması, önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir (80,81).

Yaşın prognostik önemi nispeten azdır. Ancak perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım destek gereksinimi daha fazladır. Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekilerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir. Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi daha yüksektir (82).

Preoperatif % 10'dan fazla kilo kaybı, ECOG-WHO performans >2 olanlarda prognoz kötüdür (61). Bu kişilerde birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı da yüksektir (81).

KHAK'de çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerden kötü performans durumu, yaygın hastalık varlığı, kilo kaybı ve LDH yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili iken iyi performans durumu, sınırlı hastalık varlığı, 70 yaş altında olmak ve normal LDH düzeyleri iyi prognoz ile ilişkilidir. Paraneoplastik sendromların mevcudiyeti kötü prognoza işaret eder. Tablo 7'de KHAK için prognostik faktörler sıralanmıştır (53).

Hastaların performansını değerlendirmek için en sık kullanılan skalalar olan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalaları tablo 6'da gösterilmiştir (83).

**Tablo 6:** ECOG ve Karnofsky performans skalaları

ECOG	KARNOFSKY	
0	Yakınma yok.Normal aktivite sürdürülebiliyor.	<b>%90-100</b>
1	Yakınma var ancak normal aktivite sürdürülebiliyor.	<b>%70-80</b>
2	Yakınma var, günün yarısından az yatakta geçiyor.	<b>%50-60</b>
3	Ciddi yakınma var, günün yarısından fazlası yatakta geçiyor.	<b>%30-40</b>
4	İleri derecede yakınma var, günün tamamı yatakta geçiyor.	<b>%10-20</b>

**Tablo 7:** Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler

	Prognoz iyi	Prognoz kötü
<b>Performans durumu</b>	0-1	2-4
<b>Vücut ağırlığı</b>	Değişmemiş	>%10 azalmış
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	Erkek
<b>Yaş</b>	<70	>70
<b>İrk</b>	Beyaz	Siyah
<b>Evre</b>	Erken	İleri
<b>Laktat Dehidrogenaz</b>	Normal	Yüksek
<b>Serum Sodyum(Na)</b>	Normal	Düşük
<b>Albümin</b>	Normal	Düşük
<b>Metastaz bölgesi</b>	1	>1

## **2.8. Tedavi**

### **2.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları**

Tedavi yaklaşımında hastalığın evresi ve hastanın performans durumu asıl belirleyici faktörlerdir.

#### **2.8.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı**

##### **2.8.1.1.1. TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi**

Bu grupta; direkt akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olup balgam sitolojisi pozitif olan olgular yer almaktadır. Tedavi yaklaşımını belirlemek için spiral toraks tomografisi incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Tomografide lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Lezyon saptanmayan olgulara otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. Tomografi ve bronkoskopide lezyon saptanmayan olgular izlenmelidir. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahiye uygun olmayan hastalara fotodinamik tedavi, brakiterapi, argon plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapi önerilmektedir (88).

##### **2.8.1.1.2. Evre IA ve IB'de Tedavi**

Evre IA ve IB tümörlerde temel tedavi yaklaşımı; tümörün ilgili akciğer dokusu ile birlikte çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf nodu disseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen cerrahi şekli lobektomi olup pulmoner rezervi kısıtlı olgularda segmentektomi ya da wedge rezeksiyon da yapılabilir (89). Postoperatif radyoterapi (RT) ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresine katkısı gösterilememiştir. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanabilir. Ortalama olarak T1 N0 M0 olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 olup bu oran T2 N0 M0 olgularda %60-65'dir. (90)

##### **2.8.1.1.3. Evre IIA-IIB'de Tedavi**

Evre IIA ve IIB'de de önerilen tedavi şekli tümörün tam rezeksiyonu, hiler, mediastinal lenf nodu disseksiyonudur (89). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanılır (90). Opere olmuş olan olgularda adjuvan KT'nin sağkalım üzerine etkisi netlik kazanmamış olup bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir. Beş yıllık yaşam oranı %39-48 arasında değişmektedir.

#### **2.8.1.1.4. Evre IIIA'da Tedavi**

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olan olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Postoperatif RT ve KT standart değildir. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. N2 saptanan olgularda postopertaif torasik RT ile lokal nüks azalmaktadır. Neoadjuvan KT almış ve opere edilmiş olgularda postoperatif aynı protokol ile adjuvan olarak 2-3 kür devam edilmesi önerilmektedir (91,92).

#### **2.8.1.1.5. Evre IIIB'de Tedavi**

Evre IIIB olgularda tedavi seçeneği kemoterapi+ radyoterapi verilmesidir. Randomize çalışmalarda kemoterapi ve ardından radyoterapi verilmesi ile median ve uzun dönem sağkalımlarda, tek başına radyoterapi verilmesi ne göre daha iyi bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. İzleyen randomize çalışmalarda eş zamanlı KT ve RT uygulanması ile her ne kadar halsizlik, özefajit ve nötropeni gibi yan etkiler daha fazla olsa da ardışık KT ve RT uygulamasına göre sağkalımda iyileşme olduğu gösterilmiştir (93).

Semptomatik plevral sıvısı olan olgularda kontrendikasyon yoksa sıvı drenajı ve plöredez uygulanmalıdır (94).

Vena kava süperior sendromu olan olgularda; deksametazon (16 mg / gün) ve diüretik tedavi birlikte başlanır ve RT planlanır (94).

#### **2.8.1.1.6. Evre IV'de Tedavi**

Performans durumu iyi olan olgularda KT verilmelidir. Tedavide cisplatin içeren tedavi protokolleri tercih edilmelidir. Tedavi ile yaşam kalitesi düzelir, hastalısız yaşam süresi ve ortalama yaşam süresi kısmen uzatılması sağlanır.

Beyin ve kemik metastazı olan olgulara palyatif lokal RT önerilmektedir (95)

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Olgular

Çalışma protokolü planlanarak KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurul onayı alındı. (Etik kurul onay tarih ve no: 23 Kasım 2015 - 2015/112 )

Bu çalışmaya Ocak 2010 ve Eylül 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları A.B.D'da takip edilen , histopatolojik olarak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı konulan ve metastatik evrede olan 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanısının histopatolojik olarak kesin ispatlanmış olması, hastaların metastatik evrede olması ve hastaların incelenecek klinikopatolojik özellikleri için hastalara aynı anketin uygulanabilmiş olması olarak belirlendi.

Çalışmamız retrospektif ve prospektif bir çalışma olarak yürütüldü. 50 hasta retrospektif olarak hastane dosya kayıtları incelenilerek ve hasta yakınları telefonla aranarak çalışmaya dahil edildi. Yaşam sürelerini tam olarak belirleyebilmek için retrospektif olarak exitus olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 50 hastaya ise bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra aynı anket uygulandı ve hastalar yaşam süresi açısından en az 6 ay takip edildi. Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası kullanılarak nüfus müdürlüğünden tüm hastaların en az 6 aylık takip sonunda sağkalımları tespit edildi.

Hastalarımızda yaş,cinsiyet, yaşadığı yer, aile tipi (çekirdek veya geniş aile), ailede akciğer kanseri varlığı ve varsa kaçınıcı derece akrabada olduğu, ailede diğer kanser varlığı, alkol kullanımı, sigara (kullanıyor ise paket/yıl miktarı) ,akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra sigara içmeye devam edip etmediği, patolojik tanısı, ateş yüksekliği, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbid hastalıklar (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon/Koroner Arter Hastalığı, KOAH), Performans status (ECOG), Beden kitle indeksi, Kalsiyum, LDH, ALP, LDL, Glukoz, Albümin, Hemoglobün, Lökosit, Nötrofil, Bazofil, Eozinofil, Trombosit

değerleri, Primere yönelik cerrahi yapıp yapılmadığı, Geçirilmiş Akciğer Tüberküloz öyküsü, Metastaz yerleri ( yumuşak doku metastazı, karaciğer metastazı, beyin metastazı, kemik metastazı ), kemoterapi alıp almadığı, KT almış ise hangi protokolü aldığı, Radyoterapi alıp almadığı, RT almış ise hangi bölgelere almış olduğu sorgulandı.

Hastaların patolojik tanıları hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından öğrenildi.

Metastatik evrede olduğu tarih; hastaların görüntüleme yöntemlerine bakılarak ilk metastaz tespit edilen tarih olarak belirlendi. Hastaların metastatik akciğer kanseri tanısı aldığı andaki görünütülemeleri değerlendirilerek metastaz bölgeleri kaydedildi. Metastaz bölgeleri; yumuşak doku, kemik, beyin ve karaciğer olarak belirlendi.

Kemoterapi protokolleri hastane sistemi kayıtlarından ve dış merkezde almış olduğu KT varsa hasta dosyasından öğrenilerek çalışmaya dahil edildi.

Radyasyon Onkolojisi Bölümü ile iletişime geçilerek hastaların RT alıp almadığı, almışsa hangi bölgelere RT aldığı öğrenildi.

Alkol kullanan hastalar riskli içme ve riskli olmayan içme olarak ikiye ayrıldı.'Riskli içme' ;erkekler için haftada 14 standart içkiden fazla ya da bir seferde 4 standart içkiden fazla , kadınlar için haftada 7 standart içkiden ya da bir seferde 3 standart içkiden fazla içme olarak tanımlanmaktadır. Standart içki, aşağı yukarı 10 gr etil alkol taşıyan bir birimdir. Bunun pratikteki karşılığı bir küçük kutu (35 cl) bira, bir kadeh şarap veya rakı; votka,cin gibi kuvvetli içkiler için 'bir tek' ölçüsüdür.(96)

Performans skoru için ECOG ( Eastern Cooperative Oncology Group ) skalasındaki kriterler kullanıldı ve hastaların metastatik olduğu andaki performansları çalışmaya dahil edildi.

Hastaların boy ve kilosunu öğrenilerek beden kitle indeksleri hesaplandı.

Laboratuvar analizleri için hastaların metastatik akciğer kanseri tanısı aldığı andaki değerleri çalışmaya dahil edildi.

### 3.2. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23 yazılımı kullanılarak yapıldı. Araştırma verileri bilgisayarda işlenerek istatistiksel çözümlenmeler yapıldı ve sonuçlar tablo ve grafikler halinde düzenlendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile ifade edildi.

Sağkalımın tek değişkenli analizlerde incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım süreleri aylarla ifade edilip, sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamız boyunca; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı almış ve metastatik evrede olan 100 hasta değerlendirildi. 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi, 50 hasta ise prospektif olarak takip edildi. Prospektif olarak en az 6 ay takip edilen 50 hastadan %32'si (n=16) takip sırasında öldü.

Hastaların yaş ortalaması ( $\pm$ standart sapma)  $60,8 \pm 10$  tespit edildi. En genç hasta 29 ,en yaşlı hasta 81 yaşında idi. Hastaların %45'i (n=45) 60 yaşın altında ve %55'i (n=55) 60 yaş ve üstündeydi. 60 yaşın altında ortalama sağkalım süresi  $18,028 \pm 2,632$  ay ve 60 yaş ve üstünde olan hastalarda bu değer  $15,97 \pm 2,451$  ay tespit edildi. Genç yaş faktörünün sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,349).

Hastaların %92'si (n=92) erkek , %8'i kadındı. Erkeklerde ortalama sağkalım süresi  $16,305 \pm 1,852$  ay ve kadınlarda ortalama sağkalım süresi  $20,239 \pm 4,501$  ay tespit edildi. Cinsiyetin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı (p=0,244).

**Tablo 8:**Metastatik KHDAK'li olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta sayısı(n)	Ortalama ( $\pm$ standart sapma) sağkalım süresi	P değeri
<b>Yaş</b>			
- 60 yaşın altında	45	$18,028 \pm 2,632$	0,349
-60 yaş ve üstünde	55	$15,97 \pm 2,451$	
<b>Cinsiyet</b>			
-Kadın	8	$20,239 \pm 4,501$	0,244
-Erkek	92	$16,305 \pm 1,852$	

Hastaların %46'sı (n=46) Trabzon, %54'ü (n=54) Trabzon dışında yaşamaktaydı. Trabzon'da yaşayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,833 \pm 3,505$ , Trabzon dışında yaşayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,33 \pm 2,657$  tespit edildi. Hastanın yaşadığı yerin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,246).

Hastaların %85'i (n=85) çekirdek aile, %15'i (n=15) geniş ailede yaşamaktaydı. Çekirdek ailede yaşayanlarda ortalama sağkalım süresi  $13,03 \pm 1,96$  ay, geniş ailede yaşayanlarda  $6,10 \pm 1,975$  ay tespit edildi. Aile tipinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,309).

Hastaların %23'ünde (n=23) ailede akciğer kanseri öyküsü mevcutken %77'sinde (n=77) ailede akciğer kanseri öyküsü yoktu. Ailesinde akciğer kanseri olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $16,167 \pm 4,234$  ay, ailesinde akciğer CA öyküsü olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $9,433 \pm 2,106$  ay tespit edildi. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,212).

Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan 23 hastanın 11'inin 1.derece akrabasında, 12'sinin 2. Ve 3.derece akrabasında ailede akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. Ailesinde 1.derece akrabalarında akciğer CA öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $18,9 \pm 5,135$  ay, 2. Ve 3.derece akrabalarında akciğer CA öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $13,033 \pm 6,145$  ay tespit edildi. İki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,388).

Hastaların %32'sinin (n=32) ailesinde akciğer kanseri dışında herhangi bir kanser mevcuttu, hastaların %68'inde (n=68) herhangi bir kanser öyküsü yoktu. Ailesinde akciğer kanseri dışında kanser öyküsü olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,83 \pm 11,81$  ay, ailesinde diğer kanser öyküsü olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,33 \pm 2,66$  ay tespit edildi. Ailede akciğer kanseri dışında herhangi bir kanser varlığının sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı (p=0,063).

Hastaların %49'u (n=49) alkol kullanım öyküsü olan hastalardı. Alkol kullanan hastaların ortalama sağkalım süresi  $13,967 \pm 3,469$  ay olarak, alkol kullanmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $10,7867 \pm 2,147$  ay tespit edildi. Alkol kullanımının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı (p=0,520).

