T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

AKCİĞER KANSERİ TANISI OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şeyma TOPAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM - 2022

ONAY

“Akciğer Kanseri Tanısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 29.12.2021 tarih ve 16 numaralı oturumun 2 numaralı kararında görüşülmüş ve Dr. Şeyma Topal’ın tez yöneticiliğini Prof. Dr. Mehmet Bilici’nin yürütmesi kararı alınmıştır.

“Akciğer Kanseri Tanısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 20.01.2022 tarih ve 1 numaralı oturumunda görüşülmüş ve 5 numaralı kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

“Akciğer Kanseri Tanısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.12.2021 tarih ve 1 numaralı oturumun 7 numaralı kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
TEŞEKKÜR ..... **xii**
ÖZET ..... **xiii**
ABSTRACT ..... **xv**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi 3
2.2. Akciğer Kanseri Etyolojisi 5
2.2.1. Sigara 5
2.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler 6
2.2.3. Radyasyon 6
2.2.4. Bening Akciğer Hastalıkları 7
2.2.5. Beslenme ve Fiziksel Aktivite 7
2.2.6. Aile Öyküsü ve Genetik 7
2.2.7. Enfeksiyonlar 8
2.2.8. Sosyoekonomik Durum 8
2.3. Akciğer Kanseri Patofizyolojisi 9
2.4. Akciğer Kanseri Histopatolojisi 9
2.4.1. Adenokarsinom 12
2.4.2. Adenoskuamöz Karsinom 12
2.4.3. Squamöz Hücreli Karsinom 12
2.4.4. Sarkomatoid Karsinom 13
2.4.5. Nöroendokrin Akciğer Tümörleri 13
2.4.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 13
2.4.7. Büyük Hücreli Karsinom 14
2.4.8. Karsinoid Tümör 14
2.5. Akciğer Kanserinde Semptom, Bulgu ve Klinik Özellikler 15

2.5.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptomlar 16
2.5.1.1. Öksürük 16
2.5.1.2. Göğüs Ağrısı 16
2.5.1.3. Nefes Darlığı 16
2.5.1.4. Hemoptizi 16
2.5.2. Intratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar 17
2.5.2.1. Ses Kısıklığı 17
2.5.2.2. Frenik Sinir Paralizisi 17
2.5.2.3. Disfaji 17
2.5.2.4. Vena Kava Süperıor Sendromu (VKSS) 17
2.5.2.5. Süperior Sulkus Tümörü (Pankoast Tümörü) 18
2.5.2.6. Plevral Tutulum 18
2.5.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar 19
2.5.3.1. Karaciğer Metastazı 19
2.5.3.2. Kemik Metastazı 19
2.5.3.3. Santral Sinir Sistemi Metastazları 19
2.5.3.4. Adrenal Metastazlar 20
2.5.3.5. Sistemik Metastazların Değerlendirilmesi 20
2.5.4. Paraneoplastik Sendromlar (PNS) 20
2.6. Tanı Yöntemleri 23
2.6.1. Standart Radyografiler 23
2.6.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi 24
2.6.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 24
2.6.4. Balgam Sitolojisi 24
2.6.5. Fiberoptik Bronkoskopi (FOB) 24
2.6.6. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi (TTİA/TTİB) 25
2.6.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/Plevra Biyopsisi 25
2.6.8. Torasik Cerrahi Yöntemler 25
2.6.9. Metastatik Alanlardan Biyopsi 26
2.6.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS) 26
2.6.11. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 26
2.6.12. Klinik Tanı 27
2.7. Evreleme 27

2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme 30
2.8. Prognostik Faktörler 31
2.9. Tedavi 32
2.9.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi 32
2.9.1.1. Evrelere Göre Tedavi 32
2.9.1.1.1. Evre 1 ve 2 Tedavi 33
2.9.1.1.2. Evre 3 Tedavi 33
2.9.1.1.3. Evre 4 Tedavi 34
2.9.1.2. Senkron ve Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri 35
2.9.1.4. İzole Beyin Metastazı 36
2.9.1.5. İzole Adrenal Metastazı 36
2.9.1.6. KHDAK İkinci Basamak Kemoterapi 36
2.9.1.7. KHDAK'da Bireyselleştirilmiş ve Hedefe Yönelik Tedaviler 37
2.9.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
3.1. İstatistiksel Analiz 39
4. BULGULAR 41
4.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı 41
4.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 41
4.1.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 41
4.2. Sigara Kullanımı 42
4.3. Alkol Kullanımı 42
4.4. Yaşadığı Yer 43
4.5. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 43
4.6. Başvuru Şikâyetlerinin Dağılımı 44
4.7. Komorbidite 45
4.8. Performans Durumu 45
4.9. Histopatolojik Tanı Dağılımı 46
4.10. Cinsiyet ile Patolojik Tanı Karşılaştırılması 46
4.11. Patolojik Evre Dağılımı 47
4.12. Uygulanan Tedavi Yöntemleri 48
4.12.1. Küçük Hücre Dışı akciğer Kanserinde Tedavi 48

4.12.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik Tedaviler 49
4.12.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi 49
4.12.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sınırlı Evrede Tedavi 50
4.12.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Yaygın Evrede Tedavi 50
4.13. Sağkalım 51
4.13.1. Genel Sağkalım Süresi 51
4.13.2. Cinsiyet -Genel Sağkalım İlişkisi 52
4.12.3. Yaş- Genel Sağkalım İlişkisi 53
4.12.4. Yaşadığı Yer -Genel Sağkalım İlişkisi 54
4.12.5. Sigara-Genel Sağkalım İlişkisi 55
4.12.6. Alkol-Genel Sağkalım İlişkisi 56
4.12.7. Kilo kaybı-Genel Sağkalım ilişkisi 56
4.12.8. Komorbidite-Genel Sağkalım İlişkisi 57
4.12.9. ECOG-Genel Sağkalım İlişkisi 57
4.12.10. Evre -Genel Sağkalım İlişkisi 59
4.12.11. Histopatoloji-Genel Sağkalım İlişkisi 60
4.12.12. Metastaz -Genel Sağkalım İlişkisi 60
4.12.14. Tedavi-Genel Sağkalım İlişkisi 61
4.12.14.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi 61
4.12.14.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi-Genel Sağkalım İlişkisi 63
4.12.14.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi 64
4.12.14.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sınırlı Evrede Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi 64
4.12.14.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Yaygın Evrede Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi 64
5. TARTIŞMA 66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 82
KAYNAKÇA 83

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı....4
Tablo 2. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı....4
Tablo 3. DSÖ 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması....11
Tablo 4. Akciğer kanserli hastalarda semptomların görülme yüzdeleri ve ortaya çıkma nedenleri....15
Tablo 5. Akciğer Kanserli Hastalarda Görülen Paraneoplastik Sendromlar....23
Tablo 6. TNM yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış....28
Tablo 7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci TNM sınıflandırması ve evre grupları. 30
Tablo 8. Küçük Hücreli Akciğer Kanser Evreleme....30
Tablo 9. Küçük hücreli akciğer kanserinde sekizinci TNM sınıflandırması ve evre grupları. 31
Tablo 10. ECOG ve Karnosfsky performans skalası 32
Tablo 11. Hastaların alkol kullanma durumuna göre sayısal dağılımı....43
Tablo 12. Hastaların başvuru şikayeti ve semptomlarına göre sayısal dağılımı 44
Tablo 13. Hastaların tanı esnasındaki ECOG performans durumları....46
Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki evre dağılımı....47
Tablo 15. Küçük hücre dışı hastalarda evre 1 ve 2'de kullanılan kemoterapi rejimleri....48
Tablo 16. Küçük hücre dışı hastalarda evre 3'te kullanılan kemoterapi rejimleri 48
Tablo 17. Küçük hücre dışı hastalarda evre 4'te kullanılan kemoterapi rejimleri 49
Tablo 18. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılan hedefe yönelik ilaçlar....49
Tablo 19. Küçük hücreli akciğer kanserli yaygın evre hastalarda uygulanan kemoterapi ilaçları....51
Tablo 20. Hastaların yaşadıkları yere göre genel sağkalım süreleri....55

Tablo 21. Hastaların alkol kullanma alışkanlıklarına göre genel sağkalım tablosu 56
Tablo 22. Hastaların kilo kaybına göre genel sağkalım tablosu.....57
Tablo 23. Hastaların komorbidite durumlarına göre genel sağkalım tablosu 57
Tablo 24. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalara uygulanan tedavi protokolleri ve sağkalım tablosu 63
Tablo 25. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavi ve sağkalım süreleri.....63
Tablo 26. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın evrede kullanılan ilaçlara göre sağkalım süreleri 65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Globacan Türkiye 2020 Tüm Kanser Vakalarının Dağılımı 5
Şekil 2. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı 41
Şekil 3. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı 42
Şekil 4. Sigara hikayesi bilinen hastaların sayısal dağılımı 42
Şekil 5. Hastaların yaşadığı bölgeye göre sayısal dağılımı 43
Şekil 6. Hastaların vücut kitle indeksine göre sayısal dağılımı 44
Şekil 7. Hastaların komorbid durumlarına göre sayısal dağılımları 45
Şekil 8. Hastaların histopatolojik tanısına göre sayısal dağılımı 46
Şekil 9. Kadın ve erkek cinsiyette histopatolojik alt tiplerin sayısal dağılımı 47
Şekil 10. Küçük hücreli akciğer kanserinde sınırlı evredeki hastaların tedavi planına göre sayısal dağılımı 50
Şekil 11. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın evredeki hastaların tedavi planına göre sayısal dağılımı 50
Şekil 12. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastaların ortalama genel sağkalımı ... 52
Şekil 13. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastaların ortalama genel sağkalımı 52
Şekil 14. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi .. 53
Şekil 15. Küçük hücreli akciğer kanserinde cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi 53
Şekil 16. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaşın genel sağkalım ile ilişkisi 54
Şekil 17. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaşın genel sağkalım ile ilişkisi 54
Şekil 18. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sigara ile genel sağkalım arasındaki ilişki 55
Şekil 19. Küçük hücreli akciğer kanserinde sigara ile genel sağkalım arasındaki ilişki 56
Şekil 20. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde performans skorunun genel sağkalımla ilişkisi 58
Şekil 21. Küçük hücreli akciğer kanserinde performans skorunun genel sağkalımla ilişkisi 58

Şekil 22. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde hastalık evresinin genel sağkalımla ilişkisi 59
Şekil 23. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalık evresinin genel sağkalımla ilişkisi 59
Şekil 24. Histopatolojik tip ile genel sağkalım arasındaki ilişki 60
Şekil 25. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde metastaz genel sağkalım ilişkisi 61
Şekil 26. Küçük hücreli akciğer kanserinde metastaz genel sağkalım ilişkisi 61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH **:** Adrenokortikotropik hormon
BT : Bilgisayarlı tomografi
DM : Diabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ECM : Genişletilmiş servikal mediastinoskopi
ECOG : European Cooperative Oncology Group
EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FEV1 : 1. sn'deki zorlu ekspirasyon volümü
FOB : Fiberoptik Bronkoskopi
GLP-1 **:** Glukagon benzeri peptid
GNRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon
HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü
HPV : İnsan papilloma virüs
HT : Hipertansiyon
HPO : Hipertrofik pulmoner osteoartropati
IGF1 **:** İnsülin benzeri büyüme faktörü
IV : İntravenöz
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KKY : Konjestif kalp yetmezliği
KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KRT : Kemoradyoterapi
KRY : Kronik renal yetmezlik
KT : Kemoterapi
KYTA : Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
LEMS : Lambert-Eaton miyastenik sendromu
MPAK : Multipl primer akciğer kanserleri
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NET : Nöroendokrin tümör

NIH : Ulusal Sağlık Enstitüleri

PET : Pozitron emisyon tomografisi

PNS : Paraneoplastik sendrom

PTHrP : Paratiroidhormon ilişkili protein

RT : Radyoterapi

RATS : Robotik yardımlı torakoskopik cerrahi

SBRT : Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi

SCM : Standart servikal mediastinoskopi

SUV : Standardize alım değeri

SVO : Serebrovasküler olay

TEMLA : Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi

TİK : Türkiye İstatistik Kurumu

TNM : Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TTF-1 : Tiroid transkripsiyon faktörü -1

TTİA : Transtorasik iğne aspirasyonu

TTİB : Transtorasik iğne biyopsisi

TVKS : Tüm vücut kemik sintigrafisi

TX : Transplantasyon

UADHS : Uygunuz antidiüretik hormon salınımı

VAMLA : Video yardımlı mediastinal lenfadenektomi

VATS : Video yardımlı torakoskopik cerrahi

VEGFR : Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

VKİ : Vücut kitle indeksi

YSH **:** Yaşa göre standardize edilmiş hız

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca anlayışını ve yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanı hocam Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ile tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistik verilerini oluşturmamda büyük emeği olan arkadaşım Dr. Dilek Yapıcı ÖZTÜRK'e, asistanlık sürecinin bana kattığı ve hep yanımda olan bana her daim destek olan biricik dostlarım ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yürüdüğüm her yolda, verdiğim her kararda, kazandığım ya da kaybettiğim her savaşta yanımda olan; her tür başarımda en büyük paya sahip olan; sevgi, güven ve desteğini her an hissettiğim ve ömrüm boyunca en özel insan kalacak olan çok çok değerli sevgili annem Serap TOPAL'a, hayatım boyunca bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, desteğini her zaman arkamda hissettiğim değerli babam Muhsin TOPAL'a, her daim iyi ki varlar dediğim kardeşlerim İbrahim Can ve Gökçe Naz TOPAL'a, sırdaşım, dert ortağım, biricik meslektaşım, kardeşim Burcu Nur TOPAL'a;

Son olarak tüm dünyayı etkisi alan ve insan ömründe deneyimlenebilecek belki de en zor süreçlerden birinden geçtiğimiz bu yılda pandemi ile savaşan tüm sağlık çalışanlarına ve "iyi bir yıl"a inanmamı sağlayanlara;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla Dr. Şeyma TOPAL

AÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı ERZURUM

ÖZET

Akciğer Kanseri Tanısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, bölgemizde sık görülen akciğer kanserine yönelik çok sayıda demografik özelliğin ve bununla birlikte bazı klinik, epidemiyolojik faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniğine Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında tanı ve tedavi için başvuran akciğer kanseri hastaları çalışmaya alındı. Hastalarda tanı anındaki yaş, tanı aldığı tarih, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, yaşam süreleri, başvuru şikayeti, sigara kullanım öyküsü, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tanı anındaki evre, histopatolojik alt türü, operasyon öyküsü, kemoradyoterapi ve kemoterapi tedavisinin varlığı ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu çalışmada hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: Tanı ve tedavi amacıyla başvuran 646 akciğer kanseri hastası incelendi. Hastaların yaşı 22 ile 89 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 62,7±10,3 olup, %85,4'ü erkek, %14,6'sı kadındı. Erkek/Kadın oranı 5/1 idi. Hastaların en sık başvuru şikâyetleri öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısıydı. Hastaların %23,7'sinin sigara içim öyküsü yok iken %76,3'ünün sigara içme öyküsü mevcuttu. En sık görülen histopatolojik tipler ise yassı epitel hücreli karsinom (%44,1), adenokarsinom (%33,6), küçük hücreli karsinom (%19,7) ve herhangi bir sınıfa girmeyen küçük hücreli dışı (%2,6) akciğer kanseriydi. Tanı esnasındaki evreleri sıklık sırasına göre; küçük hücre dışı akciğer kanserinde evre 4 (%57,9), evre 3 (%27,5), evre 2 (%11) ve evre 1 (%3,6) iken, küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın evre %69,3 sınırlı evre %30,7'idi. Tüm hastalarda median genel sağkalım süresi (mGSK) 9,5 (8,5-10,5) ay olarak bulundu. KHDAK'li hastalarda mGSK süresi 12,8 (11,3-13,4) ay, KHAK'li hastalarda mGSK süresi 9,3 (8,1-10,4) ay olarak bulundu. ECOG ve evre yüksekliğinin sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü. Cinsiyete göre mGSK, kadınlarda 12 ay bulunurken, erkeklerde 9 ay bulundu.

Çalışmamızda hastalığın evresi arttıkça GSK süresinin azaldığı görüldü ($p<0.001$). Hastaların%60'ının ileri evrede tanı aldığı saptandı. KHDAK'nde evreden bağımsız olarak, KT alan tüm hastalar değerlendirildiğinde verilen kemoterapi ajanının türü ile ortalama GSK arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Evre 4'te tedavi almayan hastalarda mGSK süresi, diğer tedavileri alan hastalara göre daha kısaydı ($p<0,001$). KHAK'nde sınırlı evrede olan hastaların ortalama genel sağkalımı ileri evrede olan hastalardan anlamlı olarak daha uzundu ($p<0.001$).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 2015-2021 yılları arasında takip edilen ve hali hazırda akciğer kanseri tanısı mevcut olan 646 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız analiz edildiğinde; akciğer kanserinde ortalama genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişki olan parametrelerin yaş, hastalık evresi, ECOG skoru, neoadjuvan kemoradyoterapi öyküsü, palyatif amaçlı da olsa kemoterapi varlığı olduğu saptandı.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip akciğer kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir. Böylece özellikle Doğu Anadolu Bölgesinde sık görülen kanser ölümleri önemli oranda azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, retrospektif, demografik özellikler, genel sağkalım, kemoterapi, kemoradyoterapi

ABSTRACT

Evaluation of The Effect of Demographic Features on Survıval of Patients With Lung Cancer Diagnosis

Aim: In this study, we aimed to investigate the effects of many demographic, clinical and epidemiological factors on survival in lung cancer, which is common in our region.

Methods: Patients with lung cancer who were referred to Atatürk University Medical School Medical Oncology Clinic between January 2015 and 2021 December for diagnosis and therapy were included into the study. Age at diagnosis, the date of diagnosis, gender, place of residence, survival data, patient's complaint, smoking, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, stage at diagnosis, histopathological subtype, history of operation, type of chemoradiotherapy, presence of chemotherapy treatment, and overall survival were evaluated.

Results: 646 lung cancer patients who applied for diagnosis and treatment were included. The age of the patients ranged from 22 to 89 years. The average age of the patients is 62,7±10,3. %85,4 of the patients are male and %14,6 are female. Male/Female ratio was 5/1. The common complaints of the patients were cough, shortness of breath, and chest pain. While %23,7 of the patients had no smoking history, %76,4 had a smoking history. The most common histopathological types were squamous cell carcinoma (44,1%), adenocarcinoma (33,6%), small cell carcinoma (19,7%), and non-small cell lung cancer that did not fall into any class (%2,6). Stage of patients were; in non small cell lung cancer, stage 4 (%57,9), stage 3 (%27,5), stage 2 (%11), stage (%3,6). Stage of patients were small cell lung cancer the advanced stage were %69,3, the limited stage were %30,7. The median overall survival was 9,5 (8,5-10,5) months in all patients. The duration of mESC was found to be 12.8 (11.3-13.4) months in patients with NSCLC, and 9.3 (8.1-10.4) months in patients with SCLC. It was observed that ECOG and stage elevation negatively affected survival. According to gender, median overall survival was found 12 months in women and 9 months in men.

In our study, it was observed that as the stage of the disease increased, the duration of GCC decreased ($p<0.001$). It was determined that 60% of the patients were diagnosed at an advanced stage. When all patients receiving CT were evaluated in NSCLC, no significant correlation was found between the type of chemotherapy agent given and the mean GCC. The duration of mGSK was shorter in patients who did not receive treatment in stage 4 than in patients who received other treatments ($p<0.001$). The mean overall survival of patients with limited stage SCLC was significantly longer than patients with advanced stage ($p<0.001$).

In this study, records of 646 patients who were followed up between 2015-2021 in the Medical Oncology outpatient clinics and / or inpatient services of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital Internal Diseases Department and who were already diagnosed with lung cancer were evaluated retrospectively.

Upon the analysis of our results; It was determined that the parameters that were statistically correlated with the mean overall survival time in esophageal cancer were disease stage, age, ECOG score, history of neoadjuvant chemoradiotherapy, and presence of chemotherapy, albeit for palliative purposes.

In conclusion, national screening programs may be considered in the future for the early diagnosis of lung cancer, which is common in our country and have high mortality. Thus, common cancer deaths in the Eeastern Anatolia region can be significantly reduced.

Key words: Lung cancer, retrospectife, demografic features, overall survival, chemotherapy, chemoradiotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir kanser türü iken sigara içme alışkanlığının artmasıyla görülme sıklığı giderek artmıştır (1). Akciğer kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni iken, kadınlarda meme kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde ikinci sıklıkta görülmektedir (2).

Akciğer kanseri 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 2,1 milyon kişide görülmüş olup, tahmini olarak 1,8 milyon kişide ölüme neden olmuştur (2).

2020 yılında Türkiye'de 41,264 yeni hasta rapor edilmiş olup, 2020 yılı kanser vakaları içinde %17,6'lık oranla en sık görülen kanser türü olmuştur. 2020 yılında Türkiye'de kansere bağlı ölümlerin %29,3'ünün akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir (3).

