

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE AKCİĞER KANSERİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN OLGULARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK, EPİDEMİYOLOJİK, TEDAVİ VE TAMAMLAYICI
TEDAVİLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Memet DURAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent ÖZBAY

VAN-2012

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında ihtisasım süresince kişiliği, klinik bilgi ve görüşleri ile eğitimimi titizlikle sağlayan, yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, her konuda bana örnek olan, tez çalışmamda büyük katkısı bulunan saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Bülent ÖZBAY'a ve her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm hocalarım Doç. Dr. Sulittin Hamitli, Yard. Doç. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN ile Yard. Doç. Dr. Selami EKİN'e şükranlarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca deneyimlerinden faydalandığım bilgi alışverişinde bulunduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İhtisas süremde birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sağlık personeline ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim

Dr. Memet DURAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
KISALTMALAR.....	6
TABLolar.....	7
1. ÖZET.....	8
2. SUMMARY.....	9
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
4. GENEL BİLGİLER.....	12
4.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi.....	12
4.2. Akciğer kanserlerinde tanı.....	14
4.2.1. Semptom ve bulgular.....	14
4.2.1.1. Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve bulgular.....	15
4.2.1.2. Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular.....	16
4.2.1.3. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular.....	17
4.2.1.4. Paraneoplastik sendromlar.....	19
4.2.2. Patolojik sınıflama.....	20
4.2.3. Akciğer kanserlerinde radyolojik görünüm.....	22
4.2.4. Pozitron emisyon tomografisi.....	26
4.2.5. Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler.....	27
4.2.5.1. Bronkoskopi.....	27
4.2.5.2. Transtorasik iğne aspirasyonu.....	29

4.2.5.3. Plevral sıvının değerlendirilmesi.....	30
4.3. Akciğer kanserlerinde evreleme.....	32
4.3.1. Evrelemede özel durumlar.....	34
4.3.2. Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde ikili sistem.....	35
4.3.3. Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar.....	36
4.3.4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde metastaz araştırma endikasyonları....	37
4.4. Multipl primer akciğer kanseri.....	41
4.5. Akciğer kanserlerinin tedavisi.....	42
4.5.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları.....	42
4.5.1.1.Evrelere göre tedavi yaklaşımı.....	42
4.5.1.1.1.TXN0M0 ve yüzeyel tümörlerde tedavi.....	42
4.5.1.1.2.Evre IA-IB’de tedavi.....	42
4.5.1.1.3.Evre IIA-IIB’de tedavi.....	43
4.5.1.1.4.Evre IIIA’da tedavi.....	44
4.5.1.1.5.Evre IIIB’de tedavi.....	45
4.5.1.1.6.Evre IV’de tedavi.....	47
4.5.1.2.Yaşlı KHDAK’lı hastalarda tedavi.....	48
4.5.1.3.Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde izlem.....	49
4.5.2. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları.....	50
4.5.2.1.Yaşlı KHAK’li hastalarda tedavi.....	51

4.5.2.2.Küçük hücreli akciğer kanserinde izlem.....	52
4.6. Akciğer kanserinde tamamlayıcı alternatif tedaviler.....	52
4.7 Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri.....	52
5. MATERYAL METOD.....	55
5.1. Hastaların anamnez fizik muayene özellikleri.....	55
5.2 . Hastaların özgeçmiş özellikleri.....	55
5.3. Tanısal amaçlı yapılan işlemler.....	55
5.4. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve ortalama sürveyleri.....	55
5.5. Verilerin analizi için kullanılan istatistik testleri.....	56
6. BULGULAR.....	57
7. TARTIŞMA.....	65
8. SONUÇLAR.....	74
9. KAYNAKLAR.....	77
10. ÖZGEÇMİŞ.....	87

KISALTMALAR

KHK	: Küçük hücreli karsinom
KHDK	: Küçük hücreli dışı karsinom
AK	: Adenokarsinom
SHK	: Squamöz hücreli karsinom
BK	: Büyük hücreli karsinom
TBB	: Transbronşiyal biyopsi
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
TTİAB	: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
DM	: Diyabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon

TABLULAR

Tablo I: Akciğer Kanserli hastaların tanı anındaki evrelerin dağılımı.....	13
Tablo II: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı.....	15
Tablo III: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı.....	18
Tablo IV: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular	19
Tablo V: Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar	20
Tablo VI: Malign akciğer tümörlerinde patolojik sınıflama.....	21
Tablo VII: TNM sınıflaması.....	33
Tablo VIII: TNM'ye göre evreleme.....	34
Tablo IX: Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde ikili sistem.....	36
Tablo X: ECOG hasta özellikleri.....	53
Tablo XI: Karnofsky (%) hasta özellikleri.....	54
Tablo XII: Hastaların başvuru anındaki semptomları.....	57
Tablo XIII: Küçük hücreli akciğer kanserli olgular.....	60
Tablo XIV: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular.....	61
Tablo XV: Metakron akciğer kanseri tespit edilen vaka.....	61
Tablo XVI: Hastaların alternatif tedavide kullandıkları bitkisel karışımlar ve kullanım sıklığı.....	64

1. ÖZET

2008-2012 yılları arasında akciğer kanseri tanısıyla kliniğimizde takipli 14 hastanın klinik, epidemiyolojik özellikleri, tedavileri ve ortalama süreleri incelendi. Hastaların 9'u erkek (%64), 5'i kadın (%35), yaş ortalaması $60 \pm 11,9$ idi. Olguların %78,5'i aktif sigara içicisiydi. Hastaların %42,8 küçük hücreli, %21,4 squamöz hücreli, %28,5 adenokarsinom ve %7,1 küçük hücreli (KHK) ve squamöz hücreli metakron akciğer kanseri olduğu görüldü. Erkeklerde KHK, kadınlarda adenokanserin ensık olduğu saptandı. Küçük hücreli dışı kanser olgularının ortalama süresi: 12.5 ay idi. Hastalardan; radyoterapi alanların 12.2 ay, kemoterapi alanların 13 ay ve ek olarak alternatif tedavi kullananların ortalama süresi 13.9 ay idi. KHK sınırlı hastalık grubunun ortalama süresi 36,2 ay iken alternatif tedavi kullananların 40,6 ay idi. KHK yaygın hastalıkta alternatif tedavi kullanım sıklığı %100 ve ortalama süre 21 ay idi. Sonuç olarak bölgemizde bayan akciğer kanseri vakalarının (özellikle adenokanser) arttığını ve bu vakaların %100'ünün biomassaya maruz kaldıklarını saptadık. Hastaların (özellikle KHK) ortalama sürelerinin daha uzun ve alternatif tedavi kullanımının ülkemizdeki diğer bölgelere ve batılı ülkelere göre çok daha fazla oranda olduğunu saptadık.

2. SUMMARY

Prognosis of 14 patients with a diagnosis of lung cancer between 2008 to 2012 in our clinic that clinical, epidemiological features, management, and mean survival were analyzed. 9 patients were male (64%) and 5 females (35%), that mean age was 60 ± 11.9 . 78.5% of the patients are actively smokers. 42.8% of patients with small cell cancer, %21.4 of squamous cell, %28.5 of adenocarcinoma and 7.1% of metachron cancer (squamous cancer and small cell cancer) was diagnosed. The most common for men were small cell cancer and the most common for women were adenocarcinoma. The average survey of non-small cell cancer cases was 12.5 months. The average survey of radiotherapy fields was 12.2 months, the average survey of chemotherapy was 13 months, the average survey of alternative treatment sites was 13.9 months. Small cell cancer limited group average survey was 36.2 months and the average survey in the limited small cell cancer that using alternative treatment methods was 40.6 months. The average survey of metastatic group in small cell cancer that was 21 months, use of alternative treatment was 100%. As a result, female lung cancer cases in our region especially adenocarcinoma that were increased, exposure of biomass was found 100%. The average survey of lung cancer especially small cell cancer in our region was longer than western countries and the other Türkiye regions and using of alternative therapies in our regions was more frequently than in the other Türkiye regions and the western countries.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974–76 yılları arasında %12 iken, 1996- 97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış ve gelişmekte olan ülkelerde eviçi hava kirliliği biyomass nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (4,5). Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur (1).

Akciğer kanseri olguların %90'dan fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (6). Semptom ve bulgular genellikle ileri hastalığı yansıtır ve çok çeşitlidir. Öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, kuvvetsizlik, superior vena kava sendromu, disfaji, wheezing, stridor vs. Fizik muayene bulguları tamamen normal olabileceği gibi lokalize ronküs, plevral sıvı bulguları, lenfadenopati, nörolojik defisit gibi çeşitli bulgular da saptanabilmektedir.

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

Akciğer kanserinin evrelemede 1997'de son düzenlemesi yapılan TNM (T: Tümör, N: Nodül, M: Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (7). Bu evreleme sistemi ile hastaları pratik uygulamalar, analitik çalışmalar ve tedavi yaklaşımları için

uygun gruplara ayırmak mümkün olmaktadır. Evre en önemli prognositik faktördür. Ne yazık ki olguların çoğu tanı anında lokal ileri ya da ileri evrede yer almakta ve %70-80'i cerrahi tedaviye uygun olmamaktadır.

Akciğer kanseri tanısından sonra 5 yıl veya daha fazla yaşayan hastaların büyük bir ekseriyeti tedavi görmüş olanlarıdır. Bu nedenle hem cerrahi olan, hem de cerrahi olmayan kemoterapi, radyoterapi alan hastalar ile sürvi arasında ilişki olduğu aşikardır (8).

Bu klinik çalışmada akciğer kanseri tanısı konan olguların epidemiyolojik, klinik özelliklerinin incelenmesi ve uygulanan tedaviler ile sağkalım oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri alt solunum yolları (trakea, bronş, bronşiyoller) veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanserdir. %95'i bronşlardan kaynaklanır. Yaklaşık %95'i Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama evreleme tedavi ve prognoz belirlenmesi için gereklidir. Diğer hücre grupları akciğer kaynaklı malignitelerin %5'ini oluşturur. Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2). ABD'de kanser ölümlerinde erkeklerde birinci sırada olan akciğer kanseri, 1980'lerden sonra kadınlarda meme kanserinin önüne geçerek birinci sıraya yükselmiştir (9). Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte, 1970'de ölüm nedenleri arasında dördüncü iken, bugün kalp hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükseldiği bilinmektedir.

Akciğer kanseri önlenilebilir bir hastalıktır. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur (10).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20-40, erkeklerde % 30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60'tır⁹. Dünya genelinde ise erkeklerde % 47-52, kadınlarda % 10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da kadınlarda sigara alışkanlığı ikinci dünya savaşı sonrası başlamıştır. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (1). Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda % 24, erkeklerde % 63'tür. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi gözönüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz (11).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır (1). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (1). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (12). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir.

Histopatolojik olarak ABD ve Japonya'da en sık adenokanser saptanırken Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser tipidir (1). Ülkemizde en sık skuamöz hücreli kanser (yaklaşık % 45) görülmekte, bunu benzer oranla (yaklaşık % 20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser % 2 oranıyla en az görülen kanser tipidir (13).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların % 70'i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (1). Ülkemizde bu oran daha yüksektir. Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 86,7'si ileri evrede yer almaktadır. Olguların evrelere göre dağılımı Tablo I'de belirtilmiştir.

TabloI: Akciğer Kanserli hastaların tanı anındaki evrelerin dağılımı

Evre	%
Evre1	5.6
Evre2	7.7
Evre3A	14.2
Evre3B	32.1
Evre4	40.4

Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleksi etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleksi radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır.

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skatris bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (14).

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde β -karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir. 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 ⁹.

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır (11).

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir (1). Bu konuda en önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldıracabilecek önlemlerin öncelikle alınmasıdır.

4.2. AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI

4.2.1. Semptom ve bulgular

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı

döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (TabloII) (6).

Tablo II: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Superior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing stridor	2

Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Fizik muayenede supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

4.2.1.1. Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk

yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır. Endobronşial tümörün major atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral–perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir .

4.2.1.2. Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır.

Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülmektedir. Ağrı nedeniyle uzun süre ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen olgular vardır. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, ptozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir.

Süperior vena kava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremit ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder.

Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile plevral sıvı birikimi kötü prognoza işarettir. Plevral sıvı genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir.

4.2.1.3. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır²⁸. Hasta hekime başvurduğu sırada olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise, ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümü hakim olabilirler. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı TabloIII'te gösterilmiştir.

Tablo III: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

Tutulan Bölge	Sıklık %
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastro intestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Fizik muayenede skalen, supraklavikuler, aksiller lenf bezlerindeki büyümelere dikkat edilmelidir. Ekstratorasik yayılıma ait semptom ve bulgular Tablo IV’de özetlenmiştir.

TabloIV: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Santral sinir sistemi metastazı	Tanı aşamasında %10 beyin metastazı saptanır. Beyin parankim metastazlarının %80-85'i supratentorial bölgede ve sıklıkla frontal bölgede yer alır. Baş ağrısı ve şuur bozukluğu şeklinde kendini gösterir.
Kemik metastazı	Vertebralar, pelvis, femur ve kaburgalar en sık tutulur, ağrı serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliği ile kendini gösterir
Karaciğer metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla noduler karaciğer büyümesi, serum transaminaz düzey yüksekliği ile beraber seyrederek.
Adrenal bez	Genelde asemptomatiktir, tanınmasında bilgisayarlı tomografi %41-90 duyarlılığa sahip bir yöntemdir
Pankreas metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olur, obstruktif sarılık gözlenir
Subkutanöz veya intradermal metastazlar	Gövde boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun rente iyi sınırlı kitleler şeklindedir
Nadir metastaz bölgeleri	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve sessiz seyrederek, koroidal metastazlarda ise bulanık görme ve uçan lekeler görülür
Organ spesifik olmayan metastaz bulguları	Ateş halsizlik iştahsızlık kilo kaybı anemi

4.2.1.4. Paraneoplastik sendromlar

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır (Tablo V).

Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler,

prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir.

Tablo V: Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Cushing, non metastatik hiperkalsemi, uygunsuz adh sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, fsh lh artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multiplex, intestinal psödoobstriksiyon, Lambert eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomiyelit, nekrotizan miyelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipöürisemi, hiperamilazemi
İskelet	Çomak parmak, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilt	Hipertrikoz, akrokeratoz, eritrodermi, akantozis nigrikans, iktiyoz, prürit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, eozinofili, lökositoz, lokomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagulopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon, tromboflebit, trombotik non bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon
Kollajen vasküler	Dermatoiyozit, polimiyozit, sistemik lupus eritematozis, vaskülit

4.2.2. Patolojik sınıflama

Günümüzde sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu değişikliklerin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanısıra

epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır.

Tablo VI: Malign akciğer tümörlerinde patolojik sınıflama

<p>1. Skuamöz hücreli kanser Varyantlar; Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid</p>	<p>4. Büyük hücreli kanser Varyantlar; Büyük hücreli nöroendokrin kanser Kombine büyük hücreli Nöroendokrin kanser Bazaloid kanser L enfoepitelyoma benzeri kanser Berrak hücreli kanser Rabdoid fenotipinde büyük hücreli</p>
<p>2. Küçük hücreli kanser Varyantlar; Kombine küçük hücreli kanser</p>	<p>5. Adenoskuamöz kanser</p>
<p>3. Adenokanser Asiner Papiller Bronkoalveoler Non- müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve nonmüsinöz ya da intermedier hücre tipi Müsin salgılayan solid Mikst subtipler Varyantlar; İyi diferansiye fötal Müsinöz Müsinöz kist adenom Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli</p>	<p>6. Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren kanserler İğ hücreli ve/veya dev hücreli kanser Pleomorfik kanser İğ hücreli kanser Dev hücreli kanser Karsinosarkom Pulmoner blastom</p>
	<p>7. Karsinoid kanserler Tipik Karsinoid Atipik karsinoid</p>
	<p>8. Tükrük bezi tipindeki Kanserler Mukoepidermoid kanserler Adenokistik kanserler</p>
	<p>9. Sınıflandırılmayan kanserler</p>

4.2.3. Akciğer kanserlerinde radyolojik görünüm

Radyologların görevi, ellerindeki inceleme yöntemlerini kullanarak en küçük boyutta tümörü yakalayabilmek veya çok küçük değişikliklerden şüphelenerek klinisyeni uyarmaktır. Tümör tanısının konulması ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Burada çekilen yan grafi, postero anterior akciğer grafisine üçüncü boyutu, yani derinliği eklemektedir.