Alkol kullanım hikayesi olan 49 hastanın 16'sı riskli içici, 33'ü riskli olmayan içiciydi. Riskli alkol içicisi olan grupta ortalama sağkalım süresi  $14,967 \pm 5,139$  ay , riskli olmayan içici olan grupta ortalama sağkalım süresi  $11,333 \pm 2,28$  ay tespit edildi. Riskli alkol içicisi olan 16 hasta ile riskli olmayan içici grubundaki 33 hasta karşılaştırıldığında sağkalıma etki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,716$ ).

Hastaların %90'ı ( $n=90$ ) sigara içme hikayesi olan hastalardı. %10 ( $n=10$ ) hasta hiç sigara içmemişti. Sigara içme hikayesi olan 90 hastada ortalama ( $\pm$ standart sapma)  $48.7 \pm 35.8$  paket/yıl sigara kullanımı tespit edildi. Sigara içen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $11,833 \pm 2,038$  ay, sigara içmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $7,73 \pm 7,65$  tespit edildi. Sigara kullanımının sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ( $p=0,852$ )

Sigara içen 90 hastanın 41'i 45 paket/yıl ve altında, 49'u ise 45 paket/yıl üstünde sigara içmekteydi. 45 paket/yıl ve altında sigara içen hastalarda ortalama sağkalım değeri  $13,967 \pm 2,257$  ay , 45 paket/yıl üstünde sigara içen hastalarda ortalama sağkalım değeri  $8,1 \pm 3,247$  ay tespit edildi. İki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,753$ ).

Sigara içme hikayesi olan 90 hastanın 14'ü kanser tanısı aldıktan sonra sigara içmeye devam etmişti. Sigara içmeye devam eden hastalarda ortalama sağkalım süresi  $8,1 \pm 3,212$  ay tespit edildi. Tanı aldıktan sonra sigarayı bırakmış hastalarda ortalama sağkalım süresi  $13 \pm 1,985$  ay tespit edildi. İki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,640$ ).

Tüm hastaların 11'inin ailesinde doktor mevcuttu ve ailesinde doktor olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $6,80 \pm 1,166$  ay tespit edildi. Ailesinde doktor olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $13 \pm 2,5$  ay tespit edildi. Ailede doktor varlığının sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi ( $p=0,534$ ).

Tüm hastaların 22'sinin ailesinde hemşire mevcuttu. Ailesinde hemşire olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $11,833 \pm 5,533$  ay tespit edildi. Ailesinde hemşire olmayanlarda ortalama sağkalım süresi  $13,033 \pm 2,673$  ay tespit edildi. Ailede hemşire varlığının sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi ( $p=0,832$ ).

Hastaların %33'ünün patolojik tanısı (n=33) squamöz hücreli kanser, % 41'inin (n=41) adenokanserdi. Geriye kalan %26 hastada (n=26) histopatolojik olarak tümör alt tipi tayin edilememişti. Squamöz hücreli kanser hastalarında ortalama sağkalım süresi  $11,333 \pm 3,051$  ay, adenokanser hastalarında ortalama sağkalım süresi  $14,967 \pm 5,146$  ay, histopatolojik alt tip tayini yapılamayan grupta ortalama sağkalım süresi  $12,1 \pm 2,604$  ay tespit edildi. Bu üç grup arasında uzun sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,438).

Tüm hastaların 37'sinde hastalık seyrinde ateş yüksekliği görülürken, 63 hastada ateş görülmemişti. Ateş yüksekliği görülen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $11,833 \pm 2,932$  ay tespit edildi. Ateş yüksekliği görülmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $11,200 \pm 3,504$  ay tespit edildi. Ateş yüksekliğinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı (p=0,333).

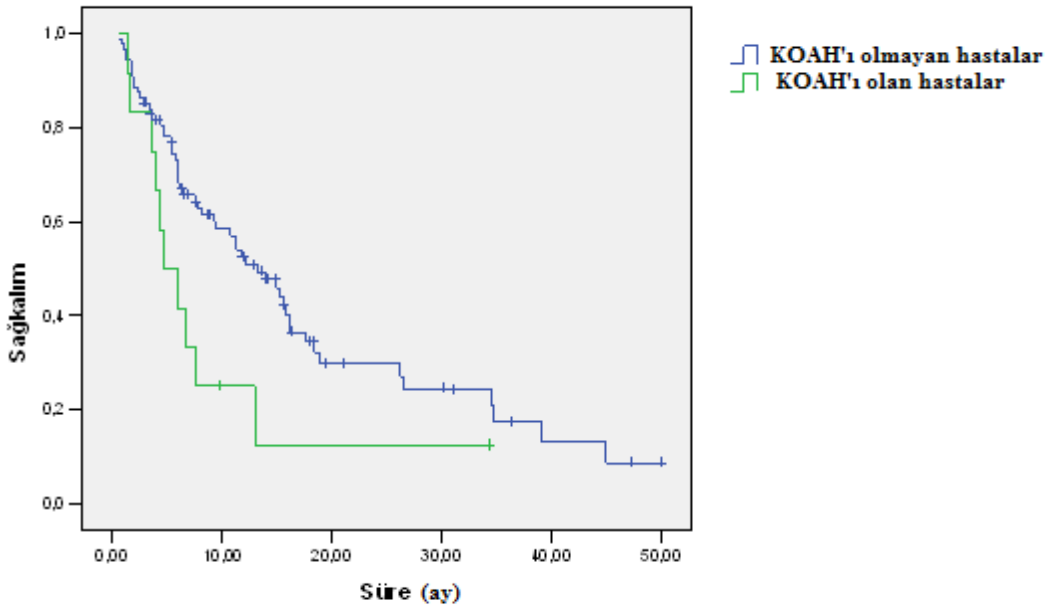
Tüm hastaların 53'ünde hastalık seyrinde gece terlemesi görülürken, 47'sinde görülmemişti. Gece terlemesi görülen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $9,433 \pm 3,051$  ay , gece terlemesi görülmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $14,967 \pm 2,738$  tespit edildi. İki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,507).

Tüm hastaların 71'inde kilo kaybı görülürken 29 hastada kilo kaybı olmamıştı. Kilo kaybı görülen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $10,767 \pm 2,09$  ay, kilo kaybı görülmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi  $15,233 \pm 3,888$  ay tespit edildi. Ancak iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P=0,255).

Hastaların 8'inde Diyabetes mellitus (DM) mevcuttu. DM tanısı olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $15,833 \pm 5,959$  ay, DM tanısı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,200 \pm 2,387$  ay tespit edildi. Bu iki grup hasta arasında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,577).

Hastaların 34'ünde Hipertansiyon ve/veya Koroner Arter Hastalığı mevcuttu. HT/KAH olan hastaların ortalama sağkalım süreleri  $10,767 \pm 2,284$  ay, HT/KAH olmayan hastaların ortalama sağkalım süreleri  $12,100 \pm 3,349$  ay tespit edildi. İki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,951).

Hastaların 12'sinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) mevcuttu. KOAH tanısı olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $4,767 \pm 1,443$  ay, KOAH tanısı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $13,2 \pm 2,04$  ay tespit edildi. KOAH tanısı olmayan hastaların KOAH'ı olan hastalara göre daha uzun sağkalım süreleri olduğu tespit edildi ve KOAH'ı olmayan akciğer kanseri hastalarında uzun sağkalım süresi olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,032$ ). (Grafik 1). Ancak Cox regresyon analizinde KOAH varlığının uzun sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,864$ ).



**Grafik 1:** KOAH varlığının KHDAK olgularında sağkalıma etkisi

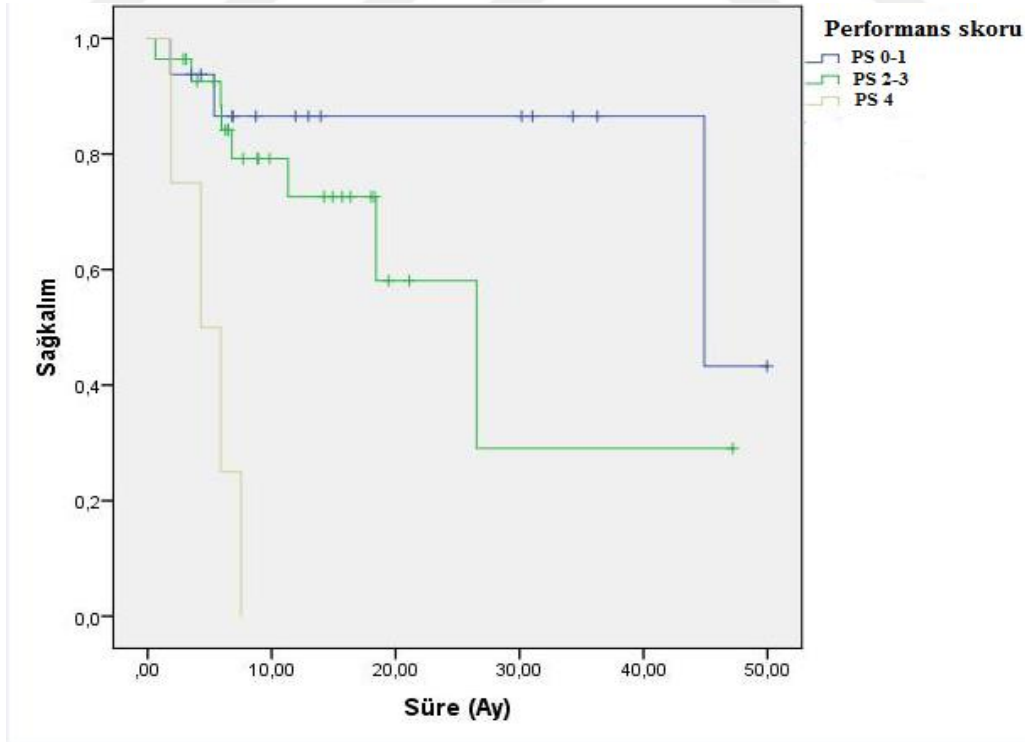
Tüm hastaların 16'sında geçirilmiş Akciğer Tüberküloz (TBC) hastalığı mevcuttu. Akciğer Tüberkülozu geçirmiş hastalarda ortalama sağkalım süresi  $6,100 \pm 0,833$  ay, Akciğer TBC geçirmemiş hastalarda ortalama sağkalım süresi  $12,100 \pm 1,592$  ay tespit edildi. İki grup arasında uzun sağkalıma etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,316$ ).

Retrospektif olarak incelenen 50 hasta exitus olduğu için performans skorları 5 olarak alındı ve çalışmamıza dahil edilmedi. Prospektif olarak takip edilen 50 hastanın 16'sının performans skoru 0 ve 1 (1.grup), 29'unun 2 ve 3 (2.grup), 5inin ise performans skoru 4'tü (3.grup). Performans skoru 0 ve 1 olan hastaların (1.grup) ortalama sağkalım

süreleri  $44,9 \pm 28,2$  ay, performans skoru 2 ve 3 olan hastaların (2.grup) ortalama sağkalım süreleri  $26,5 \pm 6,09$  ay, performans skoru 4 olan hastaların (3.grup) ortalama sağkalım süresi  $4,3 \pm 2,5$  ay tespit edildi. İyi performansın uzun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ) 1.ve 2.grup hasta istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değeri 0,23 tespit edildi. 1. Ve 3 grup hasta karşılaştırıldığında p değeri  $< 0,001$  , 2. Ve 3.grup hastada p  $< 0,001$  tespit edildi. Ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(Grafik 2). Cox regresyon analizi yapıldığında da performans skorunun iyi olmasının uzun sağkalıma etkisi anlamlı bulundu( $p < 0,001$ ). Cox regresyon analizinde PS 0-1 olan hastalar ile PS 4 olan hastalar karşılaştırıldığında PS 0-1 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun sağkalım tespit edildi ( $p < 0,001$ ) ve PS 4 olan hastalarda PS 0-1 olan hastalara göre 61,6 (GA:6,44-589,3) kat daha fazla ölüm riski tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 9:** PS skorunun Cox regresyon analizi

Performans skoru	RR(%95 Güven aralığı)	P değeri
PS 0-1 ile 4	61,6 (6,44-589,3)	<b>&lt;0,001</b>



**Grafik 2:** Performans skorunun KHDAK olgularında sağkalıma etkisi

Hastaların beden kitle indeksi ortalaması ( $\pm$ standart sapma)  $23,6 \pm 4,3$  tespit edildi. 100 hastanın 11'inin beden kitle indeksi 18.5'in altında (zayıf) , 83'ünün BKİ 18.5-29.9 arasında( normal ve fazla kilolu), 6'sının ise BKİ 30 ve üstündeydi (obez). Zayıf hastaların ortanca sağkalım süresi  $11,333 \pm 4,541$  ay, normal ve fazla kilolu gruptaki hastaların ortanca sağkalım süresi  $12,100 \pm 2,769$  ay, obez olan hasta grubunun ortanca sağkalım süresi  $5,367 \pm 5,177$  ay tespit edildi. Üç grup arasında sağkalım süresine etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,236$ ).