Akciğer kanseri etyolojisinde en büyük öneme sahip olan risk faktörü sigaradır. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %90'ından fazlasında sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Sigara dışında başka faktörlerde rol oynamakta olup bunların başında; endüstriyel veya çevresel asbest maruziyeti, silisyum maruziyetinin neden olduğu akciğerde skar dokusu gelişimi, radyasyon, atmosferik hava kirliliği, sedanter yaşam, genetik yatkınlık ve antioksidanlardan fakir diyet ile beslenme alışkanlığı akciğer kanseri gelişimine neden olan diğer faktörlerdir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 ana histolojik grupta sınıflandırılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri toplam akciğer kanserinin yaklaşık %18'ini oluşturmaktadır (5).

KHDAK'nin %50'den az kısmı tanı anında rezektabl iken, %25'i lokal ileri evrededir. KHAK'nde hastaların yaklaşık %30'u ilk tanı anında sınırlı evrededir (6).

Akciğer kanserinde tanı konulduktan sonra prognozun ve tedavi rejimlerinin belirlenebilmesi için evreleme yapılmalıdır. 1943-1952 yılları arasında Pierre Denoix tarafından akciğer kanser evrelemesi tanıtılmıştır. Tanıtılan tümör, nod, metastaz (TNM)

evreleme sisteminde, akciğer kanseri prognoz, tedavi ve sağkalıma etkisi açısından önemli değişiklikler yapılmıştır. Ocak 2010'da 7. TNM evreleme sistemi güncellenmiştir. Ocak 2017'den itibaren 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaya başlanmıştır.

Tanı anında hastalar genelde ileri evrede olup tedaviyle birlikte amaç semptomları en aza indirgemek, yaşam konforunu ve kalitesini arttırmak ve sağkalım süresini uzatmaktır.

Akciğer kanserli hastalarda erken evrede altın standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Fakat vakaların sadece %20-25'i erken evrede tespit edilmektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar ile operasyon sonrası dönemde patolojik evresine göre seçilmiş hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. İleri evre hastalıkta ise kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi, hedefe yönelik tedavi, cerrahi ve bunların kombinasyonları gibi tedavi rejimleri uygulanmaktadır.

Çalışmamıza 2015 ve 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, ayaktan ya da klinikte yatırılarak takip edilen akciğer kanseri tanısı olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilecektir. Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), aldığı kemoterapi rejimleri, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, histopatolojik tanısı, tanı anındaki evresi, başvuru şikayeti, tanı anında hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) gibi komorbiditelerinin olup olmadığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kemoterapi protokolleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, birinci derece yakınlarında (baba, anne ve kardeşleri dahil) akciğer, özofagus, mide, karaciğer, pankreas ve kolorektal kanseri öyküsü gibi bilgiler incelenerek sağkalıma etkisinin retrospektif olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanserleri dünyada erkeklerde görülme sıklığı açısından 1. sırada olup, kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada bulunmaktadır. Kansere bağlı görülen ölümlerde ise 1. sıradadır (7).

Türkiye'de 2017 yılında kanser insidansı yüz binde 223,1 dir. 180.288 kişiye kanser teşhisi konulmuştur. Türkiye 2017 kanser verileri; Dünya, Batı Asya, Orta ve Doğu Avrupa ve ABD'de en son kanser verileri olan 2020 yılı GLOBOCAN verileri ile karşılaştırıldığında; Türkiye'de kanser insidansı dünya kanser insidansından fazladır. Bununla birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu Batı Asya bölgesi kanser insidansları ortalaması Türkiye ortalamasından düşüktür (8).

Amerika, Orta ve Doğu Avrupa gibi daha gelişmiş olan ülkelerin kanser insidansları, ülkemize göre daha yüksektir. Erkeklerde en sık görülen kanser türü; trakea, bronş ve akciğer kanseri olup yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 56,7'dir (56,7/100.000 kişide YSH), kadınlarda ise meme kanseri olup yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 47,7'dir (47,7/100.000 kişide YSH) (8).

Türkiye'de erkeklerde akciğer kanserleri 1. sırada iken bunu prostat ve kolorektal kanserler takip etmektedir. Kadınlarda ise en sık görülen meme kanseri iken, bunu kadınlarda tiroid ve kolorektal kanserler izlemekte olup akciğer kanseri 4. sırada yer almaktadır (9). Ancak bölgeler arasında kanser türleri de farklılık göstermektedir**.** Tablo 1 ve 2 de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre en sık görülen ilk beş kanser türünün cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir (8).

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

TÜRKİYE *	**DÜNYA**	**BATI ASYA**	**ORTA VE DOĞU AVRUPA**	**ABD**
1 AKCİĞER	AKCİĞER	AKCİĞER	AKCİĞER	PROSTAT
2 PROSTAT	PROSTAT	PROSTAT	PROSTAT	AKCİĞER
3 KOLOREKTAL	KOLOREKTAL	KOLOREKTAL	KOLOREKTAL	KOLOREKTAL
4 MESANE	MİDE	MESANE	MİDE	MESANE
5 MİDE	KARACİĞER	MİDE	MESANE	DERİ MELANOMU

*** Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017**

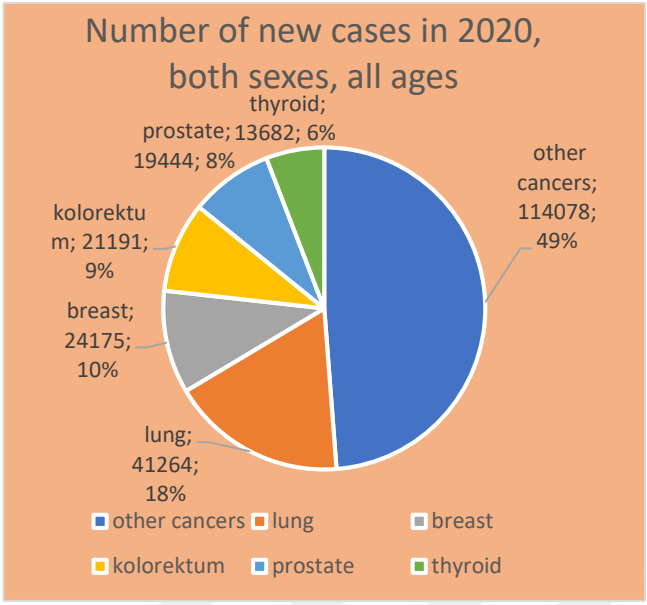
Tablo 2. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı

TÜRKİYE	**DÜNYA**	**BATI ASYA**	**ORTA VE DOĞU AVRUPA**	**ABD**
MEME	MEME	MEME	MEME	MEME
TİROİT	KOLOREKTAL	TİROİT	KOLOREKTAL	AKCİĞER
KOLOREKTAL	AKCİĞER	KOLOREKTAL	UTERUS KORPUSU	KOLOREKTAL
AKCİĞER	UTERUS SERVİKSİ	AKCİĞER	AKCİĞER	UTERUS KORPUSU
UTERUS KORPUSU	TİROİT	UTERUS KORPUSU	UTERUS SERVİKSİ	DERİ MELANOMU

***Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017**

Akciğer kanseri 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 2,1 milyon kişide görülmüş olup ve tahmini olarak 1,8 milyon kişide ölüme neden olmuştur (2). 2020 yılında Türkiye'de kansere bağlı ölümlerin %29,3'ünün akciğer kanseri olduğu belirtilmektedir.

Akciğer kanserli hastaların yarısından çoğu ilk 1 yıl içerisinde hayatını kaybetmektedir. Hastaların 5 yıllık hayatta sağkalım oranları %17,8'dir (3). GLOBOCAN Türkiye 2020 Tüm Kanser Vakalarının Dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Total 233834

Şekil 1. Globacan Türkiye 2020 Tüm Kanser Vakalarının Dağılımı

2.2. Akciğer Kanseri Etyolojisi

Akciğer kanseri özellikle genetik olarak duyarlı olan kişilerde, çevresel risk faktörlere maruz kalınması sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Sigara çevresel risk faktörleri arasında %90'dan fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Diğer mesleki ve çevresel nedenler arasında nikel, asbest, krom, arsenik, radon maruziyeti, radyasyon maruziyeti, hava kirliliği ve pasif sigara içiciliği bulunmaktadır. Bunların dışında geçirilmiş akciğer hastalığına bağlı sekel lezyonlar, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır.

2.2.1. Sigara

Sigara, akciğer kanseri etyolojisinden başlıca sorumlu faktördür. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %90'ı sigara kullanmaktadır. Sigara kullananlarda akciğer kanseri görülme riski 24-36 kat artmıştır (10).

Özellikle gelişmiş ülkelere bakıldığında sigara içme prevalans değerleri, kadınlarda %20–40, erkeklerde %30–40 olarak bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranlar sırasıyla %2–10 ve %40-60'tır. Dünya genelinde ise erkeklerde %47–52

iken kadınlarda %10–12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de sigara içme oranlarının erkeklerde %63 kadınlarda ise %24 olarak bildirilmiştir (11).

2.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler

Akciğer kanseri riskini artıran faktörler arasında sigara kullanımı dışında mesleki ve çevresel etmenler de mevcuttur. Sigara dışında asbest, radon gazı, arsenik ve bileşikleri, alüminyum, berilyum, kadmiyum, krom, bis (klorometil) eter, nikel bileşikleri ve vinil klorür, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, silika, kromat, iyonize radyasyon, biomass maruziyeti ve hava kirliliği gibi faktörlerin akciğer kanseri riskini belirgin olarak artırdığı saptanmıştır.

Türkiye'de asbestle ilişkili olan endemik pulmoner hastalıkların gürülme sıklığı oldukça fazladır. Ülkemizde çevresel asbest maruziyeti önemli bir sağlık sorunu haline gelmiş olup, asbest maruziyeti akciğer kanseri görülme riskini yaklaşık 1.5-5.4 kat artırmaktadır. Türkiye'de asbest teması daha çok kırsal alanlarda görülmektedir (12).

Hava kirliliği de akciğer kanseri riskini artıran önemli bir etyolojik faktördür. Kömür gibi düşük-orta sosyoekonomik ülkelerde tercih edilen katı yakıtların özellikle yemek pişirme esnasında kullanılması ve açığa çıkan dumanın da inhale edilmesi ev içi hava kirliliği oluşturmaktadır. Bu durum akciğer kanserinde görülen ölümlerin %2'sinden sorumlu tutulmaktadır.

Kok kömür madeni işçilerinin katran maruziyeti, mesleki arsenik, kromium ve nikel gibi metallere maruz kalmak, arsenik gibi bazı karsinojenlerin sindirim yoluyla alınması, dizel egzoz partikülleri, silika tozu önemli risk faktörleridir.

2.2.3. Radyasyon

Akciğer dışı maligniteler sebebiyle özellikle toraks bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ikincil olarak primer akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Özellikle meme kanserinde radyoterapiden 10 yıl sonra aynı tarafta akciğer kanseri gelişme riskinin 2 kat, hastanın sigara içmesi durumunda 40 kata kadar artabileceği

bildirilmiş olup, non-hodgkin lenfoma hastalarında ise radyoterapiden 5 yıl sonra riskin 1,5 kat arttığı rapor edilmiştir (13).

2.2.4. Bening Akciğer Hastalıkları

Bazı benign hastalıkların, kronik enflamasyon yoluyla akciğer kanserine neden olduğu bildirilmiştir. Daha önceden geçirilmiş astım, tüberküloz, kronik bronşit, amfizem öyküsü, pnomoni ve obstrüktif akciğer hastalıklarının akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Diffüz pulmoner fibrozisli hastalarda yaş, cinsiyet, sigara durumlarından bağımsız olarak akciğer kanseri riski 8-14 kat; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ise 6-13 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (14). Sarkoidoz zemininde ise akciğer kanseri riski 3 kat artmaktadır. Bu konuda verilerin çok kısıtlı olmasıyla birlikte nontüberküloz mikobakteriyel infeksiyonların da akciğer kanser riskini artırdığı görülmüştür (15).

2.2.5. Beslenme ve Fiziksel Aktivite

Akciğer kanseri gelişiminde beslenme alışkanlığı ve diyetin rolü %5'ten azdır. Yağ oranı yüksek besinlerle beslenen sigara kullanıcılarında akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (16). Doymuş yağlar, kırmızı et, süt ürünleri ve lipidler gibi bazı besin öğelerinin tüketimi akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Bunun yanı sıra iyi kardiyopulmoner kondisyon, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sigarasız yaşam tarzı dahil olmak üzere sağlıklı yaşam tarzı, özellikle erkeklerde akciğer kanseri olmak üzere kanser riskini önemli derecede azaltmaktadır.

2.2.6. Aile Öyküsü ve Genetik

Birçok çalışmada akciğer kanseri ile ailede akciğer kanseri öyküsünün ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu faktörlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Akciğer kanseri tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığı bildirilmiş olup, akciğer kanseri tanısı alan kişilerin anne, baba, kardeş ve çocuklarında malignite ihtimali açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk söz konusu olduğu ve bundan dolayı dikkat edilmesi gerektiği önerilmiştir (17).

Mutasyonlara bakıldığı zaman, iki ana gen sınıfını hedef aldığı bilinmektedir. Bunlar hücre çoğalmasını uyaran onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde bu mutasyonlar bulunmaktadır. KHAK'lerinde c-myc ve Rb mutasyonları daha çok görülürken, KHDAK'lerinde ise RAS ve p16 genlerinde mutasyon görülmektedir. Türkiye'de İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir araştırmada adenokarsinomda EGFR pozitifliği %16,1, ALK pozitifliği %6,1, KRAS pozitifliği ise %30,3 olarak tespit edilmiştir (18).

2.2.7. Enfeksiyonlar

Akciğer kanseri etyolojisinde enfeksiyonların aktif rolü çok uzun yıllardır araştırılmaktadır. Özellikle son zamanlarda İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve İnsan papilloma virüs (HPV) üzerindeki çalışmalar sürmektedir.

Özellikle gelişmiş ülkelerde HIV (+) akciğer kanserli hastaların toplumdaki akciğer kanserli hastalardan daha genç olduğu bildirilmiştir. Akciğer kanseri HIV (+) olgulardaki AIDS ilişkili Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfomadan sonra 3. en sık görülen malignitedir (19). Akciğer kanseri HIV (+) olgulardaki ölümlerin %16'sından sorumlu tutulmaktadır (20) .

2.2.8. Sosyoekonomik Durum

Akciğer kanserini eğitim ve meslek gibi sosyoekonomik durumlar belirli düzeyde etkilemektedir. Bu etkenlere göre değerlendirildiğinde, toplumda eğitimsiz ve az geliri olan nüfus ve ülkelerde daha fazla görülmektedir. Düşük sosyoekonomik statü dünya genelinde tüm kanser türlerini olumsuz yönde etkilediği gibi akciğer kanserinde de tanı sürecini ve sonraki aşamaları etkilemektedir (21).

2.3. Akciğer Kanseri Patofizyolojisi

Akciğer kanserinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olup çok karmaşıktır. Kanserojenler ve özellikle sigara dumanına tekrar tekrar maruz kalmak akciğer epitelinde displaziye yol açarak kansere zemin hazırladığı düşünülmektedir. Hücre hasarı, hücre çoğalması yapan genlerin (dominant onkogenler) myc, ras gibi aktivasyonu ve hücre büyümesini baskılayan genlerin (tümör supresör) rb, p-53 gibi inaktivasyonu sonucu meydana gelmektedir. Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu tutulan en yaygın genetik mutasyonlar, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için EGFR, KRAS ve p16 iken küçük hücreli akciğer kanseri için MYC, BCL2 ve p53'tür (22).

2.4. Akciğer Kanseri Histopatolojisi

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılmasında dünya çapında ilk veriler 1967 yılında Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanmıştır. DSÖ 2015 yılında yeni kılavuz yayınlamış ve ek alt tipler tanımlamıştır.

Genel olarak akciğer kanserleri 2 grupta incelenmektedir. Bunlar vakaların %80'sini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve vakaların %20'sini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri olarak bilinmektedir.

Malign tümörlerin tümü germinal hücrelerden oluşmaktadır. Akciğer kanserlerinde bu hücreler: tip 2 alveol hücreleri, bronş mukozasında bazal tabaka hücreleri ve plevra endotelinde mezotel hücreleri olarak bilinmektedir. Adenokanserler bronş epitelinin müsin salgılayan bezlerinden veya daha nadiren bronkoalveoler epitelden köken alırken, skuamöz hücreli karsinomlar bronş epiteli bazal membranına paralel yer alan basal hücrelerden köken alırlar.

Küçük hücreli kanserler ise bronş mukozasında yer alan büyük ihtimalle nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi granüler basal hücrelerden köken alırlar. Bu hücreler köken aldıkları orjinlere göre endokrin ve kemoreseptör özellik fonksiyonu gösterebilirler. Sigara dumanı gibi karsinojen etkenlerle, solunum yolları mukozası uzun süre maruz kalırsa epitelyal değişiklikler meydana gelir.

KHAK tanılı hastalar genelde daha agresif seyirli olup cerrahi tedavilere imkan sunmaz. KHAK histolojik olarak ta KHDAK'nden ayrılır. Özellikle hücre sınırlarının iyi seçilmemesi, az sitoplazmalı olması, ince granüler kromatin içermesi, nükleolusu olmaması ya da belirsiz olması, yüksek mitotik aktivitesinin olması ve nöroendokrin farklılaşma göstermesi (CD 56, NCAM-Nöral hücreli adezyon molekülü, sinaptofizin, kromogranin pozitif) ile farklılıklar gösterir (23).

Primer KHAK'nde Nap-A- ve TTF-1 + liği KHAK'ni ayırt etmekte kullanılmakla birlikte, TTF-1 %90 dan fazla pozitiftir. P63, tümör dokularında ve akciğer sitolojik örneklerinde skuamöz farklılaşma gösteren belirteç olarak bilinmektedir. Sitokeratin 7 ve 20 kombinasyonu ayırıcı tanıda yardımcıdır. Skuamöz dışı KHDAK, KHAK ve mezotelyoma CK-7 ile pozitif ve CK-20 ile negatif boyanır. Skuamöz hücreli kanser ise her ikisi ile de negatif boyanır (24).

Sık karşılaşılan histopatolojik tipleri ve bu tiplerin bazı özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir (24).

Tablo 3. DSÖ 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması

EPİTELYAL TÜMÖRLER **Adenokarsinom** • Lepidik adenokarsinom • Asiner adenokarsinom • Papiller adenokarsinom • Mikropapiller adenokarsinom • Invaziv adenokarsinom • Solid adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Kolloid adenokarsinom • Enterik adenokarsinom • Minimal invaziv adenokarsinom • Pre invaziv lezyonlar	**Skuamoz Hücreli Karsinom** • Keratinize skuamoz hücreli karsinom • Non-keratinize skuamoz hücreli karsinom • Bazaloid skuamoz hücreli karsinom • Pre-invaziv lezyonar o Skuamoz hücreli karsinoma in situ **Büyük Hücreli Karsinom** **Adenoskuamöz Karsinom**
Nöroendokrin Tümörler • Küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Karsinoid tümörler o Tipik karsinoid o Atipik karsinoid **Tükrük Bezi Tipi Tümörler** • Mukoepidermoid karsinom • Papiller karsinom • Adenoid kistik karsinom • Pleomorfik karsinom • Epitelyal-myoepitelyal karsinom	**Sarkomatoid Karsinomlar** • Pleomorfik karsinom • İğsi hücreli karsinom • Dev hücreli karsinom • Karsinosarkom • Pulmoner blastom **Papillomlar** • Skuamoz hücreli papillem • Glandüler papillom **Adenomlar** • Alveolar adenom • Papiller adenom • Müsinöz kist adenom • Müköz bez adenom • Sklerozan pnömositom
MEZENKİMAL TÜMÖRLER **Pulmoner Hamartom** **Kondrom** **Pekomatöz Tümörler** • Lenfanjiyomyomatosis • Benign pekoma o Berrak hücreli tümör • Malign pekoma **Konjenital Peribronşiyal Myofibroblastik Tümör** **Diffüz Pulmoner Lenfanjiyomyomatosis** **Inflmatuar Myofibroblastik Tümör** **Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma** **Pleropulmoner Blastom** **Snoviyal Sarkom** **Myoepitelyal Tümörler** • Myoepitelyoma • Myoepitelyal karsinom	**LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER** • Ekstranodal marginal zon lenfoma • Diffüz büyük hücreli lenfoma • Intravasküler büyük B hücreli lenfoma • Lenfomatoid granülomatosis • Pulmoner langerhans hücreli histiyositosis • Erdheim- Chester hastalığı **EKTOPİK KAYNAKLI TÜMÖRLER** • Germ hücreli tümörler o Matür teratom o Immatür teratom • Intrapulmoner timoma • Melanom • Meningiom **Pulmoner Arter İntimal Sarkom** **Pulmoner Miksoid Sarkom** **METASTATİK TÜMÖRLER**

2.4.1. Adenokarsinom

Akciğer kanseri, dünya çapında sık görülen ölüm nedenlerinden birisi olup, adenokarsinom, akciğer kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Akciğer adenokanseri tüm akciğer kanserlerinin %40'ını oluşturmakla birlikte, küçük hücre dışı akciğer kanserinin %60'ını, cerrahi işlem uygulanan vakaların ise %70'ini oluşturur. Özellikle sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (25).

Adenokarsinom insidansı son birkaç yılda artmakla birlikte, genellikle yerleşim olarak periferde ve merkezinde fibrozis ile oluşum göstermektedir. Adenokarsinomların %85'i tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ve Napsin-A eksprese ederler. Bunun yanısıra müsin, surf-A, surf-B, PAS-D ve CK 7 pozitiftirler. Bu sebeple bu belirteçler histopatolojik ayrım yapılmasına olanak sağlar (25).