Akciğer kanserinin, özellikle de küçük boyutta olanların, radyografik olarak saptanmasında yerine getirilmesi gereken başlıca üç şart vardır; iyi teknik, hastanın önceki filmleriyle karşılaştırma ve grafide kör noktaları bilmek. İyi teknik için yüksek kilovolt tekniği veya dijital sistem kullanmak hataları en aza indirecektir. Genel ilke olarak her akciğer filmi, eğer varsa, eski filmlerle karşılaştırılarak okunmalıdır. Hilusta belli belirsiz bir büyüme tek bir filmle algılanamazken eski filmlerle kıyaslama ile aradaki fark kolayca görülebilir. Akciğer grafisinde büyük çaplı nodül veya kitleler bile en iyi şartlarda gözden kaçabilmektedir. Bunun nedenleri gözlemcinin lezyonu görememesi, gördüğü halde normal anatomik yapı olarak değerlendirmesi veya gördüğü lezyonu fibrotik odak, granülom gibi kabul edip önemsememesidir.

Öte yandan, kör noktalar denilen yerlerdeki lezyonların görülememesi nedeniyle ortaya çıkan hatalar da vardır. Kör noktalar; sağ veya sol paratrakeal alanlar, klavikulanın sternal ucu ya da birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, akciğerin periferik bölgesi, direkt grafide diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer alan akciğer alanı ile kalp arkasını kapsar. Buralardaki lezyonları gözden kaçırmamanın tek yolu her göğüs filminde bu alanları bilinçli olarak taramak, her alanı karşı tarafıyla ve eski filmlerle karşılaştırarak incelemek ve şüpheli durumlarda spiral toraks BT çekmektir.

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir (15). Soliter pulmoner nodüller (SPN)'in ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır (15). Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda tekrar taranarak nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise kuvvetle benign, 15 HU üzerinde artış kuvvetle malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite % 100, spesifisite % 50-77 arasında bulunmuştur (16).

Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık % 40-45'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise % 80-95'i kansere bağlıdır (17). Bu nedenle, 3 cm üzerindeki lezyonlar, varsa eski radyografilerle kıyaslanmalı, pnömoni düşünülüyorsa aksi ispatlanana kadar malign olarak yorumlanmalıdır. Yine büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi benign nedenlerle olmaktadır. Onsekizaydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunu gösterir (15).

Periferik karsinomların % 10-20'sinde kavite gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kavite gösteren tümör tipini oluşturur. Kavite en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kaviteyi eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kavite de görülebilir. Kavite de 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir (15).

Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir (41).

Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır ve bunların çoğu skuamöz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiği gibi tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır. Hava hapsi olması, santral yerleşimli tümöre bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin daha nadir görülen formudur. Sübap mekanizması ile inspiryumda giren hava ekspiryumda çıkamaz ve hiperinflasyona neden olur. Akciğer grafilerinde bu bölge daha siyah olarak görülür. Çekilen ekspiryum grafisi ile lezyon tarafında hacimsel değişiklik olmazken, normal tarafta hacimsel azalma gözlenir (17).

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT'dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur (19).

Primer kitle: Periferik veya santral kitlenin radyolojik olarak saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi en iyi olarak spiral BT ile mümkündür (19).

Hiler ve mediastinal lenf bezleri: Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natrdedir (19).

Mediastinal İnvazyon: Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özofagusta obstrüksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve MRG ile daha kolay saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığının görülmesidir. Atelektazi ve sekonder pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırdedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir. BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır.

Göğüs duvarı invazyonu: Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarının kavisi yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den stndir (19).

Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakial plekss, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir. Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda pleval devamlılığın kaybı, yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir (19).

Plevral tutulum: Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevral kalınlaşma ve sıvı birikimi plevral tutulum açısından en önemli bulgulardır. Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Pariyetal plevra invazyonu; ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Son yöntem daha çok göğüs duvarı invazyonu için yapılmaktadır. Plevral sıvı birikimi en fazla adenokarsinomlarda görülmektedir.

Uzak metastazlar: Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir, ancak vücudun her yerine metastaz olabilir (20).

Diğer görüntüleme yöntemleri: Günümüzde hızla gelişen teknoloji ile spiral BT'lerden daha hızlı çekim yapabilen, daha kaliteli ve multiplanar görüntülemeye izin veren "multislice CT" yaygınlaşmaya başlamıştır. Çok kesitli BT'lerin geliştirilmesi hastalıkların teşhisi ve uygulanacak olan tedavi yaklaşımlarında büyük avantajlar sağlamıştır. Bu yeni teknoloji ile inceleme zamanının süresi çok kısalmaktadır. Ayrıca daha geniş anatomik hacimleri araştırmak kolaylaşmaktadır. Diğer avantajlı yönleri ise, rutin olarak incelenen kesit kalınlıklarının 0.5 ve 1 mm'ye kadar azalması, parsiyel volum etkisinin azalması, kontrast maddenin intravasküler konsantrasyonunu daha iyi göstererek arteriyel yada venöz fazların daha iyi saptanmasıdır (20).

4.2.4. Pozitron emisyon tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), *invivo* biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemle pozitron yayan "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. PET'in onkoloji, nöropskiyatri ve kardiyoloji gibi alanlarda kullanılma endikasyonu

bulunmaktadır. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir.

Akciğer kanserlerinde çalışmalar daha çok KHDAK'da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Ancak C-11 Methionin ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glükoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasötiktir.

F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET'in KHDAK'nde kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık % 98, özgüllük % 92 ve % 91 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 73 ve % 97, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve % 76 olarak rapor edilmektedir (21).

Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük % 93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise % 96 ve % 99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (21).

4.2.5. Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler

4.2.5.1. Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir.

Santral lezyonlarda bronkoskopik teknikler: Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı % 76-82 oranında bildirilirken, bronşiyal yıkama ve bronşiyal fırçalama örnekleri ile bu oran % 87'lere yükselmektedir (22). Ana bronş ve trakeanın yan duvarlarında lokalize tümörlerde standart biyopsi forsepsleri yerine iğneli biyopsi forsepsleri tercih edilebilir. Santral endobronşiyal tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile endobronşiyal iğne aspirasyonunun tanısallık verimliliği birbirine yakındır. Ancak, üzeri nekrotik materyal ile kaplı endobronşiyal egzofitik lezyonlarda, 21 veya 22 gauge sitolojik transbronşiyal aspirasyon iğneleri ile uygulanan endobronşiyal iğne aspirasyonu, forseps biyopsisi ile birlikte yapılmalıdır. Aşırı vasküler görünümlü tümörlerde hemoraji riski nedeniyle sadece endobronşiyal iğne aspirasyonu kullanılabilir. Karsinomların submukozal yayılım ve dıştan bası gösterdiği durumlarda transbronşiyal iğne aspirasyonu daha hassastır (22).

Transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinal ve hiler lenf bezlerinin örneklenmesinde kullanıldığında duyarlılığı % 50, özgüllüğü % 96 ve doğruluğu % 78'dir. Duyarlılık, bronkoskopistin mediastinal lenf bezleri ve vasküler yapıların anatomisini çok iyi bilmesi ve işlem öncesi BT ile planlama yapılmasıyla artırılabilir. Endoskopik ultrasonografi ile girişim yerinin saptanması ile duyarlılık % 87- 92 ve özgüllük % 100'e çıkarılabilmektedir (4,6).

Periferik lezyonlar için bronkoskopik teknikler: Endoskopik olarak görülebilir lezyonun olmadığı durumlarda, fiberoptik bronkoskopi ile tanı daha zordur. Fluoroskopi rehberliğinde transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleri ile periferik akciğer tümörlerinin % 40- 80'ine tanı konabilmektedir. Bronşiyal yıkamanın, diğer iki yöntemle ilave edilmesi tanıya % 3 oranında katkıda bulunmaktadır. Bronşiyal fırçalamanın, oluşabilecek bir kanama ile fırça örtülebileceği

için, diğer işlemlerden önce yapılması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda transbronşiyal iğne aspirasyonunun fluoroskopi eşliğinde kullanılması, periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde ortalama % 60 oranında tanı verimliliği sağlayan yararlı bir tekniktir. Periferik lezyonlarda bronşiyal yıkama, bronşial forceps ve TBB'ye transbronşiyal iğne aspirasyonunun eklenmesi bronkoskopinin tanısal duyarlılığını artırabilir (22). Transbronşiyal iğne aspirasyonu tanısal verimliliğini etkileyen faktörlerden birisi de lezyonun büyüklüğüdür. Çapı 2 cm'den küçük lezyonlarda tanı oranı % 33 iken, 2 cm'den büyük lezyonlarda bu oran % 76'dır (23).

Bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın, bronşial forceps, TBB'ye eklenmesinin diyagnostik verime katkısı açık değildir. Bronkioloalveoler karsinom ya da lenfanjitis karsinomatozadan şüphelenildiğinde, kanama veya fluoroskopi imkanı olmaması nedeniyle bronşial forceps, TBB'nin yapılamadığı durumlarda BAL tercih edilebilir (23).

Periferik akciğer lezyonlarında fiberoptik bronkoskopinin diyagnostik verimliliğini etkileyen faktörler:

- Tümör büyüklüğü; 2-3 cm'den büyük olması verimliliği artırır,
- Bronş işareti; BT'de tümör-bronş ilişkisi saptanması verimliliği artırır,
- Tümörün lokalizasyonu.

Fiberoptik bronkoskopide santral lezyonlara yapılan girişimlerde en sık komplikasyon kanama olup, 50 ml'den fazla kanama sıklığı % 2'dir. Periferik tümörlerde ise en sık görülen komplikasyonlar % 2'den az oranda pnömotoraks ve kanamadır (24).

4.2.5.2. Transtorasik iğne aspirasyonu

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir (25). BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü % 96-100, duyarlılığı % 89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı % 10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir (25). Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve

iğnenin çapıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve ultrasonografi ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, torasik inlet lezyonlar, vena kava süperior sendromlu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın büllöz hastalıklardır.

Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı,
- Plevral lezyonlar,
- Mediastinal kitlelerin tanısı,
- Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi,

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmi kontrendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanama diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, vasküler lezyonlar, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu, pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlarıdır.

Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (% 25–42) olup % 5–12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparakimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur (24).

4.2.5.3. Plevral sıvının değerlendirilmesi

Akciğer kanserlerinin % 50'sine plevral sıvı eşlik eder (24). Akciğer kanserli olguların % 8-15'inde plevra sıvısı saptanır. Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (post obstrüktif atelektazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir (25).

Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir. Tanı değeri % 50–60 kabul edilmektedir. Olguların % 65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür (26). Tekrarlanan torasentezler yeni hücre eksfoliyasyonu nedeniyle % 30 hastada

tutulumu kanıtlayabileceği için torasentez tekrarlanmalı ve tanı konamaz ise sonraki basamakta kapalı plevra biyopsisi ve torakoskopi uygulanmalıdır. Torasentez komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi ve nadiren hava embolisidir.

Kapalı plevra biyopsisi: Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile yapılmaktadır. 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 (26). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkilidir. İnvazif tümörlerde pozitiflik oranı daha yüksek olur. Diyafragma, viseral plevra ve mediastinal plevrada tümör varlığında ise tanısal verimlilik düşüktür. Biyopsinin malignite alanına denk gelmesi % 40-69, tanı konma şansı % 46'dır. Pariyetal plevranın tutulumunun viseral plevraya göre daha geç ve yama şeklinde olması biyopsinin tanı yüzdesinin torasentezden daha düşük olmasında etkindir. Toraks ultrasonografisi sıvının, plevra kitlelerinin ve göğüs duvarına dayalı parenkimal lezyonların kolaylıkla tanınmasına yardımcı olur. Bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında ultrasonografinin plevra lezyonlarının tanısında % 95 gibi verimlilik sağladığı, başka bir çalışmada ise Abram's iğnesiyle yapılan plevra biyopsisi ile % 44 tanısal duyarlılık sağlanırken, ultrasonografi eşliğindeki kesici iğne plevra biyopsilerinde bu oranın % 70'lere ulaştığı saptanmıştır (27). Torasentez ile tanı konulamayan plevra sıvılarında plevranın en fazla anormallik gösteren ve biyopsi için en uygun kısmını belirlemede ultrasonografik inceleme önerilmektedir.

Torasentez ve torakoskopi arasında daha noninvazif bir biyopsi metodu olarak kapalı plevra biyopsisi mümkünse ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Klinisyenlerin bazılarının sıvı sitolojisinin önce değerlendirilmesi önerisine karşın, plevra biyopsisi ile birlikte sıvı sitolojisinin tanı değerini artırması nedeniyle (% 80-90] genellikle bu iki işlemin bir arada yapılması da önerilmektedir (27).

Torakoskopi: Biyopsi ve diğer tetkiklere rağmen, plevra sıvılarının % 21-27'sine tanı konamamaktadır. Görerek biyopsi alma gereksinimi, endoskopik teknolojiye ve lokal anesteziye gelişmelerle birleşince torakoskopiye olan ilgi yeniden artmıştır.

Tanısal torakoskopinin endikasyonları:

- Erken aşamada ve aşırı olmayan sıvı varlığı,
- Malign mezotelyomada ve non malign plevra sıvılarının saptanması,
- Mediasteninin değerlendirilmesi ve akciğer kanserlerinin evrenmesi,
- Göğüs duvarı invazyonu ayrımı,
- Doku tanısı (metastatik adenokarsinom ve mezotelyoma ayrımı, kapalı akciğer wedge rezeksiyon biyopsileri, soliter pulmoner nodül ve satellit nodül değerlendirilmesi).

Torakotomiden daha az invazif, maliyeti düşük, hospitalizasyon süresi kısa, ağrı, morbidite ve komplikasyonları daha azdır (27).

4.3. AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, tedavilerini planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (7).

On yıldan beri kullanılmakta olan bu evreleme sisteminde Evre I, II ve IIIA içindeki TNM alt gruplarının prognoz açısından oldukça heterojen olduğu gözlenmiştir. Evreleme sisteminin daha özgül hale getirilmesi amacıyla 1996' da yeni bir düzenleme yapılmıştır (Tablo VIII,IX) (Şekil1-3). Evre I ve II, T'nin durumuna göre A ve B olarak ikiye bölünmüş, T3N0M0, T2N1M0 ile benzer prognoz özelliklerine sahip olması nedeniyle IIB'ye alınmıştır. T4 kavramı içine yeni bir tanımlama (tümörle aynı lobda satellit lezyon) sokulmuş, tümörden farklı lobdaki satellit lezyon ise M1 içine dahil edilmiştir (7).

