



**MERAM  
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMİNE KARATAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMİNE KARATAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN :DOÇ.DR. TURGUT TEKE**

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan tüm NEÜ Meram Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve özellikle tez danışmanım Doç. Dr. Turgut TEKE'ye,

Birlikte 4 yıl boyunca zor şartlar altında çalıştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Göğüs hastalıkları kliniğinin özveri ile çalışan hemşire, personel ve sekreterlerine,

Her zaman yanımda olan babam Köksal Karataş, annem Mukaddes Karataş'a, kardeşlerim Mustafa Karataş, Halime Karataş ve özellikle desteğini her zaman hissettiğim ve tez aşamasında büyük katkıları olan sevgili abim Ömer Faruk Karataş'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ARALIK 2016

DR. EMİNE KARATAŞ

## ÖZET

### AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE KARATAŞ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2016

**Amaç:** Çalışmamızda, akciğer kanseri tanısı alan hastalarımızın demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük olarak belirlenmesini amaçladık.

**Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran akciğer kanseri hastaları alındı. Bu çalışmada hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi.

**Bulgular:** Tanı ve tedavi amacıyla başvuran 893 akciğer kanseri hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması  $63,8 \pm 25,9$ 'dir. Hastaların % 92'si erkek, % 8'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 11/1 idi. Hastaların ensık başvuru şikayetleri öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısıydı. Hastaların %9,7'sinin sigara içim öyküsü yok iken %75'inin >30 paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Radyolojik olarak tümöral lezyon hastaların %48,2'sinde sağ akciğer, %39,3'ünde sol akciğer yerleşimliydi. Ensık görülen histopatolojik tipler ise yassı hücreli karsinom (%43,3), adenokarsinom (%18), küçük hücreli karsinomdu (%16,6). En sık görülen metastaz bölgeleri ise sırası ile kemik, karaciğer ve beyindi. Hastaların yaklaşık yarısının ileri evrede tanı aldığı saptandı. İleri evre, kilo kaybı, ileri yaş, anemi, hipoalbuminemi ve LDH yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu görüldü. Hastalarda 1 yıllık sağkalım oranının %37,7, 5 yıllık sağkalımın ise %4,7 olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızın verilerinin yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Hastaların yarısının ileri evrede tanı almasında sigara içiminin yaygın olduğu ülkemizde, hastaların semptomlarını sigaraya bağlayarak sağlık kuruluşlarına geç başvurmalarının etkili olduğu düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, retrospektif

## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH LUNG CANCER IN OUR CLINICS

DR. EMİNE KARATAŞ, THESIS, KONYA, 2016

**Aim:** In this study, we aimed at retrospective evaluation of demographic, epidemiologic, and clinical features of patients diagnosed with lung cancer in our clinics.

**Methods:** Patients with lung cancer who were referred to Necmettin Erbakan University Meram Medical School Chest Diseases Clinic between January 2006 and December 2014 for diagnosis and therapy were included into the study. Patients' data were collected retrospectively using the hospital electronic file system.

**Results:** 893 patients were diagnosed with from those applied for diagnosis and therapy within this period. Mean age of patients was  $63,8 \pm 25,9$ . 92% of the patients was male and 8% was female with an 11/1 male to female ratio. Most of the patient complaints included cough, shortness of breath and chest pain. 9,7% of the patients never smoked, whereas, 75% of the patients had a history of smoking habit with  $>30$  pack-year. Tumor lesions were localized to right lung in 48.2% of the patients and localized to left lung in 39,3% of the patients according to radiological findings. The most frequent histopathological types were squamous cell carcinoma (43,3%), adenocarcinoma (18%), and small cell carcinoma (16,6%). The most frequent metastasis sites were in order of bone, liver and brain. Almost half of the patients were diagnosed at an advanced stage. Advanced stage, weight loss, advanced age, anemia, hypoalbuminemia, and elevated LDH were associated with poor prognosis. 1-yearpatient survival rate was 37,7%, whereas 5-year survival rate was 4,7%.

**Conclusion:** Our resultswere found to be in parallel with previous findings. The reason for almost half of the patients were diagnosed at an advanced stage was thought to be due to common smoking habits and late referral of pateints to hospitals since they associated their symptoms to smoking.

**Key words:** Lung cancer, retrospective

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	2
2.1.2.1. Sigara.....	2
2.1.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler.....	3
2.1.2.3. Beslenme.....	4
2.1.2.4. Genetik.....	4
2.1.2.5. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları.....	5
2.1.2.6. Sosyoekonomik durum.....	5
2.1.2.7. Radyoterapi.....	5
2.1.3. Sınıflandırma ve Patoloji.....	5
2.1.4. Klinik Özellikler.....	9
2.1.4.1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar.....	9
2.1.4.1.1. Öksürük.....	9
2.1.4.1.2. Hemoptizi.....	9
2.1.4.1.3. Göğüs ağrısı.....	10
2.1.4.1.4. Nefes darlığı.....	10
2.1.4.2. Intratorasik yayılıma bağlı semptomlar.....	11
2.1.4.2.1. Ses kısıklığı.....	11
2.1.4.2.2. Frenik sinir paralizisi.....	11
2.1.4.2.3. Disfaji.....	11
2.1.4.2.4. Vena Kava Süperior Sendromu.....	11
2.1.4.2.5. Süperior Sulkus Tümörü (Pankoast Tümörü).....	11
2.1.4.2.6. Plevral tutulum.....	12

2.1.4.3. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptomlar .....	13
2.1.4.3.1. Karaciğer Metastazı.....	13
2.1.4.3.2. Kemik Metastazı .....	13
2.1.4.3.3. Adrenal Metastazlar .....	13
2.1.4.3.4. Santral Sinir Sistemi Metastazları.....	13
2.1.4.3.5. Sistemik metastazların değerlendirilmesi.....	14
2.1.4.4. Paraneoplastik Sendromlar.....	14
2.1.5. Tanı Yöntemleri.....	17
2.1.5.1. Standart Radyografiler .....	17
2.1.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi .....	18
2.1.5.3. Magnetik Rezonans (MR).....	20
2.1.5.4. Balgam Sitolojisi.....	20
2.1.5.5. Fiberoptik Bronkoskopi .....	20
2.1.5.6. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi .....	21
2.1.5.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/Plevra Biyopsisi .....	21
2.1.5.8. Torasik cerrahi işlemler .....	22
2.1.5.9. Metastatik alanlardan biyopsi .....	22
2.1.5.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS) .....	23
2.1.5.11. Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	23
2.1.5.12. Klinik Tanı .....	25
2.1.6. Evreleme .....	25
Evrelemede özellik arzeden faktörler .....	27
2.1.7. Prognostik Faktörler .....	30
2.1.8. Tedavi .....	32
2.1.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları .....	32
2.1.8.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı.....	32
2.1.8.1.2. Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri .....	33
2.1.8.1.3. Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri.....	34
2.1.8.1.4. İzole Beyin Metastazı.....	34
2.1.8.1.5. İzole Adrenal Metastazı .....	34
2.1.8.1.6. KHDAK İkinci Basamak Kemoterapi.....	34
2.1.8.1.7. KHDAK'da Bireyselleştirilmiş Ve Hedefe Yönelik Tedaviler.....	35
2.1.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları.....	35

2.1.8.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi .....	36
2.1.8.3.1. WHO Kriterleri: .....	36
2.1.8.3.2. RECIST Kriterleri: .....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>40</b>
4.1. Demografik Özellikler.....	40
4.2. SFT ve Radyolojik Bulgular .....	42
4.3. Laboratuvar Bulgular .....	43
4.4. Bronkoskopi ve Diğer Tanı Tetkikleri .....	44
4.5. Evreleme tetkikleri, Metastaz Bulguları ve Paraneoplastik Sendromlar.....	45
4.6. Histopatolojik Tipler .....	46
4.7. Tedavi.....	49
4.8. Sağkalım Verileri .....	56
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>67</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>75</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>79</b>

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> Akciğer ve Plevra Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması (DSÖ 2004).....	7
<b>Tablo 2:</b> 2011 IASLC, ATS, ERS Akciğer Adenokarsinomu Sınıflaması.....	8
<b>Tablo 3:</b> Akciğer Kanseri Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı.....	10
<b>Tablo 4:</b> Akciğer Kanseri Hastalarında Görülen Paraneoplastik Sendromlar .....	16
<b>Tablo 5:</b> T, N, M Faktörü .....	28
<b>Tablo 7:</b> Yedinci TNM Sistemine Göre Akciğer Kanseri Evrelemesi .....	30
<b>Tablo 8:</b> Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler.....	31
<b>Tablo 9:</b> ECOG ve Karnofsky Performans Skalaları.....	31
<b>Tablo 10:</b> Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri .....	40
<b>Tablo 11:</b> Hastaların Başvuru Semptomları .....	41
<b>Tablo 12:</b> Hastaların Radyolojik Bulguları.....	43
<b>Tablo 13:</b> Hastaların Tanı Anındaki Bronkoskopide Tümör Yerleşimi .....	44
<b>Tablo 14:</b> Hastaların Tanı Anındaki Evreleri .....	46

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Mountain-Dresler Lenf Nodu Haritası.....	29
Şekil 2: Tüm Hastalarda, Kadın ve Erkek Cinsiyette Sigara İçime Durumu.....	42
Şekil 3: Küçük Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Non-Skuamöz Hücreli Patolojik Tiplerin Dağılımı.....	47
Şekil 4: Tüm Patolojik Tiplerin Dağılımı .....	47
Şekil 5: Hiç Sigara İçmeyen Hastalarda ve >30 Paket-Yıl Sigara İçen Hastalarda Patolojik Tip Dağılımı .....	48
Şekil 6: Erkek ve Kadın Hastalarda Patolojik Tip Dağılımı .....	49
Şekil 7: Hastaların Sağ Kalım Eğrisi .....	56
Şekil 8: Opere Olan Hastaların Sağ Kalım Eğrisi.....	57
Şekil 9: Kadın Ve Erkek Cinsiyette Sağkalım Eğrisi.....	57
Şekil 10: KHAK ve KHDAK Tanılı Hastalarda Sağ Kalım Eğrisi .....	58
Şekil 11: Tüm Patolojik Tiplerdeki Sağkalım Eğrisi .....	59
Şekil 12: Yassı Hücreli Karsinom İle Diğer Patolojik Tiplerin Sağ Kalım Eğrisi .....	59
Şekil 13: KHAK'da Evresine Göre Sağ Kalım.....	60
Şekil 14: KHDAK Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi.....	60
Şekil 15: Albumin değerine göre sağkalım eğrisi .....	61
Şekil 16: LDH Değerine Göre Sağkalım Eğrisi.....	61
Şekil 17: PLT Değerine Göre Sağkalım Eğrisi .....	62
Şekil 18: Hemogloblin Değerine Göre Sağkalım Eğrisi .....	62
Şekil 19: 70 Yaş Üzerindeki ve Altındaki Hastalarda Sağkalım Eğrisi.....	63
Şekil 20: Kilo Kaybı Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi.....	63
Şekil 21: Tamı Süresine Göre Sağ Kalım Eğrisi.....	64
Şekil 22: RT Alan ve Almayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi.....	65
Şekil 23: Küratif RT Alan ve Almayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi .....	65

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalem fosfataz
ALT	: Alkalem amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
ATS	: American Thoracic Society
BAK	: Bronkoalveolar karsinom
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü,WHO
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
ERS	: European Respiratory Society
FEV1	: Forced Expiratory Volume in One Second
GGT	: Gama glutamil transferaz
HB	: Hemoglobin
IASLC	: International association for the study of lung cancer
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PLT	: Trombosit
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SSS	: Santral sinir sistemi
SUV	: Standart uptake volume
TBAB	: Transbronşiyal akciğer biyopsisi
TBİA	: Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TÜİK	: Türkiye istatistik kurumu
TVKS	: Tüm vücut kemik sintigrafisi
VATS	: Video eşliğinde torakoskopik cerrahi
VKSS	: Vena kava superior sendromu
WBC	: Beyaz küre sayısı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir (Spiro ve Porter 2002). Erkeklerde en sık görülen 3 kanser türü sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserler iken kadınlarda en sık sırası ile meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerdir.

Akciğer kanseri diğer kanserlere göre daha fazla ölüme neden olmaktadır (Chapman ve ark 2003). Her yıl 1,4 milyon insan akciğer kanserinden ölmektedir. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology End Results (SEER) programı verilerine göre 2014 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 159.260 kişinin akciğer kanserinden öleceği tahmin edilmektedir (Siegel ve Ark 2014). Akciğer kanseri tüm erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (Greenlee ve ark 2001).

Sigara akciğer kanseri etyolojisinde ilk sırada yer alırken mesleki karsinojenlerle temas, radon, hava kirliliği diğer etyolojik faktörler arasındadır. Epidemiyolojik çalışmalarda akciğer kanserinde aile öyküsünün önemi vurgulanmıştır (Bryant ve ark 2009).

Akciğer kanseri genel olarak küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 tiptir. Akciğer kanserlerinin %80-85'i KHDAK'dır. KHDAK'nin %50'den azı tanı anında rezektabl iken %25'i lokal ileri evrededir. KHAK'de ise hastaların %30'u tanı anında sınırlı evrededir (Warde ve Payne 1992).

Akciğer kanserinde, en etkin tedavi yöntemi, özellikle erken evrede cerrahi olup hastaların sadece %20-25'ine uygulanabilmektedir. Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir.

Bu çalışmada kliniğimizde OCAK 2006-ARALIK 2014 yılları arasında akciğer kanseri tanısı hastalarının demografik özelliklerini, ek hastalıklarını, başvuru yakınmalarını, yakınmaların başlangıcı, başvuru anındaki laboratuvar bulgularını, hastalığın başvurudaki radyolojik özelliklerini, en sık kullanılan tanısasal amaçlı tetkikleri, akciğer kanseri patolojik tiplerinin sıklığını, hastaların tanı anındaki evrelerini, başlanan tedavileri, evrelere ve histolojik tipe göre hastalık seyri arasındaki ilişkiyi, yeniden evreleme sonuçlarını, paraneoplastik sendrom varlığını, sağ kalımı, sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AKCİĞER KANSERİ**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Akciğer kanserleri dünyada erkeklerde ve kadınlarda kanserler içerisinde ikinci sıklıkta görülmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ise birinci sıradadır(DeSantis ve ark 2014). Yaklaşık olarak her yıl 1.200.000 kişinin akciğer kanseri nedeniyle öldüğü bilinmektedir. ABD’de 2007 yılında 215.000 yeni vaka, akciğer kanserine bağlı 162.000 ölüm vakası kaydedilmişken, aynı yıl meme, prostat ve kolorektal kanserlerine bağlı toplam 124.000 ölüm vakası kaydedilmiştir. Yani akciğer kanserine bağlı ölümlerin, en fazla rastlanan bu üç kansere bağlı ölümlerin toplamından daha fazla olduğu vurgulanmıştır (Madan ve ark 2010).

Ülkemizde Kanserle Savaş Dairesinin 2004-2006 yılı kanser insidansı verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda beşinci en sık kanserdir. İnsidans erkeklerde 66,3/100.000, kadınlarda ise 8,2/100.000’dir (Eser ve ark). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95’lik kısmı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılmaktadır. Sarkomlar, karsinoid tümörler gibi diğer nadir görülen alt gruplar ise kalan %5’lik kısmını oluşturur. Evreleme, tedavi ve prognoz açısından bu ayrımın yapılması oldukça önemlidir (Travis ve Harris 2004).

#### **2.1.2. Etyoloji**

##### **2.1.2.1. Sigara**

Akciğer kanseri gelişiminden %90 oranında sigara sorumlu tutulmaktadır. Sigaranın içerdiği kanserojenler DNA’da hatalı kodlama ve mutasyona neden olarak karsinojenik etki oluşur. Sigara dumanındaki başlıca karsinojenler; aromatik aminler, piridin alkaloidler, polisiklik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunlardan nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3piridil)-1-butanon (NNK) en iyi bilinen, en güçlü ve en mutajen karsinojendir.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2012 verilerine göre Türkiye’de sigara kullanımı erkeklerde %41,4, kadınlarda ise %13,1 olarak bildirilmiştir.

Akciğer kanseri gelişme riskini sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) etkilemektedir (Ponn, Lo Cicero III, ve Daly 2005). Ölüm sıklığı on paket-yıldan (10 yıl

günde bir paket sigara içilmesi) fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır (Konsensusu 2010). Bazı çalışmalarda sigaraya başlama ile akciğer kanseri gelişmesi arasındaki ortalama süre 20-30 yıl olarak bulunmuştur. Sigara alışkanlığı olanlarda yassı ve küçük hücreli karsinom, olmayanlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir (Alberg ve ark 2007). Günlük kullanılan sigara miktarı arttıkça risk katlanarak artmaktadır ve sigarayı alışkanlığının bırakılması ile risk tamamen ortadan kalkmamakla birlikte giderek azalmaktadır.

Sigara içmeyen bireylerin istemeden sigara dumanına maruz kalmasına pasif içicilik denir. Çevrede biriken sigara dumanı, sigara yan akım dumanı (side stream) ve sigara içicisinin dışarı üflediği dumandan oluşur. Sigaranın kenarından çıkan bu duman asıl önemli kısmını oluşturur ve sigara dumanından çıkandan daha fazla toksin ve karsinojen madde içermektedir (Gönüllü 1995). Boffetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riskinin %25 arttığı görülmüştür. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise %17 olarak saptanmıştır (Boffetta 2002). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de benzer risk oranları bulunmuştur (Taylor ve ark 2001).

#### **2.1.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler**

Mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülen akciğer kanseridir. Akciğer kanserinin %3-4 kadarının asbest maruziyetine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sigara içimi ve asbest maruziyeti birlikteliği akciğer kanseri riskini sinerjistik etkileriyle daha da arttırmaktadır (Nelson ve Kelsey 2002). Ülkemizde aktoprağın duvar sıvası olarak kullanıldığı bölgelerde yaşayanlarda doğuştan itibaren asbest maruziyeti vardır. Böylece mesleki olarak asbeste maruz kalanlara göre daha erken yaşta kanser gelişimine neden olur. Ülkemizde asbest temasının yoğun olduğu bilinen iller Eskişehir, Sivas, Bilecik, Yozgat, Kütahya, Diyarbakır'dır. Nevşehir, Ürgüp civarındaki köylerde yaşayanlarda ise erionit ile yoğun temas tespit edilmiştir.

Akciğer kanserinin %2-14'ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Alberg ve ark 2007; Köktürk N 2003). Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmaktadır. Radon parçalanma ürünleri yüksek enerji ve kitle etkisi nedeniyle solunum epitel hücrelerinde DNA hasarına yol açabilir.

Özellikle is ve katran içeren ortamlarda çalışan işçilerde akciğer kanseri riski artmıştır. Arsenik, nikel, krom, iyonize radyasyon, bis-klorometil eter, polisiklik aromatik

hidrokarbonlar, formaldehit, sert metal tozları ve vinil kloridinde akciğer kanseri gelişiminde rolü gösterilmiştir (Ernster 1994). Normal kullanılan odun dumanının da akciğer kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir (Barcenas ve ark 2005).

### **2.1.2.3. Beslenme**

Akciğer kanseri etiolojisinde beslenmenin rolü özellikle yüksek antioksidan özellik gösteren besinlerin oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ve anti-kanserojen etki gösterebileceği hipotezi üzerine kuruludur (Alberg ve ark 2007). Vitamin A ve  $\beta$ -karotenden, vitamin E ve selenyumdan fakir diyet akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde risk artmış olarak bulunmuştur. Çay, özellikle yeşil çay koruyucu etki göstermektedir (İtil 2000).

### **2.1.2.4. Genetik**

Genetik yatkınlık sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Özellikle sigara kullanım öyküsünün olmaması, erken yaşta tanı alması ve kadın cinsiyette olması genetik faktörlerin etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır (İtil 2000). 41 kohort ve vaka kontrol çalışmalarından yapılan bir meta-analizde, ailede akciğer kanseri öyküsü olan ve sigara kullanımı olmayanlarda akciğer kanseri riskinin 1,7 kat arttığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı ile bu riskin daha da arttığı görülmüştür (Lissowska ve ark 2010). Klinik olarak akciğer kanseri gelişene dek yaklaşık 20 adet genetik hasarın olduğu bilinmektedir (Fong ve ark 2003).

Ras, sinyal iletiminde rol oynayan transmembran bir G proteindir. H-Ras, K-Ras ve N-Ras olmak üzere 3 izomeri bulunmaktadır. K-Ras mutasyonu sigara içimi ile yakından ilgilidir ve %15-50 oranında KHDAK gelişiminde rol oynamaktadır (Köktürk 2004). Myc ise transkripsiyonda rol oynayan proteinleri kodlayan bir onkogen ailesidir. C-Myc, N-Myc ve L-Myc olmak üzere 3 üyesi vardır. KHAK'lerinin %18-31'i, KHDAK'lerinin ise %8-20'sinde Myc aktivasyonu görülmektedir (Fong, Sekido, ve Minna 1999).

p53 geni, kanserlerde en sık görülen mutant gen olup tüm kanserlerin %50'sinde mutajeniktir. KHAK'lerin %90'ında, epidermoid karsinomların %65'inde, büyük hücreli karsinomların %60'ında ve adenokarsinomların %33'ünde gösterilmiştir (Hussain ve Harris 1998). Retinoblastom geni (RB) ilk bulunan tümör süpresör genidir ve hücrel diferansiyasyonda önemli bir role sahiptir. RB protein yolağı KHAK'lerinin hemen

hepsinde KHDAK'lerinin ise sadece %10-30'unda görülmektedir (Fong, Sekido, ve Minna 1999).

Pek çok çalışmada aşırı epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) sinyalizasyonu ve regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KHDAK'lerinin %13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Matriks metaloproteinazlar, fibroblast büyüme faktörü, transforming growth factor- $\beta$  ve vasküler endotelial büyüme faktörünün de kanser gelişimindeki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir (Köktürk ve Ark 2003).

#### **2.1.2.5. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları**

Kronik inflamasyon akciğer kanseri ile ilişkilidir. Akciğer kanseri riski diffüz pulmoner fibrozisli hastalarda yaş, cinsiyet, sigara durumlarından bağımsız olarak 14 kat, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda ise 4 kat artmaktadır (Turner ve ark 2007). Tüberküloz, bronşiektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Tatar ve ark 2000).

#### **2.1.2.6. Sosyoekonomik durum**

Akciğer kanseri, eğitim ve meslek gibi sosyoekonomik durumu yansıtan belirli etkenlere göre değerlendirildiğinde, toplumda eğitimsiz ve az geliri olan nüfusta daha fazla görülmektedir (Omenn ve ark 1986). Düşük sosyoekonomik statü dünya genelinde tüm kanser türlerinde olduğu gibi akciğer kanserinde de tanı sürecini ve sonraki aşamaları etkilemektedir.

#### **2.1.2.7. Radyoterapi**

Herhangi başka bir malignite nedeniyle radyoterapi (RT) alan hastalarda akciğer kanseri gelişim riski artmıştır. Meme kanseri ve Hodgkin lenfoma gibi göğüs bölgesine radyoterapi alan hastalarda almayanlara göre akciğer kanseri görülme riski artmıştır (Kaufman ve ark 2008).

#### **2.1.3. Sınıflandırma ve Patoloji**

Akciğer kanserinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanmaktadır. Kalan %5'i içinde mezotelyoma, bronşial gland neoplazileri, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), bronşial karsinoidler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur. Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflaması DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden

düzenlenmiştir (Tablo 1). DSÖ tarafından yayınlanan akciğer kanseri patolojik sınıflaması temel alınarak, 2011'de IASLC, ATS ve ERS tarafından akciğer adenokanseri sınıflaması revize edilmiştir (Tablo 2).

Skuamöz hücreli kanser akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Uzun yıllar en sık görülen akciğer kanseri olma özelliğini gelişmiş ülkelerde adenokansere devretmiştir (Toyooka ve ark 2003). Ülkemizde ise en sık görülen akciğer kanseridir. Genellikle santral yerleşen skuamöz hücreli kanser nadiren periferik yerleşimli olarak izlenir. Genellikle düzensiz sınırlı ve büyük boyutludur. Sıklıkla kavitasyon izlenir ve balgama çok sayıda hücre düşmesine yol açar bu da tanıyı kolaylaştırır. Endobronşial lümeni tam tıkayarak atelektazi, abse, bronşektazi, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşmasına neden olur (Travis ve Harris 2004). Tanımlanmasında keratohiyalin değişiklik veya intrasellüler köprülerin saptanması gerekir. DSÖ 2004 sınıflamasına göre 4 alt tipi vardır. Bunlar papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid tiplerdir.

Küçük hücreli kanser ismini hücre tipinden alır. Köken hücresi bronş epiteli içinde dağınık olarak bulunan Kulchitsky hücresidir. Perihiler yerleşim gösteren tümör büyük kitleler oluşturur. Geniş nekroz ve buna bağlı yumuşak kitleler karakteristik özelliğidir. Skuamöz hücreli kanser, adenokanser, büyük hücreli kanser gibi küçük hücreli dışı kanserler ile birliktelikler gösterebilir. Kombine formda küçük hücreli dışı komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir.

Adenokanser, genç yaş, kadın hasta grubu, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipi olarak belirlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tipidir.

DSÖ 2004 sınıflaması ile oldukça ayrıntılı olarak alt tipleri tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu tipler sınıflamanın ilk yapıldığı 1999 versiyonunun modifikasyonu ile belirlenmiştir.

Adenokanserler genellikle periferik yerleşimli tek veya multipl kitleler olarak izlenir. Plevraya komşu olduğu alanda retraksiyon oluşturur. Tümörün çevresi düzensiz lobülasyonlar gösterir. Santralde düzensiz skar dokusu gözlenebilir. Uzun yıllar santral skarın adenokanserin öncü lezyonu olduğu düşünülmüş ancak skarın sonuç olarak geliştiği saptanmıştır.