Adenokarsinomlu hastaların moleküler düzeyde karakterizasyonundan dolayı antitümör aktiviteye sahip ajanlar kullanılmaktadır. Örneğin; epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR'de karakteristik aktive edici mutasyonu olan metastatik akciğer adenokarsinomlu hastalar için tercih edilen başlangıç tedavisidir. Hedefe yönelik tedavi, EML4-anaplastik lenfoma kinaz translokasyonunu barındıran adenokarsinomlu kişiler için de tercih edilen yaklaşımdır (26).

2.4.2. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinomlar, tüm akciğer kanseri vakalarının %5'inden az görünmekle beraber adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom komponentlerini birlikte içeren alt türüdür (25). Adenoskuamöz karsinom agresif seyreden bir tümör olup, adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü prognoza sahiptir. İnsidansına baktığımız zaman %0,4-4 arasında değişmektedir (27).

2.4.3. Squamöz Hücreli Karsinom

Squamöz hücreli karsinom, bronş epitelinde skuamöz metaplazi/displazinin ilerlemesiyle gelişen, sigara ile ilişkili ve genelde santral yerleşimli olan tümörlerdir (28).

1980'lerin başlarında yapılan hemen hemen bütün çalışmalarda en sık görülen

histolojik akciğer tümörüydü. Günümüzde adenokarsinom, özellikle kadınlarda skuamöz hücreli karsinomdan daha yaygın olarak görülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom tanısı, tümör hücreleri tarafından keratin üretimine veya uyumlu immünohistokimya (p40, p63, CK5 veya CK5/6) özelliklerine bakılarak konulur (24).

2.4.4. Sarkomatoid Karsinom

"Sarkomatoid akciğer karsinomu" (SAK), son derece nadir görülen (%0,3-1,3) küçük hücreli dışı akciğer kanseri türüdür. Az diferansiye sarkom veya sarkom benzeri (iğsi hücreler veya dev hücreler) özellikler içerir. Bunun nedeni olarak kanser hücrelerinin karsinogenezisi sırasında sarkomatöz trasformasyon veya metaplaziye uğramaları olduğu düşünülmektedir.

Daha çok 6. ve 7. dekatta sigara içen erkeklerde görülmektedir. Tüm evreler için ortalama sağkalım 9-12 ay olup, prognozu kötüdür. Olguların yarıya yakını tanı aldıklarında evre 1 olmalarına rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %20'dir. Küratif cerrahi tedavinin adjuvan onkolojik tedavilerle desteklenmesi önerilmektedir (29).

2.4.5. Nöroendokrin Akciğer Tümörleri

Akciğer nöroendokrin tümörler, bronkopulmoner epiteldeki nöroendokrin hücrelerden köken alan ve tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturan, heterojen bir grup kanser olarak tanımlanmaktadır.

Küçük hücreli karsinomlar ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, pulmoner karsinoidlere kıyasla klinik olarak daha agresif seyirli olup, patolojik olarak ta çok daha yüksek mitotik aktivite indeksine sahiptir. Yüksek Ki-67 skoru, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomu pulmoner karsinoidlerden ayırt etmeye yardımcı olabilir, fakat Ki-67 için boyama tanı kriterlerinin bir parçası değildir (24).

2.4.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık olarak %15'ini oluşturmaktadır. KHAK, sigara içimi ile yakından ilişkilidir ve

hiç sigara içmemiş kişilerde son derece az görülmektedir (24).

Küçük hücreli akciğer kanseri, agresif bir seyir göstermekte olup tipik olarak erken ve yaygın lenf nodu metastazları ile perihiler bir kitle olarak ortaya çıkar ve sıklıkla paraneoplastik sendromlara yol açar.

Küçük hücreli akciğer kanserinde, tümör hücreleri genellikle kromogranin veya sinaptofizin pozitiftir (24). Küçük hücreli karsinomların tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (30).

KHAK, VALG sınıflamasına göre sınırlı evre KHAK ve ileri evre KHAK olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmıştır. Sınırlı evre hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi standart tedavi kombinasyonunu oluşturmaktadır. Evre 1 KHAK'li hastaların yalnızca %2-5'i cerrahi rezeksiyona uygun olup, ileri evre hastalarda ise tek tedavi yöntemi kemoterapidir (31).

2.4.7. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli akciğer karsinomu morfolojik olarak bakıldığında skuamöz veya glandüler farklılaşma göstermektedir. Hücresel olarak poligonal, iri nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşur. Belirgin nekrozlu ve büyük bir periferik kitle olarak ortaya çıkmaktadır.

DSÖ 2015 yeniden sınıflandırmasına göre büyük hücreli nöroendokrin karsinom artık bir nöroendokrin tümör olarak kabul görmektedir. Bazaloid karsinom daha önceden büyük hücreli akciğer kanserinin alt grupları olarak değerlendirilirken artık skuamöz hücreli karsinomun bir alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom artık diğer ve sınıflandırılmamış karsinom olarak literatüre girmiştir (24).

2.4.8. Karsinoid Tümör

İyi diferansiye nöroendokrin (karsinoid) tümörler (NET'ler), küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan daha düşük dereceli nöroendokrin

epitelyal maligniteler olarak sınıflandırılmıştır. Karsinoid tümörler; tipik (düşük dereceli) veya atipik (orta dereceli) NET' ler olarak iki alt gruba ayrılırlar.

Kötü farklılaşmış nöroendokrin karsinomlar (NEC), tanım gereği küçük hücreli karsinom veya akciğerin büyük hücreli NEC'sine benzeyen yüksek dereceli karsinomlardır. Kötü farklılaşmış NEC'ler genellikle hızlı ilerleyen bir klinik seyir gösterirken, iyi farklılaşmış NET'ler genellikle çok daha iyi bir prognoza sahiptir ve beş yıllık sağkalım yaklaşık %67'dir.

2.5. Akciğer Kanserinde Semptom, Bulgu ve Klinik Özellikler

Akciğer kanserinde hastaların çoğu tanı anında ileri evrededir. Hastaların yaklaşık %25'i tesadüfen çekilen akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi ile tanısı konmaktadır**.**

Yüksek riskli hastalarda tarama amaçlı düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) ile hastalar asemptomatik iken tanı konulabilir. Semptomlar primer tümöral lezyona, uzak ve bölgesel metastazlara, paraneoplastik sendromlara bağlı olabilir (32). Tablo 4'te akciğer kanserli hastalarda semptomların görülme yüzdeleri ve ortaya çıkma nedenleri gösterilmiştir (33,34).

Tablo 4. Akciğer kanserli hastalarda semptomların görülme yüzdeleri ve ortaya çıkma nedenleri

SEMPTOM	YÜZDE (%)	PATOLOJİK NEDEN
Öksürük	75	Obstrüksiyon, bası tümör infiltrasyonu veya infeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğer metastazı
Nefes darlığı	58-60	Ana havayolu obstrüksiyonu, plörezi, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-49	Torasik sinir invazyonu ve basısı, brakiyal pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Havayolunun tümörle infiltrasyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Periostiumun iç kısmında yeni kemik oluşumu ve osteoid birikimi
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen neden
Halsizlik	10	Periferik nöropati, myastenik sendrom
Vena kava superior sendromu	4	Vena kava superiorun neoplastik obstrüksiyonu
Disfaji	2	Özofagusun bası veya infiltrasyonu
Wheezing, stridor	2	Trakea veya ana bronşun tümör kitlesi ile obstrüksiyonu

2.5.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptomlar

2.5.1.1. Öksürük

Akciğer kanseri hastalarının başvuru anında %50-75'inde öksürük görülmektedir. Skuamöz hücreli akciğer kanseri ve KHAK hava yollarını daha sık tutuğu için bu kanserlerde öksürük daha fazla görülür (31).

Sigara kullanan veya daha önce kullanmış olan bir kişi yeni başlayan bir öksürükle başvurduğu zaman akciğer kanseri açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaların klinik başvuruya sebep olan semptomlarla prognoz açısından ilişki vardır. Mukoid sekresyonların meydana getirdiği prodüktif öksürük müsinöz adenokarsinomun bir özelliği olabilir ve genellikle ilerlemiş hastalığı gösterir (35).

2.5.1.2. Göğüs Ağrısı

Akciğer kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %20 ila %40'ında göğüs ağrısı mevcuttur. Ağrının nedeni olarak tümörün göğüs duvarı, mediasten, kot veya plevraya metastaz yapması düşünülmektedir. Ağrı her hastada aynı özellikte olmayabilir ve karakteri oldukça değişken olabilir.

2.5.1.3. Nefes Darlığı

Hastaların yaklaşık %25'inde nefes darlığı saptanmaktadır. Etyolojisine bakıldığı zaman havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, atelektazi, obstruktif pnömoni, lenfanjitik yayılım, pnömotoraks, tümör embolisi, plevral efüzyon, perikardial efüzyon, tamponad gibi nedenler sayılmaktadır (36).

2.5.1.4. Hemoptizi

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %25-50'sinde hemoptizi görülmektedir. Hemoptizi ile başvuran ve özellikle sigara içen hastalarda en azından akciğer grafisi çekilmesi ve sonucunun normal olsa dahi ileri tetkiklere devam edilmesi önerilmektedir

(37). Hemoptizisi olan 40 yaş üzerinde ve akciğer grafisi normal olan kişilerin bronkoskopi, balgam sitolojisi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ile akciğer kanseri tanısı konulma oranı yaklaşık %3-5 oranında olduğu gösterilmiştir (38).

2.5.2. Intratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar

2.5.2.1. Ses Kısıklığı

Akciğer kanserli hastaların %2-18'inde ses kısıklığı görülmektedir. Özellikle sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekürren laringeal sinir paralizisi daha çok olur. Genellikle adenopatiler veya mediastinal yayılımdan dolayı sol rekürren laringeal sinir paralizisi ve sol vokal kord paralizisi meydana gelir (39).

2.5.2.2. Frenik Sinir Paralizisi

Frenik sinir, superior vena kavanın arkası ve pulmoner hilusun önünden olmak üzere mediasten boyunca devam eder. Lenfadenopatiler yada primer tümör tarafından hasara uğrayabilir. Frenik sinirin hasarı diyafragma paralizisine neden olur. Özellikle akciğer grafisinde tek taraflı diyafram paralizisini tesbit etmek mümkündür. Tanı; hasta kuvvetli bir şekilde burnunu çekerken, diyafram hareketinin floroskopik olarak gözlemlendiği floroskopik koklama testi ile kolayca konulabilir (40).

2.5.2.3. Disfaji

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

2.5.2.4. Vena Kava Süperıor Sendromu (VKSS)

Vena kava superior sendromlu (VKSS) vakaların %46-75'inden akciğer kanseri sorumlu tutulmakta olup, 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. Fiziksel bulgular arasında yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremite 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.

Akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %2 ila %4'ünde hastalık seyrinin bir noktasında VCSS gelişir. KHDAK daha sık görüldüğü için VCSS'nun en yaygın malign nedeni olup, tüm vakaların yaklaşık %50'sini oluşturur, bunu 2. sıklıkta %25-35 ile KHAK izler (41).

2.5.2.5. Süperior Sulkus Tümörü (Pankoast Tümörü)

Pancoast veya superior sulkus tümörleri ilk kez Edwin Hare tarafından 1838 yılında tariflenmiştir (42).

Göğüs apeks bölgesinden orijin alan, 8. servikal ile 1 ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük ile beraber horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular kompleksine pancoast sendromu; bu bölgede yer alan tümörlere de superior sulkus tümörleri denilmektedir. Horner sendromu ise tek taraflı enoftalmi, pitozis, miyozis ve aynı taraf yüz ve üst eksremitede anhidrozis ile seyreden bir durumdur. Pankoast tümörlü hastalarda görülme sıklığı %14 ile %50 arasında değişmektedir (43).

2.5.2.6. Plevral Tutulum

Plevral tutulum, plevral efüzyon olmaksızın plevral kalınlaşma veya malign plevral efüzyon olarak ortaya çıkabilir. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10 ila %15'inde malign plevral efüzyonlar olmaktadır. Akciğer kanseri en sık plevrayı tutan ve malign efüzyon oluşturan kanserdir. Akciğer kanser türlerinin hepsinde plevral effüzyon izlenebilir ancak en fazla malign plevral efüzyona neden olan akciğer kanser alt türü adenokarsinomdur. Bunun da periferik yerleşim ve komşuluk yoluyla yayılım özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (44).

2.5.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar

2.5.3.1. Karaciğer Metastazı

Karaciğer metastazlı hastaların semptom vermesi hastalığın erken dönemlerinde pek sık karşılaşılan bir dıurum değildir. Asemptomatik olan karaciğer metastazları, karaciğer enzim anormallikleri, BT veya PET ile gösterilmektedir. Karaciğer metastazı BT ile %3 saptanırken PET-BT ile %4 olarak tespit edilmiştir (45).

2.5.3.2. Kemik Metastazı

Kemik metastazının en sık görüldüğü akciğer kanseri alt tipi KHAK olup, hastaların yaklaşık %30-40' ında görülür. KHDAK'inde kemik metastazı ise tanı konulan hastalarda %20 sıklıkta görülür (46). Kemik metastazı olan hastalar sıklıkla semptomatiktir. Klinik olarak sırtta, göğüste veya ekstremitelerde ağrı ile beraber yüksek serum alkalen fosfataz seviyeleri genellikle görülebilmektedir. Radyolojisine bakıldığı zaman osteolitik görünüm, osteoblastik metastazlardan daha sıktır ve en yaygın tutulum bölgeleri vertebral korpus, kostalar ve uzun kemiklerdir.

2.5.3.3. Santral Sinir Sistemi Metastazları

Metastazlar ve paraneoplastik sendromlar akciğer kanserinin nörolojik belirtileri arasında bulunur. Santral sinir sistemi metastazından kaynaklanan semptomlar, diğer tümörlerde görülen nörolojik semptomlara benzer olup bunlar baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kraniyal sinir paralizi ve nöbetleri içerir. Beyin metastazı KHDAK'lerinden en sık adenokarsinomda görülmektedir ve en az skuamöz hücreli karsinomda görülür. KHAK olan hastalarda ise başvuru anında yaklaşık %20-30 oranında metastaz mevcuttur (47). Profilaktik ışınlama olmaksızın, iki yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında beyinde nüks meydana gelir. Randomize çalışmalar, beyin metastazlarının sıklığının profilaktik kraniyal radyasyonla önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir.

2.5.3.4. Adrenal Metastazlar

Akciğer kanseri metastazlarının sık görülen bir bölgesi adrenal bezlerdir. Ancak bu tür metastazlar nadir olarak semptomatik olmaktadır. Adrenal metastazlar genellikle rastlantısal olarak ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki akciğer kanseri olduğu bilinen veya şüphelenilen bir hastada evreleme amaçlı BT çekildiğinde tek taraflı bir kitle bulunduğunda saptanır. Evreleme taramalarında saptanan adrenal kitlelerin yalnızca bir kısmı metastazı temsil eder. Adrenal yetmezlik tablosu, sürrenal bezin bilateral %90'ından fazla tutulum olduğunda gelişir (48).

2.5.3.5. Sistemik Metastazların Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru sırasındaki semptomlarıyla prognoz arasındaki ilişkilerini inceleyen bir araştırmanın sonuçları oldukça fayda sağlamış olup bu çalışmaya göre asemptomatik ya da sadece primer tümöre ait semptomları olan hastaların prognozunun iyi olduğu, halsizlik, kilo kaybı, anoreksiya ve metastatik hastalığa bağlı semptomu olanların ise prognozunun kötü olduğu vurgulanmıştır. Ek olarak, herhangi bir evrede olsa dahi anoreksiya, kilo kaybı ve halsizliğin de kötü prognoza işaret ettiği üzerinde durulmuştur (49).

2.5.4. Paraneoplastik Sendromlar (PNS)

Paraneoplastik sendrom tümörün kendisinden veya metastazları ile ilişkili olmadığı bir grup semptom ve bulgudan ibaret olan durumdur. Görülme sıklığı %10-20'dir. Tümörün boyutu ile paraneoplastik sendromların yaygınlığı ilişkili değildir (50).

Paraneoplastik sendromlar akciğer maliğnitesinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, tanı konulduktan sonra da bir süre tedavinin gecikmesine, morbiditeye ve mortaliteye sebebiyet verebilir (51).

Paraneoplastik endokrin sendromlar; hiperkalsemi, cushing sendromu, uygunuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS), akromegali, hipoglisemi, karsinoid sendrom ve karsinoid krizdir.

Hiperkalsemi genelde kemik metastazı sonucu oluşur ve daha nadiren tümörün paratiroidhormon ilişkili protein (PTHrP), kalsitriol veya osteoklast aktive edici faktör gibi hormon veya sitokinlerin salınması sonucu oluşur. Klinik olarak hiperkalsemi erken semptom ve bulguları arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, uyuşukluk, poliüri, polidipsi ve dehidratasyon bulunmaktadır.

Bir diğer endokrin paraneoplastik sendrom olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS) genelde KHAK hastalarında görülür ve hiponatremiye sebep olur. KHAK hastalarının %10'unda görülür ve malignite ilişkili UADHS'nun %75'inden sorumludur. Klinik olarak iştahsızlık, bulantı ve kusma görülür. Serebral ödem nedeniyle oluşan semptomlar sinirlilik, huzursuzluk, kişilik değişiklikleri, konfüzyon, koma, nöbet ve solunum durmasıdır (51).

Cushing sendromuna, tümörden ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu sebep olabilir. Klinik olarak hastalar sıklıkla kas güçsüzlüğü, kilo alımı, hipertansiyon, hirşutizm, osteoporoz ve hiperglisemi ile başvurur. Ektopik ACTH sekresyonu, bronşial nöroendokrin tümörler (NET) veya KHAK kaynaklı olabilir. Bronşial NET'lerin yaklaşık %1-2'sinde ektopik ACTH sekresyonuna bağlı cushing sendromu görülür (52).

Akromegali ektopik growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH) veya insulin benzeri growth factor-1 (IGF1) sekresyonu sonucu oluşan endokrinolojik bir paraneoplastik sendromdur. Bronşial NET'lerin nadir görülen bir bulgusu iken, bronşial NET'ler ektopik akromegalinin en sık sebebidir (53).

Hipoglisemi, diyabeti olmayan hastalarda nadir görülen bir klinik durumdur. Tümörlerde ektopik insülin, insülin like growth faktör (IGF)-1, IGF-2 ve glukagon benzeri peptid (GLP-1) sekresyonu, tümör yükünün fazla olması sebebiyle tümörün aşırı glukoz tüketmesi veya yaygın karaciğer metastazı nedeniyle glukoneogenezin bozulması hipoglisemiye sebep olur (54). Özellikle bronşial karsinoidlerin ektopik insülin sekresyonu büyük hücreli akciğer kanserinin de ektopik IGF-1 sekresyonu nedeniyle hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir (55).

Karsinoid sendrom ve karsinoid kriz seratonin gibi vazoaktif aminlerin sistemik dolaşıma salınımı sonucu meydana gelen bir tablodur. Hastalarda flaşing, diyare, bronkospazm, sağ kalp kapak hastalıkları, retroperitonda ve diğer bölgelerde fibrozis, şiddetli hipotansiyon veya hipertansiyon, taşikardi, miyokard enfarktüsü görülebilir ve bazen bu durumlar ölümcül seyredebilir. Akciğer NET'lerinde karsinoid sendrom nadirdir, 5 cm'den büyük veya karaciğer metastazı yapanlarda görülebilir.

Paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkili en yaygın kanser akciğer kanseridir. KHAK'nde sık görülür. Paraneoplastik nörolojik sendromların immün aracılı olduğu düşünülmektedir ve çoğunda otoantikorlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında ve bunlarla sınırlı olmamak üzere, Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), serebellar ataksi, duyusal nöropati, limbik ensefalit, ensefalomiyelit, inflamatuar miyopatiler, otonomik nöropati, retinopati ve opsomiyoklonus yer alır (51).

Akciğer kanserli hastalarda hematolojik paraneoplastik sendromlara bakıldığı zaman bunlar arasında anemi, lökositoz, trombositoz, eozinofili, hiperkoagülabilite (Trousseau sendromu, derin ven trombozu, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik ve nontrombotik mikroanjiyopati) vardır. En sık görülen hematolojik paraneoplastik sendrom anemidir.

Primer akciğer kanserinin cilt tutulumu diğer organlara nazaran nadirdir. Görülme sıklığı %2.8-7.5 arasındadır. Akciğer kanserlerinde patognomonik denilebilecek herhangi bir deri bulgusu bildirilmemekle birlikte çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, vena kava süperior sendromuna bağlı siyanoz, ödem, talenjiektazi, akantozis nigrikans, hipertrikoz, akrokeratoz, eritrodermi, iktiyoz, prürit, ürtiker gibi bulgular tespit edildiğinde akciğer kanserinin hatırlanması gerekmektedir.