Tablo VII: TNM sınıflaması

<p>Primer tümör (T)</p> <p>Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip bronkoskopi yada görüntüleme yöntemleri ile tümörün gösterilememesi</p> <p>T0: Primer tümör belirtisi yok</p> <p>TIS: Carsinoma insitu</p> <p>T1: En geniş çapı<3cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak ana bronşa invazyon göstermeyen tümör</p> <p>T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden enaz birine sahip olması:</p> <ul style="list-style-type: none">-En geniş çapı>3cm-Ana bronş invaze ancak tümörün karinaya uzaklığı>2cm-Visseral plevra invazyonu- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstruktif pnömoni yapmayan tümör <p>T3: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı, diafragma, mediastinal plevra, paryetal perikard'tan herhangi birine invazyon göstermesi; veya karinaya 2cm den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstruktif pnömoni ile birlikte olan tümör</p> <p>T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birine invazyon göstermesi; veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı; veya tümörle aynı lob içinde satellit nodül veya nodüller olması</p>
<p>Bölgesel lenf nodu (N)</p> <p>NX: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi</p> <p>N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok</p> <p>N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması</p> <p>N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz</p> <p>N3: Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı</p>
<p>MX: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi</p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1: Uzak metastaz var (Tümörün olduğu lob dışındaki loblarda tümör nodülleri olması)</p>

Tablo VIII: TNM'ye göre evreleme

Evre 0: T1S N0 M0
Evre 1A: T1 N0 M0
Evre 1B: T2 N0 M0
Evre 2A: T1 N1 M0
Evre 2B: T2 N1 M0, T3 N0 M0
Evre 3A: T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0
Evre 3B: T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0, T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0, T4 N3 M0
Evre 4: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Yeni evreleme sisteminin skuamöz hücreli, adenokarsinom (bronkioloalveoler dahil), büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanısıra spesifik alt grubu belirlenememiş indifferansiye karsinomlara da uygulanması önerilmiştir.

4.3.1. Evrelemede özel durumlar

Multisentrik dağılım gösteren bronkioloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.

Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu (nadir bir durumdur ve genellikle semptom vermez) T3 olarak tanımlanır.

Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken, perikard dışında invazyonu T3 kapsamında ele alınır.

Süperior sulkus tümörleri (sempatik ganglionların invazyonundan kaynaklanan Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek "Pancoast"

sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer.

Diyafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.

Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

Tümörün diafragmayı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.

Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya (plevra, prevertebral fasiya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir.

Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.

Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.

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

Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

4.3.2. Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde ikili sistem

“International Union Against Cancer” (UICC) ve “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) 1996 yılında TNM sisteminde yaptığı son düzenlemede, yeni evreleme sisteminin küçük hücreli dahil olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana hücre tipine de uygulanmasını önermişlerdir. Ancak “Veterans Administration Lung Cancer Group” un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem pratik

hayatta daha çok kullanılmıştır. “International Association for the Study Lung Cancer” (IASLC) 1989’da bu sistemi tekrar düzenlemiştir (28). Kabaca Evre I, II, III’ü sınırlı, Evre IV’ü yaygın hastalık kabul edebileceğimiz bu sistem Tablo XI’de gösterilmiştir.

Tablo IX: Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde ikili sistem

Sınırlı Hastalık	Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı yada karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler lenf bezi metastazı; aynı taraf malign plevral efüzyon (TNM ye göre evre I, II, III)
Yaygın Hastalık	Sınırlı hastalığa girmeyen evre IV tümör

4.3.3. Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar

Mediastinoskopi: Carlens tarafından 1959’da tanımlanan servikal mediastinoskopinin en sık kullanım alanı, rezeksiyon uygulanacak primer bronş karsinomlu hastalarda mediastinal lenf nodlarındaki metastatik tutulumun araştırılmasıdır. Primer bronş karsinomu nedeniyle opere edilmesi planlanan tüm hastalara mediastinoskopi yapılmasını savunanlar olduğu gibi (29), toraks BT’de belli boyutun üstünde mediastinal lenf nodu saptandığında işlemin uygulanmasından yana olanlar da bulunmaktadır (30).

Standart servikal mediastinoskopiyle, 2R ve 2L (üst paratrakeal), 4R ve 4L (alt paratrakeal), 7. (anterior subkarinal) lenf nodlarından biyopsi alınabilmektedir (29). Sol üst lob tümörlerinde tutulma olasılığı yüksek olan 5. (subaortik) ve 6. (paraaortik) lenf nodlarına standart yöntemle ulaşılamaz. Ginsberg 1987 yılında, bu lenfatik istasyonlara da ulaşmayı sağlayan “genişletilmiş” servikal mediastinoskopi yöntemini tanımlamıştır (31).

Deneyimli ellerde mediastinoskopinin morbidite ve mortalitesi çok düşüktür. En ciddi komplikasyon % 0,1- 0,2 oranında görülen büyük damar yaralanmasına bağlı kanamadır. Kord vokal paralizisi, pnömotoraks, özefagus, duktus torasikus,

trakeobronşiyal ağaç yaralanması nadirdir. Mortalite ise değişik serilerde % 0-0,15 arasında değişmektedir (29).

On dördü prospektif, 3'ü retrospektif toplam 17 çalışma içeren bir meta-analizde KHDAK tanılı hastaların mediastinal lenf nodu metastazı değerlendirmesinde toraks BT ve FDG-PET'nin etkinliği araştırılmıştır. Toraks BT'nin sensitivitesi % 59, spesifisitesi % 78 bulunurken, FDGPET'in sensitivitesi % 83, spesifisitesi % 92 bulunmuştur (32). FDG-PET'in anatomik lokalizasyonu değerlendirmedeki yetersizliğinden dolayı geliştirilen FDG-PET/BT ile mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesinde sensitivite % 89, spesifisite % 94, pozitif prediktif değeri % 89, negatif prediktif değeri % 94 ve doğruluk % 93 olarak saptanmış olup, kombine uygulamanın hem FDG-PET hem de toraks BT'ye göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (33). Yapılan bu çalışmalar ve meta-analizler sonucunda mediastinal lenf nodlarının incelenmesinde toraks BT negatif ve/veya FDG-PET negatif ise mediastinoskopi önerilmemektedir (32). Santral yerleşimli ve/veya N1 lenf nodu pozitif olgularda FDG-PET'in mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde negatif prediktif değer % 17'ye kadar düşerken, periferik yerleşimli ve/veya N1 lenf nodu negatif vakalarda FDG-PET'in negatif prediktif değeri % 96 civarındadır (34).

Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS): Teknolojideki gelişmelerin yardımıyla günümüzde VATS'ın primer bronş karsinomu tanı ve evrelemesinde kullanım alanları ile kontrendikasyonları belirlenmiştir.

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 tanı ve evreleme amaçlı 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.

4.3.4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzak metastaz araştırma endikasyonları

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastaza bağlı semptomlar gösterir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler ve kemik iliği, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler en sık metastaz görülen organ ve bölgeler olmakla birlikte, vücudun her yerine metastaz olabilir.

Metastatik hastalığın araştırılması ayrıntılı öykü, fizik inceleme ile uygun laboratuvar testlerini gerektirir. Spesifik bulguların varlığı klinisyeni daha ileri testlerin yapılması konusunda yönlendirebilir. Belirgin kilo kaybı (% 10'dan fazla), ciddi anemi, ECOG performans durumunun 2 veya daha kötü olması gibi özgül olmayan bulgular da metastatik hastalık şüphesini uyandırmalıdır. İki metaanalizde yeni tanı almış akciğer kanserli olgularda klinik bulgular ile rutin beyin BT, abdominal BT ve kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da kapsamlı klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda ileri evreleme testlerinde metastatik hastalık bulma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Pozitif klinik bulguların varlığı ise ileri incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (35). Birisi randomize kontrollü olan, iki yeni çalışmada ise, metastatik hastalığa ait semptom ya da bulgusu olmayan, yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda metastaz araştırmasının rutin olarak yapılmasının birçok gereksiz torakotomiye önleyebileceği saptanmıştır (36, 37)

Adrenal bez metastazı: Adrenal bez metastazlarının çoğu semptomsuz olmaları nedeniyle toraks BT adrenal bezleri de kapsayacak şekilde çekilmelidir. Genel popülasyonda adrenal adenomlar % 2-10 oranında görülür ve tipik olarak homojen, iyi sınırlı, çapı 3 cm'den küçük lezyonlardır. BT'de yağ içeriğine (<-10 HU) bağlı olarak düşük atenüasyonları ile tanınabilirler. Magnetik rezonans görüntüleme (kimyasal shift / opposed phase imaging) ve PET tekniğindeki yeni gelişmeler ile adrenal adenomların metastazlardan ayrımı perkütan biyopsiye gerek kalmadan sağlanabilir (35). Ancak BT veya MRG'da yağ içermeyen kuşkulu adrenal kitlelerde BT veya USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır (35).

Preoperatif KHDAK'li hastalarda yapılan bir çalışmada genişlemiş adrenal bezlerin metastatik hastalıktan çok adenoma bağlı olduğu gösterilmiştir (35). Akciğer kanserinin tüm evre ve hücre tiplerini içeren 1000'den fazla hastadan oluşan bir metaanalizde metastaz sıklığı (% 6,9) adenomlardan (% 2,1) daha fazla bulunmuştur. BT'de adrenal bezlerin dahil edilmesi minimum ekstra zaman, BT kesiti ve radyasyon dozu gerektirmekte olup, kontrast madde uygulaması gerekmemektedir (38).

Karaciğer metastazı: Akciğer kanserlerinde karaciğer metastazları genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ve % 1-35 oranında görülür. Semptom ve bulguları iştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesidir. Sarılık ve asit daha az sıklıkta görülür. Karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP ve LDH) genellikle ileri dönemlerde artar. Toraks BT çekilirken adrenal bezlere kadar kesit alındığında karaciğer de kısmen taranmaktadır. Eğer toraks BT karaciğer ve adrenal bezleri tam olarak kapsamıyorsa, üst batın BT ya da USG çekilmelidir. Çoğu karaciğer lezyonları benignidir (kist, hemanjiom gibi) ve bu lezyonların metastatik tümörden ayırt edilmesinde kontrast madde kullanımı gerekmektedir. Standart kontrastlı BT daha fazla tarama zamanı ve daha çok radyasyon dozu gerektirdiğinden, klinik değerlendirme negatif ise önerilmemektedir. Bununla birlikte helikal ya da spiral BT toraks ve tüm karaciğerin daha kısa tarama süresinde değerlendirilmesini sağlar. Bir seride klinik bulgu ve semptomu olmayan KHDAK olgularının % 3'ünde BT'de karaciğer metastazı saptanmıştır. Diffüz 'izodens' metastatik tutulumda BT yalancı negatif olabilir. Bu olgularda USG ve MRG yardımcı olmaktadır (39). Metastatik hastalık şüphesi olan karaciğer lezyonlarında klinik endikasyon varsa perkütan biyopsi önerilmektedir (39).

Beyin metastazı: Tanı aşamasında akciğer kanserli olguların % 10'unda santral sinir sistemi metastazları bulunmaktadır ve % 15-20'lik diğer bir grupta da hastalık seyri sırasında gelişmektedir. Beyin metastazları sıklıkla kafatası, leptomeninksler ve beyin parenkiminde görülür. Batı ülkelerinde popülasyondaki sıklığından dolayı akciğer kanserleri, beyin parenkiminde yer alan kitlelerin % 40-60'a varan oranlarıyla en sık karşılaşılan primer tümör odağıdır. Beyin parenkim metastazlarının yaklaşık % 80-85'i supratentorial bölgede, sıklıkla da frontal loblarda görülmektedir. Serebellar metastazlar ise olguların % 10-15'inde saptanmaktadır. Beyin metastazı saptanan akciğer kanseri olgularının çoğunluğu küçük hücreli karsinom olup bunu büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom izler. Beyin metastazları en sık radyolojik olarak apikal ve periferik yerleşimli kanserlerde saptanır (40). Santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi ve genel düşünlük halidir. Daha az sıklıkla tek taraflı hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular, fokal epilepsi, kraniyal sinir patolojileri, serebellar fonksiyonlarda bozulma veya afazi saptanır (40). Çeşitli çalışmalardan elde edilen verilere göre klinik değerlendirmenin

negatif olduğu durumlarda beyin metastazı hastaların % 3'ünden azında bulunmuştur. Buna rağmen bazı araştırmacılar evrelemede rutin beyin BT çekilmesini önermektedir, çünkü asemptomatik bir hastada pozitif BT bulgusu gereksiz torakotomiye önleyebilir (35). Ancak beyin BT beyin sapını çok iyi görüntüleyememektedir ve beyin BT'de özellikle tek lezyon saptanan olguların % 11'inde BT'nin yanlış pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir (35,39). BT'de birden çok, çevresel kontrast tutan lezyonların metastaz için daha yüksek pozitif prediktif değeri vardır (39). Bu nedenle beyin BT sadece pozitif klinik bulgusu (baş ağrısı, nöbet) olan yeni tanı almış KHDAK'li hastalara ya da başka bir yerde metastatik hastalık saptanmamış ancak yaygın hastalığı düşündüren nonspesifik bulguları (belirgin kilo kaybı, ciddi anemi) olan hastalarda önerilmektedir (35). Belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MRG en duyarlı yöntemdir. Beyin MRG özellikle gadolinium kontrast infüzyonu ile çekildiğinde, küçük metastatik lezyonları göstermede BT'den daha hassastır (39). Spinal kord basısı bulguları olan hastalarda direkt grafi çekilmeli, buradaki bulgulara ve lokalizasyona göre MRG tercih edilecek yöntem olmalıdır. "National Comprehensive Cancer Network" ün (NCCN) algoritminde kombine tedavilerin gündeme geldiği lokal ileri hastalarda asemptomatik olsa da (özellikle N2 olmak üzere Evre III'de) rutin kraniyal MRG ve kemik sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir (41).

Kemik metastazı: Akciğer kanserlerinde, otopsi serilerinde kemik metastazı % 25'tir. Kemik metastazlarının % 80'inden fazlası aksiyal iskelettedir. Vertebra, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilir. Kemik invazyonu ile ağrı arasındaki ilişki belirsizdir, birden fazla kemik lezyonu bulunan olgularda ağrı bulunmayabilir, aksine radyolojik yöntemlerle metastaz saptanmayan olgularda ciddi ağrı bulunabilir (40). Akciğer kanserleri solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucu oluşan kırıkların % 10'undan sorumludur (40). Kemik metastazlarının en sık klinik bulguları kemik ağrısı, patolojik kırık ve/veya serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyi yüksekliğidir. Bu bulgulardan herhangi birinin KHDAK'li hastada saptanması kemik sintigrafisi için kesin endikasyondur. Ek olarak metastaz odağı saptanmayan nonspesifik metastatik hastalık bulgusu olanlarda da kemik sintigrafisi çekilebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek kalmaz (35). İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafi ile doğrulanmalıdır. MRG, sintigrafinin pozitif, direkt grafi ile negatif olduğu olgularda

metastazları ortaya koyabilmektedir. MRG ile malign lezyonları enfeksiyon, osteoporotik vertebra kollapsı, dejeneratif kemik değişiklikleri gibi benign olaylardan ayırd etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda sintigrafinin negatif olduğu durumlarda bile MRG ile vertebra metastazları saptanabilmektedir (41). Kesin tanıyı koymak için biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulur (35). Yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda negatif klinik değerlendirme durumunda metastatik hastalık bulunma olasılığı düşüktür ve ileri inceleme gerekmemektedir. Fakat klinik değerlendirmede anormal bulgular saptanırsa ileri inceleme gereklidir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan PET kemik sintigrafisine tercih edilmeye başlanmıştır. PET ile gösterilemeyen semptomatik kemik ağrısı varsa kemik sintigrafisi yapılması çeşitli rehberler tarafından da önerilmektedir. Akciğer kanserli 53 hastada yapılan nonrandomize bir çalışmada PET incelemesinin kemik sintigrafisine üstün olduğu bulunmuştur. PET ile yanlış negatif sonuç yok iken, kemik sintigrafisinde 6 olguda yanlış negatiflik ortaya çıkmıştır. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek bir akciğer kanseri varlığında kemik sintigrafisi veya PET ile bulunan kemik lezyonların histolojik veya diğer radyolojik incelemelerle (direkt grafi, CT, MRG gibi) doğrulanması gerekir (32).