**Tablo 1:** Akciğer ve Plevra Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması (DSÖ 2004)

<b>SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM</b>	BH KOMBİNE NÖROENDOKRİN KARSİNOM
PAPİLLER	BAZALOİD KARSİNOM
BERRAK HÜCRELİ	LENFOEPİTELYOMA BENZERİ KARSİNOM
KÜÇÜK HÜCRELİ	BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM
BAZALOİD	RABDOİD FENOTİPİNDE BH KARSİNOM
<b>ADENOKARSİNOM</b>	<b>ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM</b>
ADENOKARSİNOM, MİKST SUBTİP	<b>SARKOMATOİD KARSİNOM</b>
ASİNER ADENOKARSİNOM	PLEOMORFİK KARSİNOM
PAPİLLER ADENOKARSİNOM	İÇ HÜCRELİ KARSİNOM
BRONKOALVEOLER KARSİNOM	DEV HÜCRELİ KARSİNOM
MÜSİNÖZ	KARSİNOSARKOM
NONMÜSİNÖZ	PULMONER BLASTOM
MİKST	<b>KARSİNOİD TÜMÖR</b>
MÜSİN SALGILAYAN SOLİD ADENOKARSİNOM	TİPİK KARSİNOİD
FETAL	ATİPİK KARSİNOİD
KOLLOİD	<b>TÜKRÜK BEZİ TİPİNDEKİ KARSİNOMLAR</b>
MÜSİNÖZ KİSTADENOKARSİNOM	MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM
TAŞLI YÜZÜK ADENOKARSİNOM	ADENOİDKİSTİK KARSİNOM
BERRAK HÜCRELİ ADENOKARSİNOM	EPİTELYAL-MİYOEPİTELYAL KARSİNOM
<b>KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>	<b>PREİNVAZİV LEZYONLAR</b>
KOMBİNE KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM	SKUAMÖZ HÜCRELİ İNSİTU KARSİNOM
<b>BÜYÜK HÜCRELİ (BH) KARSİNOM</b>	ATİPİK ADENOMATÖZ HİPERPLAZİ
BH NÖROENDOKRİN KARSİNOM	DİFFÜZ İDİYOPATİK PULMONER
	NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ

**Tablo 2:** 2011 IASLC, ATS, ERS Akciğer Adenokarsinomu Sınıflaması

<b>PREİNVAZİV LEZYONLAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ATİPİK ADENOMATÖZ HİPERPLAZİ</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ADENOKARSİNOMA İN SITU (<math>\leq 3</math> CM, ÖNCE DEN BAC)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• NON-MÜSİNÖZ</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MÜSİNÖZ</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MİKS MÜSİNÖZ/NON-MÜSİNÖZ</li></ul>
<b>MİNİMAL İNVAZİV ADENOKARSİNOMA (<math>\leq 3</math> CM, <math>\leq 5</math> MM LEPİDİK PREDOMİNANT TÜMÖR)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• NON-MÜSİNÖZ</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MÜSİNÖZ</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MİKS MÜSİNÖZ/NON-MÜSİNÖZ</li></ul>
<b>İNVAZİV ADENOKARSİNOM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• LEPİDİK BASKIN (ÖNCE DEN NON-MÜSİNÖZ BAC PATERNİ, <math>&gt;5</math> MM İNVAZYON)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ASİNER BASKIN</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PAPİLLER BASKIN</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MİKROPAPİLLER BASKIN</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MÜSİN ÜRETİMİ İLE BİRLİKTE SOLİD BASKIN</li></ul>
<b>İNVAZİV ADENOKARSİNOM VARYANTLARI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İNVAZİV MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM (ÖNCE DEN MÜSİNÖZ BAC)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• KOLLOİD</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• FETAL (DÜŞÜK VE YÜKSEK GRADE)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ENTERİK</li></ul>

Mikst tip adenokanser rezeksiyon materyallerinde %80 oranı ile en sık görülen adenokanser tipidir. Genellikle papiller, asiner, müsin yapan solid tip ve bronkoalveolar tipin kombinasyonu şeklinde izlenir. Bronkoalveolar kanser terminal bronşiolle ve asiner epitelden gelişir. Alveolar yapılar boyunca neoplastik hücrelerin proliferasyonu (lepidik patern-Noguchi tip A) izlenir. Sadece tümüyle çıkarılan tümör dokusunun tamamen incelenmesi ile tanı konur. İğne biyopsilerinde, bronkoskopik biyopsilerde sitoloji örneklerinde BAK tanısı verilemez. BAK paterni içeren iyi diferansiye adenokanser terimi kullanılmalıdır. BAK soliter nodül, multipl nodül ve pnömonik patern şeklinde izlenebilir.

Nonmüsinöz BAK sigara ile ilişkili olan tiptir ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Tüberküloz, kollogen doku hastalıkları ile birliktelik gösterir. Sessiz klinik gidiş ve iyi prognoz izlenir. EGFR hedef tedavilerine iyi yanıt verir. Müsinöz BAK ise daha çok sigara içmeyenlerde görülmektedir. Pnömonik infiltrasyon ve satellit nodüller izlenir. EGFR mutasyonu sık değildir ve prognoz kötüdür.

Büyük hücreli kanser DSÖ tarafından skuamöz ve glandüler diferansiyasyonu ve küçük hücreli kanser görünümü olmayan andiferansiye tümör olarak tanımlanır.

#### **2.1.4. Klinik Özellikler**

Akciğer kanserinde tanı genellikle geç dönemde konmaktadır. Bunun nedeni hastalığın lokal ileri evreye gelene kadar veya metastaz yapana kadar semptom vermemesidir. Semptomlar primer tümöre, intratorasik ekstrapulmoner invazyona, metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı 4 grupta incelenebilir.

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

###### **2.1.4.1.1. Öksürük**

İlk semptom olarak hastaların %25'inde olmasına rağmen diğer şüpheli semptomlar olmadığında tek başına akciğer kanserini düşündürmez ve gözden kaçabilir. Tanı anında da hastaların %50-75'inde öksürük vardır. Hastaların %25'inde produktif öksürük görülür (Midthun 2009). Akciğer parankimini tutan tümörlerden ziyade havayollarında yerleşenlerde daha çok görülmektedir (Kvale 2006). Ağır sigara içicilerinde yeni başlayan öksürük, daha önce olan öksürükte karakter değişikliğinde mutlaka akciğer kanserinden şüphelenilmelidir. Büyük volümlü produktif öksürük bronkoalveolar karsinom düşündürmelidir.

###### **2.1.4.1.2. Hemoptizi**

Hemoptizi akciğer kanseri tanısı alan hastaların %25-50'sinde görülmektedir. Sigara içen ve hemoptizi ile başvuran hastalarda akciğer grafisi çekilmesi normal olsa da ileri tetkiklere devam edilmesi önerilmektedir (Hamilton ve ark 2005). Hemoptizisi olan 40 yaş üzerinde ve akciğer grafisi normal olan kişilerin bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi, balgam sitolojisi ile akciğer kanseri tanısı konulma oranı %3-5 civarında olduğu gösterilmiştir (Beckles ve ark 2003). Genellikle balgamla karışık gelse de nadiren ciddi boyutlara gelebilir. Aşırı kavitasyon ve bazen de direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon masif hemoptizi ile asfiksiye neden olup ölümcül olabilmektedir.

**Tablo 3:** Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı

SEMPTOM VE BULGULAR	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
ÖKSÜRÜK	75
KİLO KAYBI	68
NEFES DARLIĞI	58-60
GÖĞÜS AĞRISI	45-49
HEMOPTİZİ	29-35
KEMİK AĞRISI	25
ÇOMAK PARMAK	20
ATEŞ	15-20
HALSİZLİK	10
VCSS	4
DİSFAJİ	2
WHEEZİNG	2

#### 2.1.4.1.3. Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı yaygın bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın seyri esnasında hastaların %50'si göğüs ağrısından yakınır. Primer tümörün göğüs duvarı ve mediastinal plevra invazyonu veya kot metastazına bağlı olarak gelişir. Künt vasıfta, sürekli, soluk alıp verme ve öksürmekle değişmeyen yan ağrısı görülmektedir. Plöretik tip ağrı ise direkt plevral tutulum, pnömoni, pulmoner emboli nedeni ile oluşur. Plevral efüzyon gelişince ağrı kaybolur nefes darlığı olmaya başlar.

#### 2.1.4.1.4. Nefes darlığı

Nefes darlığı hastaların yaklaşık %25'inde saptanır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstruktif pnömoni, atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon, perikardial efüzyon, tamponad gibi nedenlerle nefes darlığı oluşmaktadır (Chute ve ark 1985). Bazen de göğüs duvarı tutulumu ve mediastinal invazyona bağlı gelişen ağrı nedeni ile hasta tarafından solunum istemli olarak zorlaştırılır. Tek taraflı diyafragma paralizisi de nefes darlığına sebep olabilir. Diyafragma paralizisinin nedenleri arasında %4 sıklıkta malignite saptanmış ve bunların arasında da en sık akciğer kanserinin olduğu gösterilmiştir (Piehler ve ark 1982).

#### **2.1.4.2. Intratorasik yayılıma bağlı semptomlar**

##### **2.1.4.2.1. Ses kısıklığı**

Ses kısıklığı akciğer kanserli hastaların %2-18'inde görülmektedir. Daha çok sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekürren laringeal sinir paralizi olur.

Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeni ile sol rekürren laringeal sinir paralizi ve sol vokal kord paralizi meydana gelir (Margolis 1998). Vokal kord paralizi cerrahi olarak annezektabiliteyi gösterir.

##### **2.1.4.2.2. Frenik sinir paralizi**

Frenik sinir perikard boyunca bilateral uzanır, primer tümör tarafından veya bulky lenfadenopatiler tarafından hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha çok tutulur, çünkü aortikopulmoner penceredeki lenf bezlerine yakın seyredir. Sinir hasarı sonucu diyafragma paralizi olur. Akciğer grafisi ile bu patoloji kolayca tanınabilir. Lokal ileri hastalık belirtisidir, geri dönüşü yoktur.

##### **2.1.4.2.3. Disfaji**

Hiler ve mediastinal bulky lenfadenopatiler nedeni ile özefagusa bası olduğunda disfaji gelişir. Bu bölgede lenfadenopatiler sık olmasına karşın semptom sık görülmez. Mediastene radyoterapi sonrasında bu semptom geriler.

##### **2.1.4.2.4. Vena Kava Süperior Sendromu**

VKSS'lu vakaların %46-75'inden akciğer kanseri sorumlu tutulmaktadır. VKSS KHAK'inde KHDAK'ine göre daha sık görülmektedir. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava basısı obstruksiyona neden olur.

Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenir. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji bu bulgulara eşlik eder (İtil 2000).

##### **2.1.4.2.5. Süperior Sulkus Tümörü (Pancoast Tümörü)**

Göğüs apeksinden orijin alan, 8 servikal ile birinci ve ikinci torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de superior sulkus tümörleri denilmektedir. Primer akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturan superior sulkus tümörlerinde hakim olan histolojik tip 1960'lı yılların yarısında epidermoid karsinom iken, son 20 yılda predominant histoloji yaklaşık vakaların

yarısında adenokarsinom olarak görülmeye başlamıştır. Semptom ve işaretler aylar öncesinde başlamasına rağmen solunumsal semptomlar olmadığı için gözden kaçabilmekte ve teşhis ve tedavide gecikmeler olabilmektedir (Margolis 1998).

Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, ptozis, miyozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir (Itil 2000).

#### **2.1.4.2.6. Plevral tutulum**

Akciğer kanserlerinde plevral tutulum %8-15 oranında görülmektedir (Spiro, Gould ve Colice 2007). TNM yedinci revizyona göre plevral sıvıda malign hücre görülmesi M1a olarak kabul edilir. Malign plevral invazyon başlangıcında plöretik ağrı olurken, sıvı toplandıktan sonra ağrı kaybolur. Bu sıvı arttıkça nefes darlığına sebep olur, mediastinal lenf nodu tutulumu ve lenfatik obstrüksiyon ile de oluşabilir. Malign sıvılar eksuda niteliğinde olup seröz, seröfibrinöz veya kanlı görünümde olabilir.

Malign effüzyonlu akciğer kanserli hastaların küratif rezeksiyon şansları bulunmamaktadır. Ancak bu hastaların yarısında malign sitoloji gösterilemeyebilir. Tanısal torasentezler tekrarlanarak sitolojik tetkikler yapılmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda benign orijinli sıvıların olabileceği unutulmamalıdır (lenfatik obstrüksiyon, postobstriktif pnömoni, atelektazi, tüberküloz, kalp yetmezliği vb.). Cerrahi torakoskopi veya medikal plöroskopi ile 2-3 negatif sitoloji gösterildikten sonra cerrahi şansı değerlendirilmelidir. Tekrarlayan torasentezlerde tanı değeri ilk torasentezde %60 civarında iken, üçüncü torasentezde %85`lere kadar çıkmaktadır. Alınan mayi miktarı 10 ml ile litrelerce alınmasının sitolojik değerlendirmede farklılık yaratmadığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir.

KHAK`ne bağlı ise kemoterapiye bağlı hızlıca geriler. KHDAK`li hastalarda ise başlangıçta KT denenmesine rağmen ileri safhada performansı iyi olan yaşam beklentisi fazla olan hastalarda agresif lokal tedaviler (talk plöredez, tüp torakoskopi, veya flexible katater ile boşaltma) denemek gerekebilir (Sahn 1998).

### **2.1.4.3. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptomlar**

#### **2.1.4.3.1. Karaciğer Metastazı**

Otopsi olgularına göre hem KHDAH hem KHAK'li hastaların %30-45'inde karaciğer metastazı görülmektedir (Midthun DE 2009). Hastanın öyküsü, fizik muayenesi, rutin karaciğer fonksiyon testleri karaciğer metastazını göstermeyebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya PET-BT ile gösterilebilir. Bir seride karaciğer metastazı BT ile %3 saptanırken PET-BT ile %4 olarak tespit edilmiştir (Hillers, Sauve ve Guyatt 1994).

#### **2.1.4.3.2. Kemik Metastazı**

Kemik metastazı en sık küçük hücreli kanserlerde (%30-40) görülür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemik metastazı tanı sırasında %20 sıklıkta görülür. Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara göre daha sık görülür ve en sık tutulumda vertebral korpus, kostalar ve uzun kemiklere olmaktadır. Serum kalsiyum ve alkalen fosfat düzeyinde yükselme destekleyici bulgudur. Ancak paraneoplastik sendrom olarak da kabul edilen hiperkalsemi paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir (Preto, Teixeira ve Cruz 2007).

Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi başlangıçta hastaların %25'inde sırt ve göğüs ağrısı, ekstremitelerde ağrı olabilir.

#### **2.1.4.3.3. Adrenal Metastazlar**

Otopsi serilerinde adrenal metastazın görülme sıklığı %40'tır. Nadiren semptom verirler. Adrenal dokunun bilateral %90'ından fazla tutulum olduğunda adrenal yetmezlik tablosu gelişebilir.

Tek taraflı sürrenal kitle saptanan hastalarda özellikle operabl evredeki KHDAK'de evreleme esnasında problem netleştirilmelidir. MR, PET-BT, negatif iğne biyopsisi yardımcı olabilmektedir.

#### **2.1.4.3.4. Santral Sinir Sistemi Metastazları**

Tanı sırasında SSS metastazı %10 oranında saptanırken otopsi serilerinde %50-60 oranında saptanır. Beyin metastazı KHDAK'lerinden en sık adenokarsinomda görülmektedir.

Klinik açıdan KHDAK hastaların SSS ile ilişkili paraneoplastik sendromlardan ayırt edilmesi önemlidir. SSS metastazlarında asimetric, soliter nörolojik defisit ve radyolojik anormallikler görülür iken paraneoplastik sendromda normal radyolojik görüntüleme, simetric ve multiple nörolojik defisit görülür. SSS metastazlarında

semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma, görme kaybı, kranial sinir defisiti, pleji olarak sayılabilir

Operabl evrede KHDAK'li bir hastada senkron soliter beyin metastazı var ise ardışık operasyonlarla veya pulmoner rezeksiyon ve gama knife stereotactic radyosurgery yöntemi ile daha iyi sağ kalım elde edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Paralkar, Li ve Langer 2008; Flannery ve ark 2008)

#### **2.1.4.3.5. Sistemik metastazların değerlendirilmesi**

Hastaların başvuru sırasındaki semptomlarıyla prognoz arasındaki ilişkilerini inceleyen iki büyük kohort çalışmasının sonuçları oldukça yol göstericidir (Feinstein ve Wells 1990). Asemptomatik ya da sadece primer tümöre ait semptomları olan hastaların iyi prognozlu olduğu, halsizlik, kilo kaybı, anoreksiya ve metastatik hastalığa bağlı semptomu olanların ise kötü prognozlu oldukları vurgulanmıştır. Ayrıca herhangi bir evrede olsa dahi anoreksiya, kilo kaybı ve halsizliğin de kötü prognoza işaret ettiği üzerinde durulmuştur.

#### **2.1.4.4. Paraneoplastik Sendromlar**

Tümörün kendisinden yada metastazları ile ilişkili olmayan bir grup semptom ve bulgudan ibarettir. Klinikte görülme sıklığı %10-20'dir (Hyde ve Hyde 1974). Paraneoplastik sendromların yaygınlığı tümörün boyutu ile ilişkili değildir.

Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte ya tümörün oluşturduğu sitokinler, hormon benzeri peptidler, polipeptid hormonlar vb. ile ya da tümöre cevap olarak oluşan (antikor, immünkompleksler vb.) biyolojik aktif maddeler aracılığıyla meydana gelmektedir.

Hiperkalsemi, osteolitik kemik metastazlarına bağlı olabileceği gibi daha çok osteoklast aktivasyonuna sebep olan faktörlere (parathormon ile ilişkili peptid, kalsitriol, sitokinler vb.) bağlı ortaya çıkmaktadır. Başvuru sırasında hiperkalsemi saptanma oranı %2-6 arasındadır. Epidermoid karsinomlu hastalarda ileri evrede daha çok görülmektedir (Beckles ve ark 2003). Başlıca semptomlar anoreksiya, bulantı, kusma, letarji, irritabilite, kabızlık, karın ağrısı, poliüri, polidipsi ve dehidratasyondur. Konfüzyon, koma ve böbrek yetmezliği, nefrokalsinozis ise daha çok terminal dönemde görülen klinik durumlardır.

Uygunsuz ADH sendromu özellikle KHAK'li hastalarda görülmektedir. Hiponatremi, plazma osmolaritesinde azalma, idrar osmolaritesinde azalma, idrarla sodyum atılımında artma görülür. KHAK tedavisi başladıktan sonra geriler. Sodyum 115

mEq/L altına düştükten sonra ciddi semptomlar görülmeye başlar. Anoreksiya, bulantı, kusma, serebral ödem, irritabilite, huzursuzluk, konfüzyon, koma ile karşımıza çıkar.

Cushing sendromu, akciğer kanserli hastalarda ektopik olarak üretilen ACTH sonucu meydana gelir. KHAK'li hastalarda daha çok görülür.

Hipertrofik pulmoner osteoartropati patogeneğinde VEGF aşırı ekspresyonu üzerinde durulmaktadır. Sistemik bir bozukluktur. Ayak bileği, diz, dirsek ve el bileğini sıklıkta tutan ve uzun kemiklerde periostal proliferasyon ile karakterize ağırlı simetrik artropatidir. Akciğer kanserli hastaların %17'sinde görülür. Prognostik özelliği yoktur (Cosar-Alas ve ark 2007). Kemik sintigrafisi ve PET-BT'de uzun kemiklerde diffüz tutulumu görülür.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur ve KHAK'de daha sık görülmektedir. KHAK'de görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına neden olan psödomyastenik sendromdur.

Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveolar tip olmak üzere adenokarsinomlarda görülür. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlerde emboliye yol açabilmektedir. Adenokarsinomda gezici tromboflebit de görülebilmektedir.

**Tablo 4: Akciğer Kanseri Hastalarda Görülen Paraneoplastik Sendromlar**

<b>ENDOKRİN</b>	CUSHİNG, NON METASTATİK HİPERKALSEMİ, UYGUNSUZ ADH
	SENDROMU, JİNEKOMASTİ, HİPERKALSİTONİNEMİ, FSH LH
	ARTIŞLARI, HİPOGLİSEMİ, HİPERTİROİDİ, KARSİNOİD SENDROM
<b>NÖROLOJİK</b>	SUBAKUT DUYUSAL NÖROPATİ, MONONÖRİTİS MULTİPLEX,
	İNTESTİNAL PSÖDOOBSTRİKSİYON, LAMBERT EATON SENDROMU,
	KANSERLE İLİŞKİLİ RETİNOPATİ, ENSEFALOMİYELİT, NEKROTİZAN
	MİYELOPATİ
<b>METABOLİK</b>	LAKTİK ASİDOZ, HİPOÜRİSEMİ, HİPERAMİLAZEMİ
<b>İSKELET</b>	ÇOMAK PARMAK, HİPERTROFİK OSTEOARTROPATİ
<b>RENAL</b>	GLOMERULONEFRİT, NEFROTİK SENDROM
<b>CİLT</b>	HİPERTRİKOZ, AKROKERATOZ, ERİTRODERMİ, AKANTOZİS
	NİGRİKANS, İKTİYOZ, PRÜRİT, ÜRTİKER
<b>HEMATOLOJİK</b>	ANEMİ, EOZİNOFİLİ, LÖKOSİTOZ, LOKOMOİD REAKSİYON,
	TROMBOSİTOZ, TROMBOSİTOPENİK PURPURA
<b>KOAGULOPATİLER</b>	DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON, TROMBOFLEBİT,
	TROMBOTİK NON BAKTERİYEL ENDOKARDİT
<b>SİSTEMİK</b>	ATEŞ, ANOREKSİ, KAŞEKSİ, ORTOSTATİK HİPOTANSİYON,
	HİPERTANSİYON
<b>KOLLAJEN VASKÜLER</b>	DERMATOİYOZİT, POLİMİYOZİT, SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS,
	VASKÜLİT

## 2.1.5. Tanı Yöntemleri

### 2.1.5.1. Standart Radyografler

Standart akciğer grafisi uzun yıllardır kullanılan ucuz kolay kolay uygulanan bir tanı yöntemidir. Hilus değişiklikleri, parankim lezyonları, mediasten değişiklikleri, plevra patolojileri, atelektaziler, apikal konsolidasyon başlıkları altında incelenebilir.

Hilusta genişleme, düzensiz opasiteler, opasite artışı, kitle görünümüleri ana bronşa solid bir lezyonun etkisiyle görülen değişikliklerdir. Akciğerin ön veya arkasındaki lezyonlar iki boyutlu görüntü nedeni ile hiler bölgelerde değişikliklere yol açarlar. Bunların morfolojik olarak hilus yerleşimli olup olmadıkları silüet işareti yapıp yapmadıklarına göre ayırt edilebilir.

Akciğer kanserine ait değişik parankim görüntüleri olabilir. Kitle, soliter pulmoner nodül, kavite, konsolidasyon, lenfanjitik yayılım, nodüler infiltrasyon bunlar arasındadır. Akciğer parankiminde 3 cm'den büyük lezyonlar kitle, 3 cm altındaki tek lezyonlar ise soliter pulmoner nodül olarak ifade edilir. Nodülün büyüklüğü, perifere ışınal yayılım göstermesi, kalsifikasyon olup olmadığı, nodülün damarla olan ilişkisi, kenar özelliği, parankim ile ilişkisi, spiküler uzanım görüntüsü benign-malign ayırımında göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdir.

Malign tümör hücrelerinin akciğer lenfatikleri yoluyla yayılımı sonucu akciğerde yaygın mikronodüler tutulum gözlenir buna lenfanjitis karsinomatoza olarak denir.

Akciğer parankiminde yer alan kitlelerde tümörün orta kısmının kanla beslenememesi sonucu nekroz gelişir ve kavite oluşur. Kavitenin etrafında infiltrasyon olmaması, duvarının düzensiz olması, duvar kalınlığı kaviter lezyonun malign olduğu kaygısını verir.

Kanser bronşlara yerleşerek daralmaya yol açabilir ve tıkanan yerin distalinde pnömoni gelişebilir. Bu postobstruktif pnömoni olarak adlandırılmaktadır. Tedavi ile gerilemeyen pnömonilerde ve ikinci kez aynı yerde gelişen pnömonilerde akla akciğer kanseri gelmelidir.

Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, plevrada nodüler kalınlaşma plevrada gözlemlenebilen değişiklikler arasındadır. Total, kısmi-lober atelektaziye bağlı akciğer grafisinde patolojiler izlenir.

Akciğerin apikal bölgesine yerleşen tümörlere pankoast tümörü adı verilir. Apikal tümörün 'Apikal cup' tan ayrımı önemlidir. Cup varlığında volüm azalması ve çekilme izlenirken, malign durumlarda volüm artışı gösteren konsolidasyon izlenir.

#### **2.1.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi**

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

Toraks BT'de lenfadenopati değerlendirmesinde, genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak mediasteni BT ile değerlendirilen KHDAK hastalarında; BT kriterlerine göre malign olduğu kabul edilen tüm lenf nodlarının yaklaşık %40'ının gerçekte benign olduğu, benign olarak kabul edilen tüm lenf nodlarında yaklaşık %20'sinin gerçekte malign olduğu saptanmış, bu durumun da hastalığın evresini değiştirebileceği belirtilmiştir (Çakan ve ark 2005). Özellikle obstruktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

BT ile mediastinal invazyonu doğru saptama oranı %60 ile 90 arasında değişmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; büyük damarlar, bronşlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığı saptanmasıdır. Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den fazla olması, tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması, mediasten ile arasında yağ planlarının izlenememesi, mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın olması ve aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi BT ile mediasten invazyonu varlığını göstermede kullanılacak diğer kriterlerdir. BT ile göğüs duvarı invazyonu varlığını kemik destrüksiyonu olmadan saptayabilmek zordur. Kitle ile göğüs duvarı ile arasında geniş açı olması ve plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması, eşlik eden plevral kalınlaşma, plevral çekinti olması kullanılacak kriterler olarak sıralanabilir.

Akciğer kanserinde hücre tipi, büyük ölçüde kanserin yerleşim ve yayılım şekli, dolayısıyla radyolojik görüntüleri etkilemektedir. Skuamoz hücreli kanser daha çok ana bronşlara yerleşir ve lümen içine doğru büyür böylelikle erkenden semptom verir. Sıklıkla

santral-hiler bölgede yerleşim gösterir. Postobstrüktif pnömoni nedeni olabilir. Periferde kitle olarak da gelişebilir, bu durumda çoğunlukla kaviter lezyona dönüşür. Adenokanser daha çok periferik nodül şeklinde başlar. Sıklıkla buzlu cam manzarası veren nodüllere neden olur. Yavaş ve uzun süre lokal büyür, torasik yapılardan birine ulaşıncaya semptom verir. Bu nedenle tanı konulduğunda çoğunlukla periferik büyük bir kitle olarak karşımıza çıkar. Nadiren santral de gelişebilir. Bronkoalveoler karsinom da alt tipi olduğu adenokansere benzer bir davranış gösterir ve soliter veya daha küçük multipl nodüller şeklinde başlar. Bir süre sonra yaygın küçük nodüller, hava bronkogramı gösteren alveolo-asiner, konsolide-nodüler alanlara dönüşür. Bu dönemde lobe ya da lob atlamış diffüz tutulum halinde kendini gösterir. Daha çok bu dönemde tanı konulur. Büyük hücreli kanser periferik veya santral kitle şeklinde gelişir. Küçük hücreli kanser daha çok santral yerleşimlidir. Ancak, hücreleri oldukça hızlı bölünür ve submukozaya yayılım gösterir. Bu nedenle erkenden lenfatiklere ve kan yoluyla yayılır. Mediastinal yaygın lenf nodu tutulumları ve mediastinal invazyon gösteren santral yerleşmiş nispeten küçük bir kitle şeklinde ortaya çıkar (Heelan 1991).

Periferik yerleşimli kitlelerin %10-20'sinde kavite gelişir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kavite gösteren tümör tipidir. Klasik olarak tümör kaviteyi eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlaşması ortalama 8 mm kadardır, ancak 4mm'den ince duvarlı kavite de görülebilir. Kaviteyi alan duvar kalınlaşması sıklıkla malign olarak kabul edilmektedir.

Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den daha üstündür. Bir nodülün şekil, kenar, iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yön göstericidir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün dansitesi, kontrastla boyanma paterni lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral) ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır (McLoud 2002; Swensen, Viggiano ve Midthun 2002). Nodül dansitesinin ölçümü benign-malign ayırımında önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150-200 HU üzerinde olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT çekilmelidir. Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık %40-45'i malign iken 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise %80-95'i maligndir (Berkmen 1997). Büyüme hızı nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterler arasındadır. Tümörlerin hacminin ikiye

katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi nedenlerle olmaktadır. 18 aydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine çok yüksek olasılıkla lezyonun benign olduğunu düşündürür.

#### **2.1.5.3. Magnetik Rezonans (MR)**

Akciğer kanserinde, MR'ın mediasten değerlendirmesinde sağladığı bilgiler sınırlı olmakla birlikte BT kadar iyi sonuçlar elde edildiğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Ancak akciğer kanserinin tanı ve evrelemede rutin olarak MR kullanımı önerilmemektedir. Özellikle göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterdiği bilinmektedir. Superior sulkus tümörleri ile brakial pleksus invazyonu şüphesi varlığında kullanılabilir. Ayrıca beyin metastazlarını göstermede de BT'ye göre üstündür.