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO), akciğer kanseri veya diğer akciğer hastalıkları ile ilişkili olan akciğer kanserinin paraneoplastik bulgularındandır. Radyolojik olarak periost elevasyonu, yeni kemik oluşumu ve periostitis ile karakterizedir. Akciğer kanseri olan hastalar arasında en sık adenokarsinomla ve en az sıklıkla KHAK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

Tablo 5. Akciğer Kanserli Hastalarda Görülen Paraneoplastik Sendromlar

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

2.6. Tanı Yöntemleri

2.6.1. Standart Radyografiler

Akciğer grafisi uzun yıllardır kullanılan pratik, ucuz ve kolay uygulanan bir tanı yöntemidir. Akciğer kanseri şüphesi olan veya metastatik akciğer kanserini düşündüren semptomları olan hastalar, akciğer radyografisi ile ilk görüntüleme yapılıp değerlendirilmelidir (57). Yeni oluşmuş veya genişleyen bir fokal lezyon, genişlemiş hiler veya paratrakeal düğümler, plevral efüzyon, plevral nodularite, endobronşiyal lezyonlar, obstrüktif pnömoniler veya segmental ve lober atelektaziyi gösteren göğüs radyografisi görüldüğünde mutlaka intravenöz (IV) kontrastlı BT ile yakından takip edilip, gerekirse daha ileri tetkik edilmelidir.

2.6.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastaya toraks BT taraması yapılmalıdır. İntravenöz kontrast uygulaması, primer tümörün veya tümöral yapıya ait metastatik lenf düğümlerinin mediastinal invazyonunu vasküler yapılardan ayırt edebildiğinden dolayı tercih edilir. Günümüzde oldukça sık kullanılan bu yöntemin birçok avantajı vardır. Öncelikle görüntü 3 boyutludur, böylece primer lezyonun gerçek ölçüsü hesaplanabildiği gibi çevre yapılar ile ilişkisi de saptanabilir. İhtiyaç halinde kontrast madde verip dinamik çekimler yapılabilir ve bu özellik bize lezyonun niteliği hakkında daha detaylı ve yararlı bilgi sağlar. Bir diğer avantajı ise lezyon lokalizasyonu iyi belirlendiği için histopatolojik tanı ve evrelemede bize yol gösterici olmasıdır.

2.6.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer MRG'si bir dizi klinik endikasyonda önerilir. Radyasyon içermeyen bir alternatife sahip olması özellikle çocuklarda ve genç hastalarda veya hamile kadınlarda kullanılması, çoğu yönteme göre üstünlük sağlamıştır. Yöntemler yeterli uzmanlık olması koşuluyla, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kistikfibroz ve akut pulmoner emboli gibi belirli klinik durumlarda tercih edilen modalite olarak kabul edilebilir.

2.6.4. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi, invaziv olmayan, pratik bir tanı yöntemidir. KHDAK şüphesi olan ve diğer tanı prosedürlerine giremeyen veya hasta uyumu nedeniyle girmek istemeyen küçük bir hasta popülasyonunda tanısal değeri olan bir tanı aracıdır. Bununla birlikte, KHDAK için evreleme bilgilerini doğrudan sağlamaz veya immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar için ideal örnekler sağlama olasılığı yoktur (58). Birden çok balgam örneği alınması tanı oranını arttırır. Tanı duyarlılığı %20-90 arasındadır.

2.6.5. Fiberoptik Bronkoskopi (FOB)

Endoskopik muayene akciğer kanseri tanısında en önemli yöntemdir. 1960'ların sonunda fleksibl fiberoptik bronkoskop'un (FOB) kullanıma girmesi ile endoskopik

incelemenin tanısal değeri büyük oranda artmış olup fazlaca katkı sağlamıştır. Endoskopik görüntüleme aracılığı ile tümörün lokalizasyonu, yaygınlığın belirlenmesi, evreleme ve insitu kanserlerin tanısı yapılabilir. FOB'nin tanısal değeri tümörün lokalizasyonuna ve yayılımına bağlı olup tanı değeri santral yerleşimli endobronşiyal lezyonlarda yüksek olmasına karşın (%90), küçük lokalize periferik lezyonlarda daha düşüktür (59).

2.6.6. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi (TTİA/TTİB)

Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi akciğer kanserinden şüphelenilen durumlarda fiberoptik bronkoskopiyi tolere edemeyen veya kabul etmeyen bazı hastalarda ve cerrahiye uygun olmayan ancak doku tanısı gereken hastalarda tercih edilen tanı yöntemidir (60).

2.6.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/Plevra Biyopsisi

Akciğer kanserli hastaların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır. Akciğer kanserlerinde plevral tutulum sıklıkla komşuluk ya da tümöral embolilerin visseral plevraya ulaşması ile ortaya çıkar. Lenfojen ve hemotejen metastazlar daha az oranda oluşabilir.

Plevral sıvıda malign hücre bulunması hastanın evresini ve tedavisini etkileyeceğinden bu ikisinin ayrımı önemlidir. Sitolojik tanı tümörün alt tipine bağlıdır. Adenokarsinomda daha iyi sonuçlar elde edilirken; küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada tanı şansı daha düşüktür. Torakoskopik plevra biyopsisi güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, hastaya minimal risk ve yüksek doğruluk oranı ile tanı koyma imkanı sunmaktadır (61).

2.6.8. Torasik Cerrahi Yöntemler

Akciğer kanseri tanısını kesin koyabilmek için non invaziv yöntemlerle veya daha az invaziv işlemlerle tanısı konulamayan hastalarda invaziv olan cerrahi işlemler uygulanır. Mediastinoskopinin en önemli endikasyonları; tanı koyma ve mediasten lenf

nodu biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), Standart servikal mediastinoskopi (SCM) ve anterior mediastinotomi (Chamberlain prosedürü) akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılan en yaygın cerrahi yöntemlerdir. Bunların yanısıra genişletilmiş servikal mediastinoskopi (ECM), video yardımlı mediastinal lenfadenektomi (VAMLA), transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) sınırlı tecrübeye sahip olan yöntemlerdir. Bu cerrahi yöntemlerin belirlenebilmesi ilgili cerrahi branş yeterliliği, hasta güvenliği ve tedaviye yönelik nihai hedefler bağlamında hekimin kararına ve hedef lezyon için tanısal doğruluk bilgisine dayanmaktadır (61).

2.6.9. Metastatik Alanlardan Biyopsi

Primer akciğer kanseri düşünülen bazı hastalar nadiren de olsa bronkoskopi ve TTİA ile tanı alamayan küçük, fakat yaygın metastazları olan lezyonara sahip olabilirler. Metastaz bölgeleri olarak intratorasik ve ekstratorasik alanlar detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Daha çok görülen intratorasik bölgeler, plevra (nodüller, efüzyon), kontralateral akciğer ve perikardiyumdur. Yaygın görülen ekstratorasik bölgeler ise karaciğer, böbrek üstü bezleri, beyin ve kemiktir. Görüntülemede birden fazla metastazın olduğunu destekleyen ipuçları olduğunda, doku biyopsisinin yeri, işlemin kolaylığına ve risklerine göre seçim yapılır (62).

2.6.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS)

Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) daha çok semptomları olan hastalarda önerilen bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntem özellikle blastik lezyonları göstermede litik lezyonlara kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Hastaya PET-BT çekilmişse, TVKS hekimin tercihine bağlı olarak istenebilir. Çünkü PET-BT kemik metastazlarını göstermede TVKS'ye göre daha sensitiftir (63).

2.6.11. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET radyoaktif olarak işaretlenmiş bileşikler veya radyoaktif maddelerin vücuda verilerek incelenecek vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanan bir görüntüleme

yöntemidir. PET'in çoğu alanda kullanılan radyolojik görüntüleme tekniklerinden en önemli ayırıcı özelliği fonksiyonel bir görüntüleme imkanı sunmasıdır. Hastalarda malign olduğundan şüphelenilen durumlarda PET/BT, metastazları değerlendirmek ve biyopsi için en uygun ve güvenli hedefi seçmek amacıyla tercih edilir.

2.6.12. Klinik Tanı

Klinik ve radyolojik bulgular ve semptomları olan, primer akciğer kanserinden şüphe edilen fakat hastanın istememesi veya ileri evre hastalık ve ek hastalıklar nedeniyle performans skorunun düşük olması sonucu invaziv işlem uygulanamayan ve histopatolojik tanısına ulaşılamayan az sayıda hasta olabilir. Özellikle bu şekilde hastalar histopatolojik tanısı olmadan iyi bir destek tedavisi ile takip edilebilirler.

2.7. Evreleme

Akciğer kanserinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntülemeler ve histopatolojik örneklemeler tam olarak değerlendirildiğinde hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgiler elde edinilmiş olur. Akciğer kanseri için tümör, (TNM) evreleme sistemi, hastalığın boyutunu karakterize etmek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. TNM sistemi, tümörün özelliklerini, surveyini ve tedavi seçeneklerinin tümünü birleştiren bir sistemdir. En güncel önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup, bu amaçla 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmaya Avrupa ülkelerinden 46560, Asya ülkelerinden 41705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304 hasta dahil edilmiştir (64).

Tablo 6. TNM yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış

Açıklama	7. Sınıflama	8. Sınıflama
T		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ
Minimal invaziv adenokarsinom	-	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Karinaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karina invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lober atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil) invazyonu	T3	T3
Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)	T3	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4	T4
N		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
M		
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1b	M1c

Tablo 6. TNM yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış (devamı)

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3, bron- koskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)*
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom**
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm2
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör*** -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; - Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard -Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, ver- tebra gövdesi, karina - Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.
** Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyuttaolmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan
** Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci TNM sınıflandırması ve evre grupları.

KHDAK (EVRE)	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Gizli (occult) karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme

Tablo 8. Küçük Hücreli Akciğer Kanser Evreleme

Sınırlı hastalık	Tek hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf nodu tutulumu; aynı taraf plevral efüzyon
	TNM'ye göre Evre I, II, III
Yaygın hastalık	Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen
	TNM'ye göre Evre IV

Tablo 9. Küçük hücreli akciğer kanserinde sekizinci TNM sınıflandırması ve evre grupları.

KHAK (EVRE)	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Gizli (occult) karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.8. Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Hastanın cinsiyeti, performans durumu, evresi, kilo kaybı varlığı, lökosit, hemoglobin, kalsiyum seviyesi, LDH yüksekliği, albümin seviyesi, serum Na seviyesi, performans durumu, yaşı, metastaz bölgesi prognostik faktörler arasındadır. Paraneoplastik sendromların mevcudiyeti kötü prognoza işaret eder. Hastaların performansını

değerlendirmek için en sık European Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalaları kullanılmaktadır.

Tablo 10. ECOG ve Karnosfsky performans skalası

ECOG	**Karnofsky**	
0 Normal. Hastalık öncesi normal aktivitesini sürdürebilen	**100**	Normal, yakınması yok, semptom yok
	90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
1 Günlük yaşantısını katlanılabilir derecede olan tümör bulguları ile sürdürebilen	**80**	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
	70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
2 Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan fakat vaktinin %50'sinden fazlasını yatak dışında geçiren	**60**	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyar
3 Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı sürdürmek zorunda kalan	**50**	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
	40	Özel bakım ve yardım gerekir
	30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur
4 Çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağlı olarak geçiren	**20**	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır
	10	Ölmek üzere

2.9. Tedavi

2.9.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi

2.9.1.1. Evrelere Göre Tedavi

KHDAK'li adaylar tedaviye uygunluk açısından değerlendirilirken, hastalar cerrahi rezeksiyona uygunluk açısından da detaylı incelenmelidir. Cerrahi rezeksiyon, rezektabl KHDAK'li hastalarda uzun süreli sağkalım ve kür için büyük fırsat sağlar. Bilinen veya şüphelenilen ameliyat öncesi evreleme, aynı anda olan komorbiditelere, akciğer fonksiyonuna ve performans durumuna göre değerlendirilir. Tüm bu değerlendirmeler sonucu akciğer kanseri olan bir hasta rezektabl olabilir, ancak zayıf pulmoner fonksiyon veya komorbiditeler nedeniyle operasyona uygun olmayabilir.

2.9.1.1.1. Evre 1 ve 2 Tedavi

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

Evre I ve II KHDAK olan hastalar, kontrendikasyon yoksa tam cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmelidir. Genellikle erken evre KHDAK için cerrahi lobektomi, en uygun prosedür olarak kabul edilir. Erken evre KHDAK'li hastalarda, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) veya robotik yardımlı torakoskopik cerrahi (RATS), lobektomi yapılacak hastalar için açık torakotomiye alternatiftir.

Adjuvan kemoterapi, patolojik olarak evre II hastalığı olan hastalarda endikedir. Bunun yanısıra özellikle yüksek riskli olan evre IB hastalar için de uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon uygulanmış evre IA tümörleri olan hastalarda adjuvan kemoterapi endike değildir. Komplet rezeksiyon yapılan evre II hastalarda performansının iyi olması durumunda platin bazlı adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

Postoperatif radyasyon tedavisi sadece pozitif cerrahi sınırlara sahip hastalar için endike olup, evre I veya II hastalığı olan diğer hastalar için endike değildir. Komplet rezeksiyon uygulanan evre II hastalarda postoperatif radyoterapi uygulanması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte sağkalıma faydası olmadığından postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir. Cerrahiyi kabul etmeyen veya medikal inoperable olan evre I ve II hastalarda küratif radyoterapi uygulanması önerilmektedir (65).

2.9.1.1.2. Evre 3 Tedavi

Evre IIIA, ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazlı veya T3N1 olan hastaları içeren bir gruptur. Torakotomide özellikle okult tek istasyon mediastinal lenf nodu metastazı (IIIA2) gösterildiğinde mümkünse mediastinal lenfadenektomi ile birlikte akciğer rezeksiyonu da planlanmalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası okult N2 hastalık

(IIIA1-2) saptanan, performans durumu iyi olan hastalarda adjuvan platin bazlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir

Bu grup hastalarda lokal nüksü azaltmak için adjuvan kemoterapiden sonra adjuvan postoperatif radyoterapi önerilebilir. Preoperatif olarak N2 hastalık belirlenen evre IIIA (IIIA3) olan hastalarda multidisipliner bir değerlendirme yapıldıktan sonra tedavi kararı verilmelidir. Bu hastalarda primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Cerrahi debulking prosedürler önerilmemektedir. Rezeksiyon yapılan komplet olmayan hastalarda postoperatif platin bazlı kemoradyoterapi rejimleri önerilmektedir. Performans durumu iyi olan Bulky N2 (IIIA4) hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi rejimleri önerilmektedir.

Evre IIIB TNM evreleme sistemine göre tanımlandığında 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 cerrahı da içeren multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Evre 3B hastalıkta özellikle performans skoru 0-1 olan ve minimal kilo kaybı olan hastalarda platin bazlı kombine eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Performans skoru 2 ve üstünde olan belirgin kilo kaybı olan evre 3B hastalıkta ise daha dikkatli bir değerlendirme sonrası kemoradyoterapi önerilmektedir. Kötü performans skoru olan veya küratif tedavi sansı olmayacak kadar yaygın hastalıkta palyatif RT önerilmektedir (66).

Definitif kemoradyoterapi (KRT) komorbiditelere bağlı olarak cerrahi operasyona aday olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar için alternatif bir tedavi yöntemidir. Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) lezyonları <5 cm olan hastalarda tercih edilir (67).

2.9.1.1.3. Evre 4 Tedavi

Evre IV hastalığı olan hastalar genellikle sistemik tedavi veya hastanın semptomuna göre palyatif yaklaşımla tedavi edilir. Kemoterapi, moleküler hedefli tedavi

veya immünoterapi, yaşam kalitesinden ödün vermeden sağkalımı uzatabilir. Ancak hasta uygun şekilde seçilmiş olmalıdır. Böyle bir durumda tedavi, mümkün olduğunca tümörün mutasyon durumuna göre yönlendirilmelidir. RT ve cerrahi, bazı seçilmiş hastalarda semptomların biraz daha hafifletilmesi için de fayda sağlayabilir (66).

Evre IV olup performans durumu iyi olan hastalarda iki ilaç kombinasyonlu KT önerilmektedir. Performansı iyi olan olan nonskuamöz histoloji, beyin metastazı olmayan, hemoptizisi olmayan seçilmiş bir grup evre IV hastada, bevacizumabın karboplatin ve paklitaksele eklenmesinin sağkalımı artırması nedeniyle bu grup hastada tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

2.9.1.2. Senkron ve Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri

Birden fazla odakta olan akciğer kanserleri multipl primer akciğer kanserleri (MPAK) olarak adlandırılır. MPAK, eş zamanlı olarak görülüyorsa senkron, farklı zaman dilimlerinde meydana gelmişse metakron kanser olarak adlandırılır (68). Senkron ikinci primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ını yassı hücreli kanser vakaları oluşturmaktadır.

Senkron akciğer kanserleri tüm MPAK'nin %40'ını oluşturup, %0,1-1,6 oranında görülmektedir (69). Farklı lobda bulunan akciğer kanserlerinde dikkat edilmesi gereken nokta teşhisin doğruluğudur. Evreleme doğru yapılıp, komplet rezeksiyon yapılsa dahi sağkalım kötüdür. Rezeksiyon planlanıyor ise mediastinaskopi ile mediastinal lenf nodu tutulumu olup olmadığı da teşhis edilmeli ve buna göre tedavi stratejisi belirlenmelidir.

Metakron ikinci primer akciğer kanserini saptamak, farklı histolojik tipte olduğu zaman oldukça kolaydır. Aynı histolojik tip teşhis edildiğinde sistemik metastaz yoksa ve iki lezyon arasında en az 4 yıllık bir süre varsa ikinci primer olarak adlandırılabilir. Metakron ikinci primer akciğer kanserleri için bildirilen çalışmaların 2/3'ü aynı, en sık yassı hücreli tipte görülmektedir.

2.9.1.4. İzole Beyin Metastazı

Beyin metastazları, pek çok kanserlerde yaygın bir komplikasyon olup, özellikle akciğer kanseri olan hastalar arasında da yaygındır. İlerlemiş KHDAK olan yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık %10'unda beyin metastazı bulunmaktadır. Beyin metastazı olan hastaların %40-50'sinde akciğer kanseri primer tümördür (70).

Beyin metastazı saptanan hastalara radyoterapi uygulandığı zaman ortalama yaşam süresi 3-6 aydır. Diğer organlarda metastaz negatif olduğunda, beyin metastazlı hastalar küratif tedavi açısından değerlendirilmelidir. Yalnızca beyin metastazı olan hastalar değil aynı zamanda primer tümörde rezeke edilebilecek hastalar da küratif tedavi için aday olabilir. N2-3 tutulumu ve beyin metastazı olanlar küratif tedavi için uygun değildir.

2.9.1.5. İzole Adrenal Metastazı

Küratif tedavi planlanan izole adrenal metastazı olan hastalarda uzak organ metastazı varlığı dikkatli ve özenli bir şekilde araştırılmalıdır. Primer tümör ve adrenal metastazın rezeksiyonu sonrası nodal tutulumu olmayan hastalarda surveyin daha iyi olduğu görülmüştür. Rezeksiyon öncesi N2-3 tutulumunu ekarte etmek mediastinoskopi yapılması şarttır. Daha önce komplet rezeksiyon yapılan hastalarda metakron adrenal metastaz görülmüş ise adrenal metastaz rezeke edilmelidir.

2.9.1.6. KHDAK İkinci Basamak Kemoterapi

Kemoterapinin endike olduğu iyi bir performans durumuna sahip olan hastalar için, platin bileşiği olan sisplatin veya karboplatine ek olarak ikinci bir aktif sitotoksik ajan içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri tercih edilir. Bu tedaviler genel olarak 4 ila 6 döngü şeklinde uygulanır. İlk verilen platin bazlı kemoterapi ile tedavi süresinin 4-6 siklusun ötesine uzatılması, artan toksisite ve sağkalım üzerinde sadece orta düzeyde etki ettiği göz önünde bulundurulduğunda önerilmemektedir (71).

Tedavide 4-6 siklusun tamamlanmasının ardından progresyon göstermeyen hastalar, tipik olarak platin ajanı bırakılarak, başlangıç rejiminin bir veya daha fazla bileşeni ile tedavinin sürdürülmesinden fayda sağlayabilir. Sisplatin ve karboplatine ek olarak çoklu sitotoksik ajanlar antitümör aktiviteye sahiptir. Bunlar arasında pemetreksat, taksanlar (dosetaksel, paklitaksel, nanopartikül albümine bağlı paklitaksel [nabpaklitaksel]), gemsitabin, vinorelbin ve kamptotesinler (irinotekan, topotekan) bulunur.

Karboplatin, daha olumlu toksisite profili nedeniyle, ileri evre KHDAK'li hastalarda kombinasyon rejimlerinde sisplatinin yerine sıklıkla tercih edilmektedir. Genel olarak kanıtlar, sisplatinin karboplatinden daha yüksek bir yanıt oranı sağladığını fakat, sağkalım arasındaki farkın düşük olduğunu göstermektedir. Sisplatinin zayıf tolere edilebildiği, performans skorunun düşük olduğu metastatik KHDAK hastalarında, karboplatin daha değerlidir. Dokuz çalışma ile yapılan 2968 hasta içeren bir meta-analizde, sisplatin yerine karboplatinin kullanılması, önemli ölçüde daha düşük bir yanıt oranıyla ilişkilendirilmiştir (72).