4.4. MULTİPL PRİMER AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanserli hastaların % 6'sını multipl primer akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Bunların da % 30'u senkron kanserlerdir. Bu kanserlerin gerçek sıklıklarını saptamak zordur. Akciğer kanserli bir hastanın izleminde ortaya çıkan yeni bir kanserin (metakron) sıklığı her yıl için % 0.5- 4 arasında bir değerdedir ve bu rakam ortalama % 1,6'dır. İkinci bir primer kanserin ilk 5 yıl içinde görülme sıklığı % 1, sonraki 5 yıl içinde ise % 2 ve daha fazla olarak bildirilmiştir. Senkron akciğer kanserleri sıklıkla torakotomi sırasında tanı konan kanserlerdir. Senkron tümörlerin üçte ikisi aynı tarafta ortaya çıkmaktadır. Aynı histolojik yapıda olduğunda bunun senkronöz tümör olup olmadığı tartışmaları olmakla beraber, bu konuda bazı çelişkiler vardır. Aynı lobda olduğunda bunun satellit tümör olma olasılığı vardır. En sık görülen senkron tümörler skuamöz hücreli kanserlerdir. Erken evre akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır ve 5 yıllık sağkalım daha azdır. Metakron akciğer kanserlerinde iki kanser arasındaki süre 18 ile 79 ay arasında değişmektedir ve ortalama 48 ay olarak bulunmuştur. Metakron tümörlerin yarısından daha azı orijinal

akciğer kanseriyle aynı tarafta gelişir. Büyük çoğunluğu ilk tanı konan akciğer kanseriyle aynı histolojiye sahiptir. Olguların üçte ikisi skuamöz hücreli kanserdir. Hastaların büyük kısmı rezeke edilebilir, ancak yetersiz pulmoner rezerv nedeniyle sağkalım süreleri uzun değildir. Hastalar erken evrede dahi olsalar 5 yıllık sağkalım % 36'dır (42).

4.5. AKCİĞER KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

4.5.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

4.5.1.1.Evrelere göre tedavi yaklaşımı

4.5.1.1.1.TXN0M0 ve yüzeyel tümörlerde tedavi

Yüksek risk grubu olup, akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olan ancak pozitif balgam sitolojisi saptanan olgularda spiral toraks BT taraması önerilir. Spiral toraks BT'de lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Spiral toraks BT'de lezyon saptanamayan olgularda otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. İnvazyon derinliği 3 mm'yi ve uzunluğu 1 cm'yi geçmeyen yüzeyel tümör saptanan olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan ya da kabul etmeyen olgularda tedavi seçenekleri fotodinamik tedavi (FDT), brakiterapi, argon plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapidir. Yüksek perforasyon riski nedeniyle Nd-YAG laser tedavisi önerilmez. Spiral BT ya da otofloresan bronkoskopi ile tümör saptanamayan olgular izlenmelidir ¹²².

4.5.1.1.2.EVRE IA-IB'de tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir.

Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve yaşam süreleri açısından fark saptanmamıştır (43). Postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez. Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (44).

4.5.1.1.3.EVRE IIA-IIB'de tedavi

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır.

Opere olmuş KHDAK'da adjuvant kemoterapi son yıllarda üzerinde en çok durulan konuların başında gelir. 1995 yılında yapılan meta-analizde eski rejimler ve konvansiyonel sisplatin kombinasyonları değerlendirmeye alınmış ancak sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark bulunmamıştır (45). Evre I - IIIA olgulardaki adjuvan mitomisin, vinblastin ve sisplatin (MVP) kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren ALPİ çalışmasında da kemoterapi grubunda sağkalım avantajı gözlenmemiştir (46). Ancak IALT çalışmasında sisplatin bazlı adjuvan KT alan grupta 5 yıllık yaşam süresinde % 4,1'ik bir düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.03$) (47).

Günümüzde opere olgularda adjuvan kemoterapinin Evre IA'da yeri yoktur, evre IB'de ise yararı olmadığı yönündeki deliller daha kuvvetlidir. Evre II'de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı konusunda deliller bulunmaktadır. Ancak konuya netlik kazandırmak için devam eden çalışmaların da sonuçlarını beklemekte yarar vardır.

Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır.

Göğüs duvarı tutulumu nedeniyle T3 (N0) olgularda yaşam süresini etkileyen faktör tam rezeksiyonun sağlanmasıdır. Tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi % 40 civarındadır. Sadece pariyetal plevrayı tutan olgularda ekstraplevral rezeksiyon uygulanabilir. Daha derin invazyonlarda ‘an blok’ rezeksiyon tercih edilmelidir. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT’ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanmalıdır. Mediastinal plevra, mediastinal yağ dokusu ve pariyetal perikard tutulumu nedeniyle T3 (N0) tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT’ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanabilir. Ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N0) tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi % 40 civarındadır. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT’ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanabilir (48).

4.5.1.1.4.EVRE IIIA’da tedavi

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda rutin olarak postoperatif torasik RT uygulanmasının sağ kalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan ‘frozen’ çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (48).

Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) negatif olan, ancak torakotomi anında yapılan ‘frozen’ çalışmalarında N2 saptanan olgularda; tam rezeksiyon sağlanabilecekse operasyona devam edilir. Tam rezeke edilen olgular, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif torasik RT programına alınırlar. Tam rezeksiyon mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık, ‘bulky’ veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir (49).

N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Bu konuda az sayıda faz III olmak

üzere pek çok çalışma yayınlanmıştır ya da halen yürümektedir (48,49). Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan, az sayıda olgu içeren ve metodolojik açıdan da sorgulanabilen ilk çalışmalarda, neoadjuvan KT ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir (50). Çalışma dizaynı açısından çok daha iyi olan Depierre'nun çalışmasında evre IIIA'da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (48). Çok önemli iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır (50). Üç yıllık sağkalımda 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastaliksız sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır. EORTC çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır (51). İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Cerrahi ancak neoadjuvant kemoterapi ile “down stage” olan olgularda sağkalımı uzatmıştır (5 yıllık sağkalım; down stage olan olgularda % 29, olmayan olgularda % 7, p=0,0009). Bu çalışmadan çıkan diğer önemli bir sonuç da; pnömonektomi uygulanan olgularda lobektomiye göre belirgin bir sağkalım dezavantajına neden olduğunun gösterilmesidir (5 yıllık sağkalım; lobektomide % 27, pnömonektomide % 12, p=0,009).

Sonuç olarak; N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası “down stage” gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. “Down stage” olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Bulky N2'si olan olgularda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir.

Tam rezeke olgularda postoperatif torasik RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır (52). Neoadjuvant kemoterapiye yanıt alınmış ve opere olmuş olgularda aynı protokole adjuvant olarak 2-3 kür daha devam edilmelidir.

Önceki evrelerde belirtildiği gibi, rezeke edilen Evre IIIA olgularda da adjuvan kemoterapi uygulanması konusunda güçlü deliller bulunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda tamamlanacak çalışmalar konuya netlik kazandıracaktır (45).

4.5.1.1.5.EVRE IIIB'de tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır (45).

Ardışık kemoradyoterapi uygulamasında önce 2-3 kür sisplatin bazlı KT verilmekte, daha sonra radikal torasik RT uygulanmaktadır. Randomize çalışmalarda bu yaklaşımın tek başına RT'ye göre sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (53). Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamasında ise KT ile RT'ye aynı zamanda başlanılmaktadır. Kemoterapi günlük, haftalık ya da 3 haftalık periyodlarla uygulanmaktadır. Hem RT'nin lokal kontrol, hem de KT'nin sistemik etkinliğinden eşzamanlı olarak yararlanan bu uygulama şekli ile randomize çalışmalarda tek başına RT'ye oranla anlamlı oranda sağkalım avantajı elde edildiği gösterilmiştir (54). Eş zamanlı uygulama ardışık uygulamaya göre sağkalım avantajı daha fazla olmasına karşın, daha toksik bir uygulama şeklidir. Bu nedenle seçilmiş hastalarda ve gerektiğinde yatak desteği ve iyi bakım koşulları sağlanabilecek merkezlerde tercih edilmelidir.

KHDAK'de KT'nin etkinliğinin sınırlı olması ve malign plevral sıvı birikiminin uzun süre devam etmesinin akciğer ekspansiyonunu güçleştirmesi nedeniyle bu hasta grubunda semptomatik sıvının lokal kontrolü öncelik taşımaktadır. Semptomatik ya da belirgin sıvısı olan hastalarda eğer kontrendikasyon yoksa drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. Karnofsky performans durumu (KPD) 60 altında olan (ECOG 2-4) olgularda destek tedavi, KPD 60'ın üzerinde ya da ECOG 0-1 olanlarda KT düşünülmelidir. Çok az sıvısı olan hastalarda hemen KT'ye başlanabilir. Malign plevral effüzyon nedeniyle T4 olan olgularda bronş obstrüksiyonu ve atelektazi varsa önce obstrüksiyonu gidermek amacıyla palyatif dozlarda eksternal torasik RT veya endobronşiyal girişimler düşünülebilir.

Vena kava süperior sendromu varsa deksametazon (16 mg / gün) diüretik ile birlikte başlanır ve patoloji sonucu beklenir. Patoloji sonucuna göre RT planlanır.

Genel durumu bozuk veya sıkıntısı fazla olan hastalarda acil RT yapılabilir. Üç trakeal halka ile sınırlı karina tutulumu olan T4 N0-1 olgularda trakeal “sleeve” pnömonektomi yapılabilir. Postoperatif RT ile desteklenir. Cerrahi düşünülmeyen olgularda hastaya göre sadece RT ya da kemoradyoterapi uygulanır. Aynı lobda satelit lezyon saptanan olgularda uzak organ metastaz taraması ve mediastinoskopi yapılmalıdır. Aynı lobda satelit lezyon nedeniyle T4N0-1 M0 olan olgulara cerrahi uygulanması önerilir.

4.5.1.1.6.EVRE IV’de tedavi

Evre IV KHDAK’de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir. Ancak KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir.

Randomize kontrollü çalışmalarda seçilmiş olgularda (PS; ECOG 0-1 olan, son 3 ayda % 5, son 6 ayda % 10’dan daha az kilo kaybı olan olgular) sisplatin bazlı sistemik KT’nin en iyi destek bakıma göre sınırlı, fakat anlamlı düzeyde sağkalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (45,55). Performans durumu ECOG 2 olan olgularda sisplatin bazlı kombinasyonların destek tedavisine göre üstünlük sağlamadığı yönünde yayınlar vardır (56,57). Yaşı 70 üzerinde seçilmiş olgularda tek ajanlı kemoterapinin, destek tedaviye üstün olduğu yönünde çalışmalar da vardır (58).

Evre IV hastada kombine KT verilecekse tedavi hastanın performans durumunun iyi olduğu sırada verilmelidir. Karnofsky performansı 60’dan yüksek, ECOG 0 - 1 olan, kemik iliği ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 2 kür KT yapılır ve değerlendirilir. Objektif yanıt alınan (tam veya kısmi yanıt) ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta 2 kür daha KT verilir. Ancak her KT sonrası tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanabilir. Semptom oluşturan primer tümöre (göğüs ağrısı, disfaji, nefes darlığı, hemoptizi gibi) palyatif RT uygulanabilir. Performans durumu 0-2 olan seçilmiş olgularda ikincil seri KT düşünülebilir.

Genel olarak en uygun sisplatin dozunun 3 haftada bir, 75-80 mg/m² şeklinde olduğu, daha yüksek sisplatin dozlarının ek yarar sağlamadığı, ancak toksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir (59).

Palyatif RT endikasyonları; primer tümöre bağlı ağrı, superior sulkus tümörleri, total atelektazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir (59).

Genel durumu iyi, beyinde tek metastazı olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi / radyocerrahi, daha sonra RT düşünülür (60).

Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi / radyocerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (60).

4.5.1.2.Yaşlı KHDK'lı Hastalarda Tedavi

Her ne kadar 70 yaş sınır kabul edilse de, yaşlı hastanın doğru tanımı bilinmemektedir. Kronolojik yaştan ziyade kişinin biyolojik yaşı önemlidir. Sadece yaş, tedaviye tolerabilite veya sonuç hakkında oldukça belirsiz bir prognostik kriterdir. Hastanın performans durumu ve eşlik eden hastalıkları daha önemlidir.

Erken evre KHDAK'de (Evre I-II) cerrahi, yaşlılarda da bir tedavi seçeneğidir. Performans durumu iyi, yeterli kardiyak ve pulmoner kapasitesi olan yaşlılarda standart cerrahi tedavi yaklaşımı uygundur. Sağ pnömonektomide, peroperatuar mortalite oranları yüksek olduğu için hastalar dikkatle seçilmelidir. Eğer hastalar cerrahi tedaviyi kabul etmiyor ya da kardiyak / pulmoner kapasite düşüklüğü nedeniyle opere edilemiyorsa torasik RT alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Erken evre KHDAK'de radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin yararlı olabileceği konusunda veri yoktur. Ayrıca, bu hasta grubunda radyoterapi ile sınırlı cerrahi rezeksiyon etkinliğini karşılaştıran randomize veri de yoktur.

Lokal ileri evre KHDAK (evre IIIA-IIIB) olan olgular genellikle sadece RT veya kombine kemoradyoterapi ile tedavi edilirler. Performans durumu uygun olan, eşlik eden hastalığı olmayan yaşlı hastalarda kombine yaklaşımın sadece radyoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Kemoterapiye uygun olmayan ya da iyi tolere edemeyen olgularda sadece radyoterapi alternatif olabilir. Erken dönem evre IIIA yaşlı hastalarda cerrahi tedavi bir seçenek olabilir (61).

Genel olarak, metastatik KHDAK’de sistemik kemoterapi, sadece destek tedavisine göre yaşam süresi ve kalitesi açısından üstündür. Sistemik kemoterapi ile elde edilen bu üstünlük platin bazlı kemoterapi kombinasyonları ile sağlanmıştır. Bu strateji, iyi böbrek fonksiyonlarına sahip yaşlı hastalar için de geçerli olabilir. Ancak, yaşlı hastaların önemli bir kısmı platin bazlı tedavilere uygun değildir. Bu durumda üçüncü kuşak kemoterapötiklerin tek ajan olarak kullanılması en iyi alternatiftir. Palyatif RT, semptomatik, metastatik KHDAK’li yaşlı hastaların tedavisinde önemli bir role sahiptir (61).

4.5.1.3.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde İzlem

Akciğer kanserli hastaların izleminde birinci amaç komplikasyonların saptanarak tedavilerinin yapılabilmesi, ikinci amaç ise ikincil primer akciğer kanserleri ya da sistemik nükslerin erkenden tespit edilerek uygun tedavilerinin planlanabilmesidir.

Küratif tedavi uygulanan ve uzun süreli yaşam şansı olan olgularda, ikincil primer akciğer kanseri veya sistemik nükslerin tespit edilmesinden sonra yapılabilecek etkin tedavinin çoğu hastada mümkün olmaması ve çoğu nükslerin semptom sonrası tespit edilmesi nedeniyle yoğun bir izlem programına gereksinim olmadığı söylenebilir .

Operate olgularda, radikal tedavi sonrası 2 yıl süreyle, üç ayda bir, 3. yıl altı ayda daha sonra yılda bir kez izlem önerilir. İzleminde semptom, fizik muayene ve direkt akciğer grafisi ile hasta değerlendirilir, semptom varsa laboratuvar ve ileri radyolojik yöntemlere başvurulur. Toraks BT, abdominal BT, beyin BT / MRG, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, PET / BT, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler,

karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hastanın semptomlarına göre endikasyon varsa yapılmalıdır.

Evre IIIB olgularda, radikal tedavi sonrası 2 yıl süreyle 3 ayda bir, palyatif tedavi sonrası ise semptom olursa izlem önerilir. Evre IV olgularda, hasta ve yakınlarıyla iletişim kurulur. Hastanın semptom varlığına göre izlem yapılır ve semptom yoksa hasta 3 ayda bir izlenir.

4.5.2. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları

Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azaltır, yaşam süresini uzatır .