#### **2.1.5.4. Balgam Sitolojisi**

Akciğer kanseri tanısında kullanılan en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Tümörün santral veya periferik, mukozal ya da submukozal yerleşmesi balgam sitolojisinin tanı oranını etkilemektedir. Örnek sayısının artmasının tanı oranını artırır. Sabah erken saatte, kuvvetli öksürük sonucu elde edilen 3 farklı taze örnek alınmalıdır. İndükte balgam küçük periferik lezyonlarda spontan balgama göre daha kaliteli örnek elde edilmesini sağlar. Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde periferik yerleşimli tümörlere göre daha fazladır. Balgamın kan içermesi, düşük FEV1 (1. sn'deki zorlu ekspirasyon volümü) değeri, tümörün santral yerleşimli olması, epidermoid karsinom hücre tipi ve tümör boyutunun 2,4 cm'den büyük olması durumunda balgam sitolojisinin tanı olasılığının artacağı belirtilmektedir. Tanı duyarlılığı %20-90 arasındadır.

#### **2.1.5.5. Fiberoptik Bronkoskopi**

Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental alana kadar inceleme yapılabilir ve direkt lezyonu görerek örnekleme yapılabilir. Hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması nedeni ile güvenilir bir yöntemdir. Santral yerleşimli lezyonlarda duyarlılığı %88 iken periferik yerleşimli lezyonlarda %78 civarındadır. Bu işlem esnasında endobronşial forseps biopsi, fırçalama, bronşial lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri ile materyal elde edilebilir.

Santral lezyonu olan 4507 hastayı inceleyen 35 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde FOB'un tanı duyarlılığı %88 olarak saptanmıştır. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek basına tanısal duyarlılığı %74'tür. Lavaj ve fırçalamanın

ise daha düşüktür (%48 ve %59) (Rivera MP 2007). Lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşmekle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve lavaj örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. Transbronşiyal iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün dıştan bası durumlarında bronkoskopinin duyarlılığını arttırmaktadır. Özellikle periferik lezyonların daha iyi görüntülendiği, mediastinoskopi ya da transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) gerekliliğini azaltan bronkoskopi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar endobronşial ultrason (EBUS), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, tomografi floroskopi, ultrince bronkoskopidir .

Oldukça güvenli hatta ayaktan hastaya yapılabilecek bu yöntemde mortalite oranı %0,04 civarındadır. Hemoraji, hipoksemi, pnömotoraks, aritmi, ateş ve bronkospazm komplikasyonlar arasındadır.

#### **2.1.5.6. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi**

Akciğer kanserinden şüphelenilen, fiberoptik bronkoskopiye tolere edemeyen veya reddeden bazı hastalarda ve cerrahiye uygun olmayan ancak doku tanısı gereken hastalarda kullanılan tanı yöntemidir. Periferik yerleşimli lezyonlarda TTİA'nun duyarlılığı %90 civarındadır ve fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığından yüksektir. İşlem floroskopi, bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi eşliğinde yapılabilir (Schreiber, 2003).

Malign lezyonlarda transtorasik iğne biyopsisi ile ince iğne aspirasyonunun duyarlılığı benzer olarak saptanmıştır (Klein, 1996).

#### **2.1.5.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/Plevra Biyopsisi**

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvı saptanır. Akciğer kanseri şüphesi olan başvuru plevral sıvı hastalarda malign (plevranın malign tutulumuna bağlı) ve paramalign (lenfatik blokaj, atelettazi, hipoproteinemi gibi diğer nedenlere bağlı) sıvıları ayırt etmek için torasentez yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücre bulunması hastanın evresini ve tedavisini değiştireceğinden bu ikisinin ayrımı önemlidir. 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken; küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada tanı şansı daha düşüktür. Torasentezin en önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir. Kapalı plevra biyopsisi Abram's veya Cope iğneleri ile yapılmaktadır. Torakoskopik

plevra biyopsisi güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, hastaya minimal risk ve yüksek doğruluk oranı ile tanı koyma imkanı sunmaktadır (Rivera, 2007).

#### **2.1.5.8. Torasik cerrahi işlemler**

Akciğer kanseri tanısı için video yardımcı torakoskopi, mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisi, torakotomi gibi invaziv cerrahi işlemlere gereksinim olabilir.

Akciğer kanserinde mediastinoskopinin en önemli endikasyonları; tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Porte ve arkadaşları, akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında mediastinoskopinin tanı duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 olarak bildirmişlerdir. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur (%4-16). Paratrakeal alanda yalancı negatiflik çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Video yardımcı mediastinoskopi (Video Assisted Mediastinoscopy-VAM), hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak büyük boyutlu lenf nodları bulunması dışında BT ve PET'in yetersiz kalabileceği ve invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Mediastinoskopide mortalite oranı %0-0,08 arasındadır. Komplikasyon oranı %3'tür ve majör komplikasyonlar %0,52'nin altında görülmektedir. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, rekürren sinir paralizi, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir

Göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak izlenebilir ve değerlendirilebilir. Aynı zamanda pulmoner metastazlar, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonu ve aynı taraf lenf nodu değerlendirilebilir. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak tanır. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilebilir ve preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu malign plevral efüzyondan şüphelenilen durumlarda da VATS kullanılabilir

#### **2.1.5.9. Metastatik alanlardan biyopsi**

Nadir de olsa primer akciğer tümörü düşünülen bazı hastalar bronkoskopi ve TTİA ile tanı konulamayan küçük, fakat yaygın metastazları olan lezyona sahip olabilirler. Bu

hastalarda en kolay ulaşılan, en az invaziv yöntemle biyopsi alınarak tanıya gidilmesi tercih edilmelidir.

#### **2.1.5.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS)**

TVKS, semptomatik hastalarda önerilir. Blastik lezyonları göstermede litik lezyonlara oranla daha sensitiftir. Hastaya PET-BT çekilmişse, TVKS opsiyoneldir. Çünkü PET-BT kemik metastazlarını göstermede TVKS'ye göre daha sensitiftir (Ceugnart, 2005).

#### **2.1.5.11. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)**

PET radyoaktif işaretli bileşikler veya radyoaktif maddelerin vücuda uygun yolla verilerek incelenecek vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır.

Hem BT hem de PET akciğer kanseri tanısında ve evrelemede önemli rol oynamaktadır. PET-BT bu iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş bir görüntüleme sistemidir. Aynı anda PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevleri hakkında bilgi edinilirken bu bilgiler BT'de elde edilen anatomik görüntülerle birleştirilmektedir. Böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkta saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olabilmektedir.

Malign hücrelerde glikoz transportu ve metabolizması artmıştır. Bu kimyasal değişiklikler bir glikoz analogu olan 18-Fluoro deoksi glikoz (FDG) verilerek PET ile görüntülenebilmektedir.

Tümörlü dokudaki FDG düzeyi, yüksek plazma glikoz düzeyinde azaldığından dolayı en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dl altında plazma glikoz düzeyi mevcut olmalıdır. Bununla beraber mediastinal metastazlarda maksimum duyarlılık için en az 12 saat açlık önerilmektedir.

Normalde glikozu absorbe eden böbrekler FDG'yi normal glikoz gibi algılamaz ve büyük oranda filtrasyonla vücuttan atar. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı, ilk bir saat içinde %50'si 135 dakikada üriner ekskresyon ile atılır. Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek gonadal organları ve menstruasyon sırasında uterus FDG tutulumunun doğal olarak arttığı bölgeleridir. Tüberküloz, sarkoidoz, abse, romatoid nodül gibi inflamatuvar olaylarda ilgili bölgelerde, egzersizde kaslarda, karaciğerde heterojen şekilde az miktarda, strese bağılı gerginlik sırasında trapezius ve

paraspinal kaslarda, osteodejeneratif eklem disk hastalıklarında, kemoterapi sonrası ilk bir ayda kemik iliğinde yaygın olarak, radyoterapi uygulama alanında erken dönemde, granülosit stimülasyonu sonrası dalakta, kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlenebilmektedir

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ya da benign ayrımını değerlendirmede kullanılan değer standardize edilmiş uptake değeridir (Standardized Uptake Value, SUV). SUV değeri, hesaplama yapılan alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen FDG dozuna bölünmesi ile elde edilir. FDG aktivitesinin en yoğun olduğu alan seçildiğinde ise SUVmax olarak ifade edilir.

Soliter akciğer nodülleri için 2,5'in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda PET ile ilgili çalışma olup soliter akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımında, preoperatif evrelemede, nükslerin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun saptanmasında klinik yararı olduğu ileri sürülmektedir. PET'in malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki duyarlılığı, 2512 hastayı içeren bir meta-analiz sonucunda %96 ve özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır (Reske, 2001). PET'in 8-10 mm çapındaki nodüller için duyarlılığı düşüktür (Herder, 2004). Bu durumda yanlış negatiflik görülebilir. Ayrıca bronkoalveolar karsinomda, karsinoid tümörlerde, müsinöz adenokarsinomlarda da yanlış negatiflik görülebilmektedir.

Pozitron emisyon tomografinin, metastatik mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesinde BT'ye göre daha üstün olduğu belirtilmektedir. PET ile 4-18 mm boyutundaki metastatik lenf nodları saptanabilmektedir. 9 mm'den büyük lenf nodlarındaki pozitiflik, yanlış pozitiflikten çok, gerçek pozitifliktir. Metastatik lenf nodundaki SUV değeri primer tümörden yüksek olabilir. Dört mm'den küçük lenf nodları tespit edilememektedir. Yapılan çalışmalarda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET'in duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %85 olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının evrelemede PET-BT, tek başına PET'e göre daha üstündür. Shim ve arkadaşlarının yaptığı PET-BT ile BT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarında ve De Wever ile arkadaşlarının yaptığı; PET-BT ile tek başına BT, tek başına PET ve PET ile BT'nin görsel kombinasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarında PET-BT diğerlerine göre daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır (Shim 2005; De Wever 2007).

Pozitron emisyon tomografi ile ekstratorasik metastazların da saptanması mümkündür. PET'in uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %97'dir.

Bu şekilde uzak metastaz saptanıp evrelemesi değiştirilmiş ve tedavi değişikliği yapılmış hastaların oranı %40'tır. PET'in adrenal bezlerdeki metastazı gösterme duyarlılığı %100'e yakın olduğu iddia edilmektedir. Yine kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığının sintigrafiden üstün olduğu ileri sürülmektedir (Krüger, 2009).

#### **2.1.5.12. Klinik Tanı**

Klinik ve radyolojik bulgular ile primer akciğer kanserinden şüphelenilen ancak hastanın reddetmesi veya ileri evre hastalık ve komorbiditeler nedeniyle performansının düşük olması sonucu invaziv işlem yapılamayan ve doku tanısına ulaşamayan az sayıda hasta olabilir. Bu hastalar doku tanısı olmadan iyi bir destek tedavisi ile takip edilebilirler.

#### **2.1.6. Evreleme**

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve doku örnekleme tamamlandığında hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgelde edilmiş olur. Evreleme TNM evreleme sistemi ile yapılır. Primer tümörün özelliklerini derecelendirir (T), bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun ve metastazın (M) varlığı veya yokluğunu belirler (Detterbeck 2010). T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I ile IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilmiş olur.

TNM evresinin son baskısı olan yedinci baskısı 2009 yılında yayınlanmıştır ve altıncı baskının yerini almıştır (Tablo 6). Yedinci baskıdaki major değişiklik malign plevral effüzyonların ve ayrı tümör nodüllerinin (eskiden satellit nodül olarak tanımlanırdı) yeniden sınıflanmasıdır. Diğer değişiklikler ise yeni tümör çapı değişiklikleri ve T1 (T1a ve T1b), T2 (T2a ve T2b) ve de M1 (M1a ve M1b) in alt gruplara bölünmesidir.

Evreleme 4 şekilde yapılabilir. Hepsi de TNM evrelemesine dayanır.

- 1) Klinik-diagnostik evreleme, anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeler, doku örnekleme veya primer tedavi öncesi yapılan diğer ek incelemelere dayanır. Bu evreleme belirtilirken c öneki ile belirtilir (örn; cT3N2M0).
- 2) Cerrahi-patolojik evreleme ise klinik-diagnostik evreye artı olarak rezeke edilen tümörün histopatolojik verilerine dayanır. Bu evreleme ile T, N tanımlayıcıları ve histolojik tip doğrulanmıştır. Ayrıca histolojik gradı, cerrahi sınırları, lenfovaküler invazyon varlığını da değerlendirir. Cerrahi-patolojik evreleme p ön eki ile belirtilir (örn, pT3N2M0).
- 3) Tedavi sonrası tekrar evreleme ise hastalık nüks ettiğinde yeni tedavi programı planlanırken yapılır.

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

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

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

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

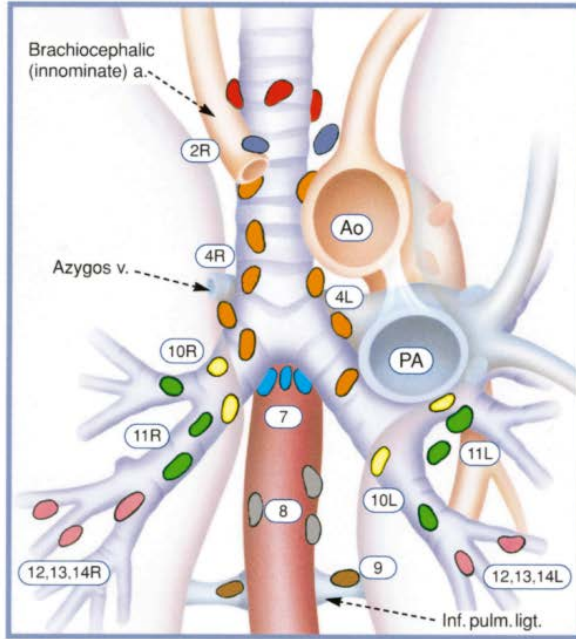
### **Evrelemede özellik arzeden faktörler**

**Akciğer kanserinde rutin TNM sınıflamasında bahsi geçmeyen birtakım özel durumlar aşağıda belirtilmiştir:**

- 1) Paryetal plevra invazyonu olmaksızın, göğüs duvarı veya diyafragma lezyonları M1 olarak kabul edilir.
- 2) Süperior sulkus tümörleri T3 olarak kabul edilirken, brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan Pancoast sendromu T4 olarak kabul edilir.
- 3) Sempatik zincir ve stellat gangliyonun tutulumu T3 olarak kabul edilir.
- 4) Azigos veni invazyonu T3 olarak kabul edilir.
- 5) Pulmoner arter ve venlerin intraperikardiyal tutulumu T4, ekstraparikardiyal tutulumu ise T3 olarak kabul edilir.
- 6) Tümöre bağlı vena kava süperior obstrüksiyonu T4 olarak değerlendirilir. Ancak tümör periferik ise, mediastinal yapılara invazyonu belirgin değilse, ana mediastinal yapılara kompresyon mediastinal lenf nodu metastazına bağlı olabilir. Bu durumda tümör evrelendirilmesi mevcut T ve N kriterlerine göre yapılır.
- 7) Tümörün diyafragmayı geçerek karın içi organlarını direkt invaze etmesi T4, komşuluk yoluyla olmayan tutulumlar ise M1 olarak kabul edilir.
- 8) Mediastinal organlar tutulmadan sadece mediastinal yağlı doku invazyonu T3 olarak kabul edilir.

**Tablo 5: T, N, M Faktörü**

<b>T FAKTÖRÜ</b>	
<b>TX</b>	BALGAM YA DA BRONKOALVEOLER LAVAJ SİTOLOJİSİNDE MALİGN HÜCRELER TESPİT EDİLİYOR FAKAT GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ YA DA BRONKOSKOPİDE TÜMÖR GÖSTERİLEMİYOR
<b>T0</b>	PRİMER TÜMÖR KANITI YOK.
<b>TİS</b>	KARSİNOMA İN SİTU
<b>T1</b>	TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 3$ CM, AKCİĞER YA DA VİSSERAL PLEVRA İLE ÇEVİRİLİ, LOBER BRONŞUN DAHA PROKSİMALİNE İNVAZYON BULGUSU YOK (BRONŞUN YÜZEYEL DUVARIYLA SINIRLI SÜPERFİSYAL TÜMÖRLER ANA BRONLA ULAŞSA BİLE T1 OLARAK DEĞERLENDİRİLİR) T1A: TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 2$ CM T1B: $2$ CM $<$ TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 3$
<b>T2</b>	$3$ CM $<$ TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 7$ CM, KARİNAYA $2$ CM VE DAHA FAZLA UZAKLIKTA ANA BRONŞ TUTULUMU, VİSSERAL PLEVRA İNVAZYONU, HİLUSA UZANAN FAKAT TÜM AKCİĞERİ KAPSAMAYAN OBSTRÜKTİF ATELEKTAZİ YA DA PNÖMONİ T2A: $3$ CM $<$ TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 5$ CM T2B: $5$ CM $<$ TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $\leq 7$ CM
<b>T3</b>	TÜMÖR EN BÜYÜK ÇAPI $< 7$ CM, GÖĞÜS DUVARI (SÜPERİOR SULKUS TÜMÖRLERİ DAHİL), DİAFRAGMA, FRENİK SINIR, MEDİAS- TİNAL PLEVRA, PARİETAL PERİKARD İNVAZYONU, ANA BRONŞUN KARİNAYA $2$ CM DEN DAHA AZ YAKINLIKTA İNVAZYONU (KARİ- NA TUTULUMU YOK), TÜM AKCİĞERİ KAPSAYAN TOTAL ATELEKTAZİ YA DA OBSTRÜKTİF PNÖMONİ, AYNI LOBTA TÜMÖRDENANO TOMİK OLARAK AYRI TÜMÖR NODÜLLERİ VARLIĞI
<b>T4</b>	HER HANGİ BİR BOYUTTAKİ TÜMÖRDE MEDİASTEN, KALP, BÜYÜK DAMAR, TRAKEA, REKÜRREN LARİNJEAL SINIR, ÖZOFAGUS, VERTEBRA KORPUSU, KARİNA, AYNI TARAF FARKLI LOBTA TÜMÖR NODÜL YA DA NODÜLLERİ VARLIĞI.
<b>N FAKTÖRÜ</b>	
<b>NX</b>	SUBSEGMENT BRONŞU CİVARINDAKİ LENF NODLARI
<b>N0</b>	BÖLGESEL LENF NODU TUTULUMU YOK
<b>N1</b>	AYNI TARAF HİLER, PERİBRONŞİAL, İNTERLOBER, LOBER, SEGMENTAL, SUBSEGMENTAL LENF NODU TUTULUMU, (#10, #11, #12, #13, #14)
<b>N2</b>	SUBKARİNAL VE İPİLATERAL MEDİASTİNAL LENF NODU (#1, #2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9)
<b>N3</b>	KONTRALATERAL MEDİASTİNAL, İPİLATERAL YA DA KONTRALATERAL SKALEN VE SUPRAKLAVİKÜLER LENF NODU
<b>M FAKTÖRÜ</b>	
<b>MX</b>	METASTAZ DEĞERLENDİRİLEMEDİ
<b>M0</b>	METASTAZ KANITI YOK
<b>M1A</b>	MALİGN PLEVRAL EFÜZYON, MALİGN PERİKARDİYAL EFÜZYON, MALİGN PLEVRAL YAYILIM, KONTRALATERAL AKCİĞERDE METASTAZ
<b>M1B</b>	UZAK ORGAN METASTAZI



### Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

$N_2$  = single digit, ipsilateral  
 $N_3$  = single digit, contralateral or supraclavicular

### Aortic Nodes

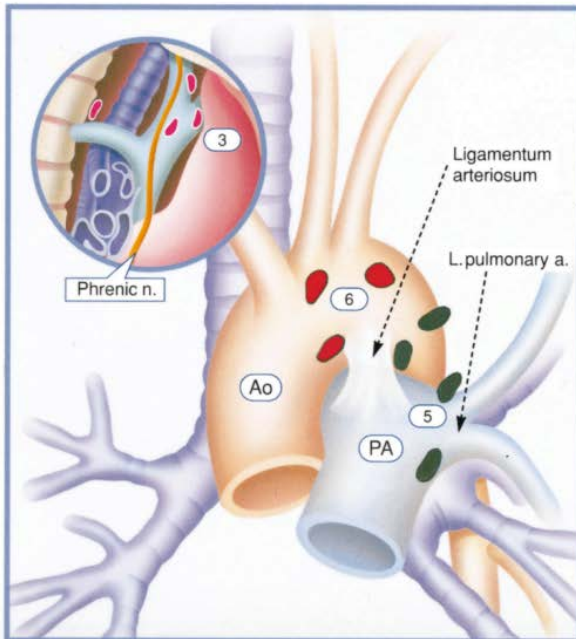
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

### Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

### $N_1$ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



Şekil 1: Mountain-Dresler Lenf Nodu Haritası

**Tablo 7:** Yedinci TNM Sistemine Göre Akciğer Kanseri Evrelemesi

	<b>TÜMÖR</b>	<b>LENF NODU</b>	<b>METASTAZ</b>
<b>OKKÜLT KARSİNOM</b>	TX	N0	M0
<b>EVRE 0</b>	Tis	N0	M0
<b>EVRE IA</b>	T1a,b	N0	M0
<b>EVRE IB</b>	T2a	N0	M0
<b>EVRE IIA</b>	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>EVRE IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>EVRE IIIA</b>	T1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
	T4	N1,2	M0
<b>EVRE IIIB</b>	T4	N2	M0
	TÜM T	N3	M0
<b>EVRE IV</b>	TÜM T	TÜM N	M 1a,1b

### 2.1.7. Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Hastanın cinsiyeti, performans durumu, evresi, kilo kaybı varlığı ve lökosit hemoglobin, kalsiyum seviyesi, LDH yüksekliği, albümin seviyesi, serum Na seviyesi, performans durumu, yaşı, metastaz bölgesi prognostik faktörler arasındadır. Nedeni bilinmemekle birlikte kadınların prognozu erkeklerden daha iyidir. Paraneoplastik sendromların mevcudiyeti kötüprognoza işaret eder. Hastaların performansını değerlendirmek için en sık European Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalaları kullanılmaktadır.

**Tablo 8:** Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

	PROGNOZ İYİ	PROGNOZ KÖTÜ
PERFORMANS DURUMU (ECOG)	0-1	2.NİS
VÜCUT AĞIRLIĞI	DEĞİŞMEMİŞ	>%10 AZALMIŞ
CİNSİYET	KADIN	ERKEK
YAŞ	<70	>70
EVRE	LOKAL	İLERİ
LDH	NORMAL	YÜKSEK
SERUM NA	NORMAL	DÜŞÜK
ALBUMİN	NORMAL	DÜŞÜK
METASTAZ BÖLGESİ	1	>1

**Tablo 9:** ECOG ve Karnofsky Performans Skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	YAKINMA YOK. NORMAL AKTİVİTE	%90-100
	SÜRDÜREBİLİYOR	
1	YAKINMA VAR ANCAK NORMAL	%70-80
	AKTİVİTE SÜRDÜREBİLİYOR	
2	YAKINMA VAR GÜNÜN YARIDAN AZI	%50-60
	YATAKTA GEÇİYOR	
3	CİDDİ YAKINMA VAR GÜNÜN	%30-40
	YARIDAN FAZLASI YATAKTA GEÇİYOR	
4	İLERİ DERECEDE YAKINMA VAR	%10-20
	GÜNÜN TAMAMI YATAKTA GEÇİYOR	

## **2.1.8. Tedavi**

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

#### **2.1.8.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı**

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

Klinik olarak evre I ve II hastalarda medikal kontrendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Evre I ve II hastalarda lobektomi veya pnömonektomi sublober rezeksiyonlara tercih edilmelidir. Evre I olan ve torakoskopik anatomik rezeksiyon için aday olan hastalarda VATS, açık torakotomiye tercih edilmelidir. Doğru patolojik evreleme için rezeksiyon uygulanan tüm hastalarda intraoperatif sistemik mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Lokal ileri yada N1 lenf nodu metastazlı hastalarda sleeve lobektomi pnömonektomiye tercih edilmelidir. Komplet rezeksiyon yapılan evre IA ve IB hastalarda klinik çalışmalar haricinde adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon yapılan evre II hastalarda performansının iyi olması durumunda platin bazlı adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Medikal inoperable olan ya da cerrahi kabul etmeyen evre I ve II hastalarda küratif radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Pozitif cerrahi sınırlı hastalara ilave lokal tedavi modaliteleri (re-rezeksiyon veya uygun değilse radyoterapi) uygulanmalıdır. Komplet rezeksiyon uygulanan evre II hastalarda postoperatif radyoterapi uygulanması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte sağkalıma faydası olmadığından postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir (Scott, 2007).

Evre IIIA, ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazlı veya T3N1 olan hastaları içeren heterojen bir gruptur. Torakotomide okkült tek istasyon mediastinal lenf nodu metastazı (IIIA2) saptandığında mümkünse mediastinal lenfadenektomi ile birlikte akciğer rezeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Rezeksiyon sonrası okkült N2 hastalık (IIIA1-2) saptanan, performans durumu iyi olan hastalarda adjuvan platin bazlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Bu hastalarda lokal rekürrensi azaltmak için adjuvan kemoterapiden sonra adjuvan postoperatif radyoterapi verilebilir. Preoperatif olarak N2 hastalık belirlenen evre IIIA (IIIA3) olan hastalarda tedavi kararı vermeden önce multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Cerrahi debulking

prosedürler önerilmemektedir. Komplet olmayan rezeksiyon yapılan hastalarda post-operatif platin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Performans durumu iyi olan Bulky N2 (IIIA4) hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir

Evre IIIB T4, herhangi bir N, M0 ve herhangi T,N3,M0 hastaları kapsamaktadır. Farklı lobda satellit tümör, karina invazyonu, ya da vena cava superior invazyonu olan klinik olarak T4N0-1 hastalarda olası rezeksiyon için toraks cerrahisi de içeren multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Performans skoru 0-1 olan ve minimal kilo kaybı olan evre 3B hastalıkta platin bazlı kombine eş zamanlı kemoradyoterapi tavsiye edilmektedir. Performans skoru 2 ve üstünde olan belirgin kilo kaybı olan evre 3B hastalıkta dikkatli bir değerlendirme sonrası kemoradyoterapi önerilmektedir. Torakal RT ile kombine edilebilen en etkili kemoterapi ilacı ve kür sayısı kesin değildir. Önerilen kesin bir rejim yoktur. Kötü performans skoru olan yada küratif tedavi şansı olmayacak kadar yaygın hastalıkta palyatif RT önerilmektedir (Jett, 2007).

Evre IV olup performansı iyi olan hastalarda iki ilaç kombinasyonlu kemoterapi önerilmektedir. İyi performansa sahip nonskuamöz histoloji, beyin metastazı olmayan, hemoptizi olmayan seçilmiş bir grup evre IV hastada, bevacizumabin carboplatin ve paklitaksel eklenmesinin sağkalımı artırdığı görülmüştür nedeniyle bu grup hastada tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır. 70 yaş üstü hastalarda tek ajan kemoterapi önerilmektedir. Nitekim performansı iyi olan ve komorbiditeleri olmayan hastalarda iki ilaç kemoterapisi önerilebilir. 80 yaş üstü hastalarda kemoterapinin faydası net olmadığından her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Performans skoru 2 olan hastalarda semptom palyasyonu sağlama amacıyla kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda optimal kemoterapötik strateji yoktur. Evre IV hastalar kemoterapinin faydaları ve zararları konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi konusunda karar vermesi sağlanmalıdır (Socinski, 2007).

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

#### **2.1.8.1.2.Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri**

Farklı lob senkron ikinci primer akciğer kanserli hastalarda bu tümörlerin güvenilebilir sınıflandırılmasındaki güçlük nedeni ile sağ kalım oldukça değişkendir. Senkron ikinci primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ı yassı hücreli kanser olup

vakaların yaklaşık %60'ında aynı histolojik tiptir. Farklı bir lobdaki akciğer kanserlerinde göz önünde bulundurulması gereken ilk konu teşhisin doğruluğudur. Doğru evreleme ve komplet rezeksiyon yapılsa dahi sağ kalım kötüdür. Rezeksiyon planlanıyor ise mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu tutulumu olup olmadığı gösterilmelidir.