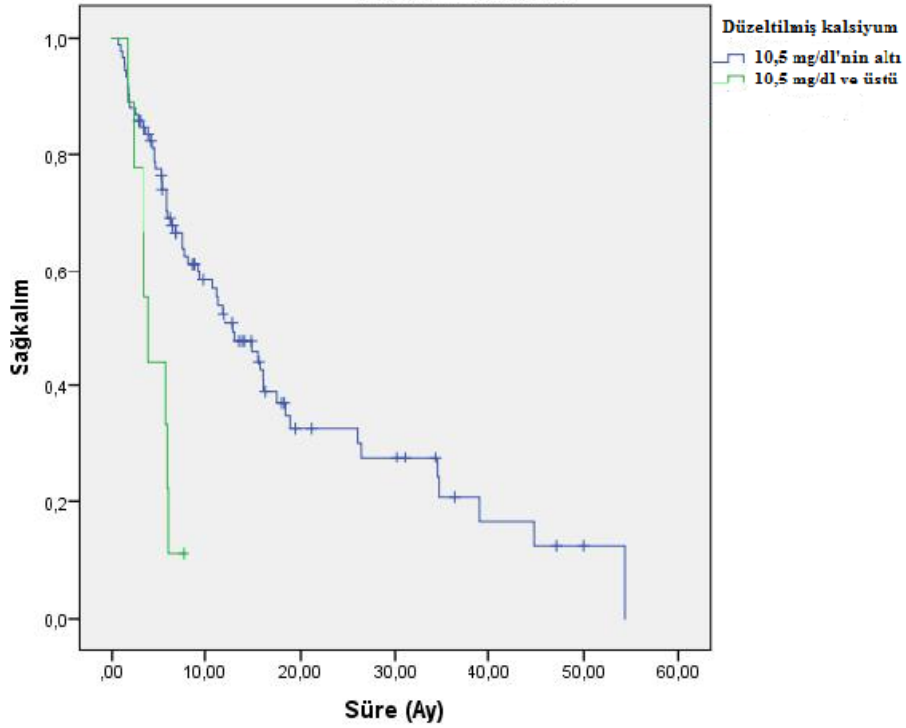
Hastalarda kan parametreleri ve her bir parametrenin prognoz üzerine etkisi ayrı ayrı incelendi (Tablo 8).

**Tablo 10:** KHDAK'li olguların kan parametreleri

Laboratuvar değerleri	KHDAK Ortalama $\pm$ SD
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,712 $\pm$ 1,135 mg/dl
LDH	357,805 $\pm$ 299,57 U/L
ALP	138,71 $\pm$ 98,67 U/L
Total kolesterol	197,06 $\pm$ 52,48 mg/dl
HDL	40,2 $\pm$ 12,12 mg/dl
LDL	127,73 $\pm$ 47,24 mg/dl
Trigliserid	130,93 $\pm$ 60,71 mg/dl
Glukoz	111,61 $\pm$ 33,205 mg/dl
Albümin	3,686 $\pm$ 0,514 gr/dl
Hemoglobin	12,8 $\pm$ 2,02 gr/dl
Lökosit	12676,43 $\pm$ 23476,4 /mm <sup>3</sup>
Nötrofil	7845,82 $\pm$ 5125,85 /mm <sup>3</sup>
Bazofil	52,04 $\pm$ 125,92 /mm <sup>3</sup>
Eozinofil	167,24 $\pm$ 186 /mm <sup>3</sup>
Trombosit	232320,0 $\pm$ 128268,4905 /mm <sup>3</sup>

Tüm hastaların %91'inde (n=91) düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 mg/dl'nin altındaydı. 9 hastada ise düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 mg/dl ve üstündeydi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 'in altında olan hastalarda ortanca sağkalım süresi  $13,033 \pm 2,267$  ay, hiperkalsemisi olan hastalarda ise ortanca sağkalım süresi  $4 \pm 0,696$  ay tespit edildi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 ve altında olan hastaların, hiperkalsemisi olan grupla kıyaslandığında daha uzun sağkalım süresi olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).(Grafik .3). Cox regresyon analizi yapıldığında ise düzeltilmiş

kalsiyum değerinin normal aralıktta olmasının uzun sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı(p=0,278).



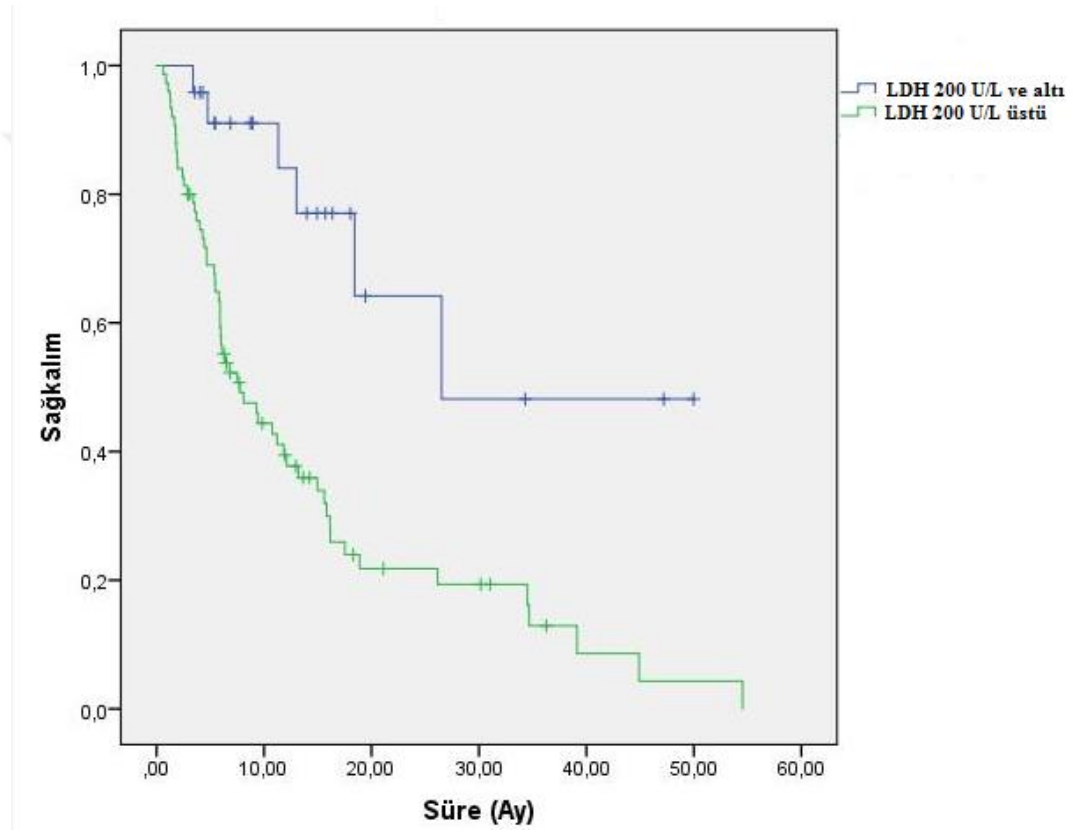
**Grafik 3:**Düzeltilmiş kalsiyum değeri ile prognoz ilişkisi

100 hastanın 76'sında LDH (Laktat Dehidrogenaz) 200'ün üstünde, 24'ünde 200 ve altındaydı. LDH değeri normal aralıktta olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $32,759 \pm 5,44$  ay ve LDH değeri yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $14,48 \pm 1,957$  ay tespit edildi. LDH değeri yüksek olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında LDH değerinin normal aralıktta olduğu hasta grubunda uzun sağkalım süresi olduğu görüldü.LDH değerinin normal aralıktta olmasının uzun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). (Grafik 4). Cox regresyon analizi yapıldığında da LDH değerinin normal aralıktta olmasının uzun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,034$ ). LDH seviyesi yüksek olan hastalar LDH seviyesi normal olan hastalara göre 5.37 (%95 GA: 1.13-25,48) kat daha fazla ölüm riski göstermektedir.



**Tablo 11:** LDH seviyesinin cox regresyon analizi

LDH	RR(%95 Güven aralığı)	P değeri
LDH 200 U/L ve altı	5,37 (1,132-25,482)	0,034
LDH 200 U/L üstü		



**Grafik 4:** LDH düzeyi prognoz ilişkisi

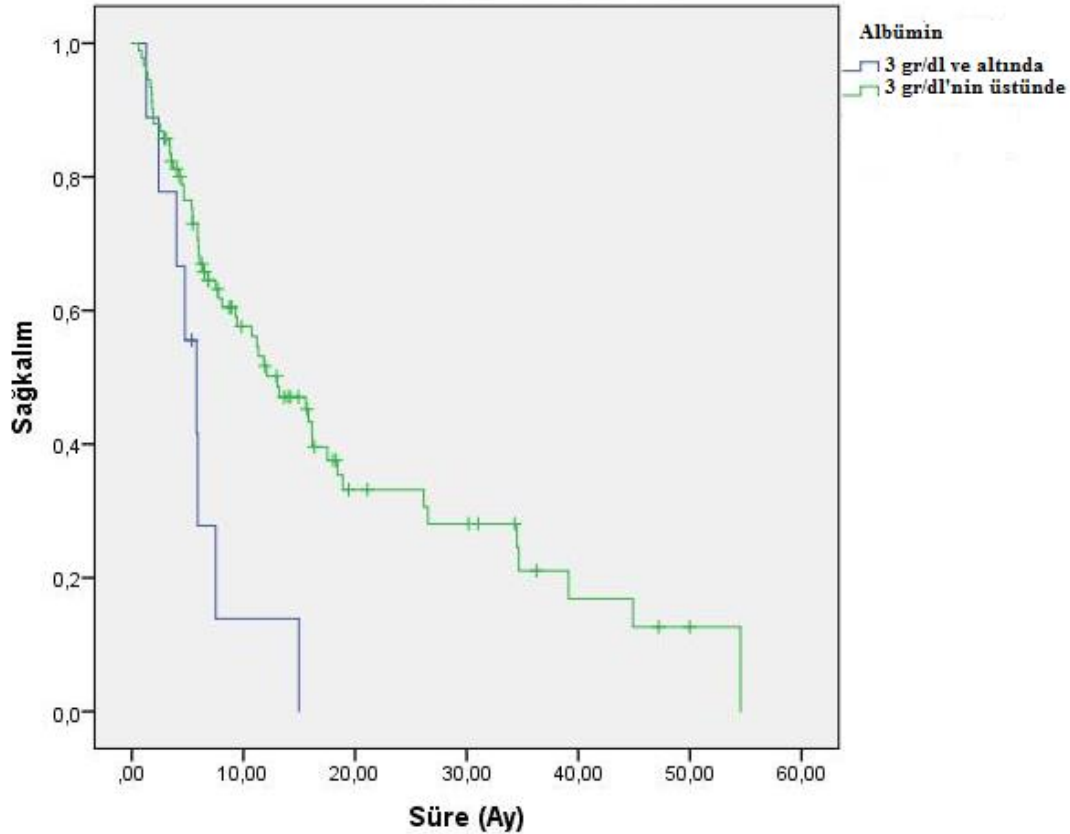
99 hastada ALP değerlerine ulaşılabildi. Bu hastaların 56'sında alkalin fosfataz (ALP) değeri 115 ve altı, 43'ünde 115'in üstündeydi. ALP değeri 115 ve altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $13,033 \pm 1,914$  ay, ALP değeri 115'in üstünde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $7,533 \pm 2,136$  ay tespit edildi. İki grup sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,054$ ).

Hastaların 15'inde LDL sonuçlarına ulaşılabildiği için 15 hastada LDL açısından karşılaştırma yapılabilir. 15 hastanın 8'inde LDL değeri 130'un altında, 7'sinde ise LDL

değeri 130 ve üstündeydi. LDL değerinin uzun sağkalıma etkisi açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,887$ )

99 hastada glukoz değerlerine ulaşılabilirdi. 99 hastanın 96'sında glukoz değeri 200'ün altındaydı, 3'ünde 200 ve üstündeydi. Glukoz değeri 200'ün altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $11,2 \pm 2,347$  ay, glukoz değeri 200 ve üstünde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $17,533 \pm 13,608$  ay tespit edildi. İki grup uzun sağkalım açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,858$ ).

100 hastanın 9'unda albümin değeri 3 gr/dl ve altında, 91'inde 3 gr/dl'nin üstündeydi. Albümin değeri 3 gr/dl ve altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $5,80 \pm 1,28$  ay, albümin değeri 3 gr/dl üstünde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi  $13,033 \pm 2,261$  ay tespit edildi. Albümin değeri 3 gr/dl'nin üstünde olan hasta grubunda daha uzun sağkalım tespit edildi ve istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ). (Grafik 5). Cox regresyon analizinde albümin değeri 3 gr/dl'nin üstünde olan hastalarda uzun sağkalıma etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,294$ ).

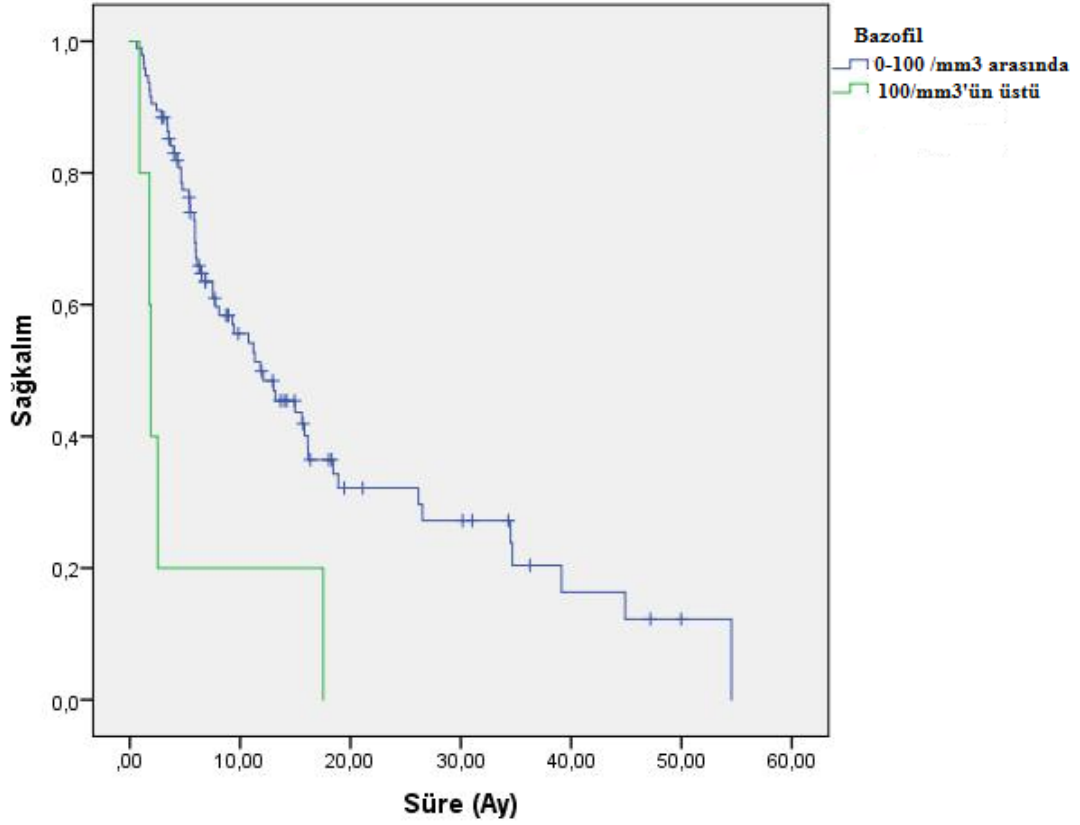


**Grafik 5:** Albümin düzeyi prognoz ilişkisi

Hastaların 5'inde lökosit değeri 4000/mm<sup>3</sup> ve altında (1.grup), 54'ünde 4000-10000/mm<sup>3</sup> arasında (2.grup) , 41'inde 10000/mm<sup>3</sup>'in üstündeydi (3.grup). Lökosit değeri 4000 ve altında olan hastaların ortanca sağkalım süreleri 11,833± 8,106 ay, lökosit değeri 4000-10000 arasında olan hastalarda ortanca sağkalım değeri 15,600 ± 3,464 ay, lökosit değeri 10000 üstünde olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 8,1 ± 3,55 ay tespit edildi. Üç hasta grubu sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,225).