Sınırlı evre hastalarda, cerrahi tedavi şansına sahip olabilecek hasta sayısı oldukça az olduğundan, günümüzde sınırlı evre KHAK'nin tedavisi, sistemik KT ve torasik RT kombinasyonudur. Genel olarak RT'nin erken dönemde KT'ye eklenmesi önerilmektedir Bugün için kabul gören uygulama şekli, birinci veya ikinci kürden itibaren RT'nin KT'ye eklenmesi ile eşzamanlı uygulanmasıdır .

Performansı ECOG 2'nin altında olan sınırlı hastalıkta 4 kür KT sonrası, 50 Gy torasik RT önerilir. Tam yanıt varsa, koruyucu kraniyal ışınlaması (30 Gy / 15 fr) yapılır .

Yeni tanı almış yaygın KHAK'li hastalar yüksek yanıt oranı ve daha uzun progresyonsuz sağkalım sağlayan kombinasyon KT'leri ile tedavi edilmelidir. Radyoterapi ile birlikte uygulama açısından en uygun kombine KT rejimi olarak sisplatin / etoposid (PE) önerilmektedir . Carboplatin / etoposid, sisplatin / etoposid kadar etkindir, ancak miyelosupresyon etkisi biraz daha fazladır .

Performansı iyi olan Evre IA olgularda, cerrahi tedavi sonrasında 4 kür KT önerilir. KT sonrası torasik RT tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanır .

Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, carboplatin / etoposid ile siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin / etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve

kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön plana çıkmakta ve bir çok merkezde standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Yüksek doz kemoterapi, idame tedavisi, alternan kemoterapi ' konsolidasyon kemoterapisi ' uygulamalarının standart uygulamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.

Yaygın hastalıkta 2 kür KT uygulanır. Yanıt varsa 4-6 küre tamamlanır. Yaygın hastalıkta tam yanıt varsa, sınırlı hastalıktaki gibi torasik RT ve koruyucu kraniyal ışınlama düşünülebilir. Lokal semptomlar varsa, toraksa palyatif dozlarda RT uygulanır ve izlenir. Perikardiyal ve plevral sıvı varlığında, semptom varsa KT önerilir. Yanıt yoksa, plöredez, şant veya fenestrasyon uygulanır.

4.5.2.1.Yaşlı KHAK'li Hastalarda Tedavi

Yaşlı hastalarda tedaviye karar verirken hastalık ve hastaya ait spesifik kriterler dikkate alınmalıdır. Tek başına yaş, standart tedavinin kontrendikasyonu değildir. Eşlik eden hastalıklar (özellikle kardiyopulmoner) ve yaşa bağlı değişiklikler (inkontinans, demans, depresyon, deliryum) önemlidir. Küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavinin endikasyon veya kontrendikasyonları genç hastalardan farklı değildir. Yaş dikkate alınmadığında sınırlı evre KHAK'de standart yaklaşım kemoradyoterapidir. Bu konuda yapılmış iki meta-analizden birinde, genç hastalarda kemoterapiye radyoterapi ilavesinin yararının olduğu gösterilmiştir. Yaşın artması ile kemoterapiye radyoterapi ilavesi ölüm riskinde rölatif artışa neden olmaktadır (> 70 yaş için RR 1,07, < 70 yaş için RR 0,72). Sınırlı KHAK'li yaşlı hastalarda KT + RT ile sadece KT'yi karşılaştıran randomize faz III çalışma halen yoktur. Siu ve arkadaşları, 608 sınırlı KHAK'li olguda çok değişkenli analizde yaşın prognostik öneminin olmadığını göstermişlerdir .

Performansı iyi ve eşlik eden hastalığı nedeniyle kemoterapiye engel bir durum yoksa ardışık kemoradyoterapi programı uygulanabilir. Tam yanıt alınan olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanabilir. Performansı iyi olmayan ya da eşlik eden hastalığı tam doz KT'yi engelliyorsa, azaltılmış doz kombine kemoterapi ya da tek ajan kemoterapi alternatif olabilir. Tedaviyle performans düzeliyorsa ardışık olarak RT uygulanabilir.

Yaygın KHAK'li hastalarda, hematolojik toksisite riski genç hastalara göre artmış olmasına rağmen yaş tek başına, kombinasyon KT'sine engel değildir. Carboplatin-etoposid yaşlı hastalarda en uygun iki ilaçlı kombinasyon olarak görülmektedir. Eşlik eden hastalığı olan ve performans durumu ECOG > 1, standart KT'ye uygun olmayan yaygın KHAK'li olgularda yapılan faz III çalışmalarda kombine KT, tek ajan etoposidden daha üstün çıkmıştır

4.5.2.2.Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İzlem

Tedavi sonrası yanıt alınan olgularda 2 yıl süreyle 3 ayda bir, üçüncü yıl 6 ayda bir, sonraki yıllarda yılda bir kez izlem önerilir. İzlemede semptom, fizik muayene ve direkt radyografiyle hasta değerlendirilir, semptom varsa laboratuvar ve ileri radyolojik yöntemlere başvurulur. Toraks BT, abdominal BT, beyin BT / MRG, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hastanın semptomlarına göre endikasyon varsa yapılmalıdır.

4.6. Akciğer Kanserinde Tamamlayıcı Alternatif Tedaviler

Günümüzde pek çok yaşamı tehdit eden hastalığa sahip hasta, özellikle de kanser hastaları çeşitli alternatif tedavi (AT)'ler kullanmaktadır. Hastalar standart tedavilerine destek olmak, bağımsızlık sistemlerini güçlendirmek, hastalığa bağlı semptomları azaltmak, hastalık nükslerini önlemek ve tedavi etmek için AT'leri tercih etmektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılanlar çeşitli bitkisel karışımlar, vitaminler, biyoenerji, akupunktur, aromaterapi, meditasyon gibi yöntemlerdir. Akciğer kanseri, cerrahi uygulanamayan ileri evre hastalarda yaşam süresi beklentilerinin kötü olduğu bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla ileri evrelerde teşhis edildiğinden en sık uygulanan tedavi kemoterapidir. Kemoterapi uygulanan hastaların alternatif tedavi kullanım davranışları ile ilgili yayınlanmış veriler oldukça azdır.

4.6. Akciğer Kanserinde Yaşam Kalitesi Değerlendirmeleri

Yaşam kalitesi; bireyin kendisi için önemli olan alanlarda doyum ve mutluluğudur. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ise, bireyin sağlığını etkileyen veya sağlığından etkilenen yaşam alanlarındaki doyum ve mutluluğudur.

İleri dönem KHDAK’de kür şansı yoktur. Uygulanan tedavilerin değerlendirilmesinde yanıt oranı veya sağkalım süresi tek başına bir kriter değildir. Tedavinin amacı semptomların palyasyonu sonucunda yaşam kalitesinde düzelme ve sağkalımın uzaması olmalıdır. Performans değerlendirmeleri için kullanılan Karnofsky ve ECOG hastaların sadece performansını değerlendirir. Tüm olarak yaşam kalitesini değerlendirmede yetersizdir ancak yaşam kalitesi hakkında bir fikir verir. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelmiştir. Ayrıca hastalara tedavinin getireceği yarar ve zararları anlatırken hem hasta hem de hekim için kolaylık sağlayacak bir araç olabilir

TabloX: ECOG hasta özellikleri

Ecog puanı	Hasta özelliği
0	Normal
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama olan, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilen, hafif belirti ve bulguları olan hasta
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabilen, ancak herhangi bir işte çalışamayan, günün %50’sinden fazlasında yatak dışında olan hasta
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanan, özel bakım ve yardım gerektiren, günün %50’sinden fazlasında yatağa bağlı olan ağır hasta
4	Hospitalize edilmesi gereken tamamen yatağa bağımlı ağır hasta

,

TabloXI: Karnofsky (%) hasta özellikleri

Karnofsky (%) puanı	Hasta özelliği
100	Normal
90	Küçük belirti ve bulgular var, hasta aktif
80	Normal aktiviteleri için güç harcar
70	Kendine bakabilir, ancak normal aktivite ya da aktif çalışma yapamaz
60	Öz bakımında ve günlük aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır
50	Fazlaca yardım ve sık tıbbi bakım gerekir
40	Düşkün, özel bakım ve yardım gerekir
30	Çok düşkün, hospitalize edilmeli
20	Ağır hasta, aktif destekleyici tedavi gerekir
10	Agoni
0	Ölüm

5.MATERYAL METOD

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde veya dış merkezli Akciğer Kanseri tanısı konup kliniğimizde tedavi verilen hastalar değerlendirildi.

5.1. Hastaların Anamnez Fizik Muayene Özellikleri:

Kliniğimize yatırılan Akciğer kanserli hastaların anamnez (yaş, cins, ırk, nefes darlığı, öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı, ateş, terleme, kilo kaybı, ses kısıklığı, kemik ağrıları) ve detaylı fizik muayeneleri (oskültasyon, perküsyon ve vokal fremitus) yapıldı. Hastaların bulguları kaydedildi.

5.2. Hastaların Özgeçmiş Özellikleri:

Hastaların malignite dışı akciğer hastalığı öyküsü olup olmadığı, ailevi malignite öyküsü, sigara öyküsü, biomassa maruziyet öyküsü, sosyoekonomik durumları incelendi. Sigara içen veya içmeyen olarak nitelendirildi, sigara içimi paket/yıl olarak hesaplandı. Malignite dışı akciğer hastalığı olarak tüberküloz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pnömoni, akciğer absesi, bronşiektazi, astım, yabancı cisim aspirasyonu, pulmoner emboli, konjenital kistik hastalık, sarkoidoz ve intersitisiyel akciğer hastalıkları dosyaları incelenerek araştırıldı. Her hastanın yaşı, açık adresi ve telefon numarası alındı, yaşam yeri il-ilçe-köy olarak belirtildi.

5.3. Tanısal amaçlı yapılan işlemler:

Akciğer Kanseri tanılı hastaların tanı anındaki akciğer filmleri, bilgisayarlı tomografileri, bronkoskopi raporları ve patoloji raporları incelendi. Kliniğimizde tanısal amaçlı olarak olgulara balgam sitolojisi, bronkoskopik biyopsi (forceps, fırça veya transbronşial iğne aspirasyonu olarak kaydedildi), bronkoskopik lavaj, Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB), plevra sıvı sitolojisi, Lenfadenopati (LAP) biyopsisi yapıldı. Hastaların akciğer kanseri evreleme yapıldı.

5.4. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve ortalama süreleri:

Hastalara evrelerine, yaş, performans, tümörün histolojik durumlarına uygun kemoterapi radyoterapi ve cerrahi tedaviler uygulandı. Bununla birlikte hastaların

kendi istekleriyle kullanmış oldukları şifalı otlar ve tamamlayıcı tedaviler kaydedildi. Hastaların exitus tarihleri saptanıp histopatolojik alt tiplerine göre ortalama sűrveylerine bakıldı.

5.5. Verilerin Analizi İçin Kullanılan İstatistik Testleri:

Çalışma grubuna ait veriler SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, İllionis, USA) programı kullanılarak istatistik analiz yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya yűzde olarak ifade edildi.

6.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60 ± 11.9 idi. Toplam 14 hastanın 9'u erkek (%64), 5'i kadın (%35) idi. Erkek olguların yaş ortalaması 64,2, kadın olguların yaş ortalaması 52,6 idi. Hastaların başvuru esnasındaki en sık şikayetleri öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı ve göğüs ağrısı olup başvuru sırasındaki şikayetlerin görülme oranı TabloX'da sıralanmıştır.

TabloXII: Hastaların başvuru anındaki semptomları

Semptom	Vaka sayısı ve oranı
Öksürük	12 (%85,7)
Dispne	10 (%71,4)
Kilo kaybı	7 (%50)
Göğüs ağrısı	7 (%50)
Hemoptizi	4 (%28,5)
Kemik ağrısı	2 (%14,2)
Ses kısıklığı	1 (%7,1)
Çomak parmak	1 (%7,1)

Hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulgularından 4 hastada (%28,5) expiryumda uzama, 4 hastada (%28,5) tek taraflı solunum seslerinde azalma ve perküsyonda matite, 2 hastada (%14,2) lokalize ronküs, 3 hastada (%21,4) anemi, 5 hastada (%35,7) polisitemi, 3 hastada (%21,4) hipertansiyon saptandı.

Hastaların özgeçmiş anamnezlerinde 5 hastada (%35,6) Kronik Obstritif Akciğer Hastalığı, 1 hastada (%7,1) bronşiektazi, 6 hastada (%42,8) Kronik bronşit, 2 hastada (%14,2) Koroner arter hastalığı, 2 hastada (%14,2) Diyabetes Mellitus, 1 hastada (%7,1) Guatr olduğu saptandı. Akciğer kanseri tanılı hastaların 11'i (%78,5) aktif sigara içicisi olup 3'ünde (%21,4) sigara dumanına maruziyet yoktu. Hastalardan 5'inin (%35,7) ise tandır dumanına maruz kaldığı tespit edildi. Hastaların soygeçmiş anamnezlerinde 4 vakanın ailesinde akciğer dışı malignite öyküsü olduğu saptandı.

Hastaların yaşam yerlerine göre dağılımına bakıldığında 6 hastanın (%42,8) köyde, 3 hastanın (%21,4) ilçe merkezlerinde, 4 hastanın (%28,5) il merkezinde yaşamakta olduğu tespit edildi.

Olguların akciğer grafi bulguları: 6 hastada (%42,8) hiler kitle, 2 hastada (%14,2) periferik kitle, 2 hastada (%14,2) mediastinal genişleme, 2 hastada (%14,2) plevral efüzyon, 1 hastada (%7,2) atelektazi-kollaps, 1 hastada (7,1) pnömonik infiltrasyon mevcut idi.

Olguların 12'sine bronkoskopi yapıldı. Olguların 8'inde (%57,1) endobronşial kitle, 2'sinde (%14,2) raylanma, 2'sinde (%14,2) dıştan bası görüldü. 2 olguya bronkoskopik inceleme yapılamadı.

Akciğer kanseri tanısı konan hastaların 1'inde (%7,1) balgam sitolojisi, 1'inde (%7,1) torakotomi sonrası, 1'inde (%7,1) mediastinoskopik LAP biyopsi, 2'sinde (%14,2) plevra sıvısı sitolojisi, 2'sinde (%14,2) bronkoskopik lavaj sıvısı, 10'unda (%71,4) bronkoskopik biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde malign hücreler olduğu tespit edildi. Sağ akciğerde kitle nedeniyle torakotomi uygulanan ve sonucunda squamöz hücreli akciğer kanseri tespit edilen bir vakada 1 yıl sonra sol hiler kitle saptanması üzerine bronkoskopik iğne biyopsisi yapıldı. Bronkoskopik biyopsi patoloji sonucu küçük hücreli akciğer kanseri olarak raporlandı ve hastada metakron tümör olduğu tespit edildi. Bronkoskopik biyopsi ile 11 hastaya akciğer kanseri tanısı kondu. Olguların 5'inde (%35,7) forceps biyopsi, 5'inde (%35,7) fırçalama, 2'sinde (%14,2) transbronşial iğne aspirasyonu yöntemiyle alınan materyallerde malign hücreler görüldü.

Patolojik inceleme sonuçlarına göre, altı olguda (%42,8) küçük hücreli, üç olguda (%21,4) squamöz hücreli, dört olguda (%28,5) adenokarsinom, 1 olguda (%7,1) küçük hücreli ve squamöz hücreli metakron akciğer karsinomu sonucu alındı. Histopatolojik alt tiplerin yaş ortalamalarına bakıldığında küçük hücreli kanserli olguların yaş ortalaması 53,6, squamöz hücrelide 65, adenokanserde ise 64,5 olarak saptandı. Histopatolojik alt tiplerin cinsiyet dağılımlarına göre bakıldığından küçük hücreli akciğer kanserli hastaların 2'si bayan (%33,3), 4'ü erkek (%66,7), küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarının ise 3'ü bayan (%42,8), 4'ü erkek (%57,2) olduğu görüldü. Ailesel malignite anamnezlerine göre bakıldığında; küçük hücreli

akciğer kanseri olgularının 3'ünde (%50), adenokanserli olguların 1'inde (%25) ailesel malignite öyküsü olduğu saptandı.