#### **2.1.8.1.3. Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri**

Metakron ikinci primer akciğer kanserini farklı histolojik tipte olduğu zaman tanımak oldukça kolaydır. Aynı tip saptandığında sistemik metastaz yoksa ve iki lezyon arasında en az 4 yıllık bir süre varsa ikinci primer olarak tanımlanabilir.

Metakron ikinci primer akciğer kanserleri için bildirilen çalışmaların 2/3'ü aynı, en sıkta yassı hücreli tiptir. Çalışmalarda ortalama survey süresi 48 aydır. İkinci primer akciğer kanserlerinin %80'i rutin göğüs radyografisinde ve %75 evre 1'de tespit edilir. Yaklaşık %65'i opere edilebilir niteliktedir. Metakron ikinci primer akciğer kanserinden şüphelenilen durumlarda uzak organ metastazı ve mediastinal lap tutulumu açısından incelenmelidir.

#### **2.1.8.1.4. İzole Beyin Metastazı**

Beyin metastazı saptanan hastalar radyoterapiyle tedavi edildiklerinde ortalama yaşam süresi 3-6 aydır. Beyin metastazlı hastalar diğer organlarda metastaz negatif olduğunda küratif tedavi açısından değerlendirilmelidir. Sadece beyin metastazı değil aynı zamanda primer tümörde rezeke edilebilecek hastalar küratif tedavi için aday olabilir. N2-3 tutulumu ve beyin metastazı olanlar küratif tedavi için uygun değildir. Beyin metastaz sayısı <3 ve tamamen rezeke edilebiliyor ise cerrahi uygulanabilir. Tamamen rezeke edilen hastalarda 5 yıllık sağ kalım ortalama %14-21 arasındadır.

#### **2.1.8.1.5. İzole Adrenal Metastazı**

Primer tümör ve adrenal metastazın rezeksiyonu sonrası nodal tutulumu olmayan hastalarda sağ kalım daha iyi saptanmıştır. Küratif tedavi planlanan izole adrenal metastazı olan hastalarda uzak organ metastazı dikkatli araştırılmalıdır. Rezeksiyon öncesi N2-3 tutulumunu ekarte etmek için mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Daha önce komplet rezeksiyon yapılan hastalarda metakron adrenal metastaz saptanmış ise adrenal metastaz rezeke edilmelidir.

#### **2.1.8.1.6. KHDAK İkinci Basamak Kemoterapi**

İkinci basamak tedavide etkinliği ilk olarak belirlenen ajan dosetaksel olmuştur (Shepherd, 2001). İkinci ajan olan pemetrexed dosetaksel ile karşılaştırıldığı faz 3

çalışmada dosetaksel kadar etkili bulunmuş ancak özellikle hematolojik toksisite yönünden daha iyi tolere edilebilir olarak bulunmuştur.

#### **2.1.8.1.7. KHDAK'da Bireyselleştirilmiş Ve Hedefe Yönelik Tedaviler**

KHDAK'nin hedefe yönelik tedavilerinde başlıca iki yolak bugün için önem taşımaktadır. Bunlardan birisi EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) üzerinden etkili olan diğeri ise VEGFR (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü) aracılığı ile olmaktadır. Gefitinib ve erlotinib EGFR üzerinden etkili olan klinik çalışmaları yapılmış ajanlardır. Yine EGFR üzerinden etkili diğeri bir tedavi ise bir anti-EGFR monoklonal antikor özelliğinde olan cetuximab isimli ajandır. Bevacizumab isimli ilaç ise rekombinan bir VEGFR antikorudur.

BR-21 çalışmasında ikinci basamak tedavide erlotinib kullanımı destek tedavisine göre sağ kalımda avantaj sağladığı ortaya konmuştur (Shepherd, 2005).

#### **2.1.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları**

Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Sınırlı evre hastalarda temel tedavi 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 ışınlanması (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.

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 birçok 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 plöredex, şant veya fenestrasyon uygulanır.

### **2.1.8.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Kemoterapi ilaçlarının antitümör etkinliklerini değerlendiren çalışmalarda sonlanım noktaları olarak cevap oranı, PSK ve GSK gibi parametreler kullanılmaktadır. Tedavi esnasında tümör yükünün değişikliğini değerlendirmek için küçülme (cevap), aynı kalma (stabil) ve kötüleşme (progresyon) terimleri kullanılır. Dünyadaki pek çok merkezde farklı araştırmacılar tarafından tasarlanan çalışmalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesini standart hale getirmek için WHO (World Health Organization) 1979 ve RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kullanılır

#### **2.1.8.3.1. WHO Kriterleri:**

WHO kriterleri Dünya Sağlık Örgütü metodolojisine göre 1980'in başlarında geliştirildi. Değerlendirme sürecinde her bir lezyon aynı imajda iki boyutlu olarak ölçülür; yatay plandaki en uzun çap ile ona dikey plandaki en uzun çap çarpılır ve cm<sup>2</sup> cinsinden hesaplanır. Kemoterapiye yanıt değerlendirmesi WHO kriterleri kullanılarak her 2-3 kürden sonra yapılır. Bu değerlendirmeye göre kemoterapi sonrası 4.hafta değerlendirmesinde görülebilir tüm lezyonların ortadan kaybolması tam cevap, lezyonlarda % 50'den fazla küçülme olması kısmi cevap, kemoterapi sonrası ölçülebilir bir veya birden fazla lezyonda %25 artış olması veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık, bu kriterler ile uyumlu olmayan diğer hastalar ise stabil hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

#### **2.1.8.3.2. RECIST Kriterleri:**

RECIST kriteri klinik faz çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak objektif yanıt değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. RECIST tekniği basit ve net bir biçimde tanımlandı. Bu yeni geliştirilen yöntemde tümör ölçümünün tek boyutta yapılması, hedef lezyonların seçilmesi, görüntüleme yöntemleri ile ilgili detaylar, progresyonun belirlenmesinde yeni sınır değerler gibi WHO kriterlerinden farklılıklar içermekteydi (Albain, 2009). Belirlenen hedef lezyonlarda (en fazla iki organda tespit edilmiş beşe kadar

hedef lezyonda) tümörün düzlemlerine bakmaksızın sadece en uzun çap ölçülür ve bu çaplar toplanır. Lenf nodu değerlendirilirken kısa eksenindeki çap ölçülür ve diğer nodal dışı hedef lezyonların toplamına ilave edilir. RECIST'e göre tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılmayacak lezyonlar hedef dışı lezyon olarak tanımlanır. Hedef dışı lezyonlar şunlardır; kemik, leptomeningeal hastalık, asit, plevral ve perikardiyal effüzyon, inflamatuvar meme hastalığı, daha önce radyoterapi uygulanmış alandaki lezyon. Bunlar tedaviye yanıt değerlendirilmesi için kullanılmazlar. RECIST'e göre kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirilmesinde hedef ve hedef dışı tüm lezyonların ortadan kaybolması tam cevap, hedef lezyonlarda %30'dan fazla küçülme olması kısmi cevap, hedef lezyonların toplamında %20'den fazla veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık, bu kriterler ile uyumlu olmayan hastalar stabil hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran akciğer kanseri tanılı hastalar alındı. Bu çalışmada hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastalara ait bilgilerin kaydedileceği bir form oluşturuldu.

Çalışmayla ilgili olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27,05,2016 da 2016/573 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, patolojik tip, ek hastalıkları, başvuru şikayetleri, şikayetlerinin başlama süresi, başvuru tarihi, sigara içim öyküsü, ilk başvurularında bakılan laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, total protein, albümin, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, t.bilirubin, d.bilirubin, üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum) hasta bilgi ve takip formuna, retrospektif olarak kaydedildi. Tanısal amaçlı yapılan tetkikleri (bronkoskopi, mediastinoskopi, periferik lenfadenopati biyopsisi, VATS, torakotomi, metastatik organ biyopsisi, plevra biyopsisi, balgam sitolojisi, bronş lavajı sitolojisi, plevral sıvı sitolojisi vb.), tanı tarihi, evreleme tetkikleri, tanı anındaki evresi, takip eden klinik, tedavi başlama tarihi, cerrahi yapılıp yapılmadığı, yapılmış ise yapılan işlem, başlanan tedavi, kür sayısı, 2. ve 3. basamak tedavi, alınan kür sayısı, RT alıp almadığı, RT almış ise hangi bölgeye ve küratif mi palyatif mi, yeniden evreleme yapılmış ise regresyon veya progresyon varlığı, paraneoplastik sendrom varlığı, sağkalım bilgileri kayıt edildi.

Histolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (World Health Organization) sınıflaması kullanıldı. Benign akciğer tümörleri, plevral tümörler, akciğer metastazları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Evrelendirme hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi (TNM sınıflaması) esas alınarak yapıldı. Akciğer grafisi, Toraks BT, kemik sintigrafisi, abdomen BT, beyin BT, PET-BT, varsa diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre klinik evreleme yapıldı.

Çalışmamızda hastaların semptom başlangıç süresi, başvuru tarihi, tanı tarihi, tedavi tarihi bilgisine epikrizlerden ulaşıldı. Bu çalışmada hastaların sağkalım sürelerinin

belirlenmesi amaçlandı. Sağkalım tanı anından ölüme ya da hastanın yaşadığı bilinen son tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz Microsoft Excel ve GraphPad Prism 7 programları kullanılarak gerçekleştirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 893 akciğer kanseri hastası alındı.

##### 4.1. Demografik Özellikler

Hastaların %12,3'ü (n=110) 2006, %11,6'sı (n=104) 2007, %11,8'i (n=106) 2008, %9'u (n=81) 2009, %15,2'si (n=136) 2010, %13,1'i (n=117) 2011, %11,4'ü (n=102) 2012, %6,7'si (n=60) 2013 ve %9,1'i (n=82) 2014 yılında tanı almıştır. Hastalar 21-107 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $63,8 \pm 25,9$ 'dir. Hastaların %92'si (n=821) erkek, %8'i (n=72) kadındır. Erkek/Kadın oranı 11/1 iken, erkeklerde yaş ortalaması  $63,6 \pm 26,8$ , kadınlarda ise  $65 \pm 11$ 'dir.

Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir (21 yaş 30-39 yaş grubuna, 107 ise >80 yaş grubuna dahil edilmiştir).

**Tablo 10:** Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

YAŞ GRUBU	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
30-39	2	2,7	8	0,9	10	1,1
40-49	5	6,9	77	9,3	82	9,1
50-59	15	20,8	205	24,9	220	24,6
60-69	20	27,7	303	36,9	323	36,1
70-79	27	37,5	208	25,3	235	26,3
>80	3	4,1	20	2,4	23	2,5
TOPLAM	72	100	821	100	893	100

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde hastalarda %17 (n=160) hipertansiyon, %9 (n=81) diyabetes mellitus, %23 (n=206) KOAH, %1 (n=9) astım, %12 (n=110) koroner arter hastalığı, %0,3 (n=3) idiopatik pulmoner fibrozis, %2,8 (n=25; 10 larenks kanseri, 7 mesane kanseri, 1 meme kanseri, 2 kolon kanseri, 2 cilt kanseri, 1 prostat kanseri, 1 parotis, 1 tiroid kanseri) ek malignite ve %2,2 (n=20) geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı olduğu izlendi. Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Hastaların Başvuru Semptomları

SEMPTOM VE BULGULAR	SAYI	YÜZDE (%)
ÖKSÜRÜK	623	69,7
NEFES DARLIĞI	501	56,1
GÖĞÜS AĞRISI	333	37,2
KİLO KAYBI	305	34,1
HEMOPTİZİ	283	32,3
ASEMPTOMATİK	15	1,6
NÖROLOJİK SEMPTOMLAR	49	5,4
SES KISIKLIĞI	40	4,4
DİĞER	111	12,4

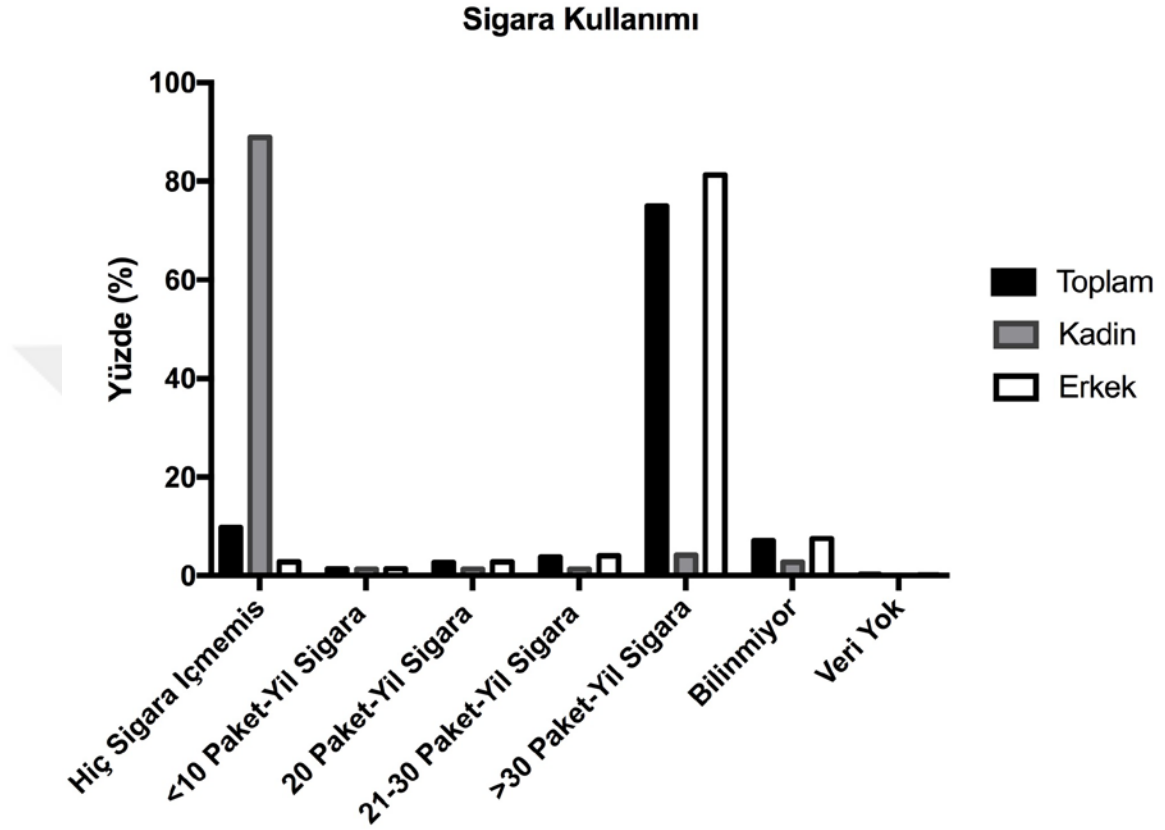
Hastaların başvurudaki sorgulamada semptomlarının başlama süresine bakıldığında bu sürenin hastaların %4,2’sinde (n=38) bir hafta, %9,2’sinde (n=83) iki hafta, %22,7’ünde (n=203) 1 ay, %22,7’sinde (n=203) 2 ay, %19,9’unda (n=178) 4 ay, %10,7’sinde (n=96) 6 ay, %1,3’ünde (n=12) 8 ay, % 0,7’sinde (n=7) 10 ay ve %5,4’ünde (n=49) 1 yıl ve üzerinde olduğu izlendi.

Hastaların sigara içme öyküsü değerlendirildiğinde ise, hastaların %9,7’sinin (n=87) hiç sigara içmemiş, %1,4’ünün (n=13) <10 paket-yıl sigara, % 2,6’sının (n=24) 10-20 paket-yıl sigara, %3,8’inin (n=34) 20-30 paket-yıl sigara, %75’inin (n=670) >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü. Hastaların %7,2’sinin (n=65) ise sigara içim öykü verisine ulaşılamadı (Şekil 2).

Erkek hastalarda sigara içme durumu incelendiğinde, bu hastaların %2,8’inin (n=23) hiç sigara içmemiş, %1,4’ünün (n=123) <10 paket-yıl sigara, %2,8’sinin (n=23) 10-20 paket-yıl sigara, %4’ünün (n=33) 20-30 paket-yıl sigara, %81,2’sinin (n=667) >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü. Erkek hastaların %7,6’sının (n=63) ise sigara içim öykü verisine ulaşılamadı (Şekil 2).

Kadın hastalarda sigara içme durumu incelendiğinde, bu hastaların %88’inin (n=64) hiç sigara içmemiş, %1,3’ünün (n=1) <10 paket-yıl sigara, %1,3’ünün (n=1) 10-20

paket-yıl sigara, %1,3'ünün (n=1) 20-30 paket-yıl sigara, %4'ünün (n=3) >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü. Kadın hastaların %2,7'sinin (n=2) ise sigara içim öyküsü verisine ulaşılamadı (Şekil 2).



**Şekil 2:** Tüm Hastalarda, Kadın ve Erkek Cinsiyette Sigara İçime Durumu

#### 4.2. SFT ve Radyolojik Bulgular

Hastaların başvuruındaki solunum fonksiyon testleri incelendiğinde, %13,8'ü (n=124) obstrüktif paterni, %0,4'ü (n=4) restriktif patern, %8,9'u (n=80) obstrüktif +restriktif patern, %22,2'si (n=199) normal spirometri olarak değerlendirildi. Hastaların %42,5'inin (n=380) solunum fonksiyon testine ulaşamazken, %11,8'i (n=106) ile kooperasyon sağlanamadığı için değerlendirmeye alınamadı.

Hastaların %25,8'inin (n=231) başvuruındaki akciğer grafisine ulaşamadı, %3,9'unda (n=35) ise patoloji saptanmadı. Diğer hastaların akciğer grafi bulguları Tablo 12'de ayrıntılı gösterilmiştir.

Hastaların başvuruındaki Toraks BT bulguları incelendiğinde, %27,2'sinin (n=243) sağ santral, %19,4'ünde (n=174) sağ periferal, %22,6'sında (n=202) sol santral, %15,6'sında (n=140) sol periferal, %0,6'sında (n=6) sağ santral ve sağ periferal, %0,5'inde (n=5) sağ periferal ve sol periferal, %0,2'sinde (n=2) sağ santral ve sol periferal, %0,1'inde (n=1) sağ santral ve sol santral, % 0,1'inde (n=1) sol santral ve sol periferal, %0,1'inde (n=1) mediasten yerleşimli lezyon olduğu görülürken, %1,4'ünde (n=13) yer kaplayıcı lezyon saptanmadı. Hastaların %11,6'sının (n=104) başvuruındaki Toraks BT'sine ulaşılamadı. Toraks BT'deki diğer bulgular Tablo 12'de ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Hastaların Radyolojik Bulguları

	SAYI	YÜZDE
<b>AKCİĞER GRAFİ BULGULARI</b>		
KİTLE	453	50,7
NODÜL	43	4,8
KAVİTASYON	28	3,14
KONSOLİDASYON	174	19,4
ATELEKTAZİ	90	10
PLEVRAL EFÜZYON	117	13,1
<b>TORAKS BT BULGULARI</b>		
<3 CM	116	12,8
≥3CM	673	75,3
SOLID LEZYON	709	79,4
KAVİTER LEZYON	63	7
PLEVRAL EFÜZYON	173	19,3
ATELEKTAZİ	200	22,4
OBSTRUKTİF PNÖMONİ	77	8,6
MEDİASTİNAL LAP	502	56,2
VCS İNVAZYONU	37	4,1
PULMONER ARTER İNVAZYONU	194	21,7
MEDİASTEN İNVAZYONU	150	16,8
GÖĞÜS DUVARI İNVAZYONU	51	5,7
AYNI TARAF METASTAZI	158	15,4

### 4.3. Laboratuvar Bulgular

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, hgb  $12,9 \pm 1,9$ ; hct  $39,2 \pm 6,2$ ; wbc  $10,6 \pm 3,9$ ; plt  $338,2 \pm 136,6$ ; rdw  $14 \pm 2,1$ ; sedim  $50 \pm 33,1$ ; total protein  $6,9 \pm 2,7$ ; albümin  $3,6 \pm 0,8$ ; ast  $28,1 \pm 30,1$ ; alt  $25,5 \pm 26,7$ ; alkalen fosfataz  $98,4 \pm 62,6$ ; ldh  $328 \pm 478$ ; total bilirubin  $0,7 \pm 0,9$ ; direkt bilirubin  $0,2 \pm 0,4$ ; üre  $36,6 \pm 16$ ;

kreatin  $0,9 \pm 0,5$ ; sodyum  $137,3 \pm 7$ ; potasyum  $4,3 \pm 1,3$  ve kalsiyum  $9,1 \pm 0,7$  olarak saptandı. Hastaların %31,9'unda (n=285) hgb 12'nin altında, %45,2'sinde (n=404) lökositöz,% 24,4'ünde (n=218) trombositöz,% 2,2'sinde (n=20) hiperkalsemi (düzeltilmiş kalsiyum >12 mg/dl) saptandı.

#### 4.4. Bronkoskopi ve Diğer Tanı Tetkikleri

Hastaların %92,9'una (n=830) bronkoskopi yapılmış ve bunların %8,4'üne (n=75) 2 kez, %0,9'una (n=8) 3 kez, %0,1'ine (n=1) 4 kez tekrarlanmış. Hastaların %6'sına (n=54) bronkoskopi yapılmamıştır. Hastaların %0,4'üne (n=4) kabul etmediği için %0,3'üne (n=3) tolere edemediği, %0,2'sine (n=2) ise cihaz bozuk olduğu için bronkoskopi yapılamamıştır.

Hastaların %11,5'inde (n=103) endobronşial lezyon saptanmazken, %0,9'unda (n=8) sağ vokal kord paralizisi, %3,3'ünde (n=30) sol vokal kord paralizisi, %1,1'inde (n=10) trakeada tümör infiltrasyonu, % 3,8'inde (n=34) trakeada dıştan bası, %0,2'sinde trakeada raylanma, %0,5'inde (n=5) trakeada nodül, %13,2'sinde (n=118) karına künt, %1,5'inde (n=14) karinada tümör infiltrasyonu, %0,1'inde (n=1) karinada nodül saptanmıştır.

Hastaların tanı anındaki bronkoskopide primer tümörün yerleşim yeri Tablo 13'de ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 13:** Hastaların Tanı Anındaki Bronkoskopide Tümör Yerleşimi

	SAYI	%
<b>TRAKEA</b>	10	1,12
<b>KARİNA</b>	14	1,5
<b>SAĞ AKCİĞER</b>		
ANA BRONS	60	6,7
ÜST LOB	118	13,2
ORTA LOB	39	4,3
ALT LOB	63	7
<b>SOL AKCİĞER</b>		
ANA BRONS	57	6,3
ÜST LOB	89	9,9
LİNGULA	26	2,9
ALT LOB	53	5,9

Hastaların %6,3'üne (n=57) transbronşial aspirasyon biyopsisi, %12,5'ine (n=112) fırçalama, %61,7'sine (n=551) bronş mukoza biyopsisi, %78,5'ine (n=701) bronş lavajı yapılmıştır.

Tanı için hastaların %21,5'ine (n=192) transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi, %3,9'una (n=35) mediastinoskopi, %0,2'sine (n=2) VATS, %2,4'üne (n=22) metastatik organ biyopsisi, %4,5'ine torakotomi, %5,6'sına (n=50) plevra biyopsisi, %4,5'ine (n=41) lenf nodu biyopsisi yapılmıştır.

Hastaların balgam sitoloji sonuçları incelendiğinde, %84,1'inin (n=751) benign sitolojik bulgularının, %2,3'ünün (n=21) malign sitolojik bulgularının olduğu, %1,1'inde (n=10) ise malignite açısından şüpheli hücrelerin varlığı tespit edildi, %12,4'ünün (n=111) ise balgam sitoloji sonucuna ulaşılamadı.

Hastaların bronş lavaj sitoloji sonuçları incelendiğinde, %73,6'sının (n=658) benign sitolojik bulgularının, %9,1'inin (n=82) malign sitolojik bulgularının olduğu, %2,2'sinde (n=20) ise malignite açısından şüpheli hücrelerin varlığı tespit edildi, %7,9'unun (n=71) ise bronş lavajı sitoloji sonucuna ulaşılamadı.

Hastaların plevral sıvı sitoloji sonuçları incelendiğinde, %7,9'unun (n=71) benign sitolojik bulgularının, %1,7'sinin (n=16) malign sitolojik bulgularının olduğu, %0,2'sinde (n=2) ise malignite açısından şüpheli hücrelerin varlığı tespit edildi, %0,6'sının (n=6) ise plevral sıvı sitoloji sonucuna ulaşılamadı.

#### **4.5. Evreleme tetkikleri, Metastaz Bulguları ve Paraneoplastik Sendromlar**

Evreleme tetkikleri incelendiğinde, 2006-2008 yılları arasında hastalara çoğunlukla toraks BT, batın USG, batın BT, kemik sintigrafisi, beyin BT, beyin MR ve ilgili diğer organların görüntüleme yöntemleri uygulanarak konvasiyonel klinik evreleme yapılmıştır. Bu yıllar arasında %10,1'ine (n=32) PET-BT yapılmıştır. 2009'dan itibaren PET-BT daha sık kullanılmıştır. Tüm hastaların %51,9'una (n=464) PET-BT, %39,8'ine (n=356) batın BT, %17,3'üne (n=155) batın USG, %48,3'üne (n=432) beyin MR, %26,4'üne (n=236) beyin BT, %34,3'üne (n=307) kemik sintigrafisi yapılmıştır.

Hastaların %27,5'inin (n=246) beyin metastazı, %23,8'inin (n=213) kemik metastazı, %9,6'sının (n=86) renal metastazı, %9,8'inin (n=88) sürrenal metastazı, %1,6'sının (n=15) karşı akciğer metastazı, %9,1'inin (n=82) karaciğer metastazı bilgisine eksik tetkikler nedeni ile ulaşılamadı. Hastaların metastaz durumları ve tanı anındaki evreleri Tablo 14'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastalar paraneoplastik sendromlar açısından değerlendirildiğinde; %2,5'inde (n=23) vena kava superior sendromu, %1,5'inde (n=14) hiperkalsemi, %1'inde (n=9) hipertrofik osteoartropati, %0,1'inde (n=1) miyastanik sendrom, %0,1'inde (n=1) cushing sendromu, %0,1'inde (n=1) horner sendromu olduğu görüldü.