2.9.1.7. KHDAK'da Bireyselleştirilmiş ve Hedefe Yönelik Tedaviler

KHDAK'de diğer neoplazmaların yanı sıra, maligniteye neden olan moleküler yolakların daha iyi anlaşılması, 2000'li yılların başından itibaren başlanmıştır. Bir fransız çalışmasında, tüm akciğer kanserlerinin moleküler profillemeye tabi tutulmuş olup, ülke çapında tümörlerin yaklaşık %50'sinde hedeflenen bir ajanın birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceği bir genetik değişiklik sergilenmiştir (73).

KHDAK'nin hedefe yönelik tedavilerinde başlıca iki yolak bugün için önem arz etmektedir. Bunlardan birisi EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) üzerinden etkili olan, diğeri ise VEGFR (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü) aracılığı ile olandır.

2.9.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi

KHAK kemoterapiye duyarlı bir tümör olmasından dolayı temel tedavi rejimi 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 birleşimidir. Bu uygulamanın iki yıllık sağkalımı %40' tır (74).

Yaygın KHAK'li hastalardan yeni tanı almış olanların yüksek yanıt oranı ve daha uzun progresyonsuz sağkalım sağlayan kombinasyon kemoterapileri ile tedavi edilmeleri önerilmektedir. En uygun kombine kemoterapi rejimi olarak, radyoterapi ile birlikte eş zamanlı sisplatin/etoposid önerilmektedir. Karboplatin/etoposid kombinasyonu, sisplatin/etoposid kadar etkindir, fakat miyelosupresyon etkisi biraz daha fazladır.

Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin/etoposid, karboplatin/etoposid ile siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin/etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı sebebiyle ön plana çıkmakta ve çoğu merkezde standart tedavi olarak tercih edilmelidir. Yüksek doz kemoterapi, idame tedavisi, alternan kemoterapi, konsolidasyon kemoterapisi, uygulamalarının standart uygulamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Yaygın hastalıkta tam yanıt varsa, sınırlı hastalıktaki gibi torasik RT ve koruyucu kraniyal ışınlama da tedaviye eklenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2015 ve 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji klinik ve polikliniğine başvuran akciğer kanseri tanısı olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Histolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması kullanıldı. Akciğer grafisi, toraks BT, kemik sintigrafisi, abdomen BT, beyin BT, PET-BT, varsa diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre klinik evreleme yapıldı.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), aldığı kemoterapi rejimleri, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, histopatolojik tanısı, tanı anındaki evresi, başvuru şikayeti, tanı anında hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerinin olup olmadığı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kemoterapi protokolleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, birinci derece yakınlarında (baba, anne ve kardeşleri dahil) akciğer kanseri, özofagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri ve kolorektal kanseri öyküsü gibi bilgiler incelendi.

Hastaların exitus tarihlerine ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak veya telefonla hasta yakınlarından öğrenilerek veya il sağlık müdürlüğü ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak ulaşıldı. Evrelendirme hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi (TNM sınıflaması) esas alınarak yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler Excell 2019 for Microsoft programına kaydedildi. İstatiksel değerlendirme ve analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 istatistik programından yararlanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı ve karşılaştırmalar için Log-Rank analizi yapıldı. Sağkalım analizi için, sağ durumdaki hastalarda son poliklinik başvuru tarihi, eksitus gerçekleşmiş olanlarda ise eksitus tarihi alındı. İki grup ortalamasını karşılaştırmak amacıyla grup sayısı 30 ve üzerinde olduğunda t testi, 30'un altında olduğunda Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar

arasındaki istatiksel analizler için ki kare testi kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde (%) kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Genel sağkalım üzerine etkisi anlamlı olduğu belirlenen bağımsız değişkenler çok değişkenli Cox- Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 den küçük olması kabul edildi.

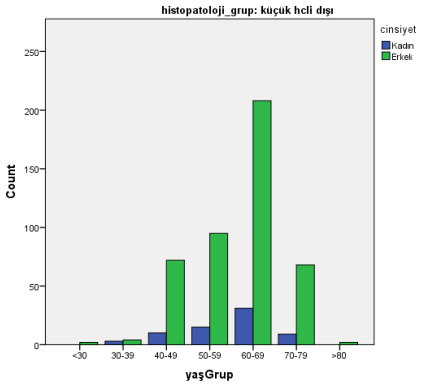
4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 646 hasta değerlendirmeye alınmış olup tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların 552'si (%85,4) erkek, 94'ü (%14,6) kadındı. Hastalardan 519 (%80,3) kişi küçük hücre dışı akciğer kanseri iken (KHDAK), 127 (%19,7) kişi küçük hücreli akciğer (KHAK) kanseriydi. Yaş ortalamalarının 61±9 olduğu görüldü. Hastaların son durumları incelendiğinde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde vefat eden hasta sayısı 323 (%62,2) iken, küçük hücreli akciğer kanserinde ise vefat eden hasta sayısının 94 (%74) olduğu bilgisine ulaşıldı.

4.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

4.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

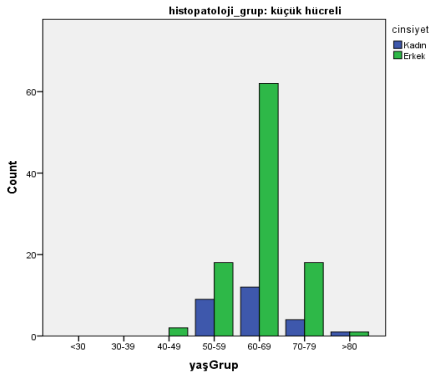
Çalışmaya alınan KHDAK olan toplamda 519 hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması 60±9 olarak saptandı. En genç hasta 22 yaşında iken en yaşlı hasta 87 yaşındaydı. Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 63±9 iken, kadınların tanı anındaki yaş ortalamasının 62±9 olduğu saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı

4.1.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

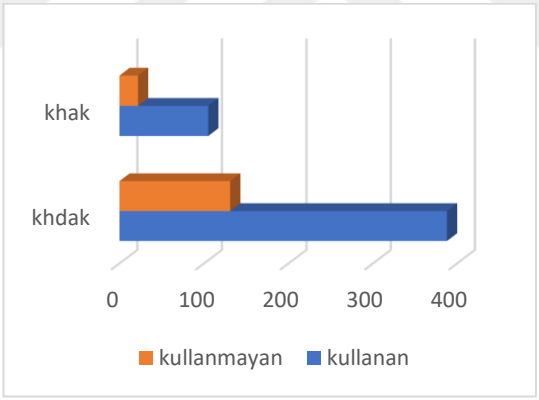
Çalışmaya toplamda 127 KHAK tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63±7 olarak saptandı. En genç hasta 46 yaşında iken en yaşlı hasta 89 yaşındaydı. Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 63±7 iken kadınların tanı anındaki yaş ortalaması 63±7 olarak saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların yaş aralığına göre cinsiyet dağılımı

4.2. Sigara Kullanımı

Çalışmamızda KHDAK'li hastalardan 131 (%25,2) hastanın hiç sigara kullanmadığı, 388 (%74,8) hastanın sigara kullandığı, KHAK'li hastalardan 22 (%17,3) hastanın hiç sigara kullanmadığı, 105 (%82,7) hastanın ise sigara kullandığı bilgisine ulaşıldı (Şekil 4).



Şekil 4. Sigara hikayesi bilinen hastaların sayısal dağılımı

4.3. Alkol Kullanımı

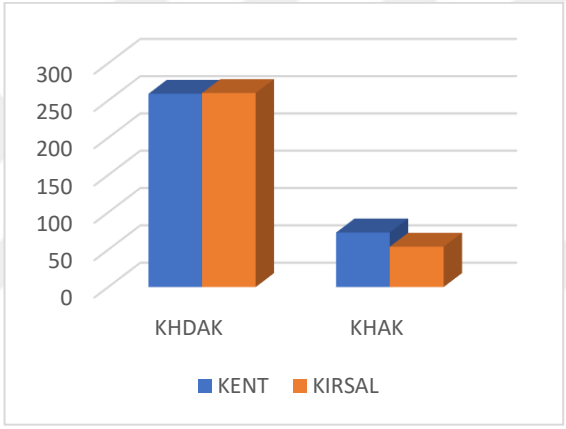
Tanı anında KHDAK'nde 80 (%15,4) hastanın alkol kullandığı, 439 (%86,8) hastanın ise alkol kullanmadığı, KHAK'nde ise tanı anında 5 (%3,9) hastanın alkol kullandığı, 122 (%96,1) hastanın alkol kullanmadığı bilgisine ulaşıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların alkol kullanma durumuna göre sayısal dağılımı

ALKOL KULLANIMI	KULLANAN	KULLANMAYAN
KHDAK	80 (%86,8)	439 (%15,4)
KHAK	5 (%3,9)	122 (%96,1)

4.4. Yaşadığı Yer

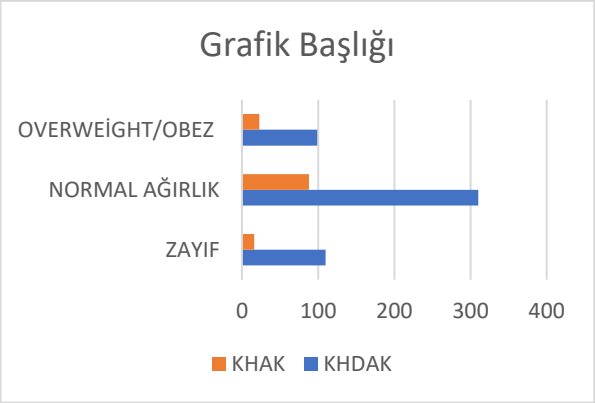
Çalışmamızda KHDAK'li hastaların yaşadığı yer sorgulandığında 260 (%50,1) hastanın kırsal bölgede, 259 (%49,9) hastanın kentsel bölgede, KHAK'nde 54 (%42,5) hastanın kırsal bölgede, 73 (%57,5) hastanın da kentsel bölgede yaşadığı bilgisine ulaşıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların yaşadığı bölgeye göre sayısal dağılımı

4.5. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Toplamda 646 hastanın VKİ bilgileri incelenmiştir. Hastaların VKİ ortalaması DSÖ sınıflamasına göre belirlendi. Bilgileri mevcut olan 519 KHDAK'li hastadan; 110 (%21,2) hastanın zayıf, 310 (%59,7) hastanın normal ağırlık, 99 (%19,1) hastanın ise overweight/obez olduğu bilgisine ulaşılmış olup, 127 KHAK'li hastada ise, 16 (%12,6) hastanın zayıf, 88 (%69,3) hastanın normal ağırlık, 23 (%18,1) hastanın ise overweight/obez olduğu bilgisine ulaşıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların vücut kitle indeksine göre sayısal dağılımı

4.6. Başvuru Şikâyetlerinin Dağılımı

Çalışmamızda toplamda 519 KHDAK'li hastanın başvuru anındaki şikayetleri ve semptomları incelenmiştir. En sık görülen şikâyet nefes darlığı (%30,6) iken, sık görülen ikinci şikâyet ise öksürük (%29,9)'idi. Diğer şikayet ve semptomların ise sırasıyla; hemoptizi (%14,8), halsizlik (%9,1), balgam (%7,9), kilo kaybı (%5,2) ve iştahsızlık (%2,5) olduğu görüldü (Tablo 12).

Çalışmamızada 127 KHAK'li hastanın başvuru anındaki şikayet ve sepmtomları incelendiğinde ise en sık görülen şikâyet öksürük (%26,7) iken, sık görülen ikinci şikâyet ise nefes darlığı (%23,7)' idi. Diğer şikayet ve sepmtomların sırasıyla; halsizlik (%18,8), hemoptizi (%10,5), balgam (% 9), iştahsızlık (%6) ve kilo kaybı (%5,3) olduğu görüldü (Tablo 12).

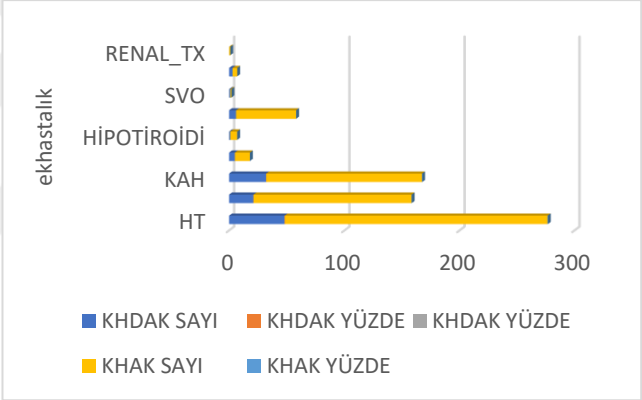
Tablo 12. Hastaların başvuru şikayeti ve semptomlarına göre sayısal dağılımı

ŞİKAYET	KDAK		KHAK	
ÖKSÜRÜK	286	29,90	71	26,70
HEMOPTİZİ	141	14,80	28	10,50
DİSPNE	292	30,60	63	23,70
HALSİZLİK	87	9,10	50	18,80
KİLO KAYBI	50	5,20	14	5,30
BALGAM	75	7,90	24	9
İŞTAHSIZLIK	24	2,50	16	6
	SAYI	YÜZDE %	SAYI	YÜZDE %

4.7. Komorbidite

Kliniğimize başvuran KHDAK'li hastalarda en sık görülen komorbidite 228 (%39,8) hasta ile hipertansiyon iken, 2. sırada 137 (%23,7) hasta ile diabetes mellitus olduğu saptandı. Görülen ek hastalıkların sırası ile 135 (%23,4) hasta ile koroner arter hastalığı, 52 (%9) hasta ile kronik obstruktif akciğer hastalığı olduğu saptandı.

KHAK'li hastalarda ise en sık görülen komorbidite 48 (%41) hasta ile hipertansiyon (HT) iken, 2. sırada 32 (%27,4) hasta ile koroner arter hastalığı (KAH) olduğu saptandı. Görülen ek hastalıkların sırası ile 21 (%17,9) hasta ile diabetes mellitus (DM), 6 (%5,1) hasta ile de kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu saptandı (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların komorbid durumlarına göre sayısal dağılımları

4.8. Performans Durumu

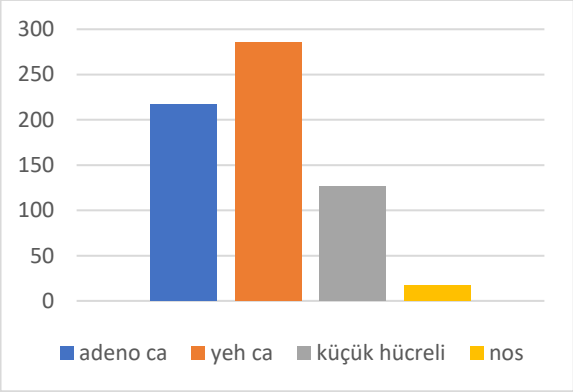
Tüm hastaların performans durumu ECOG'a göre değerlendirildiğinde küçük hücreli dışı ve küçük hücreli akciğer kanserli hastaların sayısal dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların tanı esnasındaki ECOG performans durumları

ECOG	KÜÇÜK HÜCRELİ		KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI	
0	20	15,7	134	25,8
1	23	18,1	84	16,2
2	33	26	88	17
3	38	29,9	162	31,2
4	13	10,2	51	9,8
	SAYI	YÜZDE %	SAYI	YÜZDE %

4.9. Histopatolojik Tanı Dağılımı

Toplamda 646 hasta incelenmiş olup 127 (%19,7) hasta KHAK iken, 519 (%80,3) hasta ise KHDAK'idi. En sık görülen alt tipin 285 (%44,1) hasta ile yassı epitel hücreli karsinom olduğu görüldü. Diğer histolojik alt tiplerin ise 217 (%33,6) hasta ile adenokarsinom, 127 (%19,7) hasta ile küçük hücreli karsinom ve 17 (%2,6) hasta ile herhangi bir sınıfa girmeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (nos) olduğu görüldü (Şekil 8).

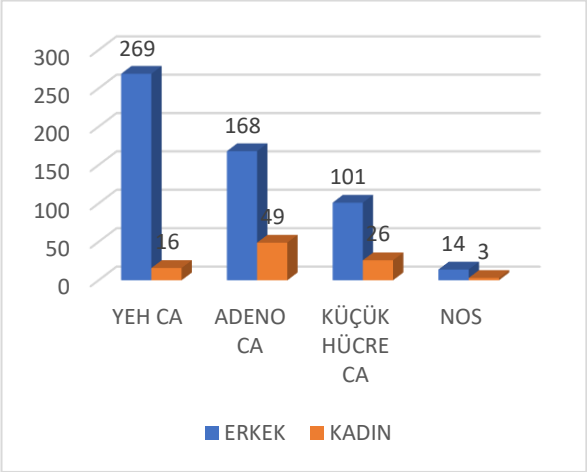


Şekil 8. Hastaların histopatolojik tanısına göre sayısal dağılımı

4.10. Cinsiyet ile Patolojik Tanı Karşılaştırılması

Erkeklerde en sık izlenen alt tip 269 (%48,7) hasta ile skuamoz hücreli karsinomdu. Diğer histolojik alt tiplerin 168 (%30,4) hasta ile adenokarsinom, 101 (%18,3) hasta ile küçük hücreli karsinom ve 14 (%2,6) hasta ile herhangi bir sınıfa girmeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (nos) olduğu görüldü. Kadınlarda en sık izlenen alt tip 49 (%52,1) hasta ile adenokarsinom iken, diğer histolojik alt tiplerin 16

(%17) hastayla skuamoz hücreli karsinom, 26 (%27,7) hastayla küçük hücreli karsinom ve 3 (%3,2) hastayla herhangi bir sınıfa girmeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (nos) olduğu görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Kadın ve erkek cinsiyette histopatolojik alt tiplerin sayısal dağılımı

4.11. Patolojik Evre Dağılımı

Evreleme bilgisi mevcut olan hastalarda KHDAK'nde evre 4'te 300 (%57,9) hasta evre 3' te 143 (%27,5) hasta, evre 2'de 57 (%11) hasta, evre 1' de ise 19 (%3,6) hasta olduğu görüldü (Tablo 14).

KHAK'nde başvuru anında sınırlı evre 39 (%30,7) hasta, yaygın evre ise 88 (%69,3) hastaydı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki evre dağılımı

KHDAK	EVRE		KHAK	EVRE	
	1	19 (%3,6)		SINIRLI	39 (%30,70)
	2	57 (%11)			
	3	143 (%27,5)		YAYGIN	88 (%69,30)
	4	300 (%57,9)			

4.12. Uygulanan Tedavi Yöntemleri

4.12.1. Küçük Hücre Dışı akciğer Kanserinde Tedavi

KHDAK'nde toplamda 519 hasta değerlendirmeye alınmış olup, 19 (%3,6) hastanın evre 1'de olduğu, 57 (%11) hastanın evre 2'de, 143 (%27,5) hastanın evre 3'te, 300 (%57,9) hastanın ise evre 4'te olduğu saptandı.

Evre 1'de hastaların aldıkları tedavi incelendi. Toplamda 19 hastadan, 9 hastanın yalnızca opere olduğu, 10 hastanın opere olup adjuvan KT aldığı tespit edildi. Evre 2'de hastaların aldıkları tedavi incelendiğinde; 57 hastadan 2 hastanın tedavi almadığı, 55 hastanın ise opere olup, adjuvan KT aldığı saptandı. Evre 1 ve evre 2'de adjuvan KT alanlarda en sık uygulanan rejimin vinorelbin+sisplatin (%80) kombinasyonu olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Küçük hücre dışı hastalarda evre 1 ve 2'de kullanılan kemoterapi rejimlerİ

EVRE 1-2	**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI**		
	GEMSİTABİN+SİSPLATİN	1	1,6
	PAKLİTAKSEL+KARBOPLATİN	12	18,4
	VİNORELBİN+SİSPLATİN	52	80
		SAYI	YÜZDE %

Evre 3'te 143 hasta incelenmiş olup; 7 hastanın tedavi almadığı, 26 hastanın operasyona uygun olup neoadjuvan KT/KRT tedavi aldığı, 110 hastanın ise definitif KT/KRT aldığı saptandı. Neoadjuvan KT ve definitif KT alanlarda en sık uygulanan rejimin paklitaksel+karboplatin (%80,1) kombinasyonu olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Küçük hücre dışı hastalarda evre 3'te kullanılan kemoterapi rejimleri

EVRE 3	**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI**		
	KARBOPLATİN+DOSETAKSEL	13	9,5
	GEMSİTABİN+KARBOPLATİN	6	4,5
	GEMSİTABİN+SİSPLATİN	8	5,9
	PAKLİTAKSEL+KARBOPLATİN	109	80,1
		SAYI	YÜZDE %

Evre 4'te toplamda 300 hastadan; 20 hastanın tedavi almadığı, 280 hastanın KT aldığı tespit edilmiş olup, evre 4'te en sık uygulanan kemoterapi rejiminin paklitaksel+karboplatin (%60) kombinasyonu olduğu saptandı. Diğer uygulanan tedavilerin gemsitabin+karboplatin/sisplatin (%20), pemetrekset+karboplatin/sisplatin (%15), ve vinorelbin+sisplatin (%5) kombinasyonu olduğu saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Küçük hücre dışı hastalarda evre 4'te kullanılan kemoterapi rejimleri

	KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI		
EVRE 4	GEMSİTABİN+KARBOPLATİN/SİSPLATİN	56	20
	PEMETREKSET+KARBOPLATİN/SİSPLATİN	42	15
	PAKLİTAKSEL+KARBOPLATİN	168	60
	VİNORELBİN+SİSPLATİN	14	5
		SAYI	YÜZDE %

4.12.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik Tedaviler

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda kullanılan hedefe yönelik tedaviler incelenmiş olup, hastalara afatinib, alectinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, krizotinib verildiği belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılan hedefe yönelik ilaçlar

	KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI		
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ	AFATİNİB	1	0,20
	ALECTİNİB	4	0,80
	DABRAFENİB	1	0,20
	ERLOTİNİB	9	1,70
	GEFİTİNİB	4	0,80
	KRİZOTİNİB	1	0,20
		SAYI	YÜZDE %

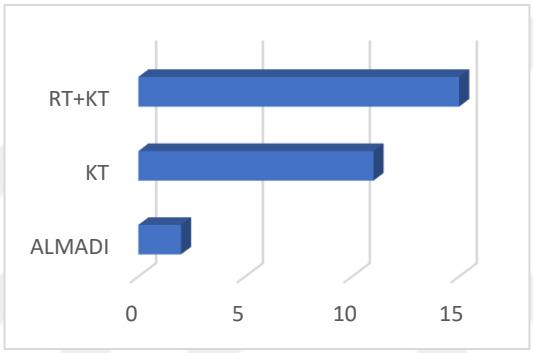
4.12.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi

KHAK'nde toplamda 127 hasta değerlendirilmiş olup, 28 (%22) hastanın sınırlı evrede, 99 (%78) hastanın ise yaygın evrede olduğu saptandı.