Hastaların 5'inin nötrofil değeri 2000/mm<sup>3</sup>ve altında, 95 hastanın ise nötrofil değeri 2000/mm<sup>3</sup>'in üstündeydi. Nötrofil değeri 2000 ve altında olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 11,833 ± 8,106 ay, nötrofil değeri 2000'in üstünde olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 11,333 ± 3,218 ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında nötrofil değerinin uzun sağkalıma etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,407).

Tüm hastaların 95'inin bazofil değeri 0-100 arasında, 5'inin ise bazofil değeri 100'ün üstündeydi. Bazofil değeri 0-100 arasında olan hastaların ortanca sağkalım süresi 11,833 ± 2,567 ay, bazofil değeri 100'ün üstünde olan hastaların ortanca sağkalım süresi 1,9 ± 0,146 ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında bazofil değeri normal aralıkta olan hastalarda daha uzun sağkalım tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).



**Grafik 6:** Bazofil düzeyi prognoz ilişkisi

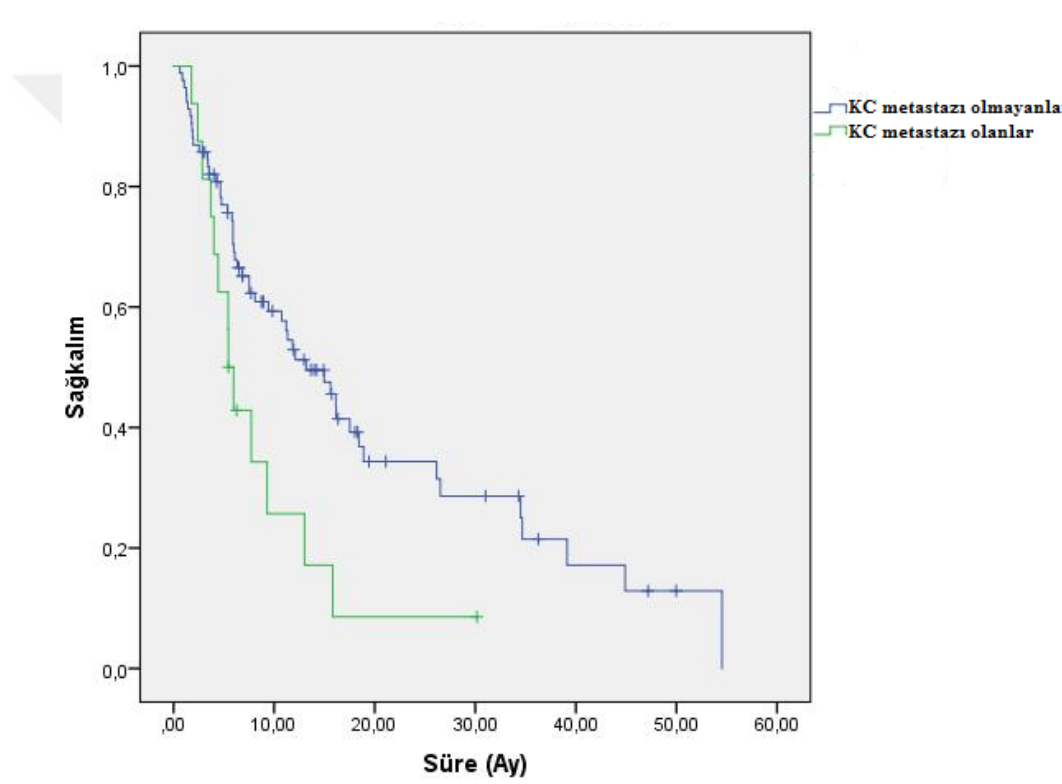
Eozinofil değerleri 0-700 arası ve 700'ün üstü şeklinde iki grupta incelendi. 99 hastanın eozinofil değeri 700/mm<sup>3</sup> ve altındaydı. 1 hastanın eozinofil değeri 700'ün üstündeydi. Eozinofil değeri 0-700 arası olan hastaların ortalama sağkalım süresi 11,833±1,907 tespit edildi. Eozinofil değeri 700'ün üstünde olan 1 hastanın ortalama sağkalım süresi 3,7±0 ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,084).

Hastaların 90'nın trombosit değeri 450000/mm<sup>3</sup> ve altında(1.grup) , 10'unun ise 450000/mm<sup>3</sup>'in üstündeydi (2.grup). 1.grup hastanın ortalama sağkalım süresi 11,833 ± 1,848 ay, 2.grup hastanın ortalama sağkalım süresi 8,100 ± 2,563 ay tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,968).

Tüm hastaların 14'üne primere yönelik cerrahi yapılmıştı. Primere yönelik cerrahi operasyon yapılan hastaların ortalama sağkalım süresi 26,533 ± 11,214 ay, yapılmayanların

ortanca sağkalım süresi ise  $10,767 \pm 2,449$  ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında uzun sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,053$ ).

100 hastanın 16'sinde karaciğer metastazı mevcuttu, KC metastazı olan hastaların ortanca sağkalım süresi  $13,2 \pm 2,32$  ay, KC metastazı olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi  $5,467 \pm 0,498$  ay tespit edildi. Karaciğer metastazı olmayanlarda daha uzun sağkalım süresi tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,017$ ). (Grafik 7). Ancak cox regresyon analizinde anlamlı bulunmadı ( $p=0,718$ ).



**Grafik 7:**Karaciğer metastazı ile prognoz ilişkisi

Tüm hastaların 89'unda yumuşak doku metastazı mevcuttu. Yumuşak doku metastazı olan hastaların ortanca sağkalım süresi  $11,333 \pm 2,36$  ay, yumuşak doku metastazı olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi  $12,1 \pm 5,708$  ay tespit edildi. İki grup sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,832$ ).

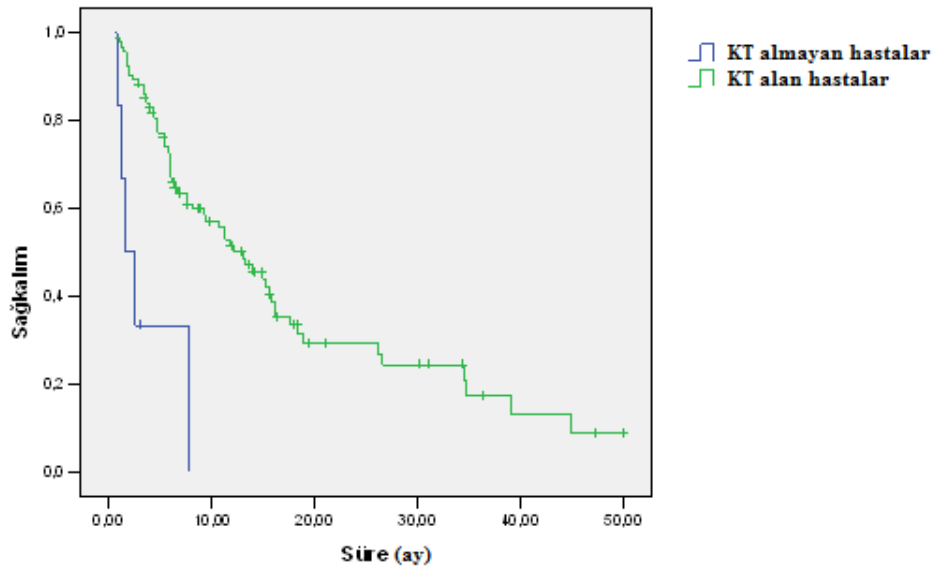
Tüm hastaların 23'ünde beyin metastazı mevcuttu. Beyin metastazı olan hastaların ortanca sağkalım süresi  $11,2 \pm 1,908$  ay, beyin metastazı olmayan hastaların ortanca

sağkalım süresi  $11,833 \pm 3,056$  ay tespit edildi. İki hasta grubu sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,081$ ).

Tüm hastaların 6'sında izole kemik metastazı mevcuttu. İzole kemik metastazı olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $7 \pm 2,106$  ay, kemik metastazı olmayan 68 hastanın ortalama sağkalım süresi  $20,2 \pm 2,36$  ay tespit edildi. İzole kemik metastazı olan hastalarla kemik metastazı olmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,104$ ).

Hastaların 4'üne herhangi bir metastaz bölgesine yönelik metastazektomi operasyonu yapılmıştı. Metastazektomi operasyonu yapılan hastaların ortalama sağkalım süresi  $10,767 \pm 5,367$  ay, metastazektomi operasyonu yapılmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $11,833 \pm 2,449$  ay tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,713$ ).

Tüm hastaların 94'ü kemoterapi tedavisi görmüştü. KT alan hastaların ortalama sağkalım süresi  $13,033 \pm 1,981$  ay, KT almayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $1,667 \pm 0,776$  ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında KT alan hastaların sağkalım süresinin KT almayan hastalara göre belirgin şekilde daha uzun olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). (Grafik 8). Cox regresyon analizinde kemoterapinin uzun sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0,993$ ).



**Grafik 8:** Kemoterapi ile prognoz ilişkisi

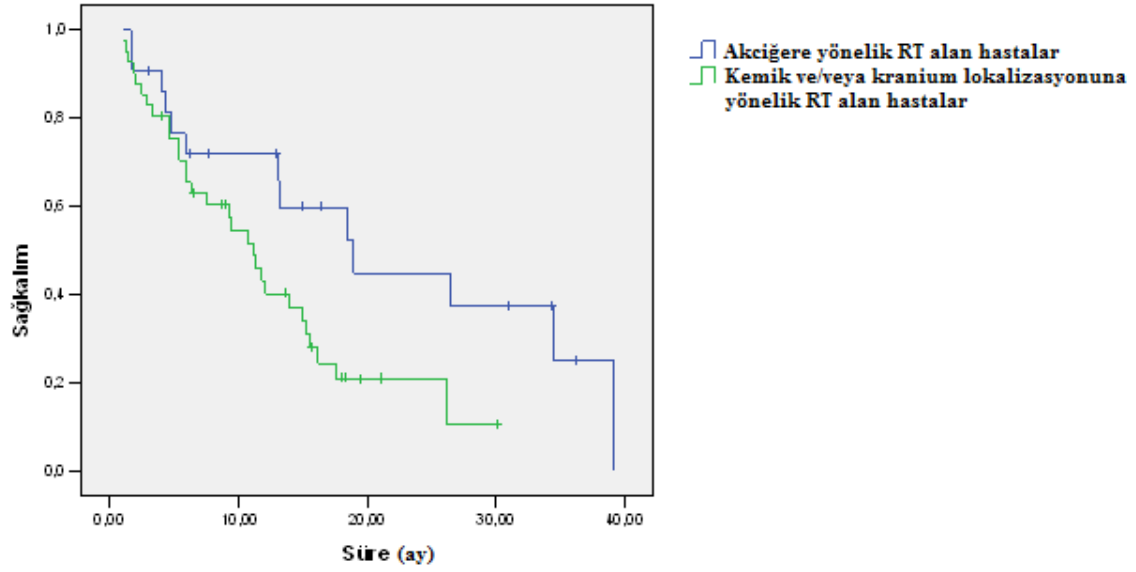
Kemoterapi alan 94 hastadan 87'si 1.basamak KT olarak Cisplatin bazlı KT rejimi, 7'si ise tek ajan KT almıştı. Cisplatin bazlı KT rejimi alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $13,2 \pm 2,016$  ay, tek ajan tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $9,433 \pm 3,27$  ay tespit edildi. Bu iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,319$ ).

KT alan 94 hastanın 46'sı 2.basamak KT almıştı. 2.basamak KT alan 46 hastadan 16'sı Cisplatin bazlı KT rejimi, 30'u ise tek ajan KT almıştı. 2.basamak olarak Cisplatin bazlı KT rejimi alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $18,433 \pm 3,124$  ay, tek ajan KT alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $14,967 \pm 2,942$  ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,614$ ).

KT alan 94 hastadan 11'i 3.basamak KT tedavisi almıştı. 11 hastadan 6'sı Cisplatin bazlı KT rejimi, 5'i tek ajan tedavi almıştı. Cisplatin bazlı KT rejimi alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $13,967 \pm 2,767$  ay, tek ajan tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $18,9 \pm 5,503$  ay tespit edildi. İki hasta grubu sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,808$ ).

Tüm hastalardan 8'i hedefe yönelik tedavi almıştı. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi  $20,994 \pm 4,167$  ay, hedefe yönelik tedavi almayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $16,277 \pm 1,858$  ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,182$ ).

Tüm hastalardan 63'ü herhangi bir lokalizasyona yönelik radyoterapi almıştı. RT alan 63 hastadan 22'si akciğer lojuna, 41'i ise kemik ve/veya kranium lojuna yönelik RT almıştı. Akciğere yönelik RT alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $18,9 \pm 4,742$  ay, akciğer dışında kemik ve/veya kranium lokalizasyonuna RT alan hastaların ortanca sağkalım süresi  $11,2 \pm 1,433$  ay tespit edildi. İki hasta grubu karşılaştırıldığında akciğer lokalizasyonuna RT alan hastalarda daha uzun sağkalım süresi olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,036$ ).(Grafik 9). Ancak cox regresyon analizinde anlamlı bulunmadı ( $p=0,801$ ).