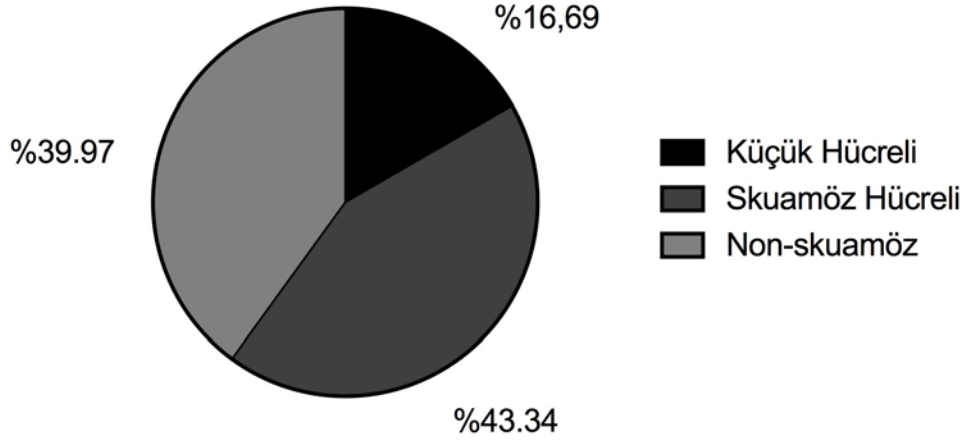
**Tablo 14:** Hastaların Tanı Anındaki Evreleri

	SAYI	YÜZDE
<b>METASTAZ BÖLGELERİ</b>		
KARSI AKCIĞER	85	9,5
KEMİK	230	25,7
BEYİN	113	12,6
KARACIĞER	129	14,4
SÜRRENAL	78	8,7
RENAL	5	0,5
KAS	6	0,6
PANKREANS	2	0,2
<b>EVRELERİ</b>		
<b>KHDAK</b>		
EVRE 0	3	0,3
EVRE IA	13	1,4
EVRE IB	13	1,4
EVRE IIA	38	4,2
EVRE IIB	20	2,3
EVRE IIIA	108	12
EVRE IIIB	138	15,5
EVRE IV	367	41,2
<b>KHAK</b>		
SINIRLI EVRE	49	5,5
YAYGIN EVRE	96	10,8
<b>EVRESİ HESAPLANAMAYAN</b>	48	5,4

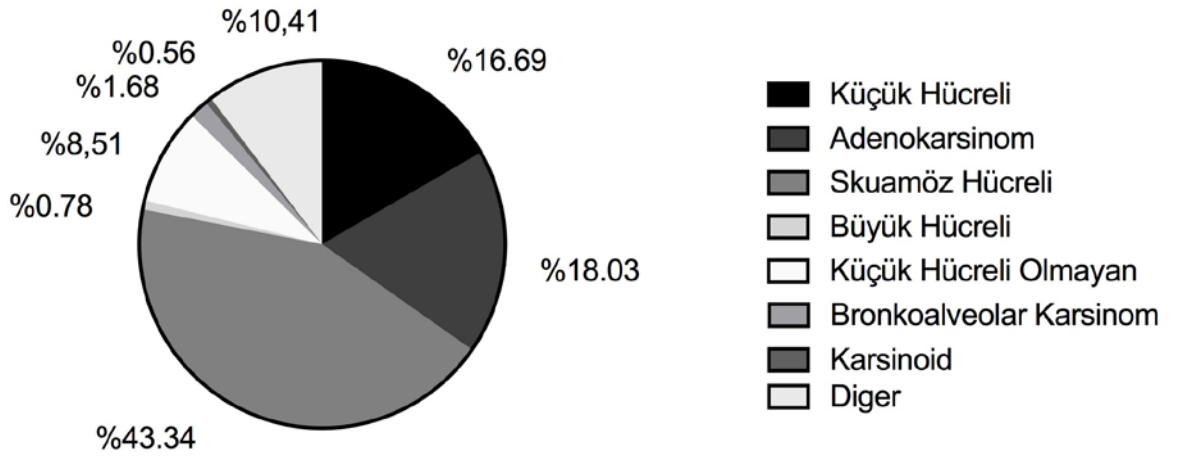
#### 4.6. Histopatolojik Tipler

Hastaların patoloji sonucu incelendiğinde; hastaların %16,6'sının (n=149) küçük hücreli karsinom, %18'inin (n=161) adenokarsinom, %43,3'ünün (n=387) yassı hücreli karsinom, %0,7'sinin (n=7) büyük hücreli karsinom, %8,1'inin (n=76) küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %1,6'sının (n=15) bronkoalveolar karsinom, %0,5'inin (n=5) karsinoid tümör, %0,2'sinin (n=2) küçük hücreli karsinom+ yassı hücreli karsinomu

olduğu belirlendi. Hastaların %7,6'sının (n=68) patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri kabul edilmiştir (Şekil 3 ve Şekil 4).



**Şekil 3:** Küçük Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Non-Skuamöz Hücreli Patolojik Tiplerin Dağılımı

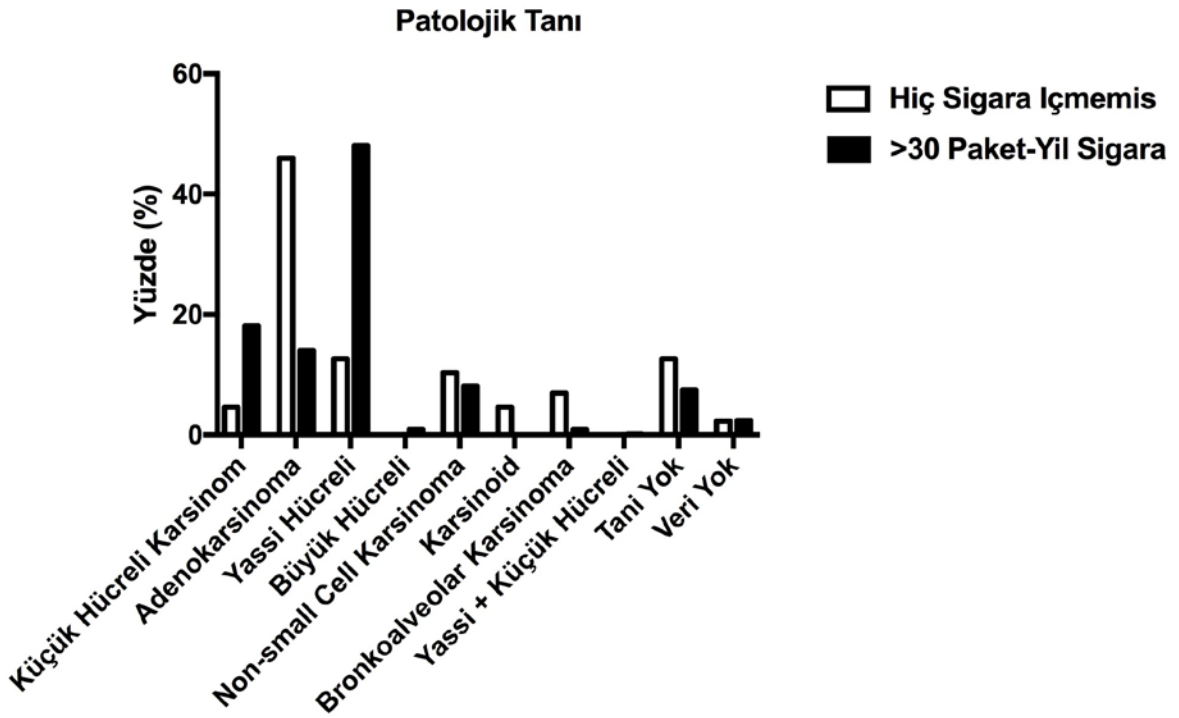


**Şekil 4:** Tüm Patolojik Tiplerin Dağılımı

Hiç sigara içmeyen (n=87) hastalar incelendiğinde, %45,9'unun (n=40) adenokarsinom, %4,6'sının (n=4) küçük hücreli karsinom, %12,6'sının (n=11) yassı hücreli karsinom, %10,3'ünün (n=9) küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %6,9'unun (n=6) bronkoalveolar karsinom, %4,6'sının (n=4) karsinoid tümör olduğu,

%12,6'sının (n=11) ise patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri tanısı almıştır (Şekil 5).

30 paket-yıl'dan fazla sigara içim öyküsü olan (n=670) hasta incelendiğinde %18'inin (n=121) küçük hücreli karsinom, %14'ünün (n=94) adenokarsinom, %48'inin (n=322) yassı hücreli karsinom, %0,9'unun (n=6) büyük hücreli karsinom, %8'inin (n=54) küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %0,9'unun (n=6) bronkoalveolar karsinom, %0,1'inin (n=1) küçük hücreli karsinom + yassı hücreli karsinom olduğu, %7,4'ünün (n=50) patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri tanısı almıştır (Şekil 5).

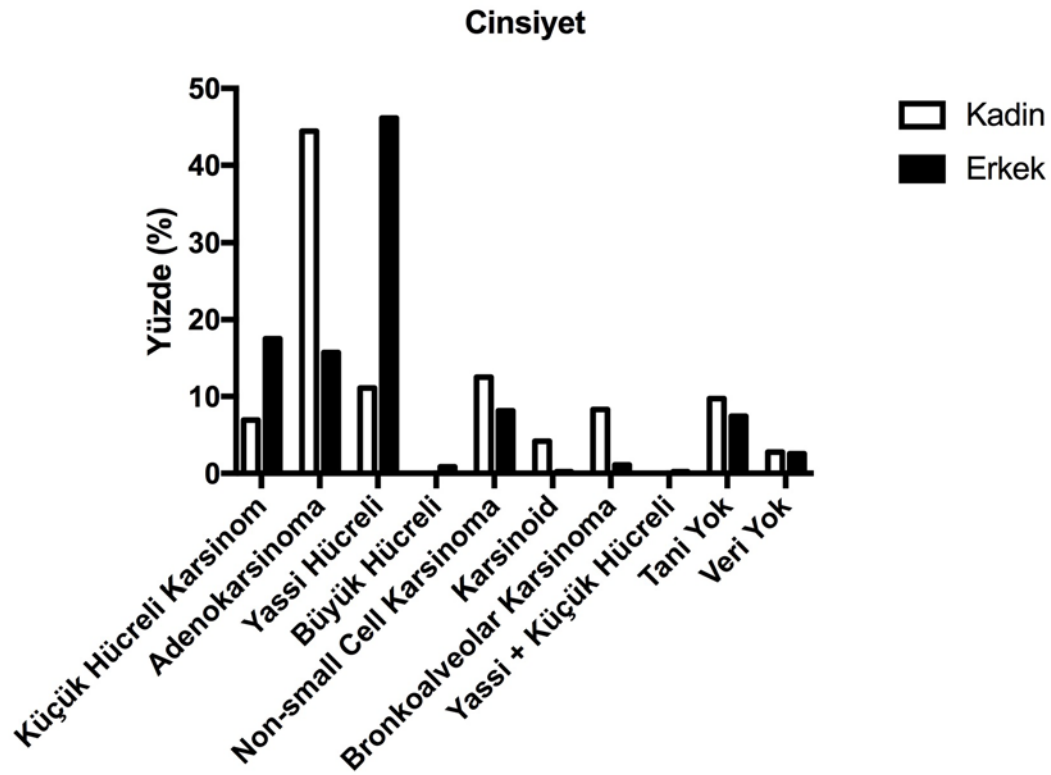


**Şekil 5:** Hiç Sigara İçmeyen Hastalarda ve >30 Paket-Yıl Sigara İçen Hastalarda Patolojik Tip Dağılımı

Erkek hastalar (n=821) incelendiğinde, %17,4'ünün (n=144) küçük hücreli karsinom, %15,7'sinin (n=129) adenokarsinom, %46,1'inin (n=379) yassı hücreli karsinom, %0,8'inin (n=7) büyük hücreli karsinom, %8,1'inin (n=67) küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %1,1'inin (n=9) bronkoalveolar karsinom, %0,2'inin

(n=2) küçük hücreli karsinom + yassı hücreli karsinom, %0,2'sinin (n=2) karsinoid tümörü olduğu, %7,4'ünün (n=61) patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri tanısı almıştır (Şekil 6).

Kadın hastalar (n=72) incelendiğinde %6,9'unun (n=5) küçük hücreli karsinom, %44,4'ünün (n=32) adenokarsinom, %11,1'inin (n=8) yassı hücreli karsinom, %12,5'inin (n=9) küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %8,3'ünün (n=6) bronkoalveolar karsinom, %4,1'inin (n=3) karsinoid tümörü olduğu, %9,7'sinin (n=7) patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri tanısı almıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Erkek ve Kadın Hastalarda Patolojik Tip Dağılımı

Hastaların başvuru ile tanı arasındaki sürenin  $21,9 \pm 29,9$  olduğu görüldü. En kısa tanı süresi 1 gün iken en uzun 480 gün olduğu görüldü.

#### 4.7. Tedavi

Hastaların %15,4'ü (n=138) operabl kabul edilmiştir. Bu hastaların tanı anındaki evrelerine bakıldığında %0,7'sinin (n=1) evre 0, %9,4'ünün (n=13) evre Ia, %8,6'sının

(n=12) evre Ib, %21,7'sinin (n=30) evre IIa, %10,1'inin (n=14) evre IIb, %34'ünün (n=47) evre IIIa olduğu görüldü.

Hastaların %2,6'sı (n=24) operasyonu kabul etmemiş, %1,5'i (n=14) medikal inoperabl olarak kabul edilmiş, %0,7'sine (n=7) operasyon önerilmiş ancak tekrar başvurmamış, %0,1'ine (n=1) neoadjuvan tedavi sonrasında progresyon saptandığı için operasyondan vazgeçilmiş, %0,2'sine (n=2) göğüs cerrahi kliniği tarafından uygun görülmediği için opere edilmemiş, %0,1'ine (n=1) ise operasyon sırasında atrium invazyonu saptanması üzerine operasyon sonlandırılmış.

Hastalara yapılan cerrahi işlemler incelendiğinde, %0,7'sine (n=7) sağ pnömonektomi, %1,7'sine (n=16) sol pnömonektomi, %1,7'sine (n=18) sağ üst lobektomi, %0,4'üne (n=4) sağ alt lobektomi, %0,1'ine (n=1) orta lobektomi, %1'ine (n=9) bilobektomi, %1,5'ine (n=14) sol üst lobektomi, %1,2'sine (n=11) sol alt lobektomi, %0,1'ine (n=1) sağ ve sol üst lobektomi, %0,4'üne (n=4) wedge rezeksiyon yapılmış. Hastaların %0,3'üne (n=3) kranial metastazektomi, %0,1'ine (n=1) ise sol alt lobektomi ve nefrektomi yapılmış.

Hastaların %26'sını (n=233) ise sonuçlarla başvuru önerilip tekrar başvurusu olmayan, tetkik edilmeyi kabul etmeyen, performansı kötü olduğu için tedavi verilemeyen, tedaviyi kabul etmeyen, cerrahi sonrası tekrar başvurusu olmayan ve cerrahi önerilip tekrar başvurusu olmayan hastalar oluşturmaktadır.

Hastaların %64,2'sine (n=574) kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde %40,5'ine (n=233) etopozid+cisplatin, %16,5'ine (n=95) vineralbin+cisplatin, %13'üne (n=75) gemitabin+cisplatin, %11,1'ine (n=64) paklitaksel+karboplatin, %3,6'sına (n=21) docetaxel+cisplatin, %2,9'una (n=17) etopozid+karboplatin, %2'sine (n=12) mitomisin C+cisplatin+vineralbin, %2'sine (n=12) gemitabin+karboplatin, %0,8'ine (n=5) gemitabin, %0,8'ine (n=5) karboplatin+doceraxel, %0,5'ine (n=3) vineralbin, %0,5'ine (n=3) vineralbin+karboplatin, %0,3'üne (n=2) vineralbin+cisplatin, %0,3'üne (n=2) docetaxel, %0,1'ine (n=1) paklitaksel, %0,1'ine (n=1) paklitaksel+cisplatin, %0,1'ine (n=1) siklofosamid+vinkristin+adriamisin tedavisi verilmiştir. Hastaların %3,6'sının (n=21) ise aldığı kemoterapi rejim verisine ulaşılamadı.

Hastaların %22,9'una (n=205) ikinci basamak kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde %35,6'sına (n=73) docetaxel, %10,2'sine (n=21)

gemsitabin, %7,3'üne (n=15) paklitaksel+karboplatin, %6,8'ine (n=14) gemsitabin+cisplatin, %4,8'ine (n=10) pemetrexed, %4,3'üne (n=9) irinotekan, %3,4'üne (n=7) irinotekan+cisplatin, % 3,4'üne (n=7) erlotinib, %2,9'una (n=6) gemsitabin + karboplatin, %2,4'üne (n=5) topotekan, %1,9'una (n=4) docetaxel+karboplatin, %1,9'una (n=4) etopozid+siklofosfamid, % 1,4'üne (n=3) vinerabin, %1,4'üne (n=3) docetaxel+cisplatin, %0,9'una (n=2) karboplatin+cisplatin, %0,9'una (n=2) vinerabin+cisplatin, %0,9'una (n=2) irinotekan+karboplatin, %0,9'una (n=2) karboplatin, %0,4'üne (n=1) pemetrexed+cisplatin tedavisi verilmiştir.

Hastaların %7,8'ine üçüncü basamak kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde, %21,4'üne (n=15) gemsitabin, %15,7'sine (n=11) vinerabin, %14,2'sine (n=10) topotekan, %12,8'ine (n=9) docetaxel, %5,7'sine (n=4) pemetrexed, %5,7'sine (n=4) vinerabin+siklofosfamid, %4,2'sine (n=3) gemsitabin+karboplatin, %2,8'ine (n=2) siklofosfamid+adriablastin+cisplatin, %2,8'ine (n=2) etopozid+cisplatin, %2,8'ine (n=2) erlotinib, %2,8'ine (n=2) paklitaksel, %1,4'üne (n=1) irinotekan+karboplatin, %1,4'üne (n=1) irinotekan+siklofosfamid, %1,4'üne (n=1) gemsitabin+cisplatin, %1,4'üne (n=1) irinotekan, %1,4'üne (n=1) karboplatin, %1,4'üne (n=1) docetaxel+cisplatin tedavisi verilmiştir.

Hastaların %1,3'üne (n=12) dördüncü basamak kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde, %33,3'üne (n=4) paklitaksel, %16,6'sına (n=2) vinerabin, %16,6'sına (n=2) paklitaksel+karboplatin, %8,3'üne (n=1) irinotekan, %8,3'üne (n=1) pemetrexed, %8,3'üne (n=1) docetaxel, %8,3'üne (n=1) gemsitabin tedavisi verilmiştir.

Küçük hücreli karsinom tanısı alan (n=149) hastanın %80,5'ine (n=120) kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %65,7'sine (n=98) etopozid+cisplatin, %10'una (n=15) etopozid+karboplatin, %0,6'sına (n=1) paklitaksel+karboplatin, %0,6'sına (n=1) siklofosfamid+vinkristin+adriamisin tedavisi verilmiştir. Hastaların %3,3'ünün (n=5) ise aldığı kemoterapi rejim verisine ulaşamadı. Hastaların %12'si (n=18) 1 kür, %3,3'ü (n=5) 2 kür, %6'sı (n=9) 3 kür, %4,6'sı (n=7) 4 kür, %4'ü (n=6) 5 kür alırken, %42,2'sinde (n=63) 6 kür tamamlanmıştır. Hastaların %6'sının (n=9) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 29 tanesine kür ortası evreleme yapılmıştır, 22'sinde regresyon, 3'ünde progresyon, 4'ü stabil olarak saptanmıştır. Kür sonu evreleme ise 59 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 38'inde regresyon, 12'sinde progresyon görülmüş, 9'u ise stabil olarak saptanmıştır.

Küçük hücreli karsinom (n=149) tanısı ile takip edilen hastaların %30,8'ine (n=46) ikinci basamak tedavi başlanmıştır. Bu hastaların %28,2'sine (n=13) siklofosfamid+vinkristin+adriamisin, %19,5'ine (n=9) irinotekan, %13'üne (n=6) irinotekan+cisplatin, %10,8'ine (n=5) topotekan, %8,6'sına (n=4) docetaxel, %8,6'sına (n=4) etopozid+siklofosfamid, %2,1'ine (n=1) docetaxel+cisplatin, %2,1'ine (n=1) paklitaksel+karboplatin, %2,1'ine (n=1) cisplatin+karboplatin, %2,1'ine (n=1) irinotekan+karboplatin, %2,1'ine (n=1) etopozid+cisplatin tedavisi verilmiştir. Hastaların %10,8'i (n=5) 1 kür, %8,6'sı (n=4) 2 kür, %23,9'u (n=11) 3 kür, %15,2'si (n=7) 4 kür, %4,3'ü (n=2) 5 kür, %23,9'u (n=11) 6 kür almıştır. Hastaların %13'ünün (n=6) ise aldığı kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 22 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 5'inde regresyon, 11'inde progresyon görülmüş, 6'sı stabil olarak saptanmıştır. Kür sonu evreleme ise 16 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 4'ünde regresyon, 4'ünde progresyon görülmüştür, 8'i stabil olarak saptanmıştır.

Küçük hücreli karsinom tanısı ile takip edilen hastaların %10'una (n=15) üçüncü basamak tedavi başlanmıştır. Bu hastaların %60'ına (n=9) topotekan, %13,3'üne (n=2) siklofosfamid+adriamisin+vinkristin, %6,6'sına (n=1) siklofosfamid+adriablastin+cisplatin, %6,6'sına (n=1) irinotekan+carboplatin, %6,6'sına (n=1) irinotekan+siklofosfamid, %6,6'sına (n=1) irinotekan tedavisi verilmiştir. Bu hastaların %33,3'ünde (n=5) 6 kür tamamlanmıştır. 8 hastaya kür ortası evreleme yapılmış ve 1 hastada regresyon, 3 hastada progresyon görülmüş, 4 hastada ise stabil bulgular saptanmıştır. 6 hastaya ise kür sonu evreleme yapılmış ve 1 hastada regresyon, 3 hastada progresyon görülmüş, 2 hastada ise stabil bulgular saptanmıştır. Küçük hücreli karsinom tanısı ile takip edilen hastaların %3,3'üne (n=5) dördüncü basamak tedavi başlanmıştır. Bu hastalarda irinotekan, topotekan, paklitaksel, irinotekan+cisplatin tedavileri tercih edilmiştir.

Adenokarsinom (n=161) ve bronkoalveolar karsinom (n=15) tanısı alan (n=176) hastaların %64,7'sine (n=114) kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %18,1'ine (n=32) vinerabin+cisplatin, %15,3'üne (n=27) paklitaksel+karboplatin, %10,2'sine (n=18) etopozid+cisplatin, %8,5'ine (n=15) gemsitabin+cisplatin, %3,9'una (n=7) docetaxel+cisplatin, %1,1'ine (n=2) karboplatin+docetaxel, %1,1'ine (n=2) mitomisin c+vineralbin+cisplatin, %0,5'ine (n=1) vinerabin, %0,5'ine (n=1) vinerabin+ karboplatin tedavisi verilmiş. Hastaların %1,7'sinin (n=3) ise aldığı kemoterapi rejim verisine ulaşamadı. Hastaların %8,5'i (n=15) 1 kür, %7'si (n=8) 2 kür, %20,1'i (n=23) 3 kür,

%8,5'i (n=15) 4 kür, %2,2'si (n=4) 5 kür alırken, %37,7'sinde (n=43) 6 kür tamamlanmıştır. Hastaların %5,2'sinin (n=6) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 44 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 22'sinde regresyon, 7'sinde progresyon, 15'i stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 47 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 14'ü regresyon, 14'ü progresyon göstermiş, 19'u stabil olarak değerlendirilmiştir.

Adenokarsinom (n=161) ve bronkoalveolar karsinom (n=15) tanısı ile takip edilen (n=176) hastaların %23,2'sine (n=41) ikinci basamak kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %34,1'ine (n=14) docetaxel, %21,9'una (n=9) pemetrexed, %9,7'sine (n=4) paklitaksel+karboplatin, %9,7'sine (n=4) gemitabin, %4,8'ine (n=2) gemitabin+cisplatin, %4,8'ine (n=2) erlotinib, %4,8'ine (n=2) pemetrexed+cisplatin, %2,4'üne (n=1) gemitabin+karboplatin, %2,4'üne (n=1) vinerabin, %2,4'üne (n=1) cisplatin+karboplatin, %2,4'üne (n=1) docetaxel+karboplatin tedavisi verilmiştir. Hastaların %14,6'sı (n=6) 1 kür, %7,3'ü (n=3) 2 kür, %26,8'i (n=11) 3 kür, %14,6'sı (n=6) 4 kür, %2,4'ü (n=1) 5 kür alırken, %19,5'i (n=8) 6 kür tamamlanmıştır. Hastaların %14,6'sının (n=6) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 22 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 6'sı regresyon, 8'i progresyon göstermiş, 8'i stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 14 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 4'ü regresyon, 1'i progresyon göstermiş, 9'u stabil olarak değerlendirilmiştir.

Adenokarsinom (n=161) ve bronkoalveolar karsinom (n=15) tanısı ile takip edilen (n=176) hastaların %6,8'ine (n=12) üçüncü basamak kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %25'ine (n=3) pemetrexed, %16,6'sına (n=2) gemitabin, %8,3'üne (n=1) vinerabin, %8,3'üne (n=1) topotekan, %8,3'üne (n=1) gemitabin+karboplatin, %8,3'üne (n=1) docetaxel, %8,3'üne (n=1) etopozid+cisplatin, %8,3'üne (n=1) erlotinib, %8,3'üne (n=1) paklitaksel tedavisi verilmiştir. Hastaların %25'i (n=3) 2 kür, %8,3'ü (n=1) 4 kür, %16,6'sı (n=2) 5 kür alırken, %25'i (n=3) 6 kür tamamlamıştır. Hastaların %33,3'ünün (n=4) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 5 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 1'i regresyon, 2'si progresyon göstermiş, 2'si stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 5 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 3'ü progresyon göstermiş, 2'si stabil olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %2,6'sına (n=3) dördüncü basamak tedavi başlanmıştır. Bu basamakta paklitaksel ve pemetrexed tedavileri tercih edilmiştir.

Diğer küçük hücre dışı akciğer karsini (yassı hücreli karsinom (n=387), büyük hücreli karsinom (n=7), alt tip tayini yapılamayan küçük hücre dışı karsinom (n=76), karsinoid tümör (n=5), senkron ikinci primer (n=2), klinik ve radyolojik akciğer karsini

kabul edilen (n= 68) tanısı alan (n=545) hastaların %60,5'ine (n=330) kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %34,8'ine (n=115) etopozid+cisplatin, %18,1'ine (n=58) vinerabin+cisplatin, %17,2'sine (n=57) gemitabin+cisplatin, %10'una (n=33) paklitaksel+karboplatin, %4,2'sine (n=14) docetaxel+cisplatin, %3,3'üne (n=11) gemitabin+karboplatin, %3'üne (n=10) mitomisin c+vinerabin+cisplatin, %1,2'sine (n=4) gemitabin, %0,9'una (n=3) docetaxel+karboplatin, %0,9'una (n=3) karboplatin, %0,6'sına (n=2) vinerabin+karboplatin, %0,6'sına (n=2) vinerabin, %0,6'sına (n=2) etopozid+karboplatin, %0,6'sına (n=2) docetaxel, %0,3'üne (n=1) paklitaksel+cisplatin, %0,3'üne (n=1) paklitaksel tedavisi verilmiştir. Hastaların %3,9'unun (n=13) ise tedavisi bilinmiyor. Hastaların %10,6'sı (n=35) 1 kür, %12,7'si (n=42) 2 kür, %20'si (n=66) 3 kür, %10'u (n=33) 4 kür, %5,4'ü (n=18) 5 kür alırken,%33'ünde (n=109) 6 kür tamamlanmıştır. Hastaların %8,1'inin (n=27) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 104 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 48'i regresyon, 23'ü progresyon göstermiş, 33'ü stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 124 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 53'ü regresyon, 32'si progresyon göstermiş, 39'u stabil olarak değerlendirilmiştir.

Diğer küçük hücre dışı akciğer kanseri (yassı hücreli karsinom (n=387), büyük hücreli karsinom (n=7), alt tip tayini yapılamayan küçük hücre dışı karsinom (n=76), karsinoid tümör (n=5), senkron ikinci primer (n=2), klinik ve radyolojik akciğer kanseri kabul edilen (n= 68) ) tanısı ile takip edilen (n=545) hastaların %21,6'sına (n=118) ikinci basamak kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %46,6'sına (n=55) docetaxel, %15,2'sine (n=18) gemitabin, %10,9'una (n=13) gemitabin+cisplatin, %9,3'üne (n=11) paklitaksel+karboplatin, %4,2'sine (n=5) gemitabin+karboplatin, %3,3'üne (n=4) erlotinib, %2,5'ine (n=3) docetaxel+carboplatin, %1,6'sına (n=2) docetaxel+cisplatin, %1,6'sına (n=2) vinerabin+cisplatin,%0,8'ine (n=1) karboplatin, %0,8'ine (n=1) vinerabin,%0,8'ine (n=1) etopozid+cisplatin, %0,8'ine (n=1) irinotekan+cisplatin, %0,8'ine (n=1) siklofosamid+vinkristin+adriamisin tedavisi verilmiştir. Hastaların %11,8'i (n=14) 1 kür, %10,9'u (n=14) 2 kür, %20,3'ü (n=24) 3 kür, % 9,3'ü (n=11) 4 kür, %4,2'si (n=5) 5 kür alırken, %31,3'ünde (n=37) 6 kür tamamlanmıştır. Hastaların %11,8'inin (n=14) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 49 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 10'u regresyon, 21'i progresyon göstermiş, 18'i stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 46 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 14'ü regresyon, 17'si progresyon göstermiş, 15'i stabil olarak değerlendirilmiştir.