Hastaların %18,4'üne kemoterapi başlanmamış olup, %82,6'sına kemoterapi başlandı. Tedavide en sık kullanılan kemoterapi rejiminin etoposid+sisplatin/karboplatin kombinasyonu olduğu saptandı.

4.12.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sınırlı Evrede Tedavi

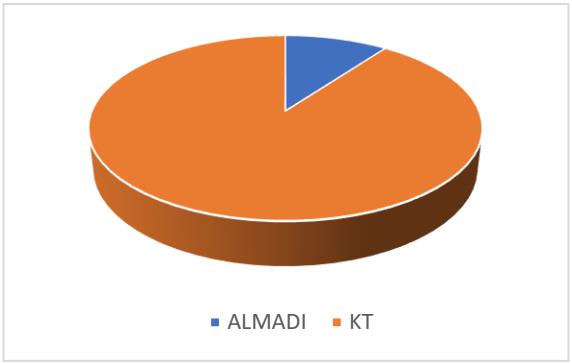
Sınırlı evrede toplamda 28 (%22) hasta değerlendirmeye alınmış olup, 2 (%1,6) hastanın tedavi almadığı, 11 (%8,7) hastanın KT, 15 (%11,8) hastanın ise KRT tedavisi aldığı saptandı (Şekil 10). Sınırlı evrede kullanılan kemoterapi rejimlerinin etoposid+sisplatin (%80), etoposid+karboplatin (%20) kombinasyonu olduğu saptandı.



Şekil 10. Küçük hücreli akciğer kanserinde sınırlı evredeki hastaların tedavi planına göre sayısal dağılımı

4.12.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Yaygın Evrede Tedavi

KHAK'nde yaygın evredeki 99 hasta incelendiğinde 10 (%7,9) hastanın tedavi almadığı, 89 (%70,1) hastanın ise KT aldığı görüldü (Şekil 11).



Şekil 11. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın evredeki hastaların tedavi planına göre sayısal dağılımı

Yaygın evrede en çok kullanılan kemoterapi rejiminin etoposid+sisplatin (%40,4) kombinasyonu olduğu belirlendi. Diğer verilen tedavilerin sırasıyla etoposid+karboplatin (%29,4), irinotekan+karboplatin (%20,2), irinotekan+sisplatin (%10) olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Küçük hücreli akciğer kanserli yaygın evre hastalarda uygulanan kemoterapi ilaçları

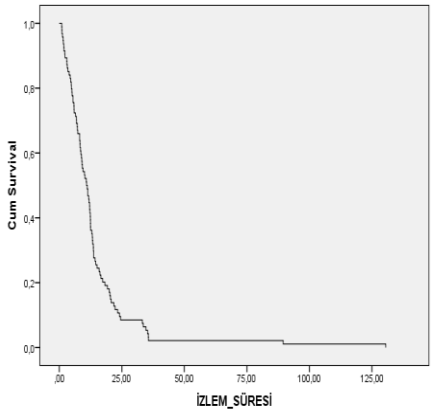
	KÜÇÜK HÜCRELİ		
YAYGIN EVRE	ETOPOSİD+KARBOPLATİN	26	29,4
	ETOPOSİD+SİSPLATİN	36	40,4
	İRİNOTEKAN+KARBOPLATİN	18	20,2
	İRİNOTEKAN+SİSPLATİN	9	10
		SAYI	YÜZDE %

4.13. Sağkalım

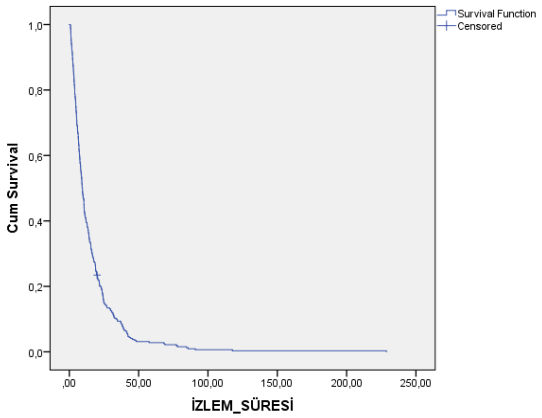
Hastaların son durumları incelendiğinde 417 (%64) hastanın vefat ettiği saptanmış olup, KHDAK'nde 323 (%62,2), KHAK'nde ise 94 (%74) hasta vefat etmiştir.

4.13.1. Genel Sağkalım Süresi

Tüm hastalarda median genel sağkalım süresi (mGSK) 9,5 (8,5-10,5) ay olarak bulundu. KHDAK'li hastalarda mGSK 12,8 (11,3-13,4) ay, KHAK'li hastalarda ise mGSK 9,3 (8,1-10,4) ay olarak bulundu. Küçük hücre dışı akciğer kanseri ile küçük hücreli akciğer kanseri arasında genel sağkalım süreleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Belirli parametrelere göre kümülatif sağkalım ve sağkalım süreleri Şekil 12 ve 13'te gösterilmiştir.



Şekil 12. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastaların ortalama genel sağkalımı

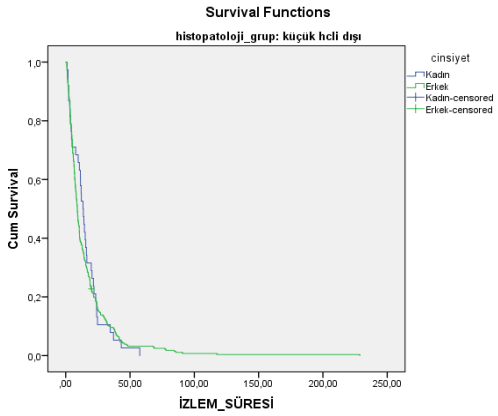


Şekil 13. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastaların ortalama genel sağkalımı

4.13.2. Cinsiyet -Genel Sağkalım İlişkisi

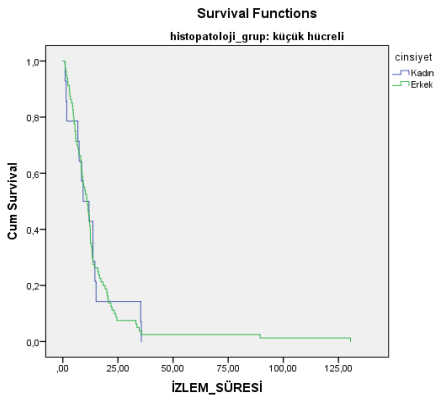
Cinsiyete göre sağkalıma bakıldığında kadınlarda mGSK 371 gün, erkeklerde mGSK 276 gün olduğu saptandı. Bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,713).

KHDAK'li hastalarda kadınlarda mGSK 375 gün, erkeklerde mGSK 270 gün olduğu tespit edildi ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,661) (Şekil 14).



Şekil 14. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi

KHAK'li hastalarda kadınlarda mGSK 276 gün, erkeklerde mGSK 290 gün olduğu saptandı ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,923) (Şekil 15).

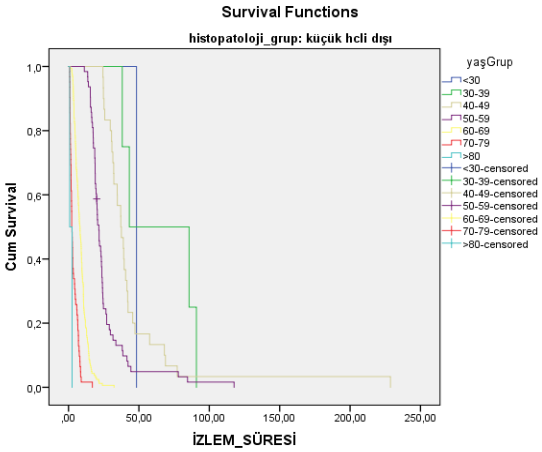


Şekil 15. Küçük hücreli akciğer kanserinde cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi

4.12.3. Yaş- Genel Sağkalım İlişkisi

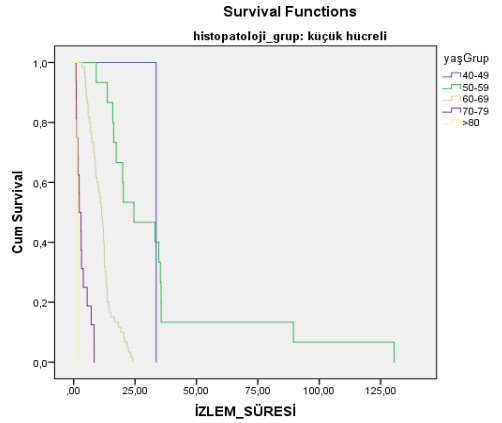
Yaşa göre sağkalıma bakıldığında 30 yaş altında yaşam süresi 48 ay iken, 80 yaş üzeri hastalarda 1 aydan daha kısa süre olduğu saptandı ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

KHDAK'li hastalarda 30 yaş altında yaşam süresi 48 ay 10 gün, 60 yaş üzerinde 8 ay, 80 yaş üzeri hastalarda 20 gün olduğu görülmüş olup bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 16).



Şekil 16. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaşın genel sağkalım ile ilişkisi

KHAK'li hastalarda 40 yaş altında yaşam süresi 33 ay, 60 yaş üzerinde 11 ay, 80 yaş üzeri hastalarda 30 gün olduğu görülmüş olup, bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 17).



Şekil 17. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaşın genel sağkalım ile ilişkisi

4.12.4. Yaşadığı Yer -Genel Sağkalım İlişkisi

Kliniğimize başvuran hastaların yaşadığı yere göre mGSK sürelerine bakıldığında kırsal kesimde yaşayanların 10 ay, şehirde yaşayanların ise 9 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,357).

KHDAK'li hastaların yaşadığı yere göre mGSK süreleri kırsal kesimde yaşayanların 11 ay, şehirde yaşayanların ise 9 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,461). KHAK'li hastalarda ise mGSK süreleri kırsal

kesimde yaşayanların 9 ay 15 gün, şehirde yaşayanların ise 8 ay 15 gün olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,447) (Tablo 20).

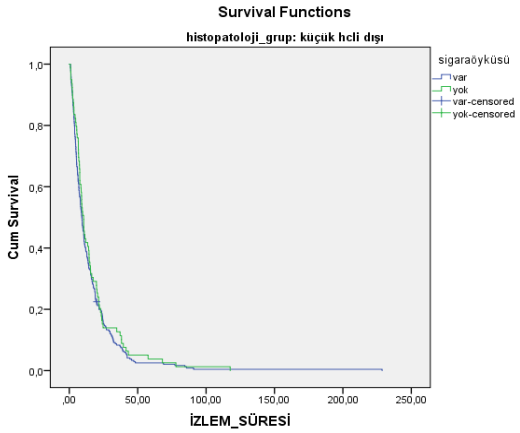
Tablo 20. Hastaların yaşadıkları yere göre genel sağkalım süreleri

YAŞADIĞI YER	GENEL	KHDAK	KHAK
KIRSAL	10 AY	11 AY	9 AY 15 GÜN
KENTSEL	9 AY	9 AY	8 AY 15 GÜN

4.12.5. Sigara-Genel Sağkalım İlişkisi

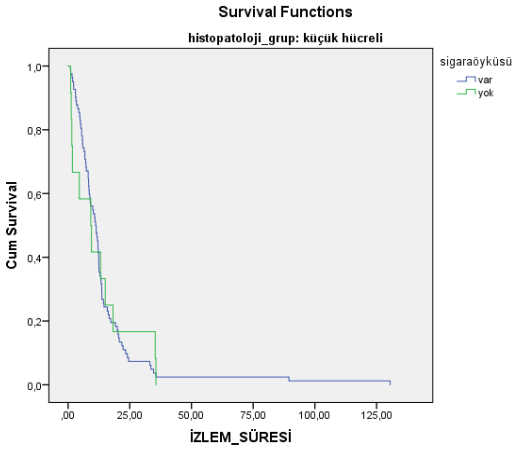
Sigara kullanma alışkanlığına göre mGSK süresi sigara kullananlarda 9,5 ay, kullanmayanlarda ise 9,7 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,475).

KHDAK'li hastalarda sigara kullanan hastaların mGSK süresi 280 gün sigara kullanmayanlarda ise 337 gün olduğu görüldü. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,430) (Şekil 18).



Şekil 18. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sigara ile genel sağkalım arasındaki ilişki

KHAK'li hastalarda sigara kullanan hastaların mGSK süresi 330 gün, kullanmayan hastaların 270 gün olduğu görüldü. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,999) (Şekil 19).



Şekil 19. Küçük hücreli akciğer kanserinde sigara ile genel sağkalım arasındaki ilişki

4.12.6. Alkol-Genel Sağkalım İlişkisi

Alkol kullanma alışkanlığına göre mGSK süresine bakıldığında alkol kullanan hastaların 8 ay, kullanmayanların ise 10 ay olarak bulunmuş olup, bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,598).

KHDAK'li hastalarda mGSK süresi alkol kullanan hastaların 8 ay, kullanmayanların ise 11 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,851). KHAK'li hastalarda ise mGSK süresi alkol kullanan hastaların 8 ay, kullanmayanların ise 9 ay olarak bulunmuş olup, bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,395) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların alkol kullanma alışkanlıklarına göre genel sağkalım tablosu

ALKOL	GENEL	KHDAK	KHAK
KULLANAN	8 AY	8 AY	8 AY
KULLANMAYAN	10AY	11 AY	9 AY

4.12.7. Kilo kaybı-Genel Sağkalım ilişkisi

Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde kilo kaybı olan hastaların mGSK süresi 7,8 ay, kilo kaybı olmayanların ise 9,76 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,348).

KHDAK'li hastalarda kilo kaybı olan hastaların mGSK süresi 8 ay, olmayan hastaların mGSK süresi 9,5 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,329). KHAK'li hastalarda ise kilo kaybı olanların mGSK süresi 7 ay, olmayanların ise 10 ay olarak bulunmuş olup, bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,229) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların kilo kaybına göre genel sağkalım tablosu

KİLO KAYBI	GENEL	KHDAK	KHAK
VAR	7,8 AY	8 AY	7 AY
YOK	9,76 AY	9,5 AY	10 AY

4.12.8. Komorbidite-Genel Sağkalım İlişkisi

Ek hastalığı olan hastaların mGSK süresi 8,9 ay, olmayanların 10,7 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,67).

Kliniğimize başvuran KHDAK'li hastalarda komorbid hastalığı olanların mGSK süresi 10 ay, olmayanların 11 ay olarak bulunmuş olup, bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,476). KHAK'li hastaların mGSK süresi ise komorbid hastalığı olanların 8,2 ay, olmayanların 10,6 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,794) (Tablo 23).

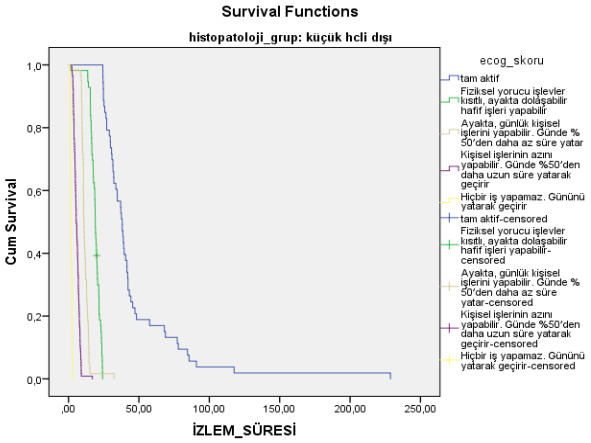
Tablo 23. Hastaların komorbidite durumlarına göre genel sağkalım tablosu

EK HASTALIK	KHDAK	KHAK
VAR	10 AY	8,2 AY
YOK	11 AY	10,6 AY

4.12.9. ECOG-Genel Sağkalım İlişkisi

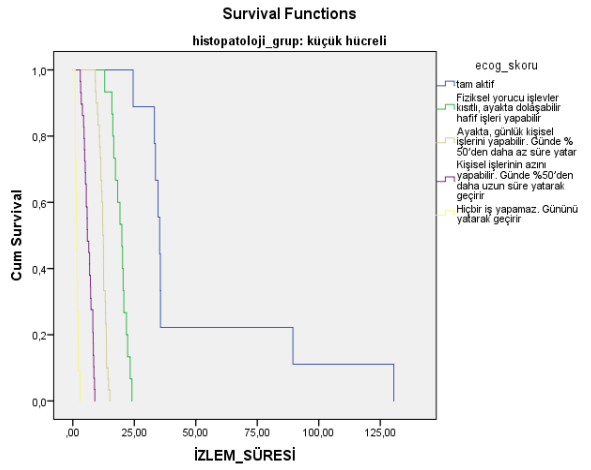
ECOG performans skoruna göre mGSK süresi ECOG 0' da 37 ay, ECOG 1'de 19 ay, ECOG 2'de 11 ay, ECOG 3'te 5 ay, ECOG 4'te 1,6 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

KHDAK'li hastaların ECOG performans skoruna göre mGSK süresi ECOG 0' da 38 ay, ECOG 1'de 18 ay, ECOG 2'de 10 ay, ECOG 3'te 5 ay, ECOG 4'te 1 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 20).



Şekil 20. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde performans skorunun genel sağkalımla ilişkisi

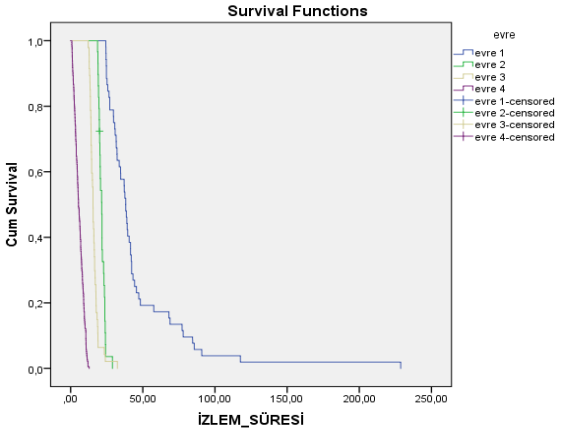
KHAK'li hastaların ECOG performans skoruna göre mGSK süresi ise ECOG 0' da 35 ay ECOG 1' de 19 ay ECOG 2'de 10 ay, ECOG 3' te 5 ay, ECOG 4' te 1 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 21).



Şekil 21. Küçük hücreli akciğer kanserinde performans skorunun genel sağkalımla ilişkisi

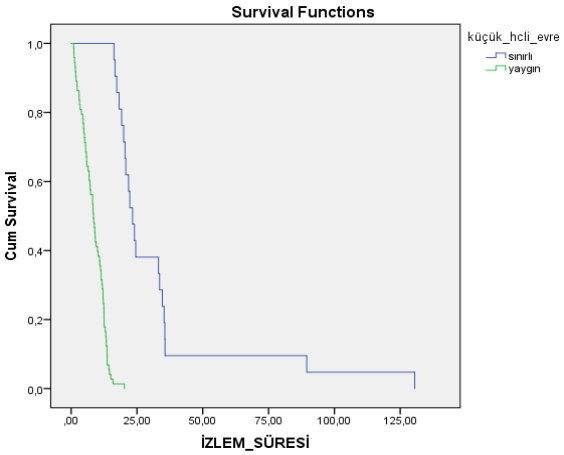
4.12.10. Evre -Genel Sağkalım İlişkisi

KHDAK'nde tanı esnasındaki evreye göre mGSK süresi Evre 1 de 39 ay, Evre 2, 3 ve 4'te sırasıyla 21, 14,5 ve 5 ay olarak bulundu (Şekil 22). Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).