Akciğer kanseri evrelemesine göre; küçük hücreli akciğer kanseri olan vakalardan dördü sınırlı hastalık, ikisi yaygın hastalık grubunda olup küçük hücreli dışındaki akciğer kanseri vakalarının üçü evre 3B, dört vaka evre 4 olarak saptandı. Metakron tümörü olan olgunun ilk tanı konan squamöz hücreli akciğer kanserine göre evresi 2A olup sonradan tanı konan küçük hücreli akciğer kanserine göre yaygın hastalık grubunda olduğu tespit edildi. Tüm akciğer kanserli hastalar TNM ye göre evrelediğinde; 2 vakanın (%14,2) evre 2A, 1 vakanın (%7,1) evre 3A, 5 vakanın (%35,7) evre 3B, 7 vakanın (%50) ise evre 4 oldukları tespit edildi.

Olguların performans durumuna bakıldığında tanı anındaki ECOG performans skalasına göre; 5 vakanın (%35,7) ECOG 1, 6 vakanın (%42) ECOG 2, 3 vakanın ise (%21,4) ECOG3 oldukları görüldü. Histopatolojik alt tiplerin performans skalasına bakıldığında küçük hücreli akciğer kanseri (KHK) olgularının 3'ü (%50) ECOG 1, 3'ü (%50) ECOG 2, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDK) vakalarının 2'si (%28,5) ECOG 1, 2'si (%28,5) ECOG 2, 3'ü (%43) ECOG 3 olduğu saptandı.

OLGULAR

Tablo XIII: Küçük hücreli akciğer kanserli olgular

İsim, yaş, cins	Evre	Tanı metodu	Tedavi	Alternatif tedavi	Survi	Açıklama	Sigara	Eşlik eden hastalık
K.K. 42 K	Sınırlı hastalık	Forceps biyopsi	Kemoterapi Radyoterapi	K.B Ç.O I.O A.O K.O K.Ç	29 ay	Vefat	Yok	Yok
Y.B 44 K	"	Fırça biyopsi	"	K.B I.O K.Ç	22 ay	"	Yok	Anemi
H.Ç. 45 E	"	Mediastinoskopik biyopsi	"	I.O K.Ç S.O Ş.O Y.O K.K	71 ay	ECOG 4	60py	Kronik bronşit
M.Ş. Ö. 73 E	"	Forceps ve Fırça biyopsi	"	Yok	23 ay	ECOG 2	100py	KAH, KOA, H, Bronşiektazi, DM, Polisitemi
T.T. 68 E	Yaygın Hastalık	Fırça biyopsi, balgam sitolojisi	Kemoterapi	K.B I.O	17 ay	Vefat	50py	HT, KOA, H, Polisitemi
Ş.Y. 50 E	"	Fırça Biyopsi	Kemoterapi	K.B. I.O	25 ay	"	80py	D.M, KOA, H, Polisitemi

K: Kadın, E: Erkek, K.B: Karakovan balı, Ç.O: Çörekotu, I.O: Isırgan Otu, A.O: Ardıç otu, K.O: Karabaş otu, K.Ç: Keçiboynuzu, S.O: Semiz otu, Ş.O: Şilank otu, Y.O: Yemlik otu, K.K: Kirpi kanı, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM: Diyabetes mellitus

TabloXIV: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular

İsim yaş, cins	Evre	Tanı metodu	Hücre Tipi	Tedavi	Alternatif tedavi	Survivi	Açıklama	Sigara	Eşlik eden hastalık
G.G. 72 E	3B	Lavaj	Squamöz	Radyoterapi	A.Ç F.O M.K O.K K.B S.K A.O I.O	26 ay	Vefat	30py	Kronik bronşit
S.G. 55 K	"	Plevra sıvı sitolojisi	Adeno	Kemoterapi	I.O Z.C K.Ç	8 ay	"	Yok	HT, Anemi
H.B 56 E	"	Forceps biyopsi	Squamöz	Kemoterapi	K.B Ç.O A.O	22 ay	"	50py	HT, KAH, Polisitemi, Kronik bronşit
K.Y 67 K	4	Forceps biyopsi	Squamöz	Radyoterapi	Yok	4 ay	"	60py	Anemi, Kronik bronşit
S.A 55 K	"	Transbronşial iğne biyopsi	Adeno	Radyoterapi	K.B Ç.O A.Ç	13 ay	"	50py	KOAH, Polisitemi, Guatr
İ.P 72 E	"	Forceps biyopsi ve Lavaj	Bronkoalveoler	Radyoterapi	K.B I.O Ç.O N.O	6 ay	"	40py	Kronik bronşit, Anemi
H.N 77 E	"	Plevra sıvı sitolojisi	Bronkoalveoler	Kemoterapi	K.B I.O E.S	9 ay	"	30py	Kronik bronşit

E: Erkek, K: Kadın, A.Ç: Adaçayı, F.O: Fesleğen otu, M.K: Meyan kökü, O.K: Okaliptus, S.K: Sığır kuyruğu ekstresi, K.B: Karakovan balı, Ç.O: Çörekotu, I.O: Isırgan Otu, A.O: Ardiç otu, K.O: Karabaş otu, K.Ç: Keçiboynuzu, S.O: Semiz otu, K.K: Kirpi kanı, N.O:Nane otu, E.S: Eşek sütü, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

TabloXV: Metakron (Squamöz+Küçük hücreli) akciğer kanseri tespit edilen vaka

İsim, yaş, cins	Evre	Tanı metodu	Hücre Tipi	Tedavi	Alternatif tedavi	Survivi	Açıklama	Sigara	Eşlik eden hastalık
M.Ş.Y 65 E	Squamöz Evre 2A, Küçük hücreli yaygın hastalık	Torakotomi, Transbronşial iğne biyopsi	Squamöz + Küçük hücreli	Cerrahi, Kemoterapi, radyoterapi	Yok	39 ay	Vefat	50py	KOAH, Polisitemi

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Hastalara verilen kemoterapi radyoterapi ve cerrahi tedavilere göre bakıldığında;

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDK) olan 7 vaka inoperable olduğundan cerrahi tedavi uygulanamamıştır. Metakron tümör tespit edilen 1 vakada ise torakotominin tanı, evreleme ve tedavi amaçlı yapıldığı dosya taramasından anlaşıldı. Torakotomi ile Evre 2A squamöz hücreli akciğer kanseri olduğu tespit edildi. 1 yıl sonra sol hiler kitlesinin olduğu görüldü. Hastaya bronkoskopik biyopsi yapıldı ve küçük hücreli akciğer kanseri metakron tümör saptandı. Hastaya kemoterapi ve radyoterapi verildi, 39 ay sonra ex oldu. Hastanın tamamlayıcı tedaviler (çeşitli bitkisel karışımlar ve benzeri) kullanmadığı tespit edildi.

Evre 3B inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 3 vaka vardır. Bunlardan kemoterapi alan radyoterapi almayan 2 vakanın ortalama surveyi 15 ay olup tek başına radyoterapi verilen 1 vaka ise 26 ay sonra ex olmuştur. Evre 3B inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 3 vaka tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımlar (çörek otu, karakovan balı, ada çayı, ısırgan otu, ardıç otu, fesleğen ve benzeri) kullanmıştır. Ortalama sürveyin 18,6 ay olduğu saptandı.

Evre 4 inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 4 vaka vardır. Bunlardan tek başına radyoterapi verilen 3 olgunun ortalama surveyi 7,6 ay' dır, tek başına kemoterapi verilen 1 vaka ise 9 ayda ex olmuştur. Evre 4 inoperabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan vakaların ortalama surveyi 8 ay' dır. Tamamlayıcı tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımları kullanan 3 vakanın ortalama surveyininin 9,3 ay olduğu saptandı.

Küçük hücreli dışı inoperable akciğer kanseri olan 7 vakanın ortalama surveyi:12,5 ay olarak saptanmıştır. Bunlardan radyoterapi alanların ortalama surveyi:12.2 ay, kemoterapi alanların ortalama surveyi:13 ay, kemoterapi veya radyoterapi alıpta tamamlayıcı bitkisel tedavi kullanan hastaların ortalama surveyi:13.9 ay olduğu saptanmıştır.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHK) tanılı olan 6 vakadan 4'ü sınırlı hastalık grubunda idi. Sınırlı hastalık grubundaki tüm vakalara kemoterapi, radyoterapi verildi ve 1 vakaya torakotomi yapıldı. Bu gruptaki 4 olgudan 2 tanesi ex oldu. Exitus

olanların ortalama sürveyinin 25,5 ay olduğu ve tamamlayıcı tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımlar (karakovan balı, çörek otu, ısırgan otu) kullandıkları saptandı. Sağ kalan olgulardan ilkinin tanı anında TNM sınıflamasına göre evre 3b olduğu, 23 ay önce tanı konulduğu ve şuanki performansının ECOG 2 olduğu saptandı. Hastanın tamamlayıcı alternatif tedavi (bitkisel karışım ve benzeri) kullanmadığı öğrenildi. Sağ kalan diğer vakanın ise tanı anında TNM sınıflamasına göre evre 3a olduğu ve 71 ay önce tanı konduğu görüldü. Şuanki performansı ECOG 4' tür. Kür sağlanan bu ikinci olguya tanı-tedavi amaçlı 4 yıl önce torakotomiyle sağ alt lobektomi yapıldığı ve olgunun tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel hayvansal karışımları (keçi boynuzu, ısırgan otu, semizotu, kuşburnuna benzer bir bitki olan yöresel şilanik otu, yemlik otu, kirpi kanı) 5 yıl boyunca kullandığı tespit edildi. Buna göre küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olan olguların ortalama surveyi 36,2 aydır. Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olup tamamlayıcı alternatif tedavi kullanan 3 vakanın ortalama surveyi 40,6 aydır.

Küçük hücreli akciğer kanseri yaygın hastalık grubunda olan 2 olguya kemoterapi ve palyatif amaçlı kemik ve beyine radyoterapi verildi. Her 2 olgunun tamamlayıcı tedavi olarak karakovan balı ve ısırgan otu aldıkları tespit edildi ve ortalama survey'in 21 ay olduğu saptandı.

Akciğer kanseri olan 11 olgunun (%78,5) tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımları kullandığı saptandı. Küçük hücreli akciğer kanserinde alternatif tedavi kullanım sıklığının %83,3, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise %75 olduğu saptandı. Alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımları kullananların evrelere tümör histolojisine göre sıklıklarına ve sürveylerine bakıldığında;

Küçük hücreli akciğer kanseri yaygın hastalıkta tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımların kullanım sıklığının %100 ortalama surveyin 21 ay olduğu saptandı. Hastalara kemoterapi ve palyatif radyoterapi verilmiştir.

Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalıkta tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımların kullanım sıklığının %75 ve tamamlayıcı alternatif tedavi kullananların ortalama surveyinin 40,6 ay olduğu saptandı. Cerrahi tedavi uygulanan 1 vakanın ise tanı anından itibaren 71 aydır sağ kaldığı tespit edilmiştir. Bu gruptaki tüm olgulara kemoradyoterapi verilmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Evre 4 hastaların alternatif tedavi kullanım sıklığı %75 olup ortalama survey 9,3 aydır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Evre 3b hastaların alternatif tedavi kullanım sıklığı %100 olup ortalama survey 18,6 aydır.

Tablo XVI: Hastaların alternatif tedavide kullandıkları bitkisel karışımlar ve kullanım sıklığı

Bitkisel Karışım	Kullanım Sıklığı
Karakovan balı	8 vaka (%57,1)
Isırgan otu	7 vaka (%50)
Çörek otu	4 vaka (%28,6)
Keçi boynuzu	3 vaka (%21,4)
Ardıç otu	2 vaka (%14,2)
Ada çayı	2 vaka (%14,2)
Kirpi kanı, eşek sütü, fesleğen, şılanık, yemlik otu, semiz otu, meyan kökü, okaliptus	1 vaka (%7,1)

7. TARTIŞMA

Yirminci yüzyılda akciğer kanserinin insidans ve mortalitesi birçok ülkede dramatik olarak artmıştır. Günümüzde hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde kanser ölümlerinin başında gelmektedir (9). Tedavideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım oranları Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaklaşık %15, küçük hücreli akciğer kanserinde %5 civarındadır (62).

Akciğer kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde yaş riskin majör belirleyicisidir. Karşılaştırmalar genellikle yaş standartize insidans oranları hesaplanarak yapılmaktadır. Yaşla birlikte insidans artmakta, 6. ve 7. dekatlarda en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Bu popülasyona göre genç erişkinlerde nispeten daha nadir görülmektedir. Ülkemizde Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Gurubu tarafından çok merkezli retrospektif bir çalışmaya göre hastaların yaş ortalaması 58,4 yıl olarak bulunmuştur (63). Yine ülkemizde yapılan 1834 olguluk bir diğer retrospektif çalışmada yaş ortalaması 55,1 yıl olarak bildirilmiştir (64). Yurtdışında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada yaş ortalaması 61,7 yıl olarak bulunmuştur (65). Gelişmiş bir ülke olan İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada ise hastaların yaş ortalamaları 69,8 yıl olarak bulunmuştur (66).

Literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim hastaların yaş ortalaması $60 \pm 11,9$ idi.

Akciğer kanserinin insidansı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Gurubu tarafından yapılan çalışmada erkek hasta oranı %90,4, kadın hasta oranı %9,6 olarak bulunmuştur (63). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada erkek olgu oranı %84, kadın olgu oranı %16 olarak bildirilmiştir (64). Gelişmiş bir ülke olan İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada ise erkek hasta oranı %60, kadın hasta oranı %40 olarak bulunmuştur (66).

Gelişmiş ülkelerde sigara kullanma alışkanlığındaki artışa bağlı olarak erkeklerdeki insidansın 1980–1990 lı yıllara kadar artıp bu yıllardan sonra azalmaya başladığı, kadınlarda ise 1980–1990 lı yıllardan sonra daha düşük olan insidans oranlarında artış olduğu ve insidansların birbirine yaklaştığı görülmektedir (4. 5.67). Tüm dünyada 1985 ile 1990 yılları arasında erkek olgularda %15 artış olmasına karşın kadın olgularda %23 lük artış olmuştur (68). Gelişmekte olan ülkelerde ise 1980

yıldaki düşük insidans oranlarının, bu yıllardan sonra her 2 cinste artan sigara tüketimine bağlı olarak artması beklenmektedir. (67). Ülkemizden yapılan bir çalışmada yıllar içinde kadın: erkek oranının kadınlar aleyhinde arttığı görülmüştür.(64).

Çalışmamızda olguların %35,7'si kadın, %64,2'si erkek idi. Son dekatlarda göze çarpan kadın ve erkek olguların insidans oranları arasındaki farkın kapanması bizim çalışmamızda da gözlemlendi. Ancak bu durum gelişmiş ülkelerdeki gibi sigaraya atfedilmedi çünkü kadın olguların sadece %40'ı sigara içicisiydi. Kadın olgu oranındaki bu artış kadın olgular üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasını sağlamış erkek olgulardan farklılık gösteren yönleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Kadın olgu oranındaki bu artış gelişmiş ülkelerde, 1950'li yıllardan sonra, sigaranın zararlı etkilerine erkeklerden daha duyarlı olduğu belirtilen kadınların artan sigara tüketimine bağlı olduğu gösterilmiştir (1,69). Akciğer kanseri gelişme riskinin, 40py sigara öyküsü olan kadınlarda sigara içmeyen kadınlara göre 28 kat daha fazla iken erkeklerde yalnızca 10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (70).