Diğer küçük hücre dışı akciğer kanseri (yassı hücreli karsinom (n=387), büyük hücreli karsinom (n=7), alt tip tayini yapılamayan küçük hücre dışı karsinom (n=76), karsinoid tümör (n=5), senkron ikinci primer (n=2), klinik ve radyolojik akciğer kanseri kabul edilen (n= 68) tanısı ile takip edilen (n=545) hastaların %7,5'ine (n=41) üçüncü basamak kemoterapi verilmiştir. Bu hastaların %31,7'sine (n=13) gemitabin, %24,3'üne (n=10) vineralbin, %19,5'ine (n=8) docetaxel, %4,8'ine (n=2) gemitabin+karboplatin, %4,8'ine (n=2) siklofosamid+vinkristin+adriamisin, %2,4'üne (n=1) docetaxel+cisplatin, %2,4'üne (n=1) etopozid+cisplatin, %2,4'üne (n=1) gemitabin+cisplatin, %2,4'üne (n=1) paklitaksel, %2,4'üne (n=1) karboplatin, %2,4'üne (n=1) siklofosamid+adriablstin+cisplatin tedavisi verilmiştir. Hastaların %12,1'i (n=5) 1 kür, %12,1'i (n=5) 2 kür, %17'si (n=7) 3 kür, %14,6'sı (n=6) 4 kür alırken, %29,2'si (n=12) 6 kür tamamlamıştır. Hastaların %14,6'sının (n=6) ise kür sayısı bilinmiyor. Bu hastalardan 16 tanesine kür ortası evreleme yapılmış, 4'ü regresyon, 6'sı progresyon göstermiş, 6'sı stabil olarak değerlendirilmiştir. Kür sonu evreleme ise 15 hastaya yapılmıştır. Bu hastaların 3'ü regresyon, 7'si progresyon göstermiş, 5'i stabil olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %2'sine (n=11) dördüncü basamak tedavi başlanmıştır. Bu basamakta paklitaksel, docetaxel, paklitaksel+karboplatin, gemitabin, vineralbin, etopozid+cisplatin tedavileri tercih edilmiştir.

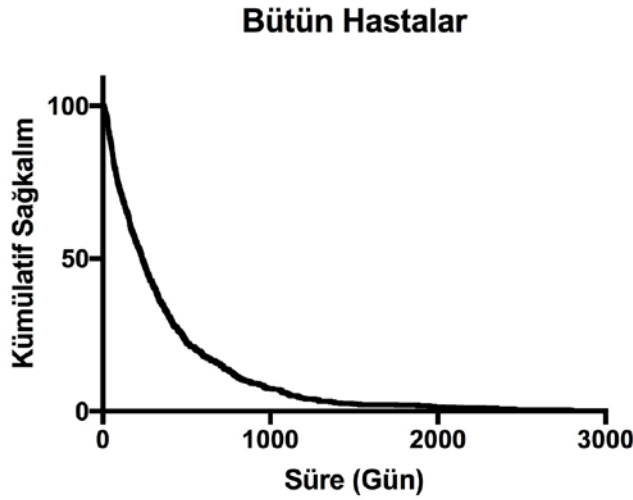
Hastaların aldığı radyoterapi kayıtları incelendiğinde %9,8'inin (n=88) palyatif RT, %13,2'sine (n=118) küratif RT, %4,8'ine (n=43) kemik metastazına yönelik palyatif RT, %7,8'ine (n=70) beyin metastazına yönelik palyatif kranial RT, %1'ine (n=9) profilaktik kranial RT, %0,4'üne VCSS'na yönelik RT uygulandığı görüldü.

Tüm hastaların başvuruları incelendiğinde; %10,5'ine (n=94) sonuçlarla başvuru önerilmiş ancak tekrar başvurmamış, %0,5'i (n=5) tanısal işlemleri kabul etmemiş ve tekrar başvurmamış, %1,3'üne (n=12) tanı konulamamış ve biyopsi tekrarı önerilmiş ancak kabul edilmemiş ve tekrar başvurmamış, %3,9'u (n=35) tanı sonrası kendi isteği ile taburcu olmuş ve tekrar başvurmamış, %0,2'si (n=2) tanı aşamasında exitus olmuş, %0,5'i (n=5) operasyon sırasında veya sonrasında exitus olmuş, %4'üne (n=36) performansı kötü olduğu için tedavi başlanamamış, %2,6'sı (n=24 ) kemoterapiyi kabul etmemiş, %3,9'u (n=35) onkolojiye yönlendirilmiş ancak tekrar başvurusu yok, %1,1'i RT için dış merkeze yönlendirilmiş ve tekrar başvurmamış, %0,9'u (n=8) RT sonrasında tekrar başvurmamış, %1,6'sına (n=15) cerrahi önerilmiş ve tekrar başvurusu yok, %1,6'sı (n=15) cerrahi sonrasında tekrar başvurmamış, %3,9'u (n=35) opere olmuş ve halen radyolojik takipte,

%0,3'ü (n=3) opere olmuş ve takiplerinde nüks saptanmış kemoterapi sonrası halen radyolojik takipte olduğu görüldü. Kemoterapi alan hastaların %23,7'sinde (n=212) 1.basamak tedavi tamamlanamamış, %7,6'sında (n=68) 2. basamak tedavi tamamlanamamış, %2,6'sında (n=24) ise 3.basamak tedavi tamamlanamamıştır. Hastaların %8,9'u (n=80) 1. basamak tedavi sonrası, %3,4'ü (n=31) 2. basamak sonrası, %1,1'i (n=10) 3. basamak sonrası tekrar başvurmamıştır. Hastaların %5,3'ünün (n=48) performansı kötü olduğu için kemoterapiye devam edilememiş, %1,1'i (n=10) ise hasta kabul etmediği için tedavi sonlandırılmıştır.

#### 4.8. Sağkalım Verileri

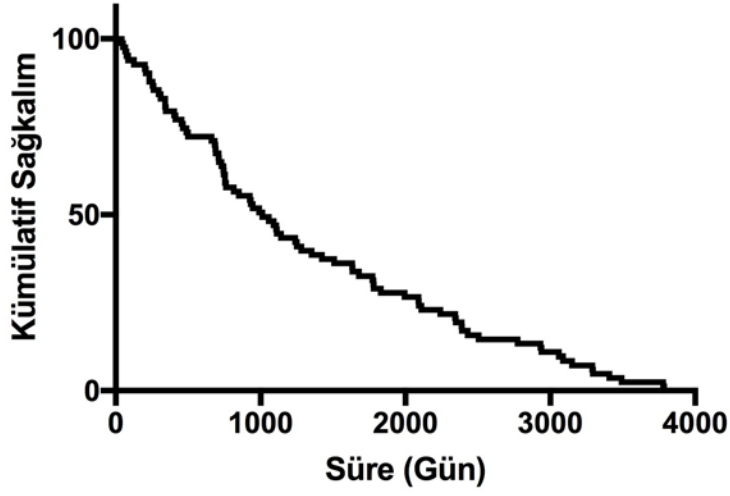
Sağkalım verisine ulaşılan toplam 872 hastadan opere olan ve karsinoid tümör tanısı alan hastalar hariç tutulduğunda (n=807) median sağkalım 235 gün olarak hesaplandı (Şekil 7). Hastalarda 1 yıllık sağkalım oranının %37,7, 5 yıllık sağkalımın ise %4,7 olduğu görüldü.



Şekil 7: Hastaların Sağ Kalım Eğrisi

Opere olan hastalarda sağkalıma bakıldığında median sağkalım 1013 gün olarak hesaplandı (Şekil 8)

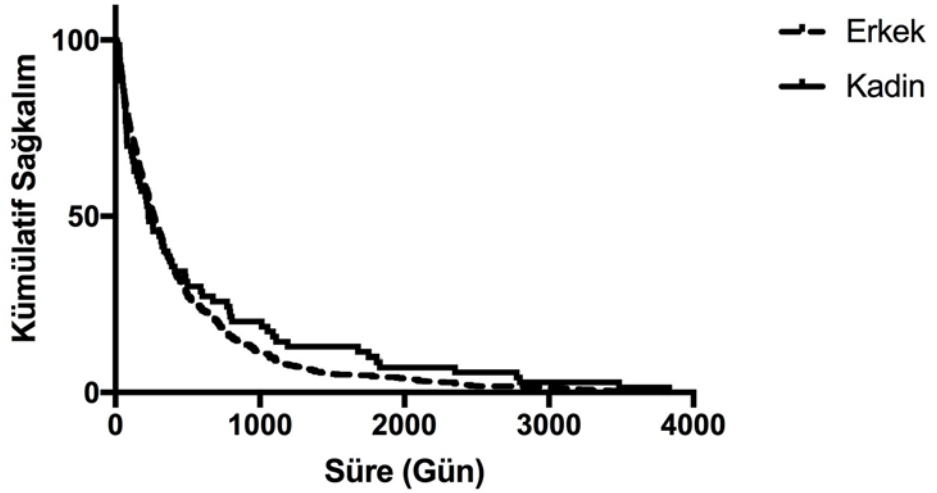
### Opere olan hastalar



Şekil 8: Opere Olan Hastaların Sağ Kalım Eğrisi

Cinsiyete göre sağkalıma bakıldığında kadınlarda median sağkalım 230 gün, erkeklerde median sağkalım 265 gün olarak hesaplandı. Cinsiyet farkının sağkalım üzerinde etkili olmadığı görüldü ( $p:0,1971$ ) (Şekil 9).

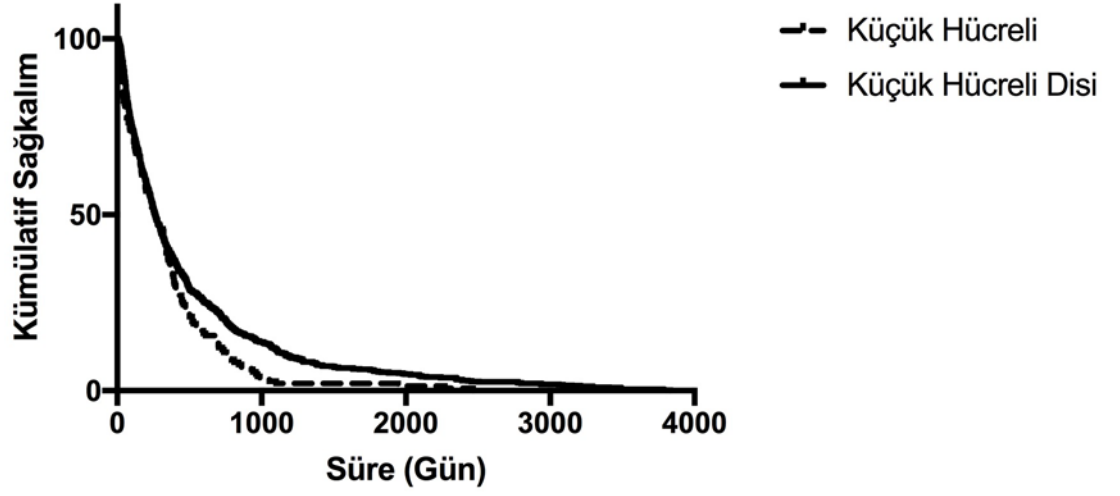
### Cinsiyet



Şekil 9: Kadın Ve Erkek Cinsiyette Sağkalım Eğrisi

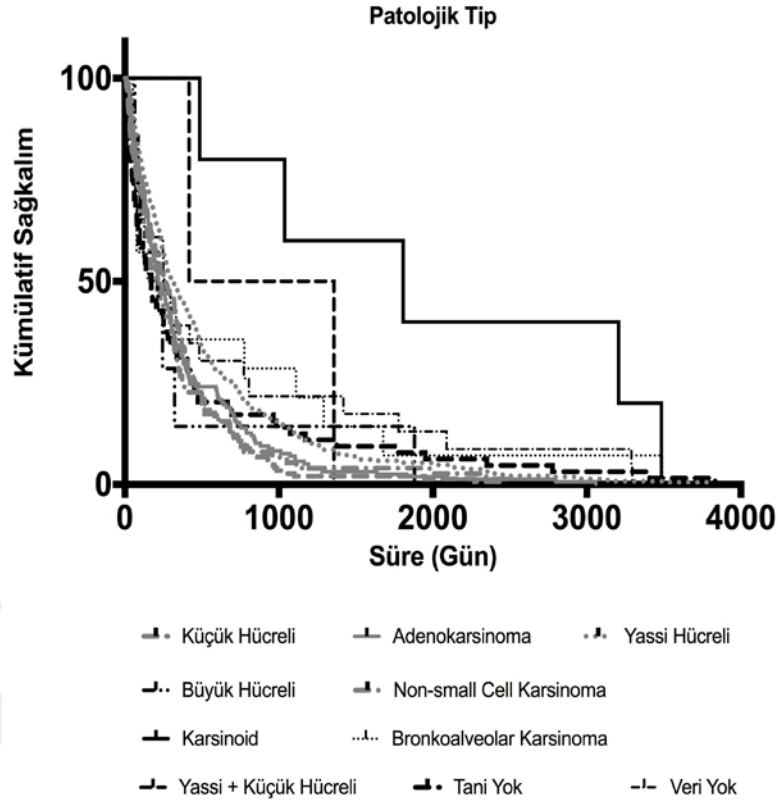
Hastaların patolojik tipine göre sağkalım incelendiğinde küçük hücreli karsinom tanısı alan hastalarda median sağkalım 266 gün, küçük hücreli dışı karsinom tanısı alan hastalarda median sağkalım 262 gün olarak hesaplandı ve patolojik tipin sağ kalım üzerinde etkili olmadığı görüldü ( $p:0,0728$ ) (Şekil 10).

## Patolojik Tip

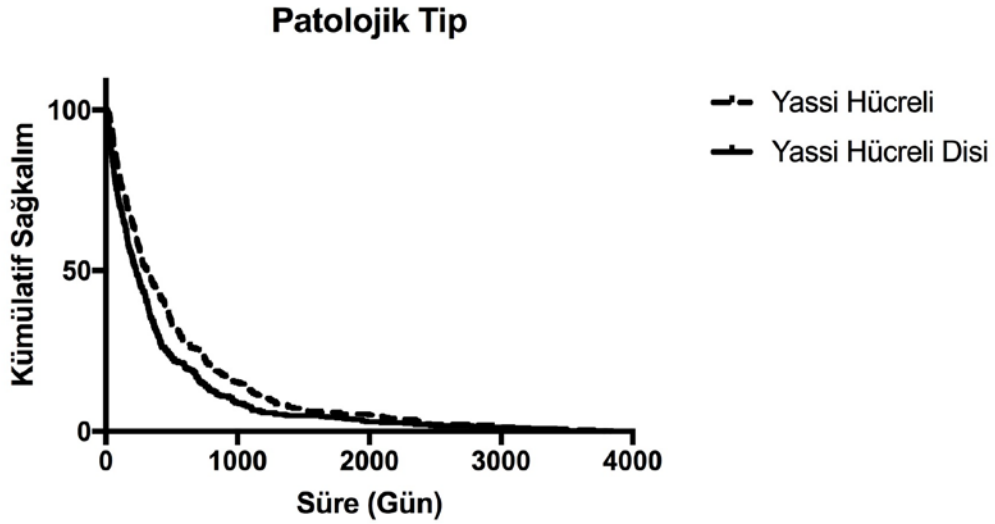


Şekil 10: KHAK ve KHDAK Tanılı Hastalarda Sağ Kalım Eğrisi

Tüm patolojik tipler incelendiğinde, median sağkalım küçük hücreli karsinomda 266 gün, adenokarsinomda 219 gün, yassı hücreli karsinomda 313 gün, büyük hücreli karsinomda 213 gün, alt tiplendirme yapılamayan küçük hücre dışı karsinomda 205 gün, bronkoalveolar karsinomda 203 gün, karsinoid tümörde ise 1807 gün olarak hesaplandı. Karsinoid tümördeki farklılığın hasta sayısındaki (n=5) azlığa bağlı olduğu düşünüldü (Şekil 11). Bu veriler arasında dikkat çekici olan yassı hücreli karsinom tanılı hastalar ile diğer patolojik tipler arasındaki farklılıktı. Yassı hücreli karsinomda median sağkalım 313 gün iken, diğer patolojik tiplerde median sağ kalımın 232 gündü ve diğer patolojik tiplerle karşılaştırıldığında bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,0001) (Şekil 12)



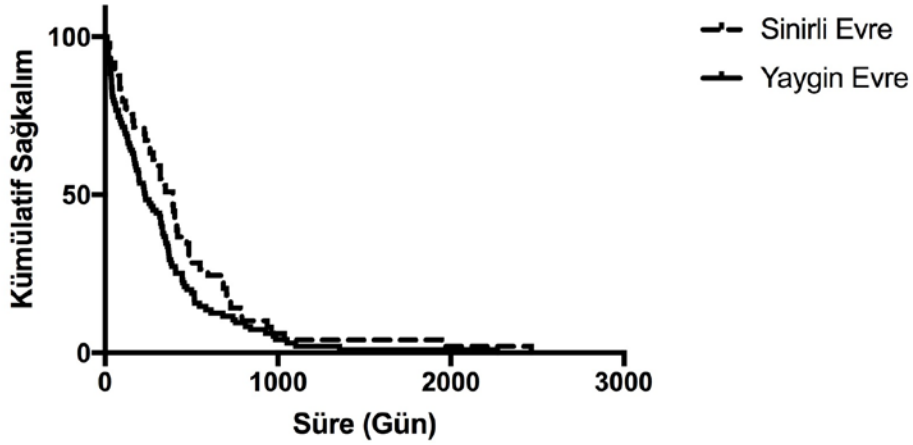
**Şekil 11: Tüm Patolojik Tiplerdeki Sağkalım Eğrisi**



**Şekil 12: Yassı Hücreli Karsinom İle Diğer Patolojik Tiplerin Sağ Kalım Eğrisi**

Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların evrelerine göre sağkalıma bakıldığında sınırlı evrede median sağkalım 392 gün iken, yaygın evrede median sağkalım 233 gündü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(p:0,038) (Şekil 13)

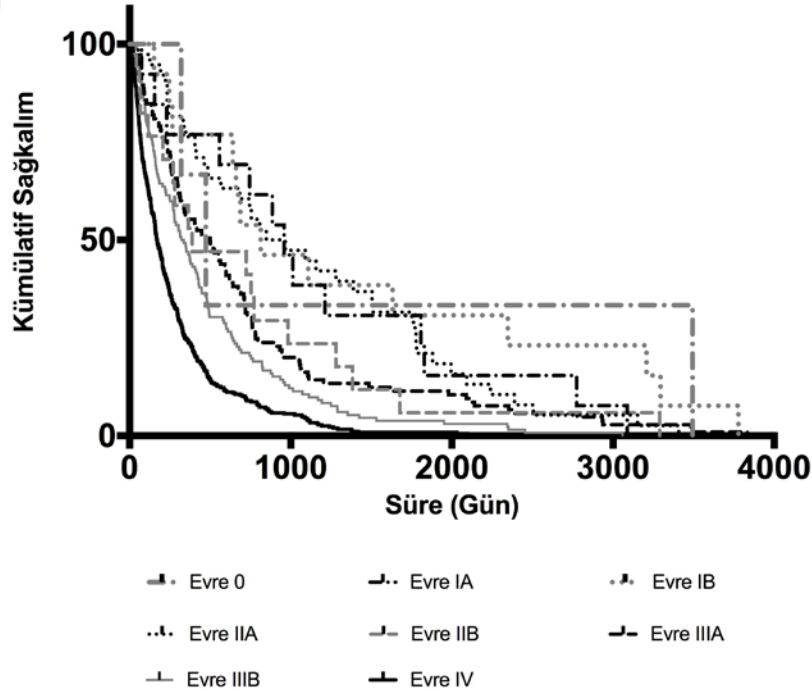
### Küçük Hücreli



Şekil 13: KHAK'da Evresine Göre Sağ Kalım

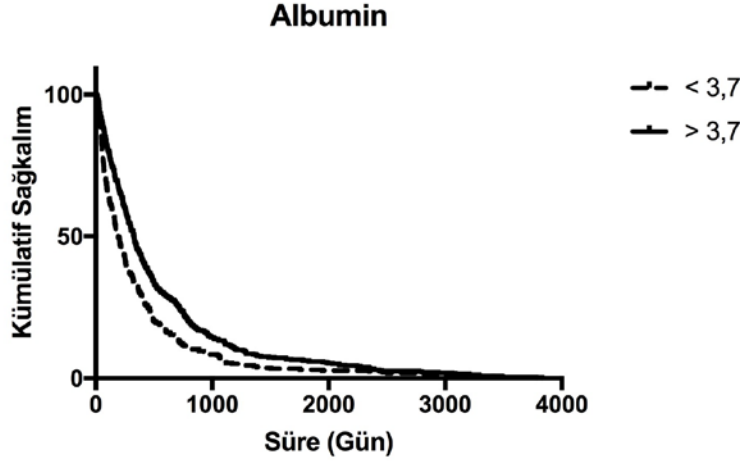
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda evrelerine göre sağkalıma bakıldığında median sağkalım evre Ia'da 959 gün, evre Ib'de 814 gün, evre IIa'da 907 gün, evre IIb'de 388 gün, evre IIIa'da 499 gün, evre IIIb'de 336 gün, evre IV'de 169 gün olduğu görüldü (Şekil 14).

### Küçük Hücreli Dışı



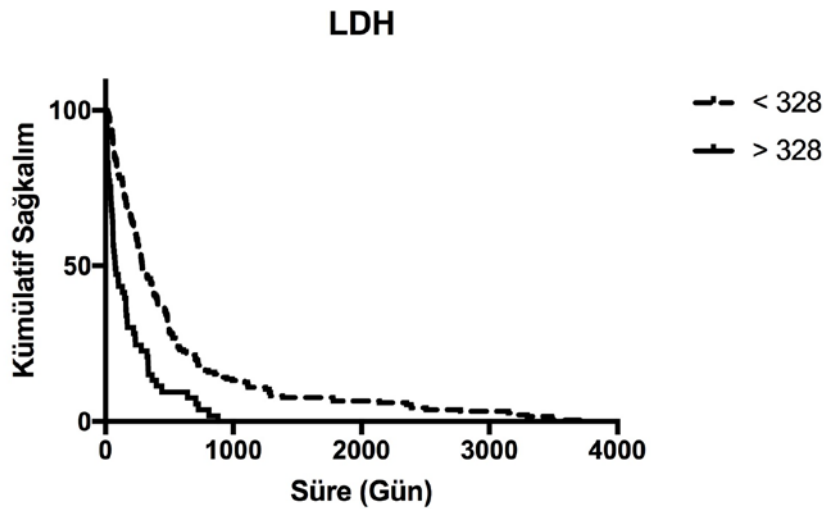
Şekil 14: KHDAK Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi

Hastaların albümin değerleri ile sağkalıma bakıldığında albumin değeri 3,7'nin üzerinde olanlarda median sağkalımın 329 gün, 3,7'nin altında olanlarda ise 192 gün olduğu görüldü ve sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ) (Şekil 15).



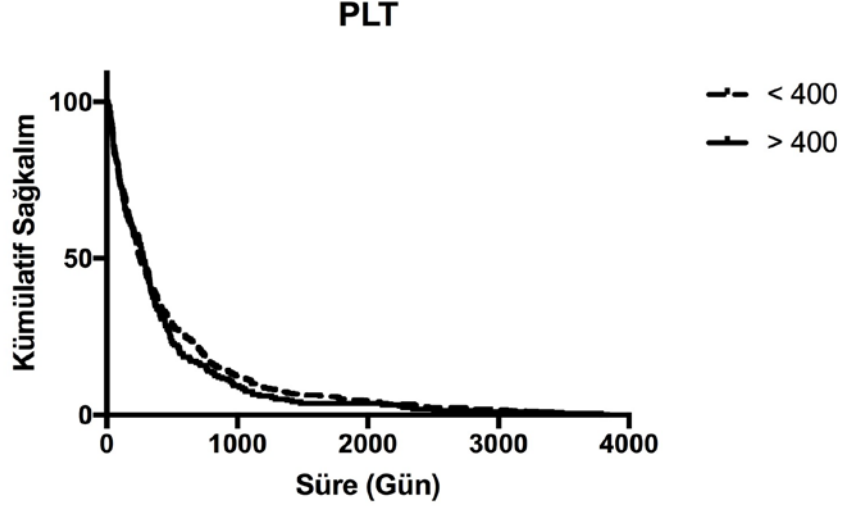
Şekil 15: Albumin değerine göre sağkalım eğrisi

Hastaların LDH değerlerine göre sağkalım incelendiğinde hastaların ortalama LDH değeri 328 idi. LDH seviyesi bunun değerinin altında olanlarda median sağkalım 286 gün iken LDH seviyesi bu değerinin üzerinde olanlarda median sağkalım 76 gün olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ) (Şekil 16).



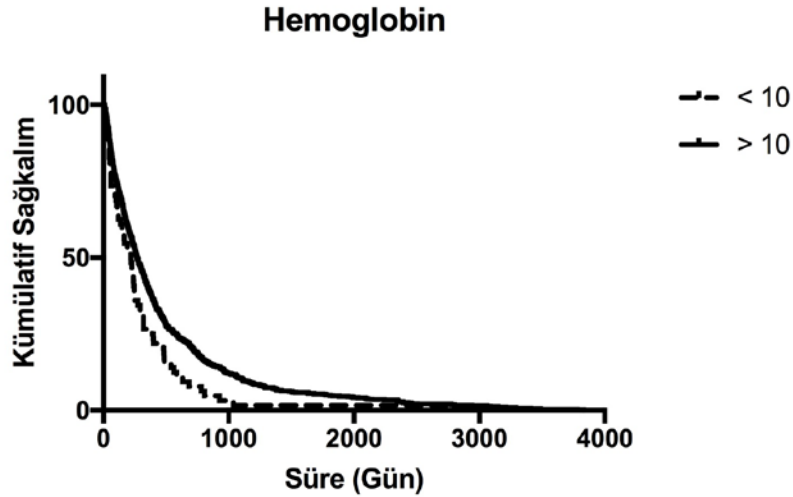
Şekil 16: LDH Değerine Göre Sağkalım Eğrisi

Hastaların pltdeğerlerine göre sağkalım incelendiğinde  $plt < 400 \cdot 10^3 / uL$  olanlarda median sağkalım 255 gün,  $plt > 400 \cdot 10^3 / uL$  olanlarda median sağkalım 280 gün olarak hesaplandı ve istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı ( $p:0,5908$ ) (Şekil 17).