Şekil 22. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde hastalık evresinin genel sağkalımla ilişkisi

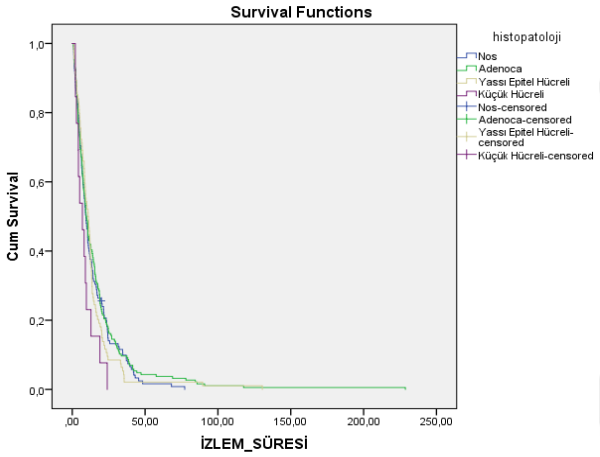
KHAK'nde tanı esnasındaki evreye göre mGSK süresi sınırlı evrede 23 ay, yaygın evrede 10 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 23).



Şekil 23. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalık evresinin genel sağkalımla ilişkisi

4.12.11. Histopatoloji-Genel Sağkalım İlişkisi

En sık görülen ilk 3 histopatolojik alt tipe göre mGSK süresi yassı epitel hücreli karsinomda 12 ay, adenokarsinomda 10 ay ve küçük hücreli karsinomda ise 9,3 ay olarak bulundu. İstatiksel olarak yassı epitel hücreli karsinom ile adenokarsinom arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,173). Yassı epitel hücreli karsinom ile küçük hücreli karsinomda ise sağkalım süreleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 24).

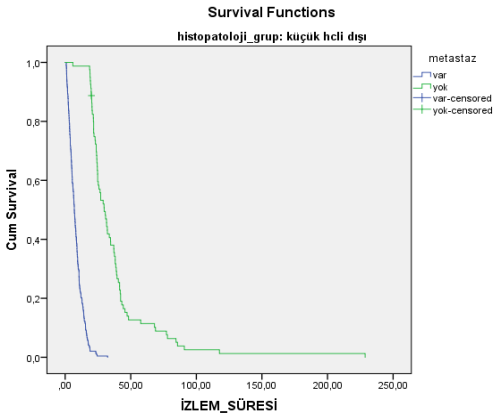


Şekil 24. Histopatolojik tip ile genel sağkalım arasındaki ilişki

4.12.12. Metastaz -Genel Sağkalım İlişkisi

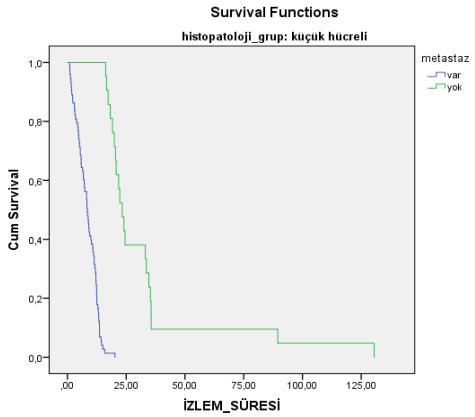
Metastazı olan hastaların mGSK süresine bakıldığında 7 ay, olmayanların 23 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

KHDAK'li hastalarda metastazı olan hastaların mGSK süresi 7 ay, olmayanların 30 ay olarak bulundu ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 25).



Şekil 25. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde metastaz genel sağkalım ilişkisi

KHAK'li hastalarda metastazı olan hastaların mGSK süresine bakıldığında 8 ay, olmayanların 23 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 26).



Şekil 26. Küçük hücreli akciğer kanserinde metastaz genel sağkalım ilişkisi

4.12.14. Tedavi-Genel Sağkalım İlişkisi

4.12.14.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi

KHDAK'nde toplamda 519 hasta değerlendirmeye alınmış olup, 19 (%3,6) hastanın evre 1, 57 (%11) hastanın evre 2, 143 (%27,5) hastanın evre 3, 300 (%57,9) hastanın ise evre 4'te olduğu saptandı. Evreye göre mGSK süresi evre 1 de 39 ay, evre 2,

3 ve 4'te sırasıyla 21, 14,5 ve 5 ay olarak bulundu. Hastaların bir kısmı tedavi alırken bir kısmı kendi isteği ile veya performans durumu nedeni ile hiç tedavi almadı.

Evre 1'de aldıkları tedaviye göre mGSK süresi yalnızca opere olanlarda 40 ay, opere olup adjuvan KT alanlarda 28 ay olduğu görüldü. Yalnızca opere olan hastalar ile opere olup adjuvan kemoterapi alan hastalar sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında, opere olan hastaların sağkalım süresi daha uzundu ve istatiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,001$). Evre 2'de aldıkları tedaviye göre mGSK süresinin opere olup, sonrasında adjuvan KT alanlarda 21 ay olduğu görüldü. Evre 1 ve evre 2'de adjuvan KT alanlarda en sık uygulanan rejimin vinorelbin+sisplatin (%80) kombinasyonu olduğu saptandı. Vinorelbin+sisplatin (%80) alan hastalarda mGSK süresi 27 ay, gemsitabin+sisplatin (%1,6) alanlarda 24 ay, paklitaksel+karboplatin (%18,4) alanlarda 24 ay olduğu saptandı. Uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,155$).

Evre 3'te aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayanlarda 11 ay, neoadjuvan KT/KRT alanlarda 20 ay, definitif KT/KRT alanlarda ise 13 ay olduğu saptandı. Neoadjuvan KT tedavi alanların sağkalım süresi, definitif KT alan hastalara göre uzundu ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Neoadjuvan KT ve definitif KT alanlarda en sık uygulanan rejimin paklitaksel+karboplatin (%80,1) kombinasyonu olduğu saptandı ve bu tedaviyi alan hastaların mGSK süresinin 16 ay, karboplatin+dosetaksel (%9,5) alanların 15 ay, gemsitabin+karboplatin/sisplatin (%10,2) alanların 16 ay olduğu görüldü Uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,054$).

Evre 4'te aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayanlarda 3 ay, KT alanlarda 9 ay olduğu saptandı. Tedavi almayan hastalar ile alan hastalar kıyaslandığında tedavi alan hastaların mGSK süresinin uzun olduğu saptandı ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Evre 4'te en sık uygulanan kemoterapi rejiminin paklitaksel+karboplatin (%60) kombinasyonu olduğu saptandı ve bu tedaviyi alan hastaların genel sağkalım süresinin 12 ay, pemetrekset+karboplatin/sisplatin (%15) alanların 10 ay, gemsitabin+karboplatin/sisplatin (%20) alanların 9 ay, vinorelbin+sisplatin (%5) alanların ise 8 ay olduğu saptandı. Alınan farklı kombinasyon

tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,056) (Tablo 24).

Tablo 24. Khdak'li hastalara uygulanan tedavi protokolleri ve sağkalım tablosu

KHDAK	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
TEDAVİ ALMAMIŞ/ULAŞILAMAMIŞ		2	7	20
YALNIZCA OPERE	9			
NEOADJUVAN KT+OPERE			26	
ADJUVAN KT	10	55		
DEFİNİTİF KT			110	
KT				280
TOPLAM (SAYI)	19	57	143	300
SAĞKALIM (AY)	38	21	15	5

4.12.14.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi-Genel Sağkalım İlişkisi

KHDAK' nde metastatik evrede olan hastaların aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayan hastaların 3 ay, hedefe yönelik ajan alanların 19 ay, diğer KT alan hastaların ise 9 ay olduğu görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında hedefe yönelik tedavi alan hastalar ile diğer tedavileri alan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,001) (Tablo 25).

Tablo 25. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavi ve sağkalım süreleri

	HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ	
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI	AFATİNİB	22
	ALECTİNİB	16
	DABRAFENİB	14
	ERLOTİNİB	13
	GEFİTİNİB	19
	KRİZOTİNİB	23
		SÜRE (AY)

4.12.14.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi

KHAK'nde tanı esnasındaki evreye göre mGSK süresi sınırlı evrede 23 ay, yaygın evrede 10 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

4.12.14.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sınırlı Evrede Tedavi -Genel Sağkalım İlişkisi

KHAK'nde sınırlı evrede hastaların aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayan hastaların 3 ay, KT alanların 13 ay, KT+RT alanların 24 ay olduğu görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Sınırlı evrede kullanılan kemoterapi rejimlerinin etoposid+sisplatin (%80), etoposid+karboplatin (%20) kombinasyonu olduğu saptandı. Etoposid+sisplatin alanlarda mGSK süresinin 24 ay, etoposid+karboplatin alanlarda ise 22 ay olduğu görüldü Uygulanan farklı tedavilere göre hastalar ortalama genel sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,057$).

4.12.14.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Yaygın Evrede Tedavi - Genel Sağ Kalım İlişkisi

KHAK'nde yaygın evrede, hastaların aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayan hastaların 1 ay, KT alanların 11 ay, olduğu görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yaygın evrede en çok kullanılan kemoterapi rejiminin etoposid+sisplatin (%40,4) kombinasyonu olduğu belirlendi ve bu tedaviyi alan hastaların mGSK süresinin 12 ay olduğu görüldü. Diğer verilen tedavilerde mGSK süresinin etoposid+karboplatin (%29,4) alanlarda 11 ay irinotekan+karboplatin (%20,2) alanlarda 10 ay, irinotekan+sisplatin (%10) alanlarda 11 ay olduğu saptandı. Alınan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,06$) (Tablo 26).

Tablo 26. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaygın evrede kullanılan ilaçlara göre sağkalım süreleri

YAYGIN EVRE		
KÜÇÜK HÜCRELİ	ETOPOSİD+KARBOPLATİN	11
	ETOPOSİD+SİSPLATİN	12
	İRİNOTEKAN+SİSPLATİN	11
	İRİNOTEKAN+KARBOPLATİN	10
		SÜRE (AY)

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı mortalite nedenlerinin başında gelen kanser türüdür. Tüm dünyada hem kadın hem erkek cinsiyette kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır (75). Ülkemizde tüm kanser türleri arasında erkeklerde en sık, kadınlarda ise 5.sıklıkta görülen malignitedir (8) . 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.

Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER verilerine göre akciğer kanseri olgularının tanı konulma yaşı giderek artmaktadır. 2004-2008 yılları arasında akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 71'dir (76). 5628 primer akciğer kanseri ile yapılan bir çalısmada ortalama tanı alma yaşı tüm hastalar için 65,4±11,0, kadınlarda 64,2±11,4, erkeklerde 66,3±10,7 bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda ise yaşı en küçük hasta 22 iken, yaşı en büyük olan hasta 89 yaşında olup, yaş ortalamasının 62,7±10,3 olduğu saptandı. Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 61,45 ±9,16 iken kadınların tanı anındaki yaş ortalamasının 60,83±9 olduğu görüldü. Çalışmamızın verilerinin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda KHDAK olan toplamda 519 hasta değerlendirildi ve yaş ortalamasının 60±9 olduğu saptandı. En genç hasta 22 yaşında iken en yaşlı hastanın 87 yaşında olduğu, erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 63±9 iken kadınların tanı anındaki yaş ortalamasının 62±9 olduğu saptandı. KHAK'li 127 hastanın yaş ortalaması 63±7 olup, en genç hasta 46 yaşında iken en yaşlı hasta 89 yaşındaydı. Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 63±7 iken kadınların tanı anındaki yaş ortalamasının 63±7 olduğu saptandı. Çalışmamızda hastaların son durumları incelendiğinde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 323 (%62,2), küçük hücreli akciğer kanserinde ise 94 (%74) hastanın vefat ettiği saptandı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde son 30 yılda akciğer kanseri tanısı alan olgulardaki farklılıklar geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada 1972 ile 1982 arası erkek/kadın oranı 15.3; iken aynı oran 1993 ile 2002 arası 4,1 olarak bulunmuştur (9). Polonyada 1995-1998 seneleri arasında 20561 akciğer kanserli hastanın incelediği bir çalışmada erkek/kadın oranı 6/1 olarak bildirilmiştir (78). Yine ülkemizde 2011 yılında yapılan 58 9504 hastanın alındığı bir çalışmada erkek/kadın hasta oranı 6,2/1 olarak sonuçlanmıştır (79). Bizim çalışmamızda toplamda 646 hastadan 552 (%85,4) hasta erkek, 94 (%14,6) hasta ise kadındı. Erkek/kadın oranı 5/1 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu görüldü.

Yapılan bazı çalışmalar 70 yaş üstü hastalarda akciğer kanserinin genç hastalara oranla daha kötü prognoza sahip olduğunu savunmaktadır (80). Bunun yanısıra, ileri yaş faktörünün sağkalıma etkisinin olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur. Ancak ortak görüş, yaşlı hastalarda operasyona bağlı gelişebilecek akut risk oranlarının daha yüksek olduğudur. Ancak bu hastalarda, genç hastalarda olduğu gibi operasyonun sağkalım oranlarını önemli oranda artırdığı da bilinmektedir (81).

Yapılan bir çalışmada evre 3B ve evre 4 olan hastalar yaşları açısından iki grupta incelenmiş ve 65 yaşın üzerindeki kadın hastaların ölüm riski daha genç hastalara göre 1,6 kat yüksek bulunmuştur (82). Uç yaşlarda (45 yaşın altında ve 80 yaşın üzerinde) tanı almanın etkisini inceleyen bir çalışmada evre 1/2 ve evre 3A hastalık için genç hastaların sağkalım süresi yaşlı hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuşken evre 3B ve 4 hastalık için sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (83).

Retrospektif olarak yürütülen geniş katılımlı başka bir çalışmada ise yaşın 1 birim artışı için ölüm riskinin 1.002 kat arttığı bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda ise 30 yaş altında yaşam süresi 48 ay iken, 80 yaş üzeri hastalarda 1 aydan daha kısa süre olduğu saptandı ve bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. KHDAK'li hastalarda 30 yaş altında yaşam süresi 48 ay 10 gün, 60 yaş üzerinde 8 ay, 80 yaş üzeri hastalarda 20 gün olduğu, KHAK'li hastalarda 40 yaş altında yaşam süresi 33 ay, 60 yaş üzerinde 11 ay, 80 yaş üzeri hastalarda 30 gün olduğu saptandı. Bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuç olarak çalışmamıza göre yaşın sağkalım süresini etkilediği saptandı. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü. Konuyla ilgili farklı sonuçlar

bulunmasının muhtemel nedeni araştırmaların tasarımları ve örneklemleri arasındaki farklılıklardır. Birbirinden farklı sonuçların görülmesi yaş ile sigara maruziyeti ve ek komorbid hastalık varlığı gibi faktörlerin ilişki içinde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle farklı özelliklere sahip örneklem gruplarında yapılan çalışmalarda yaş-sağkalım ilişkisinin etkisi farklı yönde sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

Akciğer kanserinin tanısında kullanılan en non-invaziv teknik balgam sitolojisidir. Sensitivite açısından balgam sitolojisi sensitivitesi hasta uyumuna, kullanılan teknik yöntemlere ve değerlendiren uzmana göre farklılık gösterir. 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. Akciğer kanserinde tanısal amaçla yapılan bronkoskopide forseps biyopsisi, bronşiyal fırçalama ve aspirasyon, transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA), transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), bronkoalveoler lavaj (BAL) ve postbronkoskopik balgam incelemesi gibi teknikler kullanılabilmektedir (59). Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan tanı yöntemleri bronkoskopi, cerrahi operasyon, transtorasik biyopsi ile metastazdan ve plevral sıvıdan biyopsi olmuştur.

Çoğu tütün ürünleri kullanımının sık olduğu ülkelerde akciğer kanserli olguların %90'ından sigara kullanımı sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü; Dünya Kanser Raporu'nda sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında 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 olduğunu vurgulamaktadır. Bunun yanında sigara içen kişilerde yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom, içmeyenlerde ise adenokarsinomun sık görüldüğü bilinmektedir (85). Bizim çalışmamızda 153 (%23,7) hastanın hiç sigara kullanmadığı, 493 (%76,3) hastanın sigara kullandığı bilgisine ulaşıldı.

Çalışmamızdaki KHDAK'li hastalarda 131 (%25,2) hasta hiç sigara kullanmamışken, 388 (%74,8) hastanın sigara kullandığı, KHAK'nde ise 22 (%17,3) hastanın hiç sigara kullanmadığı, 105 (%82,7) hastanın sigara kullandığı bilgisine ulaşıldı. Bu olgularda muhtemelen hava kirliliği, pasif içicilik, bölgemizde yaygın

görülen biomass maruziyeti gibi risk faktörlerinin rol oynadığı düşünüldü. Konu ile ilgili tanımlayıcı ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin yaklaşık %15'inin çevresel maruziyete bağlı olduğu ve etyolojik ajanların değişken olduğu (silika, asbestos, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, boya tozu gibi) vurgulanmıştır (4). Bir çalışmada kırsal bölgede yaşayan akciğer kanserli olguların, kentsel bölgede yaşayanlardan farklı özellikler gösterdiği savunulmuştur (86). Bizim çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaşadığı yer sorgulandığında 260 (%50,1) kişinin kırsal bölgede, 259 (%49,9) kişinin de kentsel bölgede yaşadığı saptandı. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda ise 54 (%42,5) kişinin kırsal bölgede, 73 (%57,5) kişinin de kentsel bölgede yaşadığı saptandı.

Çalışmamızda hastaların şehir merkezinde ya da kırsal kesimde ikamet etme özellikleri analiz edildiğinde, kırsal kesimde yaşayanların mGSK süresinin 10 ay, şehirde yaşayanların ise 9 ay olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre ikametgah ile mGSK süresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Akciğer kanserinde besinlerin etkisi, özellikle alkolün etkisi bazı çalışmalarda incelenmiştir. Alkollü içecekler, yapısında bulunan asetaldehit gibi bazı bileşenlerden ötürü kansere neden olabilen içecek çeşitlerindendir. Alkol, bazı karsinojenik metabolitlerin mukozal hücrelere nüfuz etmesinde tıpkı bir yapıştırıcı gibi görev alarak direkt olarak kanser oluşumunda rol almaktadır. Dahası alkolün prostoglandinlerin üretimi, lipit peroksidasyonu ve serbest radikallerin açığa çıkarılması gibi nedenlerle de kanser oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Gündelik hayatta sıklıkla alkol alan bireylerin aynı zamanda sigara da içtikleri bilinen bir gerçekliktir. Sigaranın neden olduğu spesifik DNA mutasyonlarının onarılması, alkol alımı söz konusu olduğunda daha az gerçekleşmekte ve böyle bir durumda alkol tüketimin karsinogenez üzerindeki dolaylı etkisini göstermektedir. Bütün bunlara ilaveten yüksek miktarlarda alkol alan bireyler, beslenme biçimleri bakımından elzem besin öğelerini daha az içerecek şekilde beslenmekte ve kansere yakalanma konusunda daha hassas hale gelmektedir. Bira, şarap ve diğer alkollü içeceklerin, günlük 10 g etanol içerecek şekildeki tüketimlerinin değerlendirildiği meta-analizde; akciğer kanser riskinin birada %4, likörde ise %3 oranında arttığı ancak şarabın ise riski %13 oranında azalttığı bulunmuştur (87).

Çalışmamızda KHDAK'li 80 (%15,4) hastanın alkol kullandığı, 439 (%86,8) hastanın alkol kullanmadığı, KHAK'nde ise 5 (%3,9) hastanın alkol kullandığı 122 (%96,1) hastanın alkol kullanmadığı tespit edildi. Alkol kullanma alışkanlığına göre mGSK süresine bakıldığında alkol kullananların 8 ay, kullanmayanların ise 10 ay olarak bulundu. KHDAK'li hastalarda mGSK süresi alkol kullananlarda 8 ay, kullanmayanlarda 11 ay, KHAK'li hastalarda ise alkol kullananlarda 8 ay, kullanmayanlarda 9 ay olarak bulundu. Yaptığımız çalışmada alkol kullanımı ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Akciğer kanseri etyolojisinde sigara önemli bir yer tutarken, KOAH etyolojisinde de sigara bulunmaktadır. KOAH'lı hastalarda sigara içen ancak solunum fonksiyonları normal olan kişilere oranla akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat artmıştır. Akciğer kanseri gelişiminin, KOAH'taki artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Akciğerde oluşan inflamasyon kanser gelişimine zemin hazırlayıp, hastalığın ilerleyişine sebep olur. 5887 hasta ile yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda en sık görülen ölüm nedeninin akciğer kanseri olduğu (%33) bildirilmiştir (88).