Bazı çalışmalarda hiç sigara içmeyen genç kadınlarda saptanan yüksek oranlar, kadınların akciğer kanseri açısından daha yatkın olduğunu düşündürmüştü, kadınlarda akciğer kanseri gelişimini etkileyen sigara veya sigaradan bağımsız olarak riski arttıran bazı genetik, biyolojik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili olası faktörlerin etyolojideki yerine dikkat çekilmesini sağlamıştır (69). Fötal akciğerlerin diferansiyasyon ve maturasyonunu indükleyen östrojen reseptörlerinin akciğer kanser hücrelerinde tespit edilmesi, akciğer kanserinin etyolojisinde steroid hormonlarının özellikle de östrojenin yerinin olduğunu düşündürmüştür. (71). Kadınlarda bazı genetik biyomarkerlerden özellikle 2 detoksifikasyon enziminin (sitokromp4501a1 ve glutatyonstransferazm1) mutasyonunun erkeklerden daha sık olduğu ve bu mutasyonların akciğer kanseri gelişimi için yaş, sigaradan bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (71). Hücre proliferasyonu ve akciğer kanserinde rol oynayan gastrin releasing peptid reseptörünün sigara içmeyen kadınların solunum yollarında erkeklere göre daha fazla salındığı tespit edilmiştir (72).

Gelişmekte olan ülkelerde ısınma ve yemek pişirme amaçlı kullanılan biomass'ın ev içi-dışı hava kirliliğine neden olduğu ve akciğer kanseri için risk faktörü

oluşturduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. sigara içmeyen 135 kadın hastada yaptıkları çalışmada ev içi hava kirliliği ile akciğer kanseri arasında korelasyon bulmuşlardır (73). Çin'in kuzeydoğusunda yapılan bir çalışmada hayatının büyük bir kısmını ısınma ve pişirme yakıtı olarak kömür kullanılan evlerde geçiren kadınlarda, akciğer kanseri riskinin %30–50 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Shangay'da Yutang Gao, kadınlarda yemek pişirmede kullanılan yağ dumanı maruziyeti ile akciğer kanseri ilişkisine işaret etmiştir (75). Ko, nadiren sigara içen ama sık akciğer kanserine yakalanan Tayvanlı kadınların akciğer kanserinin etyolojik araştırmasını yaptığı çalışmada, yemek pişirme uygulamaları ile özellikle yemek pişirme yaşı 20-40 arasında olan ve dumanı dışarı aktaracak aspiratör sistemi olmayan mutfaklarda, riskin daha fazla olduğu sonucunu buldu (76).

Son yıllarda özellikle kadın kuaförlerde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (77).

Bizim çalışmamıza alınan kadın olgularının tümünün (%100'ü) biyomassa bağlı ev içi hava kirliliğine maruz kaldığı saptandı. Gelişmiş ülkelerde, yemek pişirmede öncelikli olarak elektrik ve gaz kullanıldığından pişirme esnasında akciğer kanseri risk faktörleri yönünden önemsiz partiküller üretilir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde ve bizim bölgemizde olduğu gibi yemek ve ısınma için tezek veya odunla yakılan tandırlar kullanılır ve bu da ev içi hava kirliliğinin ana sebebi ve akciğer kanserinin önemli risk faktörüdür. Çin'de yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi hava kirliliğinin yüksek olduğu yerlerde akciğer kanseri sıklığının arttığı ve ana neden olarak ev içi hava kirliliği suçlanmıştır (73,74,75,76).

Akciğer kanserinin en önemli nedeni şüphesiz ki sigaradır. Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (1). Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtersiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (10).

Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Gurubu tarafından yapılan çalışmada olguların %90'ının sigara içicisi olduğu ve sigara içen olguların %90'undan

fazlasını erkek olgular oluşturduğu belirtilmiştir (63). İsveç'ten bildirilen çalışmada erkek olguların %92'sinin kadın olguların %79'unun sigara içicisi olduğu, erkek olguların kadın olgulara göre daha ağır içici oldukları belirtilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda olguların %78,5'i aktif sigara içicisiydi. Erkek olgularda sigara içme oranı %100, kadınlarda %40 idi. Aynı şekilde sigara paket yılı olarakta erkek olgularda oran daha yüksekti. Bu bulgular ülkemiz verileriyle uyumlu ancak kadın olgular açısından gelişmiş Avrupa ülkelerinin verileriyle uyumsuz idi. Ülkemizde sigara alışkanlığındaki değişiklik ve biyomass maruziyeti göze alındığında, kadınlarımızda artmaya başladığı tahmin edilen insidans oranlarının gelecek yıllarda daha yüksek oranlarda karşımıza çıkabileceğini söyleyebiliriz.

Sigara tüketimi ile skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanser oranı pozitif artış gösterir (78,79). Kırk yılı aşkın bir süre sigara kullanım öyküsü olan kişilerde adenokanser riski 3,8 iken küçük hücreli kanser riski 38,6 olarak bildirilmiştir (78). Gelişmiş ülkelerde erkek olgularda görülen, birbirine yakın olan skuamöz hücreli ve adeno kanser oranlarına karşın dünya genelinde birçok çalışmada kadınlarda en fazla görülen histolojik alt tipin adenokanser olduğu gösterilmiştir (66,69). Ülkemizde olguların genelinde en sık görülen histopatolojik alt tip skuamöz hücreli kanser iken, kadın ve erkeklerdeki oranlara bakıldığında, kadınlarda en sık görülen histopatolojik alt tip adenokanser, erkeklerde ise skuamöz hücreli kanserdir.

Çalışmamızda olguların %42,8'i küçük hücreli, %21,4'ü skuamöz hücreli, %28,5'i adenokarsinom, (1 olgunun) %7,1'inin küçük hücreli ve skuamöz hücreli metakron akciğer kanseri olduğu görüldü. Erkek olgularda en sık küçük hücreli akciğer kanseri, kadın olgularda ise en sık adeno kanser olduğu tespit edildi.

Genç olguları içeren bir çalışmada en sık görülen histopatolojik alt tiplerin adenokanser ve küçük hücreli kanser olduğu ve bu olgularda ailesel kanser öyküsünün daha fazla olduğu görülmüştür. Ailesel kanser öyküsü olmayan grupta kanser gelişme riski 15 kat iken ailesel kanser riski olan grupta bu riskin 30 kata çıktığı belirtilmiştir (80).

Çalışmamızda histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları kıyaslandığında küçük hücreli kanserin daha erken yaşta ortaya çıktığı bulundu. Bunun nedeninin

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

Akciğer kanserli hastaların %90'ı tanı anında semptomatiktir. Amerikada yapılan bir çalışmada semptom ve bulguların görülme sıklıkları; öksürük %75, kilo kaybı %68, nefes darlığı %58, göğüs ağrısı %45, hemoptizi %29, kemik ağrısı %25, çomak parmak %20, ateş %15, kuvvetsizlik %10, superior vena kava sendromu %4, disfaji %2, stridor %2 olduğu gözlenmiştir. (6)

Bizim çalışmamızda görülen semptom ve bulguların sıklıkları ise öksürük %85, nefes darlığı %71, kilo kaybı %50, göğüs ağrısı %50, hemoptizi %28,5, kemik ağrısı %14,2, ses kısıklığı %7,1, çomak parmak %7,1 olup literatür bilgileriyle uyumluydu.

Akciğer kanserli olguların çoğu ilk olarak akciğer grafisi ile tanımlanmaktadır. Göğüs radyografisinde akciğer kanserine işaret eden kitle, mediasten genişlemesi, total atelektazi, plevral efüzyon (masif veya az-orta miktarda), multiple nodül, obstruktif pnömoni, lokal amfizem, kavite gibi bulgular saptanabilmektedir.

Çalışmamızda olguların 6'sında %42,8 hiler kitle vardı ve en sık saptanan radyolojik bulguydu. Radyolojik bulgulardan hiler kitleyi periferik kitle %14,2, mediastinal genişleme %14,2, plevral efüzyon %14,2, atelektazi-kollaps %7,1, pnömonik infiltrasyon %7,2 mevcut idi.

Küçük hücreli ve squamöz hücreli akciğer kanserleri çoğunlukla santral yerleşimli olup hiler kitle, atelektazi kollaps, obstruktif pnömoni nedeni olurlar (81). Bizim çalışmamızda radyolojik bulgulardan hiler kitlenin sık görülmesi küçük hücreli ve squamöz hücreli kanser sıklığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Akciğer kanserinde en önemli prognositik faktör evredir. Erken evre olarak kabul edilen evre 1 ve evre 2 de daha uzun olan 5 yıllık sağkalım oranlarına karşın, evre 3 ve evre 4 te 5 yıllık sağkalım oranları kısadır (82). Ne yazık ki olguların %80'i tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalığa sahiptir ve cerrahi tedaviye uygun değildir.

Yaş ortalaması 69 olan bir çalışmada olguların %18,2'sinin Evre 1, %1,5'inin Evre 2, %10,1'inin Evre 3A, %27,2'sinin Evre 3B, %40,8'inin Evre 4 hastalığa sahip olduğu belirtilmiştir (66). 50 yaş altı olguları yaşlı olgularla karşılaştıran bir çalışmada ise genç ve yaşlı olgularda sırasıyla Evre 1 hastalık %24 ve %22,6, Evre 2 hastalık %8,1 ve %9,7, Evre 3 hastalık %28,8 ve %29,4, Evre 4 hastalık %19,2 ve %15,3 olarak saptanmıştır. Genç ve yaşlı grub arasında evrelere dağılım açısından fark olmadığı belirtilmiştir (83).

Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada ise olguların %13,3'ünün tanı anında evre 1 ve evre 2 de olduğu bildirilmiştir (63).

Çalışmamızda olguların %14,2 evre 2A, %7,1'i evre 3A, %35,7'si evre 3B, %50'si evre 4 hastalığa sahip oldukları tespit edildi. Erken evreye sahip olguların oranı (%14,2) ülkemiz verileriyle uyumlu ancak benzer yaş grubunu değerlendiren gelişmiş ülkelerin verilerine göre biraz düşüktü.

Akciğer kanserli olguların ileri evrelere kadar asemptomatik olması, semptomatik olguların yaklaşık %80'inin tanı anında lokal ileri veya yaygın hastalığa sahip olmaları ve dolayısıyla 5 yıllık sağkalımlarının kısa olması, semptomu olmayan ancak akciğer kanseri riski yüksek olan (örneğin; ağır sigara içiciler) kişilerin erken evrede taranabilmesi sağlayacak tarama programları üzerinde çalışılmasına neden olmuştur. Göğüs radyografisi, balgam sitolojisi ve düşük doz tomografi ile yüksek riskli kişiler taranmış, erken evrede tanı konulan olguların rezektabilite ve sağkalım oranlarının arttığı ancak mortalite oranlarında azalma olmadığı belirtilmiştir (84).

Akciğer kanseri tanısından sonra 5 yıl veya daha fazla yaşayan hastaların büyük bir ekseriyeti tedavi görmüş olanlarıdır. Bu nedenle hem cerrahi olan, hem de cerrahi olmayan kemoterapi, radyoterapi alan hastalar ile sürvi arasında ilişki olduğu aşikardır (8).

Akciğer kanserinin %75'ini Küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin lokalize evrede primer tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Komplet rezeksiyon yapılan evre 1-2-3a olgularının 5 yıllık sürvey

oranı yaklaşık %35'tir. (85) Ancak Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %70–80 i tanı anında ileri evrede olup inoperable'dır.

Bizim çalışmamızda olguların %57,1' i Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olup bunların %100 ü ileri evrede (evre 3b, evre 4) inoperable olduklarından cerrahi rezeksiyonun sürvey üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda destek tedavisi ile ortalama yaşam süresiyalnızca 16–17 haftadır. (86) Kemoradyoterapi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitesini bozmaksızın semptomları iyileştirir ve ortalama yaşam süresini uzatır. Kemoradyoterapi alan ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının ortalama sürveyi 6–10 aydır. (87)

Bizim çalışmamızda kombine kemoterapi (Gemzar-cisplatin) veya palyatif radyoterapi verilen ve/veya tamamlayıcı bitkisel tedavi alan ileri evre Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDK) vakaların ortalama sürveyi:12.5 ay olduğu; bunlardan radyoterapi alanların ortalama sürveyi:12.2 ay, kemoterapi alanların ortalama sürveyi:13 ay, kemoterapi veya radyoterapi alıpta tamamlayıcı bitkisel tedavi kullanan hastaların ortalama sürveyi:13.9 ay olduğu saptandı.

Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı progresyon gösterdiğinden evre ne olursa olsun tanı konulur konulmaz tedavi başlanmalıdır. Tedavi edilmediğinde haftalar içerisinde (4–8 hafta) ölüme sebep olabilen bu tümör oldukça kemoradyosensitif olmakla birlikte relapslar sık görülür (88). Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının hemen tamamı sitostatik ilaçlarla tedavi edilir. Kombine kemoterapi hem sınırlı, hemde yaygın hastalıkta tedavinin en önemli parçasıdır. Bu nedenle evrelemenin en önemli terapötik sebebi ek olarak kimlere küratif radyoterapi verileceğini saptamaktır (89).

Bizim çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri olgularının %66,7 sınırlı, %33.3 yaygın hastalıktı. Sınırlı hastalık grubundaki tüm hastalarımıza küratif radyoterapi verildi. Küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalara kombine kemoterapi (etoposid, cisplatin, kombinasyonu) verildi.

Tek başına kemoterapi verilmesini, kemoterapi radyoterapi verilmesiyle karşılaştıran 16 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, sınırlı evrede kombine tedavi

protokolünün yaşam süresini arttırdığı, çalışmaların 13' ünde mortalitede %14 oranında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Radyoterapinin özellikle 55 yaş altı gruplarda daha efektif olduğu belirtilmiştir (90). Bizim çalışmamızda tüm vakalara kombinasyon kemoterapi ve radyoterapi verildiğinden radyoterapi ve kemoterapinin yararları birbiriyle karşılaştırılmadı.

Küçük hücreli akciğer kanseri diğer akciğer kanseri türlerine göre daha agresif ve uzun dönem sağkalımı oldukça düşük olan bir kanserdir. Hastaların ancak %2–10' u 5 yıl yaşayabilmektedir. Sınırlı hastalıkta medyan sağkalım 12–20 ay iken yaygın hastalıkta bu süre yaklaşık 9 aydır (91,92).

Bizim çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olan olguların ortalama surveyi 36,2 aydır. Bu gruptaki hastalara kombinasyon kemoterapisi (Etoposit, cisplatin) ve küratif radyoterapi verildi. Küçük hücreli akciğer kanseri yaygın hastalığı olan vakaların ortalama surveyi 21 aydır.

Çalışmamızda özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde ortalama surveyinin batılı kaynaklardaki hastalara göre belirgin olarak daha uzun olduğunu gözlemledik. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognositik faktörler içinde, evre'nin prognoz üzerine etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (93,94). Bizim çalışmamızda sınırlı evredeki hastaların ortalama surveyi yaygın evredeki hastalardan daha uzun olsa da her 2 evrede de ortalama surveyinin birçok merkezde yapılan çalışmalardaki (91,92) hastalara göre daha uzun olduğunu gördük.

Tek başına yaşın prognoz üzerine etkinliğinin olmadığını gösteren birçok çalışma vardır. Örneğin Siu ve arkadaşları, 608 sınırlı küçük hücreli akciğer kanserli hastada çok değişkenli analizde yaşın prognositik öneminin olmadığını göstermişlerdir (95). Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının ortalama yaşı 53,6 idi.

Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olan olguların %75'inin tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel ve hayvansal karışımları kullandıkları tespit edilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olup tamamlayıcı alternatif tedavi kullanan vakaların ortalama surveyi 40,6 aydır. Yaygın hastalıkta tamamlayıcı alternatif tedavi kullanım sıklığının %100 olduğu saptanmıştır. KHK yaygın hastalıkta ortalama surveyi 21 aydır.