**Grafik 9:** Akciğere yönelik RT alan olgular ile kemik ve/veya kraniuma yönelik RT alan olguların sağkalım açısından karşılaştırılması

**Tablo 12:** Metastatik KHDAK hastalarının genel özellikleri

Risk faktörü	Hasta sayısı(n)	Ortanca ( $\pm$ standart sapma) sağkalım süresi	P değeri (tek değişkenli analizde)
<b>Aile tipi</b>			
-Çekirdek aile	85	13,03 $\pm$ 1,96	0,309
-Geniş aile	15	6,10 $\pm$ 1,975	
<b>Yaşadığı yer</b>			
-Trabzon	46	11,833 $\pm$ 3,505	0,246
-Trabzon dışı	54	11,33 $\pm$ 2,657	
-Ailede akciğer kanseri öyküsü			
-Ailede akciğer kanseri öyküsü olmayanlar	23	16,167 $\pm$ 4,234	0,212
	77	9,433 $\pm$ 2,106	
-Ailede akciğer kanseri 1.derece akrabasında olanlar	11	18,9 $\pm$ 5,135	0,388
-Ailede akciğer kanseri öyküsü 2. Ve 3.derece akrabasında	12	13,033 $\pm$ 6,145	



<b>Risk faktörü</b>	<b>Hasta sayısı(n)</b>	<b>Ortanca (± standart sapma) sağkalım süresi</b>	<b>P değeri (tek değişkenli analizde)</b>
-Ailede akciğer kanseri dışında kanser öyküsü olanlar	32	11,83 ± 11,81	0,063
-Ailede akciğer kanseri dışında kanser öyküsü olmayanlar	68	11,33± 2,66	
-Alkol kullanan hastalar	49	13,967± 3,469	0,52
-Alkol kullanmayan hastalar	51	10,786 ± 2,147	
<b>Alkol</b>			
-Riskli içici	16	14,967 ± 5,139	0,716
-Riskli olmayan içici	33	11,333 ± 2,28	
-Sigara kullanan hastalar	90	11,833 ± 2,038	0,852
-Sigara kullanmayan hastalar	10	7,73 ± 7,65	
-Sigara 45 paket/yıl ve altında	41	13,967 ± 2,257	0,753
-Sigara 45 paket/yıl üstünde	49	8,1 ± 3,247	
-KHDAK tanısı aldıktan sonra sigaraya devam edenler	14	8,1 ± 3,212	0,64
-KHDAK tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakanlar	86	13 ± 1,985	
-Ailesinde doktor bulunan hastalar	11	6,8 ± 1,166	0,534
-Ailesinde doktor bulunmayan hastalar	89	13 ± 2,5	
-Ailesinde hemşire bulunanlar	22	11,833± 5,553	0,832
-Ailesinde hemşire bulunmayanlar	78	13,033 ± 2,673	
<b>Histopatolojik tanı</b>			
-Squamöz hücreli kanser	33	11,333± 3,051	0,438
-Adenokanser	41	14,967 ± 5,146	
-Alt tip tayini belirsiz olanlar	26	12,1 ± 2,604	
-Ateş yüksekliği olanlar	37	11,833 ± 2,932	0,333
-Ateş yüksekliği olmayanlar	63	11,2 ± 3,504	
-Gece terlemesi olanlar	53	9,433 ± 3,051	0,507
-Gece terlemesi olmayanlar	47	14,967 ± 2,738	
-Kilo kaybı olanlar	71	10,767± 2,09	0,255
-Kilo kaybı olmayanlar	29	15,233 ± 3,888	

Risk faktörü	Hasta sayısı(n)	Ortanca (± standart sapma) sağkalım süresi	P değeri (tek değişkenli analizde)
-Diyabetes Mellitus tanı hastalar -Diyabetes Mellitus tanısı olmayanlar	8 92	15,833± 5,959 11,2 ± 2,387	0,577
-Hipertansiyon ve/veyaKAH olanlar -Hipertansiyon ve/veyaKAH olmayanlar	34 66	10,767 ±2,284 12,1 ± 3,349	0,951
-KOAH tanı hastalar -KOAH tanısı olmayanlar	12 88	4,767 ± 1,443 13,2 ± 2,04	<b>0,032</b>
-Akciğer TBC öyküsü olanlar -Akciğer TBC öyküsü olmayanlar	16 84	6,1 ± 0,833 12,1 ± 1,592	0,316
<b>Performans skoru (ECOG)</b> -PS 0-1 -PS 2-3 -PS 4	(Toplam 50 hasta) 16 29 5	44,9± 28,2 26,5 ± 6,09 4,3 ± 2.5	<b>&lt;0,001</b>
<b>PS 0-1 ile PS 2-3</b> <b>PS 0-1 ile PS 4</b> <b>PS 2-3 ile PS 4</b>	- - -	- - -	0,23 <b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
<b>Beden kitle indeksi (BKİ)</b> -18,5 kg/m2'in altı -18,5-29,9 kg/m2 arası -30 kg/m2 ve üstü	11 83 6	11,333 ± 4,541 12,1 ± 2,769 5,367 ± 5,177	0,236
<b>Düzeltilmiş kalsiyum</b> -10,5 mg/dl'nin altı -10,5 mg/dl ve üstü	91 9	13,033 ± 2,267 4 ±0,696	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alkalin fosfataz (ALP)</b> -115 U/L ve altı -115 U/L üstü	(Toplan 99 hasta) 56 43	13,033 ±1,914 7,533 ±2,136	0,054

<b>Risk faktörü</b>	<b>Hasta sayısı(n)</b>	<b>Ortanca (± standart sapma) sağkalım süresi</b>	<b>P değeri (tek değişkenli analizde)</b>
<b>LDH</b>		<b>(Ortalama± SD)</b>	
-200 U/L'nin üstü	76	14,48± 1,957	<b>&lt;0,001</b>
-200 U/L ve altı	24	32,759 ± 5,44	
<b>LDL</b>	(Toplam 15 hasta)		
-130 mg/dl'nin altı	8	18,433± 12,323	0,887
-130 mg/dl ve üstü	7	9,433 ± 4,539	
<b>Glukoz</b>	(Toplam 99 hasta)		
-200 mg/dl'nin altı	96	11,2 ± 2,347	0,858
-200 mg/dl ve üstü	3	17,53 ± 13,608	
<b>Albümin</b>			
-3 gr/dl ve altı	9	5,8 ± 1,28	0,004
-3 gr/dl'nin üstü	91	13,033 ± 2,261	
<b>Hemoglobin</b>			
-12 gr/dl'nin altı	31	7,53 ± 2,1	0,245
-12 gr/dl ve üstü	69	13,2 ± 2,79	
<b>Lökosit</b>			
-4000/mm <sup>3</sup> ve altında	5	11,833 ± 8,106	0,255
-4000-10000/mm <sup>3</sup> arasında	54	15,6 ± 3,464	
-10000/mm <sup>3</sup> üstünde	41	8,1 ± 3,55	
<b>Nötrofil</b>			
-2000/mm <sup>3</sup> ve altında	5	11,833 ± 8,106	0,407
-2000/mm <sup>3</sup> üstünde	95	11,333 ± 3,218	
<b>Bazofil</b>			
-0-100/mm <sup>3</sup> arasında	95	11,833 ± 2,567	<b>0,002</b>
-100/mm <sup>3</sup> üstünde	5	1,9 ± 0,146	
<b>Eozinofil</b>			
-0-700/mm <sup>3</sup> arasında	99	11,833 ± 1,907	0,084
-700/mm <sup>3</sup> üstünde	1	3,7 ± 0	
<b>Trombosit</b>			
-450000/mm <sup>3</sup> ve altı	90	11,833 ± 1,848	0,968
-450000/mm <sup>3</sup> üstü	10	8,1 ± 2,563	

<b>Risk faktörü</b>	<b>Hasta sayısı(n)</b>	<b>Ortanca (± standart sapma) sağkalım süresi</b>	<b>P değeri (tek değişkenli analizde)</b>
-Primere yönelik cerrahi yapılan hastalar	14	26,533 ± 11,214	0,053
-Primere yönelik cerrahi yapılmayan hastalar	86	10,767 ± 2,449	
-Karaciğer metastazı olanlar	16	5,467 ± 0,498	0,017
-Karaciğer metastazı olmayanlar	84	13,2 ± 2,326	
-Yumuşak doku metastazı olanlar	89	11,333 ± 2,36	0,832
-Yumuşak doku metastazı olmayanlar	11	12,1 ± 5,708	
-Beyin metastazı olanlar	23	11,2 ± 1,908	0,081
-Beyin metastazı olmayanlar	77	11,833 ± 3,056	
-İzole kemik metastazı olanlar	6	7 ± 2,106	0,104
-Kemik metastazı olmayanlar	68	20,2 ± 2,36	
-Metastazektomi yapılanlar	4	10,767 ± 5,367	0,713
-Metastazektomi yapılmayanlar	96	11,833 ± 2,449	
-Kemoterapi alan hastalar	94	13,033 ± 1,981	<b>&lt; 0,001</b>
-Kemoterapi almayan hastalar	6	1,667 ± 0,776	
<b>1.Basamak KT (94 hasta)</b>			
-Platin bazlı KT alanlar	87	13,2 ± 2,016	0,319
-Tek ajan tedavi alanlar	7	9,433 ± 3,27	
<b>2.Basamak KT(46 hasta)</b>			
-Platin bazlı KT alanlar	16	18,433 ± 3,124	0,614
-Tek ajan tedavi alanlar	30	14,967 ± 2,942	
<b>3.basamak KT (11 hasta)</b>			
-Platin bazlı KT alanlar	6	13,967 ± 2,767	0,808
-Tek ajan tedavi alanlar	5	18,9 ± 5,503	
-Hedefe yönelik tedavi alanlar	8	20,994 ± 4,167	0,182
-Hedefe yönelik tedavi almayanlar	92	16,277 ± 1,858	
-Akciğere yönelik RT alanlar	22	18,9 ± 4,742	0,036
-Kemik ve/veya kranium lokalizasyonuna yönelik RT alanlar	41	11,2 ± 1,433	

## 5.TARTIŞMA

Akciğer kanselerinin %80'lik dilimini KHDAK grubu oluşturmaktadır ve ortalama 5 yıllık sağkalım %10 ile %15 arasında değişmektedir. Akciğer kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktör evredir. Bunun dışında 150'nin üstünde prognostik faktör tanımlanmıştır (97,98,99). Evreleme dışında hastanın performans durumu ve kilo kaybı prognostik faktörler içinde ikinci derece öneme sahip faktörlerdir (99).

Literatürde akciğer kanseri tespit yaşı 45 ile 80 arasında değişmektedir(100). Akciğer kanseri 45 yaş altında seyrek (1-6). Literatürde genç erişkinlerde ortaya çıkan akciğer kanserinde sağkalım 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olgularla kıyaslandığında hastalığın daha ileri evrede tespit edildiği ve prognoz daha kötü olduğu bulunmuştur (101,102). Albain KS ve arkadaşlarının yapmış oldukları 2531 vakalı bir çalışmada 70 yaş ve üstü akciğer kanseri tanısı almış hastaların sağkalımının daha uzun olduğu saptanmıştır (103). Wigren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 65 yaşından genç hastaların iki yıllık yaşam şansının 65 yaşından daha yaşlı olgulara göre daha fazla olduğu görülmüştür (104). Mevcut diğer hastalıklar nedeniyle ileri yaş grubunda tedavi komplikasyonları ile karşılaşılacak hastaların çok azı uzun süre yaşamaktadır(104). Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise 65 yaşın altında yaşam süresi diğer yaş gruplarından uzun bulunmuş ( $p<0,001$ ) (105). Bunun dışında Nugent W.C. ve arkadaşlarının yapmış oldukları 163 vakalık bir çalışmada rezeksiyon yapılabilen erken evrelerde (I-IIIa) genç hastalarda sağkalımın yaşlı hastalara göre daha uzun olduğu fakat ileri evrelerde (IIIB-IV) her iki yaş grubunda fark olmadığı saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda KHDAK hastaları 60 yaşın altı ve 60 yaş ve üstü olarak karşılaştırıldı ve yaş önemli prognostik faktör olarak bulunmadı ( $p=0.349$ ).

İleri evre KHDAK'li olguların incelendiği bir çalışmada yaşın yaşam süresini etkileyen bir faktör olmadığı, cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte prognozda önemli olduğu belirtilmiştir. İleri evre KHDAK olgularında cinsiyetin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda kadın cinsiyetin uzun sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (106,107).

Literatürde kadın cinsiyetin daha uzun sağkalıma sahip olduğu bildirilse de bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,244$ ) . Ancak çalışmamızda kadın hasta sayısı oldukça azdı.

Literatürde KHDAK hastalarında yaşanan yerin prognoza etkisi ile ilgili bir çalışma bulunamadı. Biz hastalarımızda yaşanan yerin prognoza etkisini hastalarımızın çoğu Trabzon'da yaşadığı için Trabzon ve Trabzon dışı olarak inceledik. İki hasta grubu arasında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,246$ ).

Literatürde KHDAK hastalarında çekirdek aile ve geniş ailede yaşamının prognoza etkisi ile ilgili bir çalışma yapılmamış. Bizim çalışmamızda aile tipinin prognoza etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0,309$ ).

KHDAK hastalarında ailede akciğer kanser varlığı ve diğer kanserlerin varlığının prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışma yapılmamış. Ancak bir çalışmada akciğer kanseri tanısı alan 1500 hastanın %40'ında ailede kanser öyküsü olduğu ve bu hastaların %51.8'inde ailede akciğer kanseri varlığı tespit edilmiştir (108). Başka bir çalışmada KHDAK tanısı alan hastaların %34'ünde ailede akciğer kanseri öyküsü varlığı tespit edilmiştir (109). Bizim çalışmamızda hastaların %32'sinde ailede akciğer kanseri dışında herhangi bir kanser mevcuttu. Ailede akciğer kanseri dışında herhangi bir kanser varlığının uzun sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ( $p=0,063$ ). Hastaların %23'ünde ailede akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. Ailesinde akciğer kanseri olan hastalarla olmayan hastalar sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,212$ ). Ailede 1.derece akrabasında akciğer kanseri olan hastalarla 2. Ve 3.derece akrabalarda akciğer kanseri olan hastalar karşılaştırıldığında prognoz açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,388$ ).