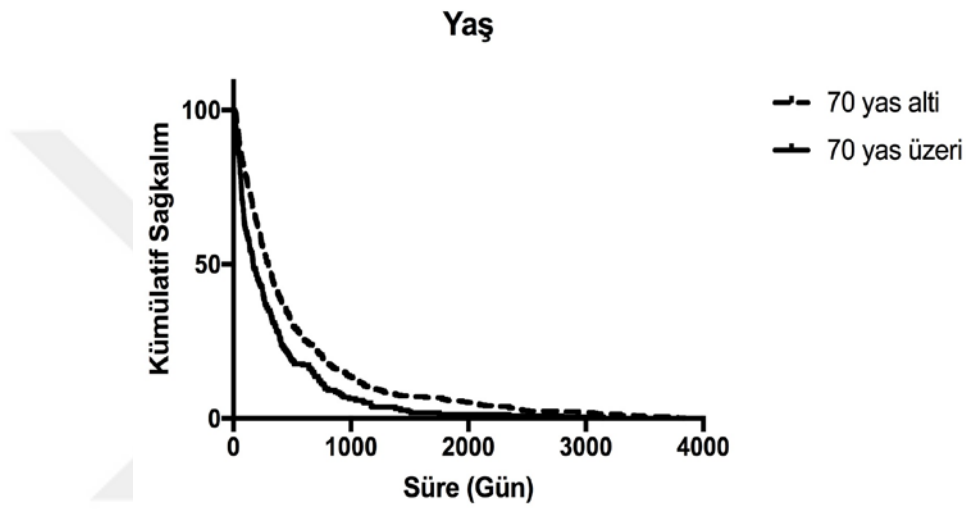
Şekil 17: PLT Değerine Göre Sağkalım Eğrisi

Hastalarda hemoglobin değerlerine göre sağkalım incelendiğinde  $hgb < 10$  g/dL altında olanlarda median sağkalım 219 gün,  $hgb > 10$  g/dL olanlarda median sağkalım 270 gün olduğu görüldü ve bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,0123$ ) (Şekil 19)

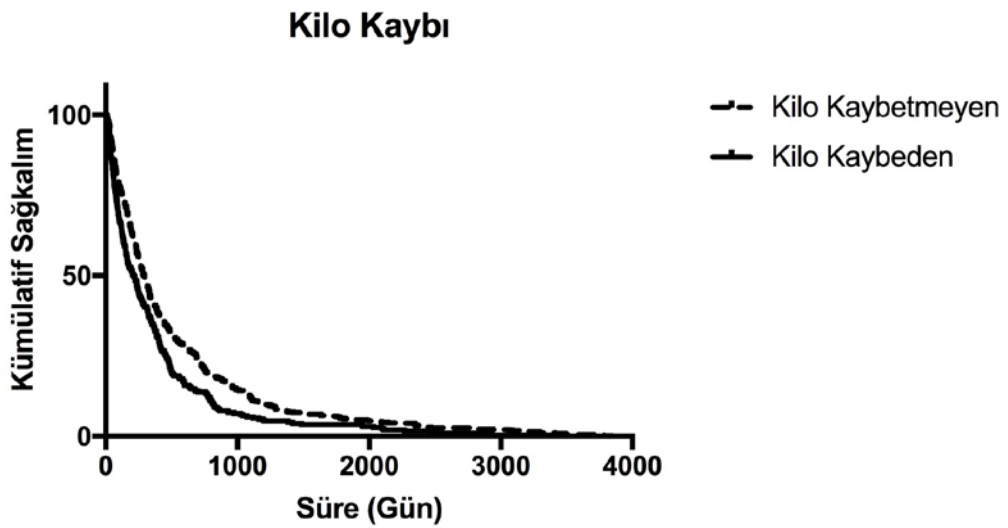


Şekil 18: Hemoglobin Değerine Göre Sağkalım Eğrisi

Yaşın ve kilo kaybı varlığının önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Hastalarda 70 yaş altındaki ve 70 yaş üzerindeki hastalarda sağkalım incelendiğinde 70 yaş altındaki hastalarda median sağkalım 296 gün, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise median sağkalımın 168 gün olduğu görüldü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ) (Şekil 19). Hastalarda kilo kaybı ve sağkalım incelendiğinde kilo kaybı olan hastalarda median sağ kalım 212 gün iken kilo kaybı olmayan hastalarda median sağkalım 295 gün olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ) (Şekil 20)



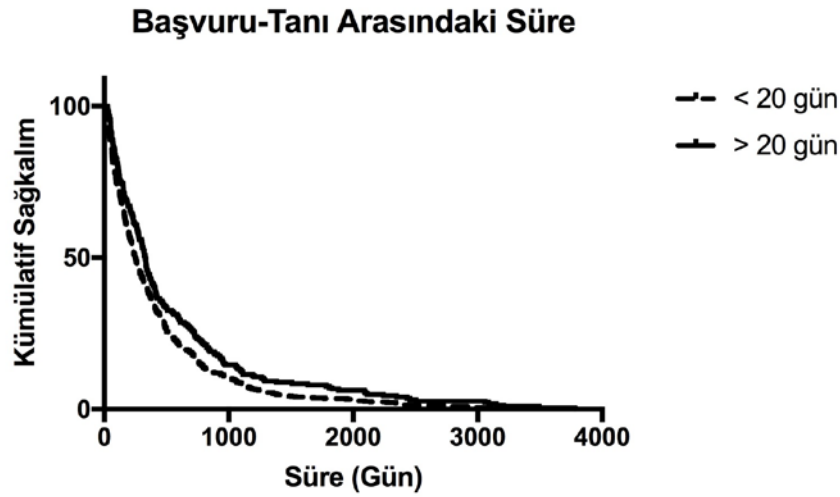
Şekil 19: 70 Yaş Üzerindeki ve Altındaki Hastalarda Sağkalım Eğrisi



Şekil 20: Kilo Kaybı Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi

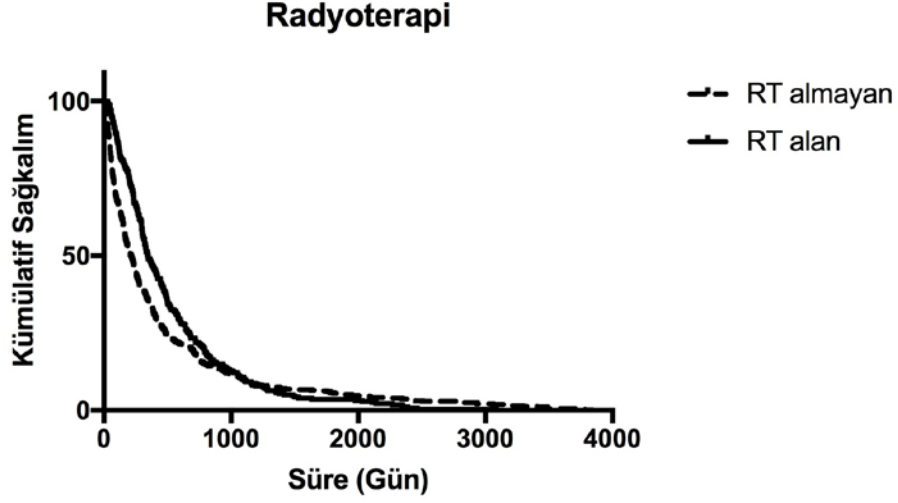
Hastaların semptomların başlama ile başvuru tarihlerine bakıldığında 1 ay içerisinde başvuranlarda median sağkalım 268 gün, 3 ay içerisinde başvuranlarda median sağkalım 255 gün, 6 ay içerisinde başvuranlarda median sağkalım 265 gün, 1 yıl içerisinde başvuranlarda ise median sağkalım 259 gün olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların başvuru tarihi ile tanı tarihi arasındaki ortalama süre yaklaşık 20 gün olarak belirlendi. 20 günün altında tanı süresi olan hastalar incelendiğinde median sağkalım 250 gün, 20 günün üzerinde tanı süresi olan hastalarda ise median sağkalım 328 gün olarak belirlendi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p:0,0045$ ) (Şekil 21).

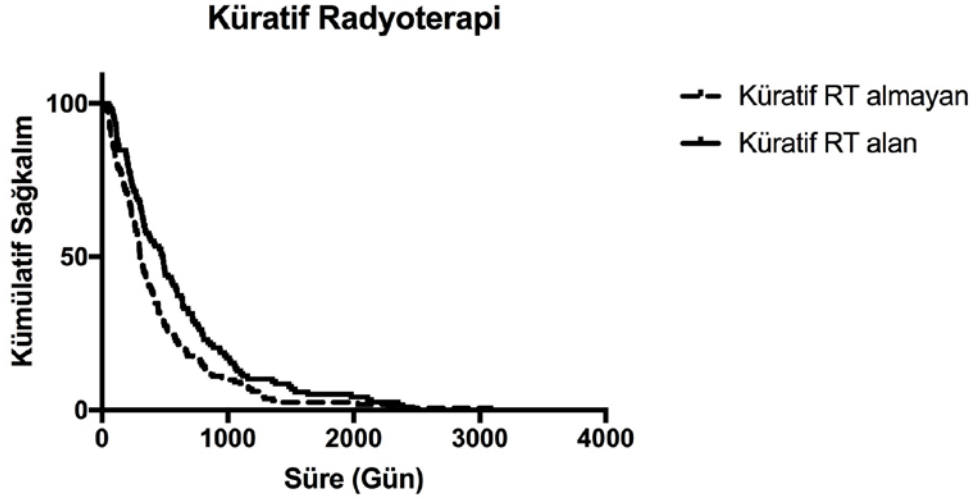


Şekil 21: Tanı Süresine Göre Sağ Kalım Eğrisi

Hastalar aldıkları tedaviler açısından incelendiğinde, RT almayan hastalarda median sağ kalım 215 gün, RT alan hastalarda median sağkalım 347 gün olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ) (Şekil 22). RT alan hastalar kendi içinde incelendiğinde ise küratif RT almayan hastalarda median sağkalım 301 gün, küratif RT alan hastalarda median sağkalım 485 gün olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,0012$ ) (Şekil 23).



Şekil 22: RT Alan ve Almayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi



Şekil 23: Küratif RT Alan ve Almayan Hastalarda Sağkalım Eğrisi

Hastaların %64,2'sine kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde %40,5'ine etopozid+cisplatin kombinasyonu verilmiştir. Bu tedaviyi alan ve almayanlar karşılaştırıldığında etopozid+cisplatin tedavisi alanlarda median sağkalım 322 gün, diğer tedavi seçenekleri uygulanan hastalarda ise median sağkalım 317 gün olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,2216).

Hastaların %22,9'una ikinci basamak kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde %35,6'sına docetaxel kürü verilmiştir. Bu tedaviyi alan ve almayan hastalarda sağkalım incelendiğinde docetaxel kürünü alan hastalarda median

sağkalım 564 gün, diğer tedavi seçeneklerini alan hastalarda median sağkalım 518 gün olarak belirlendi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görüldü (p:0,5262)

Hastaların %7,8'ine üçüncü basamak kemoterapi başlanmıştır. Bu hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde, %21,4'üne gemitabin tedavisi verilmiştir. Bu tedaviyi alan ve almayan hastalar incelendiğinde gemitabin tedavisi alanlarda median sağkalım 726 gün iken diğer tedavi seçenekleri uygulanan hastalarda median sağkalım 729 gün olduğu görüldü ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı (p:0,7729).



## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir (Spiro ve Porter 2002). Uluslararası Kanser Örgütü'nün verilerine göre her yıl akciğer kanserine 965.241'i erkek, 386.891'i kadın olmak üzere toplam 1.352.132 kişi yakalanmakta ve her yıl 1.180.000 kişi akciğer kanserinden ölmektedir.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından hazırlanan GLOBOCAN 2002 çalışmasında Türkiye verilerine göre akciğer kanseri kaba insidans hızı yüzbinde 37,3, yaşa standardize hız ise 47,7, kadınlarda ise ilgili hızlar 4,7 ve 5,3'dür. IARC tarafından yapılan bir yıllık yeni akciğer kanserli olgu tahmini (insidans) erkeklerde 12.900, kadınlarda ise 1.572, toplamda yaklaşık 15.000'dir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER verilerine göre akciğer kanseri tanı alma yaşı ileri yaşa kaymaktadır. 2004-2008'de akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 71'dir (Howlader, 2011). 5628 primer akciğer kanseri olgusu ile yapılan bir çalışmada ortalama tanı alma yaşı tüm hastalar için  $65,4 \pm 11,0$ , kadınlarda  $64,2 \pm 11,4$ , erkeklerde  $66,3 \pm 10,7$  bulunmuştur (Yang, 2005). Türk Toraks Derneği'nin akciğer ve akciğer zarı kanserleri çalışma grubunun 1999 yılında yaptığı çok merkezli çalışmada 11.849 akciğer kanserli olgu incelenmiş ve hasta ortalama yaşı 58,4, uç değerleri ise 20 ve 84 olarak bulunmuştur (Akciğer kanseri yol hatitası, 2005). Bizim çalışmamızda ise 893 hasta 21-107 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $63,8 \pm 25,9$  idi. Erkeklerde yaş ortalaması  $63,6 \pm 26,8$ , kadınlarda yaş ortalaması  $65 \pm 11$  idi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1990 ve 2005 yılları arasında takip edilen 1340 akciğer kanserli hastanın %13,4'ü 50 yaş altında bulunmuştur ve genç hastalarda daha çok adenokanser ve küçük hücreli kanserlere rastlanmıştır (Ak, 2007). Bizim çalışmamızda ise %10,3 hastanın 50 yaş altında olduğu görüldü ve bu hastaların daha çok yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom tanısı aldığı izlendi.

Türk Toraks Derneği'nin akciğer ve akciğer zarı kanserleri çalışma grubunun 1994-1998 yılları arasında yaptığı ve 11,849 akciğer kanserli olgunun incelendiği çok merkezli çalışmada olguların %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadındı (Akciğer kanseri yol hatitası, 2005). Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 1999-2007 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konulan hastaların incelendiği başka bir araştırmada ise hastaların %91,7'si erkek, %8,3'ü kadın, erkek/kadın oranı 11/1'dir (Duzce, 2007). Bizim

çalışmamızda ise hastaların %92'i erkek, %8'i kadındı. Erkek/kadın oranı 11/1 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu görüldü.

Sigara içmenin yaygın olduğu tüm ülkelerde akciğer kanserli olguların %90'ından sigara içme sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü; Dünya Kanser Raporu'nda sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında akciğer kanseri gelişme riskinin 20 kat daha fazla olduğu bu riskte ise ortalama tüketim süresi, bırakılmasından sonra geçen süre, bırakılan yaş, tüketilen ürünün türü, dumanı içe çekme şeklinin etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca sigara içenlerde yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom, içmeyenlerde ise adenokarsinomun sık görüldüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %9,7'sinin sigara hiç içmemiş, %1,4'ünün <10 paket-yıl sigara, %2,6'sının 10-20 paket-yıl sigara, %3,8'inin 20-30 paket-yıl sigara, %75'inin >30 paket-yıl sigara olduğu görüldü. Sigara içmeyen hastaların %45,9 adenokarsinom görülürken, 30 paket-yıl'dan fazla sigara içim öyküsü olan hastalarda %48 yassı hücreli karsinom ve %18 küçük hücreli karsinom görülmüştür. Her iki cinsiyette sigara içim öyküsüne bakıldığında ise erkek hastalarda %2,8'inin sigara hiç içmemiş, %81,2'sinin >30 paket-yıl sigara içim öyküsü olduğu; kadın hastalarda ise %88'inin sigara hiç içmemiş, %4'ünün >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü. Buna bağlı olarak erkeklerde en sık (%46,1) yassı hücreli karsinom, ikinci sıklıkta (%17,5) küçük hücreli karsinom, kadınlarda ise en sık (%58) adenokarsinom ikinci sıklıkta (%18) yassı hücreli karsinom olduğu görüldü. Kadın hastalarda yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom tanısı alan hastaların %69'unun hiç sigara içim öyküsü olmadığı görüldü. Bu hastalarda hava kirliliği, pasif içicilik, biomass maruziyeti gibi risk faktörlerinin rol aldığı düşünüldü.

KOAH etyolojisinde de akciğer kanserinde olduğu gibi sigara bulunmaktadır. KOAH'lı hastalarda sigara içen ancak solunum fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır. Akciğer kanseri gelişimi, KOAH'taki artmış inflamasyon ve oksidan stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akciğerde oluşan inflamasyon kanser gelişimi ve ilerleyişinde rol oynar. Janssen-Heijnen ve arkadaşlarının yaptıkları ve 3864 akciğer kanserli hastayı kapsayan serideki KOAH prevalansı (%22) ile benzer bulunmuştur. Anthonissen ve arkadaşlarının yaptığı 5887 hastanın dahil edildiği çalışmada (The Lung Health Study), KOAH'lı hastalarda en sık görülen ölüm sebebinin akciğer kanseri olduğunu (%33) bildirmişlerdir (Anthonisen, 2005). KOAH'da mortalite nedenlerini araştıran ilk geniş ve uluslararası klinik çalışma TORCH çalışmasıdır (Group, 2004). Bu çalışmada ise üç yıllık takip süresi içerisinde ölen 911 KOAH hastasında ölüm

nedenleri bildirilmiştir. Buna göre KOAH hastalarında kanser (%21) olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %23'ünde KOAH görülmüştür.

Hastalarımızın %2,8'inde (n= 25; 10'u larenks kanseri, 7'si mesane kanseri, 1'i meme kanseri, 2'si kolon kanseri, 2'si cilt kanseri, 1'i prostat kanseri, 1'i parotis, 1'i tiroid kanseri) ek malignite saptanmıştır. Larenks ve mesane tümörlerinin sık olduğu (%68), bunda da sigaranın ortak risk faktör olmasının etkili olduğu düşünüldü. Bu sebeple sigara ilişkili akciğer dışı kanser saptanan olguların akciğer kanseri yönünden de taranması gerekliliği vurgulanabilir.

Akciğer kanserli hastalarda başvuru sırasında ¼'ünde bir veya daha fazla semptom vardır. Semptomlar, klinik ve laboratuvar bulguları primer tümöre, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara ilişkili olarak değişiklik gösterir. Asemptomatik olanlar genellikle başka bir nedene bağlı çekilen akciğer grafisinde görülen lezyonların ileri incelemesi ile ortaya çıkmaktadır. Erbaycu ve arkadaşlarının 3547 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalarda en sık saptanan semptomlar öksürük (%51,6), göğüs ağrısı (%44,2), nefes darlığı (%34,8), balgam çıkarma (%21), kilo kaybı (%19), hemoptizi (%14,19), halsizlik (%12,7) ve istahsızlık (%10,7) olarak bulunmuş, hastaların %0,65'inin ise asemptomatik olduğu görülmüştür (Erbaycu ve ark 2009).

Bizim çalışmamızda hastaların %1,6'sı başvuruda asemptomatiktir. Bu hastaların %33,3'ünün adenokarsinom, %40'ının yassı hücreli karsinom olduğu görüldü. Öksürüğün akciğer parankimini tutan tümörlerden ziyade havayollarında yerleşenlerde daha çok görüldüğü bilinmektedir (Kvale, 2006). Bizim çalışmamızda ise hastaların %69,7'sinde başvuruda öksürük şikayeti vardı ve en sık görülen semptomdu. Ayrıca %52,6'sının toraks BT'de santral yerleşimli lezyon olduğu görüldü. Nefes darlığı (%56,1) ve göğüs ağrısı (%37,2) ikinci ve üçüncü sıklıkta görülen semptomdu, hemoptizi ise hastaların %32,3'ünde vardı. Hemoptizi şikayeti olan hastaların ise %56,5'inin toraks BT'de santral yerleşimli lezyon olduğu görüldü. Hastaların %34,1'inde kilo kaybı, %12,4'ünde nonspesifik semptomlar, %5,4'ünde nörolojik semptomlar, %4,4'ünde ses kısıklığı vardı.

Akciğer kanserinin sağ akciğerde sola göre daha fazla yerleşim gösterdiği ve üst lobları daha sık tutulduğu bilinmektedir (Spiro SG, 1990). Pavlovskaya ve arkadaşlarının yaptığı 1731 olgunun incelendiği çalışmada, tümör yerleşiminin en çok sağ ve sol üst loblarda olduğu gösterilmiştir (Pavlovskaya, 2003). Atıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise lezyonların %52'sinin sağda, %48'inin solda lokalize olduğu belirtilmiştir (Atıcı,

1999). Bizim çalışmamızda ise %47,3'sinin sağ akciğer, %38,4'ünün sol akciğer yerleşimli olduğu ve %3'ünün ise her iki akciğerde ve mediasten yerleşimli olduğu görüldü. %11,6'sının ise toraks BT verisine ulaşılamadığı için değerlendirilemedi. Hastalarımızın %12,8'inde lezyonların <3 cm, %75,3'ünün ise ≥3 cm olduğu görüldü ve bu hastaların %79,4'u solid %7 si kaviter karakterdeydi. Kaviter lezyonlara bakıldığında bunların %63,4'ünün yassı hücreli karsinom tanısı aldığı görüldü. Hastaların %19,3'ünde plevral efüzyon, %22,4'ünde atelektazi, %8,6'sında obstruktif pnömoni, %4,1'inde vena kava superior invazyonu, %21,7'sinde pulmoner arter invazyonu, %16,8'inde mediasten invazyonu, %5,7'sinde ise göğüs duvarı invazyonu mevcuttu.

Akciğer kanserinin tanısında en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Balgam sitolojisinin duyarlılığı hastaya, kullanılan teknik yöntemlere ve değerlendiren sitopatoloğa göre değişkenlik gösterir. Hastaya ait önemli faktör lezyonun yeridir. Tümörün santral ve mukozal yerleşimi tanı oranını artırmaktadır. Tanı santral yerleşimli tümörlerde %82 civarındadır. Risse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 mm'den büyük tümörler, kanlı balgam, düşük FEV1, yassı hücreli karsinom balgam sitolojisinde pozitiflik ile ilişkili olarak bulunmuştur (Risse, 1986). Bizim çalışmamızda ise incelenen balgam sitoloji sonuçları hastaların %96'sında benign sitolojik bulgular, %2,7'sinde malign sitolojik bulgular, %1,3'ünde ise malignite açısından şüpheli hücreler olarak izlendi. Malign sitolojik bulgular saptanan hastaların %57,1'inin santral yerleşimli olduğu, %85,7'sinde lezyonun ≥3 cm olduğu, %71,4'ünün yassı hücreli karsinom tanısı aldığı görüldü.

Fiberoptik bronkoskopi akciğer kanserinin tanısında en önemli tanı yöntemi olmakla birlikte daha az invaziv olması ve hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması ile güvenli bir yöntemdir. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental brons seviyelerine kadar bronşiyal alandan kaynaklanan tümörler direkt olarak izlenebilir ve uygun alanlardan gereken örnekler alınabilir. Endobronşial alan tamamen normal olabileceği gibi tümörün direkt ve indirekt etkileride olabilir. Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2004-2005 tarihleri arasında yatarak tedavi altına alınan 41 hasta incelemeye alınmış ve bu hastalarda bronkoskopide %53,7'sinin sağ akciğer yerleşimli burda da %63,6'sının üst lob yerleşimli, %43,9'unun ise sol akciğer yerleşimli burada da %61,1'inin üst lob yerleşimli olduğu görülmüş (Ceylan, 2006). Alpar ve arkadaşlarının yaptığı 493 hastanın değerlendirildiği çalışmada %10'unda normal bronkoskopi bulgular bulunmuş ve %56,3'ü sağ, %43,7'si sol bronşiyal sistemde olduğu görülmüş (Alpar, 2004). Bizim çalışmamızda

hastaların %92,9'una bronkoskopi yapılmış ve bunların %8,4'üne 2 kez, %0,9'una 3 kez, %0,1'ine 4 kez tekrarlanmıştır. Hastaların %11,6'sında normal bronkoskopik bulgular saptanmış ve bu hastalarda tümörün %75'inin toraks BT'de periferik yerleşimli olduğu görüldü. Tümör yerleşim yeri açısından bakıldığında %31,2'sinin sağ akciğer, en sık da %13,2 üst lob yerleşimli olduğu, %25'inin ise sol akciğer yerleşimli olduğu en sık da %9,9 sol üst lob yerleşimli olduğu görüldü. Bizim sonuçlarımızın yapılan çalışmalarla benzerlik gösterdiği görüldü. Hastaların %6,3'üne transbronşial aspirasyon biyopsisi, %12,5'ine fırçalama, %61,7'sine bronş mukoza biyopsisi, %78,5'ine bronş lavajı yapılmıştır. Bronş lavaj sitoloji sonuçlarına bakıldığında ise %86,6'sında benign sitolojik bulgular, %10,7'sinde malign sitolojik bulgular, %2,7'sinde ise malignite açısından şüpheli hücreler olarak izlendi ve malign sitolojide olanların %67'sinin yassı hücreli karsinom %17'sinin ikinci sıklıkta adenokarsinom tanısı aldığı görüldü.

Tanı için hastaların %21,5'ine transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi, %3,9'una mediastinoskopi, %0,2'sine VATS, %2,4'üne metastatik organ biyopsisi, %4,5'ine torakotomi, %5,6'sına plevra biyopsisi, %4,5'ine lenf nodu biyopsisi yapılmıştır.

Yang P ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı ve 5628 akciğer kanseri hastasının incelendiği çalışmada, hastaların %45,3'ünde adenokarsinom, %23,7'sinde skuamöz hücreli karsinom, %12,1'inde alt tip belirlenememiş KHDAK, %11,3 ünde küçük hücreli karsinom, %2,8'inde büyük hücreli karsinom, %1,1 inde mikst histoloji saptanmıştır (Yang, 2005). "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi"den alınan verilere göre tümörlerin iki ana gruba göre dağılımına bakıldığında küçük hücreli dışı akciğer kanserinin %82,2, küçük hücreli akciğer kanseri %17,8 sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Tüm histolojik gruplar incelendiğinde ise en sık gözlenen histolojik tip %29,2 oranı ile skuamöz hücreli kanser olup, bunu %23,3 oranı ile alt tipi belirlenememiş KHDAK, %16,9 oranı ile adenokarsinom, %15,4 oranı ile küçük hücreli karsinom izlemiştir. Radyolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan hasta oranı %10,3'tür. Kadın hastaların %55,9'unda adenokarsinom, erkek hastaların %49,3'ünde ise skuamöz hücreli karsinom gözlenmiştir (Derneği, 2005). Bizim çalışmamızda hastaların patoloji sonuçları ise, %43,3'ünün yassı hücreli karsinom, %18'inin adenokarsinom, %16,6'sının küçük hücreli karsinom, %8,1'inin küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, %1,6'sının bronkoalveolar karsinom %0,7'sinin büyük hücreli karsinom, %0,5'inin karsinoid tümör, %0,2'sinin küçük hücreli karsinom+yassı hücreli karsinom tanısı aldığını göstermiştir. Hastaların %7,6'sının patolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik akciğer kanseri kabul edilmiştir.

Erkek hastalarda en sık yassı hücreli karsinom görülürken kadın hastalarda ise adenokarsinom en sık görülmüştür. Bu farklılığın sigara içim öyküsü ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Hastaların başvuru tarihi ile tanı tarihi arasındaki ortalama süre yaklaşık 20 gün olarak belirlendi. 20 günün üzerinde tanı süresi olan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,0045). Tanı alma süresi 20 gün altında olan hastaların %54,3'ünde lezyonların santral yerleşimli olduğu ve hastalarda %45,6'sına sadece bronkoskopi yapılmış ve ek tanısal tetkik yapılmadığı ve biyopsi tekrarı yapılmadığı için erken tanı konduğu ve %53,3'ünün evre IV ve yaygın evrede tanı almış olması ile ilgili olduğu düşünüldü.