Kanser hastalarında AT kullanım sıklığı %7-64'tür [96]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %78,6' sına alternatif tedavi kullanımı önerilmiş ancak %27,4'ü kemoterapi esnasında düzenli alternatif tedavi kullanmışlardır. Alternatif tedavide kullanılan karışımlar ve kullanım sıklıkları; ısırgan otu (%50,2), bitki çayları veya suyu (%26,9), bal (%22,9), keçiboynuzu (%16,4), çörek otu (%6,4) olarak tespit edilmiştir. Alternatif tedavi kullanan hastaların kemoterapi yanıtlarında bir fark olmadığı saptanmıştır. (97)

Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanısı olan 11 olgunun (%78,5) tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımları kullandığını saptandı. Küçük hücreli akciğer kanserinde alternatif tedavi kullanım sıklığının %83,3, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise %75 olduğu saptandı. Alternatif tedavide kullanılan karışımların kullanım sıklıkları; karakovan balı (%57,1), ısırgan otu (%50), çörekotu (%28,6), keçiboynuzu (%21,4), ardıçotu (%14,2), adaçayı (14,2) olarak tespit edilmiştir. Hastaların kemoterapi yanıtlarındaki fark bizim çalışmamızda araştırılmamış olup ortalama sürveylerine bakıldığında tamamlayıcı alternatif tedavi kullanan hastaların (özellikle küçük hücreli akciğer kanserli hastaların) ortalama sürveylerinin belirgin olarak daha uzun oldukları saptanmıştır.

8. SONUÇLAR

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniveristesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları kliniğinde veya dış merkezli Akciğer kanseri tanısı konan ve kliniğimizde tedavi, takipleri yapılan hastalar dahil edildi. Hastalardan elde edilen sonuçlar:

1- Hastaların yaş ortalaması $60 \pm 11,9$ idi. Toplam 14 hastanın 9'u erkek (%64), 5'i kadın (%35) idi. Erkek olguların yaş ortalaması 64,2, kadın olguların yaş ortalaması 52,6 idi. Son dekatlarda göze çarpan kadın ve erkek olguların insidans oranları arasındaki farkın kapanması bizim çalışmamızda da gözlemlendi.

2- Olguların %78,5'i aktif sigara içicisiydi. Erkek olgularda sigara içme oranı %100, kadınların %40 idi. Ancak kadınlarda biomass (tandır ve benzeri hava kirleticileri) maruziyeti %100 iken erkeklerde biomass maruziyeti saptanmadı.

3- Çalışmamızda hastaların %42,8 küçük hücreli, %21,4 squamöz hücreli, %28,5 adenokarsinom ve 1 olguda (%7,1) küçük hücreli ve squamöz hücreli metakron akciğer kanseri olduğu görüldü. Erkek olgularda ensik küçük hücreli akciğer kanseri, kadın olgularda ise ensik adeno kanser tespit edildi.

4- Olguların histopatolojik alt tiplere göre yaş ortalamaları ve cinsiyetleri kıyaslandığında küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının daha erken yaşta ortaya çıktığı ve küçük hücreli akciğer kanserli olguların ailelerinde kanser öyküsünün diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla olduğu saptandı. Erkeklerde ensik küçük hücreli akciğer kanseri, kadınlardan ensik adenokanser olduğu saptandı.

5- Hastaların başvuru esnasındaki en sık şikâyeti öksürük %85 olup bunu sırasıyla nefes darlığı %71, kilo kaybı %50, göğüs ağrısı %50, hemoptizinin %28,5 izlediği görüldü.

6- Olguların radyolojik bulgularına bakıldığında; 6'sında %42,8 hiler kitle vardı ve en sık saptanan radyolojik bulguydu. Hiler kitleyi sıklık sırasına göre periferik kitle %14,2, mediastinal genişleme %14,2, plevral efüzyon %14,2, atelektazi-kollaps %7,1, pnömonik infiltrasyon %7,2 izledi.

7- Olguların 12'sine bronkoskopi yapıldı ve olguların 5'inde (%35,7) forceps biyopsi, 5'inde (%35,7) fırçalama, 2'sinde (%14,2) transbronşial iğne aspirasyonu, 2'sinde (%14,2) bronkoskopik lavaj sıvısı materyallerinde malign hücreler görüldü.

8- Akciğer kanseri tanısı konan hastaların 1'inde (%7,1) balgam sitolojisi, 1'inde (%7,1) torakotomi sonrası, 1'inde (%7,1) mediastinoskopik LAP biyopsi, 2'sinde (%14,2) plevra sıvısı sitolojisinde malign hücreler görüldü.

9- Hastaların evrelerine göre dağılımına bakıldığında; tüm olguların %14,2'sinin evre 2A, %7,1'inin evre 3A, %35,7'sinin evre 3B, %50'sinin evre 4 hastalığa sahip oldukları tespit edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli vakaların %42,8'i evre 3B, %57,2'si evre 4 tür. Küçük hücreli akciğer kanserli vakaların %66,7 si sınırlı hastalık, %33,3'ü yaygın hastalık olduğu saptandı. Metakron tümör saptanan bir olgunun ise ilk tanı konan squamöz hücreli akciğer kansere göre evre 2A olup sonradan tanı konan küçük hücreli akciğer kansere göre yaygın hastalık grubunda olduğu tespit edildi.

10- Bizim çalışmamızda olguların %57,1' i Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olup bunların %100 ü ileri evrede (evre 3b, evre 4) inoperable olduklarından cerrahi rezeksiyonun sürvey üzerine etkisi değerlendirilememiştir

11- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarının tedavi ve surveylerine bakıldığında; Kombine kemoterapi (Gemzar-cisplatin) veya palyatif radyoterapi verilen ve/veya tamamlayıcı bitkisel tedavi alan ileri evre Küçük hücreli dışı akciğer kanserli vakaların ortalama sürvey:12.5 ay olduğu; bunlardan radyoterapi alanların ortalama survey:12.2 ay, kemoterapi alanların ortalama survey:13 ay, kemoterapi veya radyoterapi alıpta tamamlayıcı bitkisel tedavi kullanan hastaların ortalama sürvey:13.9 ay olduğu saptandı.

12- Küçük hücreli akciğer kanseri olgularının %66,7 si sınırlı, %33.3 yaygın hastalıktı. Sınırlı hastalık grubundaki tüm hastalarımıza küratif radyoterapi verildi. Küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalara kombine kemoterapi (etoposid, cisplatin kombinasyonu) verildi.

13- Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olan olguların ortalama surveyi 36,2 aya ulaşmıştır. Bu gruptaki hastalara kombinasyon kemoterapisi (Etoposid,

cisplatin) ve küratif radyoterapi verilmekle beraber olguların %75'inin tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel ve hayvansal karışımları kullandıkları tespit edilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalığı olup tamamlayıcı alternatif tedavi kullanan vakaların ortalama surveyi 40,6 aydır. Küçük hücreli akciğer kanseri yaygın hastalığı olan vakaların ortalama surveyi 21 aydır. Yaygın hastalıkta tamamlayıcı alternatif tedavi kullanım sıklığının %100 olduğu saptanmıştır.

14- Akciğer kanseri olan 11 olgunun (%78,5) tamamlayıcı alternatif tedavi olarak çeşitli bitkisel karışımları kullandığı saptandı. Küçük hücreli akciğer kanserinde alternatif tedavi kullanım sıklığının %83,3, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise %75 olduğu saptandı. Hastaların ortalama sürveylerine bakıldığında tamamlayıcı alternatif tedavi kullanan hastaların ( zellikle küçük hücreli akciğer kanserli hastaların) ortalama s rveylerinin batılı kaynaklardaki hastalara göre belirgin olarak daha uzun olduğu saptandı. KHDK vakalarında kemoterapi ile remisyon oranları KHK'e göre daha düşük olduğundan tamamlayıcı alternatif tedavi ile s rveyin ilişkisinin daha zayıf olduğu d ş n ld . Klinik gözlemlerimize göre KHK vakalarında alternatif tedavilerin n x  geciktirdiğini ve dolayısıyla s rveyi uzattığını gördük.

Sonuc olarak: Akciğer kanseri tanı ve tedavisinin planlanmasında bölgemizdeki epidemiyolojik ve klinik verilerin batı ülkelerinden ve Türkiye'deki diğer bölgelerden farklılıklar gösterdiği dikkate alınmalıdır. Diğer bölgelerle karşılaştırdığımızda bölgemizde bayan akciğer kanseri vakalarının ( zellikle adenokanser) arttığını ve bu vakaların %100'ünün biomassa maruz kaldıklarını saptadık. Bölgemizde takip ettiğimiz akciğer kanseri vakalarının ( zellikle küçük hücreli olanlar) ortalama s rveylerinin batılı kaynaklardaki hastalara göre daha uzun olduğunu gördük ve bunların tamamlayıcı alternatif bitkisel tedavileri ülkemizdeki diğer bölgelere ve batılı ülkelere göre çok daha fazla oranda kullandıkları tespit edildi. Sınırlı sayıda olgu içermesine rağmen bu çalışmamız özellikle KHK'de tamamlayıcı alternatif tedavinin n x  geciktirerek surveyi üzerinde önemli oranda etkili olduğunu göstermektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1166-96.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
4. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-56.
5. IARC Monograph on the evolution of carcinogenic risks to humans 1987; supp 7:17-74
6. European Respiratory Monograph 2001;17:86-98. 28. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002;35-50.
7. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.
8. Frazer, R.G., PARE, J.A.P. Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia, W.B. Saunders C., 1988.
9. Greenle RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J Clin, 50, 7-33, 2000.
10. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.

11. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
12. Çırak K, Tatar D, Özacar R, Halilçolar H. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-22.
13. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Respiration 2002;69:207-10.
14. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum 2000;2:56-60.
15. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23:123 –35.
16. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000;214:73- 80.
17. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD 1997: 249-57.
18. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999;74:319-29.
19. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. baskı. Berlin: Springer; 1996: 74-76.
20. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. Cancer/Radiothérapie 2005;9:223-9.
21. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s- Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213:530-6.

22. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (suppl 1): i1-i21.
23. Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:1090-2.
24. Kaya A, Gngr A, Gnll U. İnvaziv tanı yntemleri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1: 38-43
25. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
26. Bayramgrler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11:165-8.
27. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP; ed. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw- Hill; 1998: 1389-410.
28. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-26.
29. Ponn RB, Federico JA. Mediastinoscopy and staging. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL; eds. *Mastery of cardiothoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998: 11-27.
30. Wang K, Zhao F, Wang X, et al. Mediastinoscopy in 165 patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2002; 40: 45-7.
31. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8.

32. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers JJC. Meta-Analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375–81.
33. Antoch G, Stattaus J, Nemat TA et al. Non-small cell lung cancer: Dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-33.
34. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging. *Chest* 2003;123:167S-175S.
35. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225-30.
36. The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:425-33.
37. Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al: Extrathoracic staging of nonsmall cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002;7: 57-61.
38. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-9.
39. Margolis ML. Non-small Cell Lung Cancer-Clinical aspects, Diagnosis, Staging and Natural History. In: Fishman AP; ed: *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill; 1998; 1759-1781.
40. Sahn S.A The Pleura. *Am Rev Respir Dis* 1985; 193: 104-234. 67.
Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.

41. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 121-37.
42. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000:521-34.
43. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-66.
44. 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: 628-38.
45. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
46. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
47. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
48. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-253.
49. 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.

50. Rosell R, Codina JG, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.

51. EORTC 08941 çalışması. Dünya Akciğer Kanseri Kongresi 2005.

52. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.

53. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994;10 (suppl 1): 239s-44s.

54. Gandara DR, et al. Prolonged Survival in Pathological Stage IIIB NSCLC with Concurrent Chemoradiationtherapy followed by Consolidation Docetaxel: A Phase II Study (SWOG 9504) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 490a. Abstract 1916.

55. Scagliotti GV, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: a1227.

56. Soria JC, Brising D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin –based combination therapy. *Ann Oncol* 2001; 12: 1667-70.

57. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17: 3188-94.

58. Crino L, Novello S, Migliorino M. A phase III randomized trial comparing three platinum–based doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of PS=2 vs 0 or 1 and age > 70 vs < 70 on chemotherapy outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 4:A 1258.

59. Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990; 322: 494-500.
60. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
61. Gridelli C, Perrone F, Cigolari S et al. The MILES (multicenter Italian lung cancer in elderly study) Phase III trial :gemcitabine and vinorelbine vs. vinorelbine vs. gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A-1230.
62. Janssen-heijnen MLG, Coebergh J-WW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-258.
63. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Grouo. Pattern of Lung Cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69:207-210.
64. Bozkurt B, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5:148-153.
65. Wells CK, Peduzzi PN, Feinstein AR. Presenting Manifestations, Cigarette Smoking and Detection Bias in Age at Diagnosis of Lung Cancer. *Ann Epidemid* 2001; 11: 239-247.
66. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a country in Sweden 1997-1999; gender, symptoms, type, stage and smoking habits. *Lung Cancer* 2002; 36: 9-14
67. Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, et all. Lung Cancer in Women. *Lung Cancer* 2005; 48: 1-9.
68. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83: 18-29.

69. Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, et al. Lung Cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with Lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital- based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004; 45: 279-287
70. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-293
71. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 153-160.
72. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer . *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 23-24.
73. Tian-Jue Wang, Bao-sen Zhou, Jin-pu shi. Lung cancer in smoking chinese women: a case control study. *Lung cancer* 14 suppl. 1 (1996) S93-98.
74. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot WJ. Lung cancer among women in Northeast Chima. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 982-987
75. Yu-tang Gao. Risk factors for lung cancer among nonsmokers with emphasis on lifestyle factors. *Lung cancer* 14 suppl. 1 (1996) s39-45.
76. Ko YC, Lee CH, Chen MJ, Huang CC, et al. Risk factors for primary lung cancer among non smoking women in taiwan, *Int J Epidemiol* 1997 Feb; 26(1): 24-31.
77. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers; assesmen of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003; 105: 108-112.
78. Khuder SA, Dayal HA, Mutgi AB, et al. Effect of cigarette smoking on major histological typey of lung cancer in men. *Lung Cancer* 1998; 22: 15-21.
79. Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, et al. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung dissease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003; 41: 283-293.

80. Lienert T, Serke M, Schönfeld N, Loddenkemper R. Lung cancer in young females. *Eur Respir J* 2000; 16: 986-990.
81. Paris C, Benichou J, Saunier F, et al. Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 17-24.
82. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
83. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung cancer* 2001; 33: 203-211.
84. Kubik A, Haerting J. *Neoplasma* 1990; 37: 467-475.
85. Rosenow, E.C. Bronchogenic Carcinoma. *CA* 1979; 29: 223-245.
86. Stewart L. Chemotherapy in NSCLC: A meta-analysis using updated data on individual patient from 52 randomized trials. (NSCLC Collaborative Group= *BMJ* 1995; 311: 899-909.
87. Bunn PA. Chemotherapy for advanced NSCLC: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002; 20:23-33.
88. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patient with extensive-stage small cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-1801.
89. Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* 2001; 7: 437-447.
90. Perry MC, Herndon JE, Eaton WL, Mark R. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small cell lung cancer: An update of cancer and leukemia group b study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466-2467.
91. Chua YJ, Ster C, Yip D. Recent advances in management of small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 20: 521-543.
92. Rosti G, et al. Small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 2): 5-10.

93. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7(7): 1350-1364.

94. Lagakos SW. Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. In: Straus MJ, editor. *Lung cancer: clinical diagnosis and treatment*. New York: Grune Stratton 1993; 345-353.

95. Posner JB. Paraneoplastic syndromes: a brief review. *Ann NY Acad Sci* 1997; 835: 83-90.

96. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998; 83: 777-782.

97. Erbaycu AE, Gülpek M, Tuksavul F, Uslu Ö, Güçlü SZ. Akciğer Kanserinde Tamamlayıcı Tedavi Kullanımı. *Turk Toraks Dergisi* 2010; 11: 117-20.

10. ÖZGEÇMİŞ

21.11.1980 tarihinde HATAY'ın Samandağ ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Samandağ'da tamamladı. 2004 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Diyarbakır'da yaklaşık 3 yıl pratisyen hekimlik yaptı. Halen Yüzüncü Yıl Üniveritesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Doktor olarak görev yapmakta. Evli ve bir çocuk babası.