Alkol kullanımının akciğer kanseri riskini artırdığına dair net bir veri bulunmamaktadır. 4265 katılımcının bulunduğu Orijinal Framingham Kohort çalışmasında alkol kullananlarda akciğer kanseri gelişme riski araştırılmış. Ancak alkol kullanımı ile akciğer kanser gelişimi arasında ilişki bulunamamış(110). Bizim çalışmamızda alkol kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,716$ ).

Yapılan bir çalışmada, sigara içmeyen küçük hücreli akciğer kanserli olguların daha iyi kemoterapi cevabı verdikleri ve daha uzun yaşadıkları bulunmuş ve bu durum sigara içmeyenlerin tümör klonlarında daha az defekt ve mutasyon oluşuna bağlanmış. Sigara içmeyenlerdeki uzun yaşam süresinin bir nedeni ise daha az komorbid hastalığın olması ve akciğer fonksiyonlarının korunmasıdır. Diğer bir çalışmada ise sigara içen ve içmeyen grup arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır(111-114). Çalışmamızda sigara kullanımının sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ( $p=0,852$ ). Sigara içen hastalar 45 paket/yıl üstünde ve 45 paket/yıl ve altında olmak üzere karşılaştırıldı ve sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı. Akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra sigara içmeyi bırakan ve sigara içmeye devam eden hastalar sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Ailede doktor veya hemşire olmasının prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda ailede doktor veya hemşire olmasının uzun sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi görülmedi.

KHDAK histopatolojik alt tipin yaşam süresini etkilediği bilinmektedir. İleri evre KHDAK alt tipi incelendiğinde bronkoalveoler karsinomun diğer alt tiplere göre daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu görülmüştür(115). Bunu sırası ile squamöz hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinomun izlediği görülmüştür(106). Çalışmamızda squamöz hücreli kanser, adenokanser ve histopatolojik alt tipi belli olmayan kanser olmak üzere üç grup karşılaştırıldığında uzun sağkalım açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,438$ ).

Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür (116,117). Bizim çalışmamızda hastaların %71'inde kilo kaybı mevcuttu. Ancak çalışmamızda kilo kaybının prognoz üzerine olan olumsuz etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0,255$ ). Bu durumun çalışmamızda az sayıda hasta olması ile ilişkili olduğunu düşündük.

Ateş yüksekliği görülen hastalar ile görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında ateş yüksekliğinin prognoz üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı ( $p=0,333$ ). Gece terlemesi olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında gece terlemesi görülmeyen hastalarda daha uzun sağkalım görüldü ancak iki hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p=0,507$ ).

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, çoğunlukla Evre I ve Evre III arası olmak üzere, KHDAK hastalarının yaklaşık %20-40'ının kanser rekürrensi ve progresyonuna ilişkin hiçbir kanıt olmadan öldüğünü göstermiştir. Bu durum komorbiditenin akciğer kanseri hastalarının sağkalımı üzerine etkisinin önemine dikkat çekmiştir (118-121). Çalışmamızda HT/KAH , DM ve KOAH hastaları incelendi. HT/KAH hastaları incelendiğinde prognoza anlamlı etki bulunmadı ( $p=0,951$ ). Diyabetes Mellitus(DM) hastalarında prognoza anlamlı etki bulunmadı ( $p=0,577$ ). KOAH hastalarında ise tek değişkenli analizde KOAH tanısı olmayan hastaların KOAH'ı olan hastalara göre daha uzun sağkalım süresi olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,032$ ). Ancak Cox regresyon analizinde KOAH varlığının prognoz üzerine anlamlı etkisi bulunmadı ( $p=0,864$ ).

Tüberküloz'un akciğer kanseri gelişme riskini artırdığı söylenmektedir ve bunu destekleyen bir çok çalışma bildirilmiştir. Bu amaçla Ülke bazlı akciğer kanseri ve öncesinde TBC ilişkisini gösteren ilk kohort çalışma Tayvan' da yapılmıştır (122). Tayvan' da 1997-2008 yılları arasında kontrol grubu / Tüberküloz grubu (23,984/5657) akciğer kanseri insidansı yönünden ele alınmıştır. Tüberküloz ve KOAH'lı popülasyonda yapılan çok değişkenli analizde kanser insidansının yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle Tüberkülozlu popülasyonda Akciğer kanseri görülme riski %1,3 iken kontrol gurubunda %0,8 olarak tespit edilmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur( $p<0,001$ )(122). Sağkalım ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır, Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif Tüberküloz ve Akciğer kanseri varlığında, non-aktif Tüberküloz ve akciğer kanseri birlikteliğine göre daha kötü sağkalım olduğu gösterilmiştir(123). Heuvers ve arkadaşları ise (2012) Tüberküloz ve Akciğer kanseri birlikteliğinde sağkalım oranlarının, sadece akciğer kanseri varlığındaki sağkalım oranlarına göre daha kötü olduğunu göstermiştir (124). Bizim çalışmamızda 16 hasta Tüberküloz geçirmişti. Tüberküloz geçirmemiş hastalarda sağkalım süresi, Tüberküloz geçirmiş hastalardan uzun tespit edildi. Ancak uzun sağkalıma etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,316$ ).

Mandekar ve arkadaşları kötü performans skorunun, beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin ileri evre KHDAK hastalarında sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir (125,126). İleri evre KHDAK hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada yine performansı iyi olan hastaların sağkalımının uzun olduğu saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda performans skoru iyi olan hastaların sağkalımının daha uzun olduğunu tespit



edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Çok değişkenli analizde PS 0-1 olan hastaların PS 4 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun yaşamış olduğu ( $p<0,001$ ) tespit edildi.

Anemi kanser hastalarında sık tespit edilmektedir. Akciğer kanseri tanısı almış hastalarda ilk başvuru sırasında saptanan anemi bağımsız kötü prognostik faktördür. Wigren T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 502 vakalık çalışmada aneminin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (104). İleri evre KHDAK'li olgularda yapılan 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek beyaz küre sayısı ve aneminin sağkalım üzerine anlamlı bir fark yaratmadığı tespit edilmiştir (136). Literatürde bulunan çalışmalarda anemi tanımı için farklı değerler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda Hb düzeyi 12 'nin altı olan hastaların sağkalım süresinin Hb düzeyi 12 ve üstü olan hastalara göre daha kısa olduğu tespit edildi ancak sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,245$ ). Bu durumun çalışmamızda az sayıda hasta olması ile ilgili olduğunu düşündük.

Renehan ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanaliz beden kitle indeksi (BKİ) ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki ortaya koydu ve bu çalışmada obezitenin koruyucu etkisinin olabileceği değerlendirildi. Kabalt ve arkadaşları tarafından daha sonra yapılan çalışmada hiç sigara içmeyenlerde BKİ artışı ile akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki (BKİ artışı ile birlikte Akciğer kanser riski artışı) varken sigara içiciler ile sigarayı bırakmış olanlarda BKİ ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (128-130). Bizim çalışmamızda hastalar zayıf, normal-fazla kilolu ve obez olmak üzere üç grupta değerlendirildi ve BKİ'nin prognoz üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi ( $p=0,236$ ).

Malignitelere LDH yüksekliği, tümör nekrozu veya inflamasyona sekonder enzim açığa çıkışına bağlıdır. Yüksek LDH düzeyi başta lenfoma ,KHAK ve germ hücreli tümörler olmak üzere birçok malignitede görülür ve kötü prognostik faktör olduğu iyi bilinmektedir. KHDAK'li hastalarda da yüksek serum LDH düzeyinin kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(103,117). Yine evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli 113 hastanın verileri alınarak yapılan bir çalışmada yüksek LDH seviyesi olan olgularda sağkalımın daha kısa olduğu ve bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (131). Akciğer kanseri olan 73 olgunun incelendiği bir çalışmada uzak organ metastazı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki araştırılmış, LDH ve ALP yüksekliğinin metastaz

varlığında anlamlı ölçüde daha sık olduğu, ancak bu sıklığın KHDAK'li olan hastaların yarısına yakınına kapsarken ,KHAK'li olanlarda daha geniş bir hasta grubunu kapsadığı gözlenmiştir. Metastazı olmayan hastalarda, özellikle ALP yüksekliği çok az orandaki hastada saptanmıştır. Bu durumda her iki parametredeki yüksekliğin hastalığın yaygınlığını işaret etmekle birlikte özgün bir metastaz varlığı hakkında kaygıyı artırdığı, bunun dışında fazla bir anlam taşımadığı düşünülmüştür(134). Bizim çalışmamızda LDH düzeyi normal olan hastaların LDH düzeyleri yüksek olan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Cox regresyon analizinde de yine aynı şekilde anlamlı tespit edildi( $p=0,034$ ). Çalışmamızda ALP düzeyi yüksek olan hastaların sağkalım süresi, ALP düzeyi normal olan hastalara göre daha kısa tespit edildi ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,054$ ).

Hiraki ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; lökositoz ve hiperkalseminin akciğer kanserli olgularda prognostik önemi araştırılmış; 1149 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmada ortalama sağkalım süresi 9,5 ay olarak bulunmuştur. Lökositozu ( $WBC >14\ 000/mm^3$ ) olan olgularda sağkalım süresi 1.9 ay, hiperkalsemi ( $Ca >10,2\ mg/dl$ ) olan olgularda bu süre 3,8 ay olarak bildirilmiştir. Hem kalsiyum hem de lökosit sayısı yüksek saptanan hastalarda ise sağkalım süresi 1,5 ay olarak saptanmıştır. Ayrıca lökositoz saptanan hastaların %92'si KHDAK tanılı olgular olup bu hastaların %44'ünün performans durumunun kötü olduğunu (ECOG 3-4) ve hastaların %92'sinin ileri evrede (evre III-IV) olduklarını bildirmişlerdir (132). Aynı konuda Hespanhel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise akciğer kanserli olgularda lökositoz kötü prognoz göstergesi olarak bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda düzeltilmiş kalsiyum değeri 10.5 mg/dl'nin altında olan hastaların, hiperkalsemisi olan grupla kıyaslandığında daha uzun sağkalım süresi olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Ancak çok değişkenli analizde anlamlı tespit edilmedi( $p=0,278$ ). Çalışmamızda lökosit değeri normal aralıkta olan grup, lökopenisi olan grup ve lökositozu olan grup karşılaştırıldığında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,225$ ). Bu durumun çalışmamızda az sayıda hasta olması ile ilgili olduğuna düşündük.

Trombositoz ve lökositoz akciğer kanserli hastalarda sıkça görülen iki durumdur. Her iki durum da kanser tarafından ortaya çıkarılan doku hasarına karşı inflamatuvar bir yanıt olabileceği gibi, kemik iliğinin direkt tutulumuna bağlı bir reaksiyon olarak da

gelişebilir(138). Ayrıca, lökositoz ve nötrofil bronşiyal obstrüksiyonun gerisinde gelişen infeksiyon nedeniyle de görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ileri evre hastalığı olan hastalarda trombosit sayılarının daha yüksek olduğu ve trombositozu olan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür (139).Bizim çalışmamızda trombositozun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,968$ ).Ancak çalışmamızda trombositozu olan hasta sayısı azdı. Nötrofil değeri 2000/mm<sup>3</sup> ve altında olan hastalar ile nötrofil değeri 2000/mm<sup>3</sup>'in üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,407$ ).Ancak çalışmamızda nötrofil değeri 2000/mm<sup>3</sup> ve altında olan 5 hasta vardı.

Yapılan çalışmalarda düşük albümin düzeylerinin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (135). Bizim çalışmamızda da albümin değeri 3 gr/dl'nin üstünde olan hasta grubunda daha uzun sağkalım tespit edildi ve istatistiksel olarak tek değişkenli analizde anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ). Çok değişkenli analiz uygulandığında albümin düzeyinin prognoza etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0,294$ ).

Literatürde ileri evre KHDAAK olgularında serum lipid düzeylerinin düşük seyrettiği bildirilmiştir (136). Çok basit yöntemlerle ölçülebilen serum lipid profili elemanlarının akciğer kanseri şüphesi olan olgularda saptanan düşük düzeyleri dikkat çekicidir. Lipid profili düzeylerinin akciğer kanseri tanısında tümör belirteci olarak yeri, tedavi ile değişen düzeyleri, prognozu tahmindeki katkıları konusunda ileri çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir (137). Bizim çalışmamızda 15 hastada LDL düzeylerine ulaşılabilirdi. 15 hastanın 8'inde LDL değeri 130'un altında, 7'sinde ise LDL değeri 130 ve üstündeydi. LDL değerinin uzun sağkalıma etkisi açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,887$ ).

96 hastanın serum glukoz düzeyi 200mg/dl'nin altında ve 3 hastanın ise 200 mg/dl ve üstünde tespit edildi. Glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin altındaki hastalarda daha uzun sağkalım tespit edildi. Ancak iki grup karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,858$ ).

Yapılan bir çalışmada lokal ileri evre KHDAAK tanısı almış bir hastada eozinofili varlığı ve yüksek IL-5 seviyesi tespit edilmiş. İmmünohistokimyasal boyama ile tümör içinde intrasellüler alanda çok miktarda IL-5 gösterilmiş. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması sonrasında eozinofil ve IL-5 seviyeleri normale dönmüş. Bu çalışmada tümör

ilişkili eozinofilinin IL-5 aracılı olduğu gösterilmiş( 140). Bizim çalışmamızda eozinofilisi olan 1 kişi vardı. Eozinofilisi olan hasta ile eozinofil değerleri normal aralıkta olan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,084$ ).

Bazofil değerinin KHDAK'de prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda bazofilisi olan 5 hasta ile bazofil değeri normal aralıkta olan hastalar sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında bazofil değeri normal olan hastalarda istatistiksel olarak daha uzun sağkalım tespit edildi ( $p=0,002$ ).