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktörün evre olduğu bilinmektedir. Evreleme hastalığın yaygınlığını belirleyerek tedavi planının yapılmasına ve prognoza ilişkin bilgi edinilmesine olanak sağlar. Yang P ve arkadaşlarının Mayo Clinic'te yaptığı 5628 akciğer kanseri hastasının incelendiği çalışmada KHDAK hastalarının %34,9'unun evre IV, %30,3'ünün evre III, %8,4'ünün evre II, %26,4'ünün evre I'de tanı aldığı, KHAK hastalarının ise %53'ünün yaygın hastalık evresinde tanı aldığı saptanmıştır (Yang, 2005). Türkiye'deki 11849 hastayı içeren çalışmada KHDAK hastalarının %40,4'ünün evre IV'te olduğu, KHAK hastalarının ise %62,1'inin yaygın hastalık evresinde tanı aldığı görülmüştür (Akciğer kanseri yol hatırası, 2005). "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi"den alınan verilere göre KHDAK hastalarının tanı anındaki evrelerine bakıldığında evre I %10,1, evre II %6,3, evre III %41,8, evre IV %41,8 olarak bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinin tanı anında evrelere göre dağılımı ise sınırlı hastalık %40, yaygın hastalık ise %60 olguda saptanmıştır (Akciğer kanseri yol hatırası, 2005). Öztuna ve arkadaşlarının yaptığı 226 olgunun incelendiği retrospektif bir çalışmada 192 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusunun %22,9'u evre 4; %40,6'sı evre 3b; %22,4'ü evre 3a; %4,2'si evre 2 ve %9,9'u evre 1 olarak, küçük hücreli akciğer kanserli 34 (%15,1) olgunun %26,5'i yaygın hastalık evresinde, kalan %73,5'i ise sınırlı evrede bulunmuştur (Öztuna ve ark 2003). Bizim çalışmamızda ise KHDAK tanısı alan hastaların %52,5'i evre IV, %19,8'i evre IIIb, %15,5'i evre IIIa, %2,9'u evre IIb, %5,5'i evre IIa, %1,9'u evre Ib, %1,9'u evre Ia, KHAK tanılı hastalar ise %33,7'si sınırlı evre, %66,3'ü ise yaygın evrede tanı almıştır.

Çalışmamızda evreleme için 2006-2008 yılları arasında hastalara çoğunlukla toraks BT, batın USG, batın BT, kemik sintigrafisi, beyin BT, beyin MR ve ilgili diğer organların

görüntüleme yöntemleri uygulanarak konvazyonel klinik evreleme yapılmışken bu yıllar arasında %10,1'ine PET-BT yapılmıştır. 2009'dan itibaren PET-BT daha sık kullanılmaya başlanmış ve %74,4'üne yapılmıştır.

Hastaların %15,4'ü operabl kabul edilmiştir ve %8,4'ü opere edilmiştir. Hastaların %64,2'sine kemoterapi başlanmış ve bu basamakta en sık etopozid+cisplatin kombinasyonu verilmiştir. Hastaların %22,9'una ikinci basamak kemoterapi başlanmış ve en sık docetaxel kürü verilmiştir. Hastaların %7,8'ine ise üçüncü basamak kemoterapi başlanmış ve en sık gemesitabin tedavisi verilmiştir. Her üç basamakta en sık kullanılan tedavi seçenekleri ile diğer kullanılan tedaviler ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Kemoterapi alan hastaların %23,7'sinde 1. basamak tedavi tamamlanamamış, %7,6'sında 2. basamak tedavi tamamlanamamış, %2,6'sında ise 3. basamak tedavi tamamlanamamıştır. Hastaların %8,9'u 1. basamak tedavi sonrası, %3,4'ü 2. basamak sonrası, %1,1'i 3. basamak sonrası tekrar başvurmamıştır.

RT almayan, alan, küratif RT alan hastalar incelendiğinde RT alanlarda ve küratif RT alanlarda sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. İleri evre KHDAK olgularında kilo kaybı, hiperkalsemi, performans durumu, cinsiyet, semptomlar, yaş, klinik evre, hemoglobün, LDH, albumin'in prognoz ile ilişkili olduğu savunulmuştur. Yassı hücreli tipte daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. KHAK olgularında da benzer olarak cinsiyet, performans durumu, yaş, klinik evre, hemoglobün, albümin, LDH, sodyum, ALP, kilo kaybının bağımsız prognostik belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (Finkelstein, 1986; Sculier, 2008; Berghmans, 2008). Bizim çalışmamızda ise kadın ve erkek hastalarda sağkalım açısından farklılık izlenmedi. Yassı hücreli karsinom tanısı alan hastalarda median sağkalım 313 gün iken, diğer patolojik tiplerde median sağ kalımın 232 gündü ve diğer patolojik tiplerle karşılaştırıldığında bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,0001). Bunda da daha çok santral yerleşimli olduğu için erken semptomla sebep olması daha erken başvuruya yol açması ve yine daha çok santral yerleşimli olduğu için bronkokopsi ile tanı konmasına elverişli olmasına bağlı olabileceği ve böylece daha erken evrede tanı almasına olanak sağlamasına bağlı olduğu düşünüldü. Yassı hücreli karsinom tanısı alan hastaların %40,1'inin evre IV'de tanı aldığı görüldü. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda evrelerine göre sağkalıma bakıldığında median sağkalım evre Ia'da 959 gün

iken evre IV'de 169 gün olduğu görüldü. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların evrelerine göre sağkalıma bakıldığında sınırlı evrede median sağkalım 392 gün iken, yaygın evrede median sağkalım 233 gündü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,038). Erken evrede olmanın iyi prognostik faktör olduğu bir kez daha görülmüş oldu. Kilo kaybı olmayan hastalarda ve 70 yaş altında olan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü. Albümin değeri 3,7'nin üzerinde olanlarda, hemoglobin değeri 10 g/dL'den büyük olanlarda, LDH değeri 328'den küçük olanlarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.

Çalışmamızın retrospektif olması ve elektronik sistemden dosya tarama yapılmış olması nedeni ile tetkiklerin bir kısmına ulaşamamıştır. Özellikle 2006-2009 yılları arasında patoloji sonuçları radyolojik tetkiklere ve nükleer tıp tetkiklerinin bir kısmına ulaşamamıştır. Eksik tetkikler nedeni ile bazı hastalarda evreleme yapılamamıştır. Hastaların klinik performans durumları epikrizlerde ve hasta dosyalarında ayrıntılı kayıt altına alınmadığı için ayrıntılı bilgi verilemedi.



## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 893 akciğer kanseri hastası alındı.
2. Hastalar 21-107 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $63,8 \pm 25,9$ 'dir.
3. Hastaların %92'si erkek, %8'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 11/1 iken, erkeklerde yaş ortalaması  $63,6 \pm 26,8$ , kadınlarda ise  $65 \pm 11$ 'dir.
4. Hastalarımızın %23'ünde KOAH görülmüştür.
5. Hastalarımızın %2,8'inde ek malignite saptanmıştır. Larenks ve mesane tümörlerinin sık olduğu (%68), bunda da sigaranın ortak risk faktör olmasının etkili olduğu düşünüldü. Bu sebeple sigara ilişkili akciğer dışı kanser saptanan olguların akciğer kanseri yönünden de taranması gerekliliği vurgulanabilir.
6. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı olduğu izlendi.
7. Hastaların %9,7'sinin hiç sigara içmemiş, %1,4'ünün <10 paket-yıl sigara,%2,6'sının 10-20 paket-yıl sigara, %3,8'inin 20-30 paket-yıl sigara, %75'inin >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü.
8. Erkek hastaların %2,8'inin hiç sigara içmemiş, %81,2'sinin ise >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü.
9. Kadın hastaların %88'inin hiç sigara içmemiş, %4'ünün ise >30 paket-yıl sigara içmiş olduğu görüldü.
10. Hastaların %31,9'unda hgb 12 g/dl'nin altında, %45,2'sinde lökositoz ( $>10 \cdot 10^3/uL$ ), %24,4'ünde trombositoz( $plt>400 \cdot 10^3/uL$ , % 2,2'sinde hiperkalsemi (düzeltilmiş kalsiyum  $>12$  mg/dl) saptandı.
11. Hastalarda lezyonun %47,3'sinin sağ akciğer, %38,4'ünün sol akciğer yerleşimli olduğu görüldü.
12. Hastalarımızın %12,8'inde lezyonların <3 cm, %75,3'ünün ise  $\geq 3$  cm olduğu görüldü ve bu hastaların %79,4'u solid %7 si kaviter karakterdeydi.
13. Kaviter lezyonlara bakıldığında bunların %63,4'ünün yassı hücreli karsinom tanısı aldığı görüldü.
14. Balgam sitoloji sonuçlarına göre hastaların %96'sında benign sitolojik bulgular, %2,7'sinde malign sitolojik bulgular, %1,3'ünde ise malignite açısından şüpheli hücreler olarak izlendi.

15. Balgamda malign sitolojik bulgular saptanan hastaların %57,1'inin santral yerleşimli olduğu, %85,7'sinde lezyonun  $\geq 3$  cm olduğu, %71,4'ünün yassı hücreli karsinom tanısı aldığı görüldü.
16. Hastalarımızın %92,9'una bronkoskopi yapıldı ve bunların %8,4 'üne 2 kez, %0,9'una 3 kez, %0,1'ine 4 kez tekrarlandı.
17. Hastaların %11,6'sında normal bronkoskopik bulgular saptanmış ve bu hastalarda tümörün %75'inin toraks BT'de periferal yerleşimli olduğu görüldü.
18. Hastalara yapılan bronkoskopide tümör yerleşim yerinin %31,2'sinde sağ akciğer, en sık da %13,2 üst lob, %25'inde ise sol akciğer, en sık da % 9,9 sol üst lob olduğu görüldü.
19. Hastaların %6,3'üne transbronşial aspirasyon biyopsisi, %12,5'ine fırçalama, %61,7'sine bronş mukoza biyopsisi, %78,5'ine bronş lavajı yapıldı.
20. Bronş lavaj sitoloji sonuçlarına bakıldığında ise %86,6'sında benign sitolojik bulgular, %10,7'sinde malign sitolojik bulgular, %2,7'sinde ise malignite açısından şüpheli hücreler olarak izlendi.
21. Bronş lavajı malign sitolojide olanların %67'sinin yassı hücreli karsinom %17'sinin ikinci sıklıkta adenokarsinom tanısı aldığı görüldü.
22. Hastaların %21,5'ine transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi, %3,9'una mediastinoskopi, %0,2'sine VATS, %2,4'üne metastatik organ biyopsisi, %4,5'ine torakotomi, %5,6'sına plevra biyopsisi, %4,5'ine lenf nodu biyopsisi yapılmıştır.
23. Hastaların % 43,3'ünün yassı hücreli karsinom, % 18'inin adenokarsinom, % 16,6'sının küçük hücreli karsinom, % 8,1'inin küçük hücre dışı karsinom alt tip belirlenememiş, % 1,6'sının bronkoalveolar karsinom % 0,7'sinin büyük hücreli karsinom, % 0,5'inin karsinoid tümör, % 0,2'sinin küçük hücreli karsinom+yassı hücreli karsinom tanısı aldığını göstermiştir.
24. Erkek hastalarda en sık yassı hücreli karsinom görülürken kadın hastalarda ise adenokarsinom en sık görülmüştür.
25. KHDAAK tanısı alan hastaların %52,5'i evre IV, %19,8'i evre IIIb, %15,5'i evre IIIa, %2,9'u evre IIb, %5,5'i evre IIa, %1,9'u evre Ib, %1,9'u evre Ia, KHAK tanılı hastalar ise %33,7'si sınırlı evre, %66,3'ü ise yaygın evrede tanı almıştır.
26. Evreleme için 2006-2008 yılları arasında hastalara çoğunlukla toraks BT, batın USG, batın BT, kemik sintigrafisi, beyin BT, beyin MR ve ilgili diğer organların

- görüntüleme yöntemleri uygulanarak konvasiyonel klinik evreleme yapılmışken bu yıllar arasında %10,1'ine PET-BT yapılmıştır.
27. 2009'dan itibaren PET-BT daha sık kullanılmaya başlamış ve %74,4'üne yapılmıştır.
  28. Hastaların %15,4'ü operabl kabul edilmiştir ve %8,4'ü opere edilmiş.
  29. Hastaların %64,2'sine kemoterapi başlanmış.
  30. Birinci basamakta en sık etopozid+cisplatin kombinasyonu verilmiştir.
  31. Hastaların %22,9'una ikinci basamak kemoterapi başlanmış.
  32. İkinci basamakta ensik docetaxel kürü verilmiş.
  33. Hastaların %7,8'ine ise üçüncü basamak kemoterapi başlanmış.
  34. Üçüncü basamakta en sık gemitabin tedavisi verilmiş.
  35. Her üç basamakta ensik kullanılan tedavi seçenekleri ile diğer kullanılan tedaviler ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
  36. Kemoterapi alan hastaların %23,7'sinde 1. basamak tedavi tamamlanamamış, %7,6'sında 2. basamak tedavi tamamlanamamış, %2,6'sında ise 3. basamak tedavi tamamlanamamıştır.
  37. Hastaların %8,9'u 1. basamak tedavi sonrası, %3,4'ü 2. basamak sonrası, %1,1'i 3. basamak sonrası tekrar başvurmamıştır.
  38. Hastaların %9,8'ine palyatif RT, %13,2'sine küratif RT, %4,8'ine kemik metastazına yönelik palyatif RT, %7,8'ine (beyin metastazına yönelik palyatif kranial RT, %1'ine profilaktik kranial RT, %0,4'üne VCSS'ye yönelik RT uygulandığı görüldü.
  39. RT almayan, alan, küratif RT alan hastalar incelendiğinde RT alanlarda ve küratif RT alanlarda sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.
  40. Sağkalım verisine ulaşılan toplam 872 hastanın verilerine göre median sağkalım 265 gün olarak hesaplandı.
  41. Hastalarda 1 yıllık sağkalım oranının %37,7, 5 yıllık sağkalımın ise %4,7 olarak bulundu.
  42. Kadın ve erkek hastalarda sağkalım açısından farklılık izlenmedi.
  43. Yassı hücreli karsinom tanısı alan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.
  44. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda median sağkalım evre Ia'da 959 gün iken evre IV'de 169 gün olduğu görüldü.

- 45.** Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda sınırlı evrede median sağkalım 392 gün iken, yaygın evrede medyan sağ kalım 233 gün olduğu görüldü.
- 46.** Kilo kaybı olmayan hastalarda ve 70 yaş altında olan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu görüldü.
- 47.** Albümin değeri 3,7'nin üzerinde olanlarda, hemoglobin değeri 10 g/dL'den büyük olanlarda, LDH değeri 328'den küçük olanlarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.



## 7. KAYNAKLAR

Ak, Guntulu, et al. "Lung cancer in individuals less than 50 years of age." *Lung* 185.5 (2007): 279-286.

Albain, Kathy S., et al. "Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial." *The Lancet* 374.9687 (2009): 379-386.

Alberg, A. J., J. G. Ford, J. M. Samet, and Physicians American College of Chest. 2007. 'Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)', *Chest*, 132: 29S-55S.

Alpar, Sibel, et al. "Akciğer kanserlerinin histopatolojik ve morfolojik özellikleri ile bronşiyal yerleşimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi." *Solunum Hastalıkları* 15 (2004): 127-31.

Anthonisen, Nicholas R., et al. "The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial." *Annals of internal medicine* 142.4 (2005): 233-239.

Atıcı, Atilla G., et al. "Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların klinik özellikleri."

Barcenas, Carlos H, George L Delclos, Randa El

-Zein, Guille

Lawrence W Whitehead, and Margaret R Spitz. 2005. 'Wood dust exposure and the association with lung cancer risk', *American journal of industrial medicine*, 47: 349-57.

Beckles, M. A., S. G. Spiro, G. L. Colice, and R. M. Rudd. 2003a. 'Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes', *Chest*, 123: 97S-104S.

Beckles, Michael A, Stephen G Spiro, Gene L Colice, and Robin M Rudd. 2003b. 'Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes', *CHEST Journal*, 123: 97S-104S.

Berghmans, Thierry, et al. "Primary tumor standardized uptake value (SUV max) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project." *Journal of Thoracic Oncology* 3.1 (2008): 6-12.

- Berkmen, YB. 1997. 'Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi', Türk Radyoloji Derneği, 32: 249-57.
- Boffetta, Paolo. 2002. 'Involuntary smoking and lung cancer', Scandinavian Journal of Work, Environment & Health: 30-40.
- Bryant, AS, RJ Cerfolio, DJ Sugarbaker, R Bueno, MJ Krasna, SJ Mentzer, and L Zellos. 2009. 'Adult Chest Surgery'.
- Ceugnart, L., and S. Taieb. "[Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy]." Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 9.4 (2005): 223-229
- Ceylan, Erkan, et al. "Akciğer Kanserli Olguların Bronkoskopik Özellikleri ile Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması."
- Chapman, JD, Jeffrey D Bradley, Janet F Eary, Roland Haubner, SM Larson, Jeff Michael Michalski, Paul G Okunieff, HW Strauss, YC Ung, and Michael J Welch. 2003. 'Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium', International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 55: 294-301.
- Chute, Christopher G, E Robert Greenberg, John Baron, Roy Korson, Jenifer Baker, and Jerome Yates. 1985. 'Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont', Cancer, 56: 2107-11.
- Cosar-Alas, Rusen, Vuslat Yurut-Caloglu, Hakan Karagol, Murat Caloglu, Omer Yalcin, Burhan Turgut, Mert Saynak, and Cem Uzal. 2007. 'Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: A case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy', Lung Cancer, 56: 455-58.
- Çakan, Aydan, Birsen Şahin, Nimet Aksel, Ahmet Emin Erbaycu, Ayşe Özsöz, and Ömer Soy. 2005. 'Akciğer kanseri tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi bulgularının analizi', Solunum, 7: 107-14.
- De Wever, W., et al. "Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT." European radiology 17.1 (2007): 23-32.
- Derneği, Türk Toraks. "Akciğer ve Plevra Maligniteler Çalışma Grubu." Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi. Türkiye'nin akciğer kanseri insidensi. Türk Toraks Derneği 13 (2005).

- DeSantis, Carol E, Chun Chieh Lin, Angela B Mariotto, Rebecca L Siegel, Kevin D Stein, Joan L Kramer, Rick Alteri, Anthony S Robbins, and Ahmedin Jemal. 2014. 'Cancer treatment and survivorship statistics, 2014', CA: a cancer journal for clinicians, 64: 252-71.
- Detterbeck, Frank C., et al. "Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system." CHEST Journal 137.5 (2010): 1172-1180.
- Duzce, Özlem. Akciğer kanserli olgularda sosyodemografik özelliklerin, ailesel kanser hikayesinin ve mesleki maruziyetlerinin araştırılması. Diss. Pamukkale Üniversitesi, 2007.
- Ernster, V. L. 1994. 'The epidemiology of lung cancer in women', Ann Epidemiol, 4: 102-10.
- Erbaycu AE ve ark. Akciğer kanserli hastaların teşhis anındaki semptomları: 3547 hastanın analizi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, Cilt XXIII, Sayı 2, 2009.
- Eser, S, E Olcayto, H Karakiliç, O Karaoğlanoğlu, C Yakut, S Ozalan, N Uçuncu, Z Anbarcioğlu, A Ergün, and Ü Akin. 'Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü, 2004-2006 yılları Türkiye kanser insidansı', Erişim: <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>.
- Feinstein, Alvan R, and Carolyn K Wells. 1990. 'A clinical-severity staging system for patients with lung cancer', Medicine, 69: 1-33.
- Finkelstein, Dianne M., David S. Ettinger, and J. C. Ruckdeschel. "Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study." Journal of Clinical Oncology 4.5 (1986): 702-709.
- Flannery, T. W., M. Suntharalingam, W. F. Regine, L. S. Chin, M. J. Krasna, M. K. Shehata, M. J. Edelman, M. Kremer, R. A. Patchell, and Y. Kwok. 2008. 'Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery', Int J Radiat Oncol Biol Phys, 72: 19-23.
- Fong, KM, Y Sekido, AF Gazdar, and JD Minna. 2003. 'Lung cancer• 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications', Thorax, 58: 892-900.
- Fong, Kwun M, Yoshitaka Sekido, and John D Minna. 1999. 'Molecular pathogenesis of lung cancer', The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 118: 1136-52.

Gönüllü, Uğur. "Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi Ve Etiyolojisi." *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 15.6 (1995): 361-364.

Greenlee, Robert T, Mary Beth Hill

-Harmon, Tay

'Cancer statistics, 2001', *CA: a cancer journal for clinicians*, 51: 15-36.

Hamilton, William, Tim J Peters, Alison Round, and Deborah Sharp. 2005. 'What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study', *Thorax*, 60: 1059-65.

Heelan, Robert. 1991. 'Lung cancer imaging: primary diagnosis, staging, and local recurrence', *Semin Oncol*, 18: 87-98.

Herder, Gerarda J., et al. "The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 31.9 (2004): 1231-1236.

Hillers, T. K., M. D. Sauve, and G. H. Guyatt. 1994. 'Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer', *Thorax*, 49: 14-9.

Howlader, N., et al. "SEER cancer statistics review, 1975–2008." Bethesda, MD: National Cancer Institute 19 (2011).

Hussain, S Perwez, and Curtis C Harris. 1998. 'Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes', *Cancer Res*, 58.

Hyde, L., and C. I. Hyde. 1974. 'Clinical manifestations of lung cancer', *Chest*, 65: 299-306.

Itil, O. 2000. 'Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiolojisi', *Akciğer Kanserleri, Tanı ve Tedavi*. 1st ed., İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi: 15-34.

Jett, James R., et al. "Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." *CHEST Journal* 132.3\_suppl (2007): 266S-276S.

Kaufman, Elizabeth L, Judith S Jacobson, Dawn L Hershman, Manisha Desai, and Alfred I Neugut. 2008. 'Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 26: 392-98.

- Klein, Jeffrey S., Gregory Salomon, and Ernest A. Stewart. "Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients." *Radiology* 198.3 (1996): 715-720.
- Konsensusu, Antakya. 2010. 'Akciğer Kanseri', İstanbul Üniversitesi.
- Köktürk, Nurdan. "Akciğer kanseri moleküler biyolojisi." *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine* 2.3 (2004): 177-182.
- Köktürk, Nurdan, Can Öztürk, and C. E. Kırıçoğlu. "Sigara ve akciğer kanseri." *Solunum* 5.3 (2003): 139-145.
- Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. 2003. 'Sigara ve akciğer kanseri', *Solunum* 139-45.
- Krüger, Stefan, et al. "Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36.11 (2009): 1807-1812.
- Kvale, Paul A. 2006. 'Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines', *CHEST Journal*, 129: 147S-53S.
- Lissowska, Jolanta, Lenka Foretova, Joanna Dąbek, David Zaridze, Neonila Szeszenia-Dąbrowska, Peter Rudnai, Eleonora Fabianova, Adrian Cassidy, Dana Mates, and Vladimir Bencko. 2010. 'Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses', *Cancer causes & control*, 21: 1091-104.
- Madan, Ravi A, James L Gulley, Tito Fojo, and William L Dahut. 2010. 'Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: the paradox of improved survival without changes in time to progression', *The oncologist*, 15: 969-75.
- Margolis, ML. 1998. 'Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history', *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill: 1759-81.
- McLoud, Theresa C. 2002. 'Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer', *Clinics in chest medicine*, 23: 123-36.
- Midthun, D. E. 2009. 'Caution: screening for lung cancer', *Expert Rev Respir Med*, 3: 203-5.
- Nelson, Heather H, and Karl T Kelsey. 2002. 'The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer', *Oncogene*, 21: 7284-88.

- Omenn, Gilbert S, James Merchant, Edwin Boatman, John M Dement, Marvin Kuschner, William Nicholson, Julian Peto, and Linda Rosenstock. 1986. 'Contribution of environmental fibers to respiratory cancer', *Environmental health perspectives*, 70: 51.
- Öztuna, Funda, Tevfik Özlü, and Yılmaz Bülbül. "Akciğer kanserini hangi evrede yakalıyor ve nasıl tedavi ediyoruz." *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 51.2 (2003): 152-156.
- Paralkar, V. R., T. Li, and C. J. Langer. 2008. 'Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective', *Clin Lung Cancer*, 9: 116-21.
- Pavlovska, Irina, et al. "An epidemiologic study of some characteristics of lung cancer." *Folia medica* 46.3 (2003): 23-31.
- Piebler, J. M., P. C. Pairolero, L. H. Weiland, K. P. Offord, W. S. Payne, and P. E. Bernatz. 1982. 'Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection', *Ann Thorac Surg*, 34: 684-91.
- Ponn, Ronald B, Joseph Lo Cicero III, and Benedict DT Daly. 2005. 'Surgical treatment of non-small cell lung cancer', *General thoracic surgery*, 6: 1548-87.
- Preto, A. S., R. Teixeira, and R. Cruz. 2007. '[Atypical presentation of lung cancer]', *Acta Reumatol Port*, 32: 282-6.
- Reske, Sven N., and Jörg Kotzerke. "FDG-PET for clinical use." *European journal of nuclear medicine* 28.11 (2001): 1707-1723
- Risse, E. K., G. P. Vooijs, and M. A. Van't Hof. "Relationship between the cellular composition of sputum and the cytologic diagnosis of lung cancer." *Acta cytologica* 31.2 (1986): 170-176.
- Rivera MP, Mehta AC. 2007. 'Initial Diagnosis of Lung Cancer ': 131-48.
- Sahn, Steven A. 1998. 'Malignancy metastatic to the pleura', *Clinics in chest medicine*, 19: 351-61.
- Schreiber, Gilbert, and Douglas C. McCrory. "Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence." *Chest journal* 123.1\_suppl (2003): 115S-128S.

- Scott, Walter J., et al. "Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." *CHEST Journal* 132.3\_suppl (2007): 234S-242S.
- Sculier, Jean-Paul, et al. "The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition." *Journal of Thoracic Oncology* 3.5 (2008): 457-466.
- Shepherd, Frances A., et al. "Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials." *Seminars in oncology*. Vol. 28. WB Saunders, 2001.
- Shepherd, Frances A., et al. "Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 353.2 (2005): 123-132.
- Shim, Sung Shine, et al. "Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Comparison of Integrated FDG PET/CT and CT Alone for Preoperative Staging 1." *Radiology* 236.3 (2005): 1011-1019
- Socinski, Mark A., et al. "Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." *CHEST Journal* 132.3\_suppl (2007): 277S-289S.
- Spiro, Stephen G, Michael K Gould, and Gene L Colice. 2007. 'Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines', *CHEST Journal*, 132: 149S-60S.
- Spiro, Stephen G, and Joanna C Porter. 2002. 'Lung cancer—where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166: 1166-96.
- Spiro SG. Lung tumours. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM(eds). *Respiratory Medicine*, London, Bailliere Tindal 832- 79, 1990.
- Swensen, SJ, RW Viggiano, and DE Midthun. 2002. 'Lung nodule enhancement at CT: multicenter study', *Radiologia Brasileira*, 35: 116.
- Tatar, D, O Kılınç, A Yorgancıoğlu, N Aksel, H Halilçolar, and R Özacar. 2000. 'Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği', *Solunum*, 2: 56-60.

- Taylor, Richard, Robert Gunning, Alistair Woodward, and Megan Black. 2001. 'Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis', *Auckland Journal of Public Health*, 25: 203-11.
- TORCH Study Group. "The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol." *European Respiratory Journal* 24.2 (2004): 206-210.
- Toyooka, Shinichi, Riichiroh Maruyama, Kiyomi O Toyooka, Dale McLerran, Ziding Feng, Yasuro Fukuyama, Arvind K Virmani, Sabine Zochbauer-Muller, Kazuo Tsukuda, and Kenji Sugio. 2003. 'Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in lung cancer', *International journal of cancer*, 103: 153-60.
- Travis, William D, and CC Harris. 2004. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart* (Feance: IARC Press, 2004).
- Turner, Michelle C, Yue Chen, Daniel Krewski, Eugenia E Calle, and Michael J Thun. 2007. 'Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176: 285-90.
- Yang, Ping, et al. "Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003." *CHEST Journal* 128.1 (2005): 452-462.
- Warde, P, and D Payne. 1992. 'Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis', *Journal of Clinical Oncology*, 10: 890-95.
- Witschi, Hanspeter. "A short history of lung cancer." *Toxicological sciences* 64.1 (2001): 4-6.