İleri evre KHDAK olan 411 olgunun incelendiği bir çalışmada, uzak organ metastazı varlığının kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (111). Üçyüzaltı KHDAK hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada yine uzak organ metastazının kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur(141). Birçok çalışmada özellikle kemik metastazı varlığının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda izole kemik metastazı olan 6 hasta ile kemik metastazı olmayan 68 hasta karşılaştırıldığında izole kemik metastazı olan hastalarda sağkalım süresinin belirgin şekilde daha kısa olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak çalışmamızda izole kemik metastazı olan hasta sayısı azdı. Tüm beyin metastazlarının %40-60'ı akciğer kanserine bağlı geliştiği ve bu olguların %50'sinin progresif beyin metastazı nedeni ile kaybedildiği tespit edilmiştir (142). Akciğer kanserli olgularda beyin metastazı %30-50 oranında soliterdir (143). Akciğer kanserli olgularda beyin metastazı olduğunda sağkalım sürelerinin metastaz olmayan hastalara göre daha kısa olacağı beklenmektedir. Yapılan çok merkezli bir Fransız çalışmasında, KHDAK'li 23 olguda ortalama sağkalım süresi 7 ay, 1 yıllık sağkalım süresi %25 bulunmuştur(144). Robinet ve arkadaşlarının beyin metastazlı KHDAK'li olgularda kemoradyoterapi uyguladıkları çalışmada 6 ay, tek metastaz yeri beyin olan senkron metastazlı KHDAK'li olgularda yapılan başka bir çalışmada ise 6.9 ay ortalama sağkalım süresi bulunmuştur(145,146). Bizim çalışmamızda beyin metastazı olan 23 hastanın ortanca sağkalım süresi  $11,2 \pm 1,908$  ay tespit edildi. Beyin metastazı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı( $p=0,081$ ). KC metastazı olan hastalarda sağkalım süresi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ( $p=0,017$ ). Ancak multivaryans analizde KC metastaz varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmadı. Yumuşak doku metastazı

olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,832$ ).

Akciğer kanserli olguların beyin metastazında kemoradyoterapi dışında diğer bir tedavi yaklaşımı cerrahi tedavidir. Metastazektomi soliter beyin metastazlarında önerilmektedir ve bu konuda önerilen bir algoritma vardır(147). Bu algoritmaya göre ; soliter beyin metastazı senkron ya da metakron olsun, cerrahi yaklaşım için gerekli olan şart primer hastalığın kontrol altında olması ve başka bir metastazın olmamasıdır. Beyne yönelik metastazektomi uygulanan olgularda bildirilen sağkalım süresi oldukça uzundur(12-24 ay)(148,149). Bizim çalışmamızda 4 hastaya farklı metastaz yerlerine yönelik metastazektomi yapılmıştı. Ancak metastazektomi yapılan hastalarla yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebinin az sayıda hastamıza metastazektomi yapılmış olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

KHDAK hastalarında kemoterapinin yeri uzun süredir araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Çok sayıda randomize çalışmalarda ve meta-analizlerde kemoterapinin yaşam süresini en az iki ay uzattığı ve yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir(150). Sitotoksik kemoterapi(KT), KHDAK tedavisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Opere hastalıkta adjuvan KT uygulanması kür şansını yükseltir (151-153). Aynı şekilde ilerlemiş hastalıkta da (Evre III-B ve metastatik hastalık) uygulanan KT sağkalım süresini arttırır ve yaşam kalitesini daha iyi hale getirir. Özellikle platin ve yeni jenerasyonların (taxan, vinorelbin, gemsitabin, irinotekan) kombinasyonunun kullanımı ile yüksek yanıt oranları elde edilmektedir(154). Evre IV KHDAK'li 113 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kemoterapi alan hastaların sağkalımı KT almayanlara göre anlamlı derecede uzun olarak saptanmıştır. Ayrıca KT uygulamasının literatürdekine benzer şekilde bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir(131). Bizim çalışmamızda KT alan hastaların sağkalım süresi KT almayanlara göre anlamlı şekilde daha uzun bulundu ( $p<0,001$ ). Ancak cox regresyon analizinde anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,993$ ).

Günümüzde ileri evre KHDAK'inde performansı iyi olan hastalarda standart tedavi yaklaşımı platin bazlı tedavilerdir. Platin bazlı tedaviler kanser ilişkili sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. Hem kanser ilişkili semptomların düzelmesinde hem de yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamaktadır(155-157). Bizim çalışmamızda 1.basamak tedavi olarak

platin bazlı KT rejimi ve tek ajan tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında platin bazlı tedavi alanlarda daha uzun sağkalım tespit edildi Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,319$ ). Ancak çalışmamızda 1.basamak tedavi olarak tek ajan tedavi alan hasta sayısı oldukça azdı.

Birinci basamak tedaviye dirençli veya tedavi sonrası ilk 6 ayda progresyon gösteren ancak performans skoru halen iyi olan ileri evre KHDAK hastalarında ikinci basamak tedavi standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir(158). Bizim çalışmamızda 1.basamak KT alan 94 hastanın 46'sı ikinci basamak KT almıştı. İkinci basamak KT olarak platin bazlı veya tek ajan tedavi alan hastalarda uzun sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı( $p=0,614$ ).Yine üçüncü basamak KT alan hastalar için de aynı şekilde anlamlı fark saptanmadı.

Son yıllarda sistemik tedavide KT'nin yanı sıra hedefe yönelik ajanlar da KT ile kombinasyon şeklinde veya tek başlarına KHDAK tedavisinde araştırılmaya başlanmıştır(154). Bizim çalışmamızda hedefe yönelik tedavi alan ve almayan hastalar sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,182$ ).Ancak çalışmamızda çok az sayıda hasta hedefe yönelik tedavi almıştı.

Radyoterapinin lokal ileri hastalıkta yeri tartışmalıdır. RT kür amaçlı veya palyatif amaçlı kullanılabilir. Evre IV hastalarda RT palyatif amaçlarla kullanılır.75 yaş ve üzeri lokal ileri ve metastatik 45 KHDAK hastanın dahil edildiği bir çalışmada tek değişkenli analizde RT uygulanmamasının ( $p=0,0008$ ) sağkalımı olumsuz etkilediği tespit edilmiştir(159). Bizim çalışmamızda RT alan 63 hastanın 22'si akciğere yönelik ve 41'i ise kemik ve/veya kraniuma yönelik RT almıştı. Çalışmamızda akciğere yönelik RT alan hastaların sağkalım süresi diğer hasta grubuna daha uzun tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,036$ )

KHDAK saptanan olgular öncelikle cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Cerrahi tedaviden yarar göreceği düşünülen olgulara, kardiyopulmoner rezervleri de yeterli ise standart olarak lobektomi veya pnömonektomi ile rezeksiyon uygulanır(160,161). Cerrahi tedavi uygulanan değişik çalışmalarda, tüm evreler için genel sağkalım oranı %33-64 olarak bildirilirken; erkek cinsiyeti, ileri yaş, 5 cm'den büyük tümör varlığı, mediastinal lenf bezi tutulumu, kötü diferansiyasyon, büyük hücreli karsinomlu ve pnömonektomi uygulanan olgularda sağkalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (162-167). Bir çalışmada

KHDAK'inde tam iyileşme sağlama amacıyla son 5 yılda rezeksiyon uygulanan 105 olgu geriye dönük olarak incelenmiş ve uygun olarak seçilmiş KHDAK olgularında cerrahi tedavinin, düşük mortalite ve kabul edilebilir bir morbidite ile başarılı sonuçlar sağladığı doğrulanmıştır(168). Çalışmamızda 14 hastaya primere yönelik cerrahi operasyon yapılmıştı. Cerrahi yapılmış ve yapılmamış hastalar sağkalım yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi( $p=0,053$ ). Bunu primere yönelik cerrahi yapılan olgu sayımızın az olmasına bağladık.

Akciğer kanseri için henüz erken tanı yöntemi olmaması ve en yüksek mortalite oranına sahip kanser tipi olması nedeniyle uzun sağkalımla ilişkili prognostik faktörler üzerinde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



## 6. ÖZET

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında yer alır . Akciğer kanserinin %85'lik grubunu oluşturan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)'inde yaşam sürelerini etkileyen en önemli faktörler; tümörün histopatolojik tipi, tümörün evresi, hastanın performans durumu, kilo kaybı, yaşı, cinsiyeti, serum LDH, ALP düzeyi, kan kalsiyum düzeyi, hemoglobin seviyesi ve genetik faktörlerdir .

Biz bu çalışmamızda metastatik KHDAK'de uzun sağkalımla ilişkili yeni prognostik faktörlerin varlığını araştırdık. Çalışmamıza Ocak 2010 ve Eylül 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları A.B.D'da takip edilen , histopatolojik olarak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı konulan ve metastatik evrede olan 100 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektif ve prospektif bir çalışma olarak yürütüldü. 50 hasta retrospektif olarak exitus olmuş hastalar çalışmaya dahil edilerek değerlendirildi. Prospektif olarak ise 50 hasta sağkalım süresi açısından en az 6 ay takip edildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerde inelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Çalışmamızda; hastalarımızda yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, aile tipi, ailede akciğer kanseri varlığı ve varsa kaçınıcı derece akrabada olduğu, ailede diğer kanser varlığı, alkol kullanımı, sigara (kullanıyor ise paket/yıl miktarı) ,akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra sigara içmeye devam edip etmediği, patolojik tanısı, ateş yüksekliği, gece terlemesi, kilo kaybı, komorbid hastalıklar (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon/Koroner Arter Hastalığı, KOAH), Performans status (ECOG), Beden kitle indeksi, Kalsiyum, LDH, ALP, LDL düzeyi, Glukoz, Albümin, Hb, Lökosit, Nötrofil, Bazofil, Eozinofil, Trombosit değerleri, Primere yönelik cerrahi yapıp yapılmadığı, Geçirilmiş Akciğer Tüberküloz öyküsü, Metastaz yerleri ( yumuşak doku metastazı, karaciğer metastazı, beyin metastazı, kemik



metastazı ) ve kemoterapi alıp almadığı, KT almış ise hangi protokolü aldığı, hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, Radyoterapi alıp almadığı, RT almış ise hangi bölgelere almış olduğu sorgulandı.

Çalışmamızın sonucunda tek değişkenli analizde; KOAH varlığının olmaması ( $p=0,032$ ), performans skorunun iyi olması ( $p<0,001$ ), hiperkalsemi olmaması ( $p<0,001$ ), LDH değerinin normal aralıkta olması ( $p<0,001$ ), albümin değerinin 3gr/dl'nin üstünde olması ( $p=0,004$ ), bazofil değerinin normal olması ( $p=0,002$ ), kemoterapi almak ( $p<0,001$ ) ve akciğere yönelik RT almak ( $p=0,036$ ) uzun sağkalımla ilişkili prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde normal LDH düzeyi, PS skorunun iyi olması uzun sağkalımla ilişkili prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak KHDAK'de prognostik faktörler önem arz etmektedir ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. SUMMARY

Lung cancer is one of the most frequent cancers in the world. In the non-small cell lung cancer (NCCLC), the most important prognostic factors that effect survival are; histopathologic type, tumor grade, the patient's performance, weight loss, age, gender, serum LDH, ALP, calcium and hemoglobin levels and genetic factors.

In this study we investigated the presence of the possible new factors which effect the long survival in NCCLC that is 85% of the lung cancers. The patients (totally n=100) who were treated and followed in Karadeniz Technical University, Medicine Faculty, internal medicine, medical oncology and pulmonology departments between January 2010 and September 2015 and who had metastatic NCCLC were included to the study. Our study conducted as retrospectively and also prospectively. 50 patients who had died were included and evaluated retrospectively. Prospectively, 50 patients were followed at least 6 months in terms of survival.

Statistical analysis were performed by using SPSS, version 23 software. The univariate analysis on survival performed by using log rank test. In the multivariate analysis, the independent factors which were the possible factors that determined by previous studies in survival prediction was evaluated by using cox regression analysis by backward selection method.

In our study, age, gender, living place, family type, presence of lung cancer and other cancers in the family and degree of relatives, alcohol abuse, presence of smoking (if smokes, the amount of pack per year), smoking after the diagnosis of lung cancer, pathological findings, presence of fever, night sweats and weight loss, co-morbid diseases (diabetes, hypertension, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease), performance status (ECOG), body mass index, calcium, LDH, ALP, LDL, glucose and albumin levels, leukocyte, neutrophil, basophil and eosinophil counts, presence of a surgery due to primary tumor, presence of history of tuberculosis, metastasis zones (soft tissues, liver, brain, bone etc.), chemotherapy status and protocols, targeted therapy status, radiotherapy status and sites of body were evaluated.

According to the results of our study, in univariate analysis; absence of chronic obstructive pulmonary disease ( $p=0.032$ ), presence of good performance score ( $p<0,001$ ), absence of hypercalcemia ( $p<0.001$ ), normal LDH level ( $p<0,001$ ), albumin level over 3 gr/dl ( $p=0,004$ ), normal basophil counts ( $p=0,002$ ), absence of liver metastases ( $p=0,017$ ), chemotherapy treatment ( $p<0.001$ ) and radiotherapy to the lung ( $p=0.036$ ) were the prognostic factors that related with long survival. Also, in both univariate and multivariate analysis showed that normal LDH level, presence of good performance score is related with long term survival. There was no statistically significance in other parameters.

As a result, in NCCLC there are significant prognostic factors, but further studies are needed.



## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
3. Hayati MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK: Epidemiology and Population Studies: SEER Series: Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12: 20-37
4. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014
5. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Dec;2(12):1067-77.
6. Hughes JM, Weill H. Asbestos and man-made fibers. In: *Epidemiology of Lung Cancer*, Samet JM (Ed), Marcel Dekker, New York 1994. p.185.
7. Schottenfeld D, Searle JG: The Etiology and epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, editors. *Lung Cancer principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 3rd ed. Philadelphia; 2005. p.3-24
8. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29-55
9. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003;41: 245-58
10. Pearl R. tobacco smoking and longevity. *Science* 1938; 87:216
11. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987; 77:425.
12. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12:669..
13. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Dept of Health and Human Services, Washington 1990.

14. Peto J. That lung cancer incidence falls in ex-smokers: misconceptions 2. *Br J Cancer* 2011;104:389
15. M. Paesmans, JP Sculier, J. Lecomte. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 524–533.
16. Murren J, Glatstein E, Pass HI. Small cell cancer in DeVita, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles and practice of oncology* (6.edh) 2001; 983-1010.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74–108.
18. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014;64:252-71.
19. Karaca H, Berk V, İnanç M ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalı'na 2006-2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011; 20:1-8.
20. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin Ca* 2014;64:9- 29.
21. World Health Organization. Cancer fact sheet no. 297. February 2012.
22. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. 1997; Yayın no: 582, Ankara.
23. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303–313.
24. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 ;321:323-9.
25. Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer* New York, NY: Marcel Dekker 1994; 71–108.
26. Environmental Protection Agency(EPA). Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. EPA Publication No. 600/006F. Washington, DC. US Government Printing Office, 1992.
27. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA* 1994; 271:1752-9.
28. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med j* 1997; 315:980-8.

29. Guerin MR. Chemical composition of cigarette smoke. In: Gori GB, Bock FG, eds. *The Banbury Report 3; A Safe cigarette?* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980;191.
30. Wynder EL, Hofmann D. *Tobacco and tobacco smoke: Studies in Experimental carcinogenesis.* New York: Academic Press, 1967.
31. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science*, 1996.;274:430-2.
32. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. *Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C. editörlüğünde Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17–22.*
33. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 166: 1166–1196.
34. Radzikowska E, Giaz P, Roszkowski K et al. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1087–1093.
35. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A editörlüğünde. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15–34.*
36. Ernster VL, Mustachii P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer. *Textbook of Respiratory Medicine (2nd edition) Vol. 2, Philadelphia, WB Saunders Co 1994; 1504-27.*
37. Steeland K, Loomis D, et al: Review of occupational lung carcinogenesis. *American Journal Industrial Medicine.*1996; 29: 474–490.
38. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1997; 16: 295–307.
39. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, et al. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med* 2005; 47: 349-57.
40. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32: 109–112.
41. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; editörlüğünde *6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu içinde. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35- 38.*

42. Köktürk N, Kırısoglu CE, Öztürk C. Akciger kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5:127-38.
43. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:1136-1152.
44. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998; 58: 4023-3.
45. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, matched, controlled study. *Annals of. Internal Medicine* 1986; 105: 503–507.
46. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN: Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125: 776–778.
47. Kaufman EL, Jacobson JS, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 392-398.
48. William D. Travis, pathology of lung cancer, *Clinics in Chest Medicine*, Volume 32, Issue 4, Pages 669-692, December 2011.
49. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Genetic and molecular changes of human lung cancer. Fishman AP (editor) The McGraw Hill Companies, 2008.
50. European respiratory monograph 2001; 17: 86-98.
51. Hyde L, Hyde CI, Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299- 304.
52. Buccheri G, Ferrigno D. Lung Cancer. Clinical presentation and specialist referral time. *European Respiratory Journal* 2004; 24; 898-904.
53. Kvale PA, Chronic cough due to lung tumors. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 147-53.
54. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60: 1059-65.
55. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). *Lung cancer principles and practice*, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company, Second Edition, 2000; 52: 150-8.
56. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 97-104.

57. Chernow B, Shaus A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analyses of 96 patients. *The American Journal of Medicine* 1977;63: 695.
58. Akkoçoğlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U, Akciğer Kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T(eds) Akciğer ve plevra maligniteleri tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008: 15.
59. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice guideline in oncology. Small cell lung cancer. Version 1.2011.
60. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonarynodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 319–29.
61. Hashimoto M, Miyauchi T, Heianna J, et al. Accurate diagnosis of peripheral small cell lung cancer with computed tomography. *Tohoku J Exp Med.* 2009; 217: 217-21.
62. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. Theperformance of (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1231–36
63. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuarcy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. *JAMA*, 2001; 285: 914–924.
64. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007; 132; 131-148.
65. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, et al. diagnostic accuracy and safety of CTguided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison os sall and large pulmonary nodules. *American Journal of Roentgenology* 1996; 167: 105-9.
66. Zarbo RJ, Fenoglio-preiser CM. Interinstitutional database for comparison of Performance in lung fine-needle aspiration cytology: a College of American Pathologists Q-probe Study of 5264 cases with histologic correlation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1992; 116: 463-70.
67. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 1997; 156: 320-332.
68. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi içinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57–76.
69. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. *American Review of Respiatory Disease* 1993; 147: 430–434.



70. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 165–168
71. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. Shields TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW. *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 1534–1547.
72. Kılınç O. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). İç: Zamani A, Ardıç S, editör. *Göğüs Hastalıklarında Ayırıcı Tanı*, Toraks kitapları, Sayı 7, Ankara, 2009; s.338-343
73. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Annals Thoracic Surgery* 1994; 57: 992–995.
74. Ak G: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Tanı ve Evreleme. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s.1397-1421
75. Schrump DS, Giaccone G, Kelsey, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lavrence TS, Rozenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008:871-946.
76. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*.2007;2:706-714
77. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3. 1973; 4:31-42
78. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* .1997;111:1710-7
79. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med*. 2002;23:103-21
80. Watine J. Further comments on ‘A practical prognostic index for inoperable nonsmall cell lung cancer: a clinical biologist’s point of view. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:581-583
81. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010;13:9-18.

82. Göksel T. Tedavi kararı ve prognoz. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s:1423-1429
83. WHO, Handbook for reporting results of cancer treatment, in WHO Offset publication No. 2005; 3: 75-9.
84. Kawahara M. Screening for lung cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2004; 16 (2):141-145.
85. Ohira T, Suga Y, Nagatsuka Y, Usuda J, Tsuboi M, Hirano T, Ikeda N, et al. Early-stage lung cancer: diagnosis and treatment. *International Journal of Clinical Oncology*. 2006; 11(1): 9-12.
86. Friedel G, Steger V, Kyriss T, Zoller J, Toomes H. Prognosis in N2 NSCLC. *Lung Cancer*. 2004; 45 Suppl 2: S45-53.
87. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004.
88. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176–181.
89. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins; 2000: 682–693.
90. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628–638.
91. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal Clinical Oncology* 2002: 247–253.
92. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3–6.
93. Harrison's principles of Internal Medicine, 17.edisyon, sf: 560; John D.Minna, Joan H. Schiller
94. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P. Management of malignant pleural effusions. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 402–419.

95. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132: 15–19.
96. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (1995) *The physicians guide to helping patients with alcohol problems*. NIH Publication No.95-3769, Washington D.C., Government Printing Office
97. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
98. Johnson BE. Biologic and molecular prognostic factors impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1995;107(Suppl 6):287-90.
99. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year followup *Lung Cancer* 2003;39:303-13.
100. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:193-7.
101. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651-7.
102. Tsai CM, Perng RP, Huang WL. Lung cancer in young Chinese. *Cancer Detect Prev* 1988;11:235-8.
103. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
104. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:9-15.
105. Çalikuşu Z, Sakallı H, Yılmaz B, Mertsoylu H, Akçalı Z, Özyılkan Ö. Evre I V Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* Cilt:2.Sayı:2.Nisan 2011
106. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, Ifoundza T, Roeslin N, Pauli G, Quoix E. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: 123-34.
107. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 259- 66.
108. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2004; 52: 130-6

109. Gayaf M, Çıkırıkçioğlu YB, Güldaval F, Demir A, Keskin S, Perim K. Akciğer kanserli erkek hastalar ve ailede kanser öyküsü. *Solunum*, 2003; 5: 190-3.
110. Djousse L, Dorgan JF, Zhang Y, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1877.
111. Tsao AS, Liu D, Lee JJ et al. Smoking Affects Treatment Outcome in Patients with Advanced Non-small Cell lung Cancer *CANCER* 2006; 106 (11): 2428–36.
112. Roland M, Rudd RM. Genetics and pulmonary medicine. 7. Somatic mutations in the development of lung cancer. *Thorax*. 1998; 53: 979–983.
113. Wistuba II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 1366–1373.
114. Mao L, Lee JS, Kurie JM et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 857–862.
115. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, Gilks CB, Naoki K, Bhattacharjee A, Socinski MA, Perou C, Meyerson M. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5079-90.
116. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhães A, Santos AR, Coelho M, Marques A. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-67.
117. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67-77.
118. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, et al. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients with special reference to smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 82: 33-39, 1991.
119. Harpole DH, Herndon JE, Wolfe WG, et al. A Prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression. *Cancer Res* 55: 51-56, 1995.
120. Langendijk JA, Thunnissen FB, Lamers RJ, et al. The prognostic significance of accumulation of p53 protein in stage III non-small cell lung cancer treated by radiotherapy. *Radiother Oncol* 36: 218-224, 1995.
121. Tammemagi M, McLaughlin J, Mullen J, et al. Study of smoking, p53 tumor suppressor gene alterations and non-small cell lung cancer. *Ann Epidemiol* 10: 176-185, 2000.

122. Wu C-Y, Hu H-Y, Pu C-H, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011;117:618-24.
123. Chen YM, Chao JY, Tsai CM, et al. Shortened survival of lung cancer patient initially presenting with pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:322-7.
124. Heuvers ME, Aerts K, Hegmans JP, et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival. *Lung cancer* 2012;76:452-56
125. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006;107:781-92.
126. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
127. Bekci TT, Erdal NB. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen faktörlerin analizi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4 (3): 19-23
128. Kabat GC, Kim M, Hunt JR, et al. Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2008; 168:158-169
129. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Body mass index and lung cancer risk in women. *Epidemiology* 2007; 18:607-612
130. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-578
131. Kaçan T, Babacan NA, Yücel B, Kılıçkapı S, Akkaş EA, Şeker MM, Eren MF, Eren AA. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2013;35:332-338
132. A. Hiraki, H Ueoka. Hiperkalsemia-Leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 301–307.
133. Stevenson H, Gazdar A. Tumor cell lines established in vitro: An independent prognostic factor for survival in small cell lung cancer. *Annals International Medicine* 1990; 113: 764-770.
134. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M ve ark. Bronş kanseri olgularında akciğer dışı metastaz ve metastazla ilgili semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ilişkisi. *Solunum Hastalıkları* 1994;5:63-7.

135. Michael DB, Diave D, William JM. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Chest* 2002;122:1037-57.
136. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, Wojakowski W, Goss M, Machalski M, Telega A, Brulinski K, Molendowska H. Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer. *Int J Mol Med* 2000; 5: 201-5.
137. Hassoy C, Aycu AE, Çakan A, Özsöz A, Hekimgil F. Akciğer kanserli hastalarda serum lipid profili. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XVII, Sayı 1, 2003.
138. Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: Prognostic implications. *Eur J Cancer* 1997;33:50-5.
139. Engan T, Hannisdal E. Blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncol* 1990;29:151-4.
140. Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Non-Small-Cell Lung Cancer Associated With Excessive Eosinophilia and Secretion of Interleukin-5 as a Paraneoplastic Syndrome. *American Journal of Hematology* 82:234–237 (2007)
141. Özden AH, Bayız H, Berktaş B, Başay N, Mutluay N, Köksal D, Berkoğlu M. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA
142. Boring CC, Squires TS, Tang T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992;42:19.
143. Sullivan FJ. Palliative radiotherapy. In: Pass HI ed. *Lung cancer principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;1006-26.
144. Jacot W, Quantin X, Boher JM et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: A multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer* 2001;84:903-9.
145. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of nonsmall-cell-lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.
146. Chidel MA, Suh JH, Greskovich JF et al. Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:313-9.

147. Olak J, Ferguson MK. Surgical management of second primary and metastatic lung cancer. In: Pass HI et al, eds. Lung cancer principles and a practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;730-41.
148. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
149. Billings PS, Miller DL, Allen MS et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:548-53.
150. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta Analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
151. Strauss G, Herndon JE, Maddaus M. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621s.
152. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
153. Douillard J, Rosell R, Delena M, Adjuvant Navelbine International Trialist Association. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:624. (abstr 7013)
154. Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20(18 Suppl):23S-33S.
155. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.
156. D'Addario G, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 68-70.
157. Custodio A, de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status, unanswered questions and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 338-60.

158. Uzunoğlu S,Karagöl H, Tanrıverdi Ö,Çiçin İ,Çaloğlu M,Koçak Z. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kemoterapinin son yıllarda gelişim ve etkinliğinin değerlendirilmesine kısa bir bakış. Türk Onkoloji Dergisi 2010;25(2):77-85
159. Aksu G,Fayda M,Saynak M,Saglamer EK,Oral EN,Kizir A,Karadeniz A. Radiotherapy as the primary and palliative treatment for patients aged 75 and over with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: analysis of 45 cases with a review of the literature.Marmara Medical Journal 2008;21(1);011-020
160. LoCicero III J, Ponn RB, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB (eds). General Thoracic Surgery. 5th ed. Philadelphia; Lippincott Williams Wilkins Company; 2000;1311-42.
161. Pearson FG. Non-small cell lung cancer: Role of surgery for stages I-III. Chest 1999;116:500-3s
162. Harpole DH, Herndon JE, Young WG, et al. Stage I non-small cell lung cancer. Cancer 1995;76:787-96.
163. Adebajo SA, Bowser AN, Moritz DM, et al. Impact of revised stage classification of lung cancer on survival. Chest 1999;115:1507-13.
164. Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R, et al. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: Validation of the new postoperative pathologic TNM classification. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:1141-6.
165. Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimetres or less in diameter. Ann Thorac Surg 1990;50:708-13.
166. Fang D, Zhang D, Huang G, et al. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1,905 cases. Ann Thorac Surg 2001;72:1155-9
167. Carbone E, Asamura H, Takei H, et al. T2 tumors larger than 5 centimetres in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:907-12
168. Yuncu G,Üçvet A,Olgaç G,Sevinç S,Alicı H. KHDAK Nedeniyle Cerrahi Uygulanmış Olgularımız: 5 Yıllık Deneyim. Toraks Dergisi • Cilt 5, Sayı 1 • Nisan 2004