Ulaş ve arkadaşları tarafından KHDAK tanısı olan kadın hastalarla yapılan bir çalışmada kansere eşlik eden en sık hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve KOAH olarak bulunmuştur (89). ECOG performans skoru 2'nin altında olan KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada diyabet, kardiyovasküler hastalık ve KOAH varlığı sağkalım açısından incelenmiş ve çok değişkenli risk analizinde ek sistemik hastalığı olmayan hastalar referans kabul edildiğinde diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, KOAH varlığı ölüm riskini anlamlı olarak değiştirmemiştir (90). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %8,4'ünde KOAH mevcuttu. Tanı anında hastaların %35,6'sında herhangi bir komorbid durum saptanmadı. Komorbid durum saptanan hastaların %39,8'inde en sık görülen komorbidite hipertansiyon iken, ikinci en sık görülen komorbidite %24,1 ile koroner arter hastalığıydı. KHDAK'li hastalarda en sık görülen komorbiditelerin, hipertansiyon (%39,8), diabetes mellitus (%23,7), koroner arter hastalığı (%23,4), kronik obstruktif akciğer hastalığı (%9) olduğu saptandı. Komorbid hastalığı olanların sağkalım süresi incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızın sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Avusturya'da yapılan bir çalışmada KHAK hastalarında en sık görülen ek komorbid hastalıkların KAH, diğer maligniteler ve diyabet olduğu bulunmuş, hastalıkların varlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağkalım süresinde anlamlı bir değişme olmadığı görülmüştür (31). Bizim çalışmamızda KHAK'li hastalarda ise en sık görülen komorbiditelerin sıklık sırasına göre; hipertansiyon (%41), koroner arter hastalığı (%27,4), diabetes mellitus (%17,9), kronik obstruktif akciğer hastalığı (%5,1) olduğu saptandı. Komorbid hastalığı olanların sağkalım süresi incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızın sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Akciğer kanserli hastalarda başvuru esnasında %75'inde bir veya daha fazla semptom bulunmaktadır. Semptomlar, primer tümöre, intratorasik yayılım paternine, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak farklılık gösterir. Asemptomatik olanlar genellikle başka bir nedene bağlı çekilen akciğer grafisinde görülen lezyonların ileri tetkik edilmesi ile meydana gelmektedir. 3547 hasta ile yapılan bir araştırmada hastalarda en sık saptanan semptomlar öksürük (%51,6), göğüs ağrısı (%44,2), nefes darlığı (%34,8), balgam çıkarma (%21), kilo kaybı (%19), kanlı balgam (%14,19), halsizlik (%12,7) ve iştahsızlık (%10,7) olarak bulunmuş, hastaların %0,65' inin ise asemptomatik olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastaların başvuru anında en sık görülen şikayeti öksürüktü (%29,2). Bizim çalışmamızın da akciğer kanserinde en sık başvuru şikayetinin öksürük olması yönüyle literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Alex G. Little ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2001 yılında ABD' de 719 hastanenin katılımıyla oluşturulan ulusal veri tabanından KHDAK' nin sağkalımına bakıldı. Başvuru esnasında hastaların %46' sında öksürük, %43,3' ünde nefes darlığı ve %29,7' sinde kilo kaybı olduğu görüldü (91). Bizim çalışmamızda ise incelenen 519 KHDAK'li hastaların başvuru anındaki şikayetleri nefes darlığı (%30,6), öksürük (%29,9), hemoptizi (%14,8), halsizlik (%9,1), balgam (%7,9), kilo kaybı (%5,2) ve iştahsızlık (%2,5) olduğu saptandı. Çalışmamızda da KHDAK'nde en sık başvuru şikayetinin öksürük ve nefes darlığı olması yönüyle literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Figlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHAK'li hastaların başvuru anında şikayet ve semptomlarının öksürük (%70), hemoptizi (%40), nefes darlığı (%40), göğüs ağrısı (%35), ve ses kısıklığı (%5) olduğu bildirilmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise KHAK'li 127 hasta incelendiğinde ise şikâyetlerinin öksürük (%26,7), nefes darlığı (%23,7), halsizlik (%18,8), hemoptizi (%10,5), balgam (%9), iştahsızlık (%6) ve kilo kaybı (%5,3) olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda KHAK'nde en sık görülen şikayetin öksürük ve nefes darlığı olması yönüyle bu anlamda literatürle farklılık göstermektedir.

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen faktörlerden birisinin de kilo kaybının olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Kilo kaybının daha ileri evre hastalığı olanlarda gözüktüğü için kötü prognoz kriteri olduğu belirtilirken bunun yanı sıra bu hastalarda kemoterapi toleransının bozulmasının, artmış kemoterapi toksisitesinin ve kemoterapi uygulama sayısındaki azlığın buna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (93).

Morel ve arkadaşları tarafından 7051 akciğer kanseri hastasının (histopatolojik ayrım yapılmaksızın) verileri sağkalım ve tanı öncesi kilo kaybı açısından incelendiğinde tanı öncesi kilo kaybı olmayan zayıf hastaların ölüm riskinde anlamlı bir artış bulunmamıştır (94).

Akciğer kanserinde surveyi etkileyen prognostik faktörler çeşitli araştırmalarda ele alınmış olup bir diğer etken olan vücut kitle indeksinin sağkalımla ilişkisini inceleyen araştırmalar mevcuttur. Araştırmalar incelendiği zaman farklı tasarımlarda araştırmalarla karşılaşmak mümkündür.

Yapılan bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 2585 hastaya ait veriler incelenmiş olup, çalışmada zayıf hastaların ölüm riski normal/preobez grupta olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obez hastalar normal-preobez gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında ise başlangıçta obezitenin koruyucu faktör olduğu görülmüş fakat takip süresi 16 aydan fazla olan hastalar için obez olmanın normal-preobez olmaya göre ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (95).

Bizim çalışmamızda toplamda 646 hastanın VKİ bilgileri incelendi. Bilgileri mevcut olan 519 KHDAK'li hastadan; 110 (%21,2) hastanın zayıf, 310 (%59,7) hastanın

normal ağırlık, 99 (%19,1) hastanın ise overweight/obez olduğu bilgisine ulaşılmış olup, 127 KHAK'li hastadan, 16 (%12,6) hastanın zayıf, 88 (%69,3) hastanın normal ağırlık, 23 (%18,1) hastanın ise overweight/obez olduğu bilgisine ulaşıldı.

Türkiye'de yapılan bir tez çalışmasında ise zayıf, normal ve preobez hastaların sağkalım süreleri incelenmiş, karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (96,97). Bizim çalışmamızda ise kilo kaybı olan hastaların mGSK süresi 7,8 ay, kilo kaybı olmayanların ise 9,76 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. KHDAK'li hastalarda kilo kaybı olan hastaların mGSK süresi 8 ay, olmayanların 9,5 ay, KHAK'li hastalarda ise kilo kaybı olanların 7 ay, olmayanların ise 10 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yaptığımız çalışmada kilo kaybı ile ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tümör tipi sıklığı akciğer kanseri epidemiyolojisinde anlamlı farklılıklar oluşturmuştur. Huhti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 20 yıllık bir süreçte adenokarsinom oranının kadınlarda %27'den %'de 46'ya, erkeklerde ise %11'den %23'e yükseldiği bildirilmiştir (98). Adenokarsinom oranında ve görülme sıklığında bu artışa rağmen çoğu ülkede yassı hücreli karsinom en sık görülen tip olmayı sürdürmektedir. Sulu ve arkadaşlarının çalışmasında yassı hücreli karsinomun 1992-2004 yılları arasında en sık tip olmasına rağmen giderek azaldığı izlenirken, adenokarsinomun belirgin olarak yükseldiği izlenmektedir (99).

ABD'de 5628 akciğer kanseri tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %45,3'ünde adenokarsinom, %23,7'sinde yassı hücreli karsinom, %12,1'inde alt tip saptanamamış KHDAK, %11,3 ünde KHAK, %2,8'inde büyük hücreli karsinom, %1,1'inde mikst histoloji saptanmıştır.

Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi'den alınan bilgilere göre; tüm histopatolojik gruplar incelendiğinde ise sıklık sıralamasına göre; %29,2 oranı ile yassı hücreli kanser, %23,3 oranı ile alt tipi belirlenememiş KHDAK, %16,9 oranı ile adenokarsinom, %15,4 oranı ile küçük hücreli karsinom izlemiştir. Kadın hastalarda %42,2 oranında adenokarsinom, erkek hastalarda %41,5 oranında yassı hücreli karsinom

görülmüştür (100). Bizim çalışmamız ise hastalarda en sık görülen histolojik alt tipin %44,1 oranında yassı epitel hücreli karsinom olduğu saptandı. Diğer alt tiplerin adenokarsinom (%33,6), küçük hücreli karsinom (%19,7) ve herhangi bir sınıfa girmeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (%2,6) olduğu olduğu saptandı. Erkeklerde en sık izlenen alt tip %48,7 ile skuamoz hücreli karsinom iken, kadınlarda en sık izlenen alt tip %52,1 ile adenokarsinom olarak saptandı ve çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranla sağkalımının daha yüksek olduğuna dair birçok araştırma bulunmaktadır. Fakat kadın cinsiyette sağkalımın erkek cinsiyete göre neden daha iyi olduğu halen daha netlik kazanamamıştır. Daha önce ülkemizde yapılan bir çalışmada mGSK süresi erkekler için 14,3 ay, kadınlar için ise 11,6 ay olarak analiz edilmiştir (100). Bizim çalışmamızda cinsiyete göre mGSK süresi kadınlarda 12,3 ay bulunurken, erkeklerde 9,2 ay olarak bulunmuştur ki, bunun da litaratür ile benzerlik gösterdiği görüldü. KHDAK'li hastalarda kadınlarda mGSK süresi 12,5 ay, erkeklerde 9 ay, KHAK'li hastalarda kadınlarda 9,2 ay, erkeklerde 9,6 ay olarak hesaplandı. Yaptığımız çalışmada cinsiyet ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada histopatolojik tiplere göre mGSK süreleri squamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, KHAK ve alt tipi olmayan için sırasıyla 12-11-15-10,9 ay olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (100). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada KHAK hastalarının medyan sağkalım süresi 10 ay olarak bulunmuştur (101). Türkiye'de yapılan ve 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada ise KHDAK hastalarında medyan sağkalım süresi 11,2 ay olarak hesaplanmıştır (100). Bizim çalışmamızda KHDAK'li hastalarda mGSK süresi 12,8 (11,3-13,4) ay, KHAK'li hastalarda ise 9,3 (8,1-10,4) ay olarak bulundu. Histopatolojik alt tiplere göre mGSK süreleri; skuamoz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom için sırasıyla 12, 10 ve 9,3 ay olarak bulundu. İstatiksel olarak yassı epitel hücreli karsinom ile adenokarsinom arasında anlamlı farklılık yoktu. Yassı epitel hücreli karsinom ile küçük hücreli karsinomda ise istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Sonuç olarak çalışmamıza göre histolojik tiplerin sağkalım süresini etkilediği ve bunun da literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktörün evre olduğu bilinmektedir. Evreleme kanserin yaygınlığını tespit ederek tedavinin planlanmasına ve prognozun belirlenmesine katkı sağlar. Mayo Clinic'te akciğer kanseri tanısı alan 5628 hasta ile yapılan bir araştırmada 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'li hastaların ise %53'ünün yaygın hastalık evresinde tanı aldığı saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda hastaların %60'ının ileri evrede tanı aldığı, KHDAK'nde evre 4 hasta oranının %58, KHAK'nde ise ileri evre hastalık oranının %69,3 olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda da hastaların daha çok ileri evrede başvurdukları tespit edilmiş olup, sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Tüm akciğer kanseri alt tipleri ele alındığında %80'inde genel yaşam süresi yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıl ve daha fazla yaşam oranı %5-15'dir. KHDAK'li hastalar KHAK'li hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşmekte, beş yıllık yaşam şansı evre I'de %70, evre II'de %30-50, evre III'te %10 ve metastaz varlığında daha da düşmektedir (102). Bizim çalışmamızda KHDAK'nde tanı esnasındaki evreye göre mGSK süresine bakıldığında evre 1 de 39 ay evre 2, 3 ve 4'te sırasıyla 21, 14,5 ve 5 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. KHAK'nde tanı esnasındaki evreye göre mGSK süresine bakıldığında sınırlı evrede 23 ay, yaygın evrede 10 ay olarak bulundu. Literatürle paralellik gösterir şekilde, çalışmamızda da hastalık evresi ile sağkalım arasında ilerli derecede anlamlı bir ilişki saptandı.

Paralkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre akciğer kanserinde surveyi etkileyen prognostik faktörler çeşitli araştırmalarda ele alınmış olup ECOG performans skorunun önemli yer edindiği belirtilmiştir (103)**.** Bizim çalışmamızda ECOG 0, 1, 2 ve 3 olan gruplarda genel sağkalım süresi sırasıyla 37, 19, 11ve 5 ay olarak bulundu. ECOG 4 de ise genel sağkalım süresi 1,6 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yapılan çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da ECOG performans skoru yüksekliğinin sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük performans durumunun daha kötü genel sağkalımla sonuçlandığı bildirilmiştir (104). Bizim

çalışmamızda da ECOG ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Sonuç olarak, çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde ECOG performans skorunun artmasıyla ortalama genel sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısaldığı görüldü. Çalışmamızda KHDAK'li 519 hastadan ECOG 0 /134 hasta, ECOG 1/84 hasta, ECOG 2/88 hasta, ECOG 3 /162 hasta ECOG 4/51 hasta mevcuttu. KHDAK'li hastaların ECOG performans skoruna göre genel sağkalım süresi ECOG 0' da 38 ay ECOG 1' de 18 ay ECOG 2'de 10 ay, ECOG 3' te 5 ay, ECOG 4' te 1 aydı. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. KHAK'nde ise 127 hastadan ECOG 0 /20 hasta, ECOG 1/23 hasta, ECOG 2/33 hasta, ECOG 3 /38 hasta ECOG 4/13 hasta mevcuttu. KHAK'li hastaların ECOG performans skoruna göre genel sağkalım süresi ECOG 0' da 35 ay ECOG 1' de 19 ay ECOG 2'de 10 ay, ECOG 3' te 5 ay, ECOG 4' te 1 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş olup, çalışmamızın literatürle paralellik gösterdiği görüldü.

Yapılan bir çalışmada Evre IV KHDAK olan 172 hastanın incelendiği bir çalışmada ECOG performans durumunun 2'nin üzerinde olması ve birden fazla metastaz yerinin olması kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Özellikle performans durumu iyi olan KHDAK'lı hastaların kemoterapi ile daha uzun yaşadıkları ve kemoterapinin performans durumu iyi olan olgularda yaşam kalitesini artırdığı da bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamızda metastazı olan hastaların mGSK süresi 7 ay, olmayanlarda 23 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. KHDAK'li hastalarda metastazı olan hastaların mGSK süresi 7 ay, olmayanların 30 ay, KHAK'li hastalarda ise metastazı olan hastaların 8 ay, olmayanların 23 ay olarak bulundu. Literatürle paralellik gösterir şekilde, çalışmamızda da metastaz ile sağkalım arasında ilerli derecede anlamlı bir ilişki saptandı.

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'li olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup, bu hastalarda prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Küratif rezeksiyona uygun olan hastaların yarısından fazlasında ise hastalık seyrinde metastazlar meydana gelmektedir. Tüm KHDAK'li olgular içinde %15'ten daha az olgu uzun süreli yaşam şansına sahip olabilmektedir (105).

Yapılan çalışmalara göre akciğer kanserinde en iyi sonuçlar cerrahi ile alınmakta olup, bu olgular tedavinin uygulanabilirliği bakımından dikkatli ve özenli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bilindiği üzere evre 1, 2 ve bazı seçilmiş evre 3a KHDAK olgularda standart tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası beş yıllık sağkalım oranları; evre 1'de %55-80, evre 2'de %30-50, evre 3a'da %10-20 ve evre 4'te seçilmiş olgularda (rezektabl akciğer karsinomu ve soliter beyin metastazlı olgular) %5'ten azdır (106). Çalışmamızda opere edilen olguların oranı (%15), rezektabl olgu oranından daha düşüktür. Evre 1 ve evre 2 KHDAK olguların büyük bir kısmı opere edilmişken, evre 3a'da rezeksiyon oranının düştüğü görülmüştür. Bu durum muhtemelen cerrahiye engel diğer durumların varlığına veya hastanın cerrahiyi kabul etmemesine ya da tanı sonrası hastaların başka merkezlere gitmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda KHDAK'nde toplamda 519 hasta değerlendirmeye alınmış olup, 19 (%3,6) hastanın evre 1, 57 (%11) hastanın evre 2, 143 (%27,5) hastanın evre 3, 300 (%57,9) hastanın ise evre 4'te olduğu saptandı. Hastaların bir kısmı tedavi alırken bir kısmı kendi isteği ile veya performans durumu nedeni ile hiç tedavi almadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda evre 1'de hastaların aldıkları tedavi incelendiğinde; 19 hastadan, 9 hastanın yalnızca opere olduğu, 10 hastanın opere olup adjuvan KT aldığı tespit edildi. Evre 1'de aldıkları tedaviye göre mGSK süresi sadece opere olanlarda 40 ay, opere olup adjuvan KT alanlarda 28 ay olduğu görüldü. Opere olan hastalar ile opere olup kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında, opere olan hastaların sağkalım süresi daha uzundu ve istatiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.

Evre 2'de hastaların aldıkları tedavi incelendiğinde; 57 hastadan 2 hastanın tedavi almadığı, 55 hastanın ise opere olup, sonrasında adjuvan KT aldığı saptandı Evre 2'de aldıkları tedaviye göre mGSK süresinin opere olup, sonrasında adjuvan KT alanlarda 21 ay olduğu görüldü. Evre 1 ve evre 2'de adjuvan KT alanlarda en sık uygulanan rejimin vinorelbin+sisplatin (%80) kombinasyonu olduğu saptandı. Vinorelbin+sisplatin (%80) alan hastalarda mGSK süresi 27 ay, gemsitabin+sisplatin (%1,6) alanlarda 24 ay, paklitaksel+karboplatin (%18,4) alanlarda 24 ay olduğu saptandı. Uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda evre 3'te 143 hasta incelenmiş olup; 7 hastanın tedavi almadığı, 26 hastanın operasyona uygun olup neoadjuvan KT/KRT tedavi aldığı, 110 hastanın ise definitif KT/KRT tedavi aldığı saptandı. Evre 3'te aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayanlarda 11 ay, neoadjuvan KT/KRT alanlarda 20 ay, definitif KT/KRT alanlarda ise 13 ay olduğu saptandı. Neoadjuvan KT/KRT tedavi alanların sağkalım süresi, definitif tedavi alan hastalara göre uzundu ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu. Neoadjuvan KT ve definitif KT alanlarda en sık uygulanan rejimin paklitaksel+karboplatin (%80,1) kombinasyonu olduğu saptandı ve bu tedaviyi alan hastaların mGSK süresinin 16 ay, karboplatin+dosetaksel (%9,5) alanların 15 ay, gemsitabin+karboplatin/sisplatin (%10,2) alanların 16 ay olduğu görüldü Uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Yapılan çok sayıda randomize çalışmalarda kemoterapinin yaşam süresini en az iki ay uzattığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmektedir (107). Bizim çalışmamızda evre 4'te toplamda 300 hasta incelenmiş olup, 20 hastanın tedavi almadığı, 280 hastanın KT aldığı tespit edildi. Evre 4'te aldıkları tedaviye göre mGSK süresi tedavi almayanlarda 3 ay, KT alanlarda 9 ay olduğu saptandı. Tedavi almayan hastalar ile alan hastalar kıyaslandığında tedavi alan hastaların mGSK süresinin uzun olduğu saptandı ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu. Evre 4'te en sık uygulanan kemoterapi rejiminin paklitaksel+karboplatin (%60) kombinasyonu olduğu saptandı. Alınan KT rejimlerine göre mGSK süresinin; paklitaksel+karboplatin alanlarda 12 ay olduğu saptanırken, pemetrekset+karboplatin/sisplatin (%15) alan hastaların genel sağkalım süresinin 10 ay olduğu, gemsitabin+karboplatin/sisplatin (%20) alanların 9 ay, vinorelbin+sisplatin (%5) alanların ise 8 ay olduğu saptandı. Alınan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Akciğer kanseri oluşum sürecinde çok önemli bir basamakta sürücü (driver) mutasyon olarak belirtilen genetik değişikliklerdir. Bu mutasyonlar genelde hücrenin proliferasyonu ve yaşamı için kritik önemi olan sinyal ileti proteinlerinin genlerinde görülür. En sık görülen sürücü mutasyonlar KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, HER-2 ve BRAF mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların bir diğer önemi ise bu mutasyonlara yönelik

hedefe yönelik ajanların geliştirilmiş olması ve bu tedavilerin klasik kemoterapiye göre hem etkinlik hem de yan etkiler olarak anlamlı derecede daha üstün olmasıdır (108).

Birinci basamakta kritozinibin araştırıldığı PROFILE 1014 çalışmasının güncellenmiş genel sağkalım verilerinde sadece krizotinib ile medyan sağkalıma ulaşılamamışken kemoterapi ile 47,50 ay olarak saptanmıştır (109,110). İleri evre KHDAK'li hastalarda gefitinibin ilk sıra tedavi olarak kemoterapi ile birlikte uygulanmasının etkinliği iki randomize faz III çalışmada (INTACT-1'de cisplatin/gemsitabin, INTACT-2'de karboplatin/paklitaksel ile) araştırılmış ve gefitinibin kemoterapiye eklenmesinin sağkalıma katkısının olmadığı saptanmıştır (111,112).

Benzer şekilde bir diğer oral TKI olan erlotinib'in de ileri evre KHDAK'li hastalarda ilk sıra tedavi olarak kemoterapi ile birlikte uygulanmasının etkinliği iki randomize faz III çalışmada (TALENT'de cisplatin/gemsitabin, TRIBUTE'de karboplatin/paklitaksel ile) araştırılmış ve erlotinibin kemoterapiye eklenmesinin sağkalıma katkısının olmadığı saptanmıştır (113,114).

Bizim çalışmamızda KHDAK' nde hedefe yönelik ajan alanlarda mGSK süresinin 19 ay olduğu görüldü. Hastalara kritozinib, afatinib, alectinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib verildi. Kritozinib alanlarda mGSK süresinin 23 ay olduğu görüldü ve afatinib, alectinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib alanlarda ise sırasıyla mGSK süresi 22,16 ,14, 13 ,19 aydı. Çalışmamızda bu tedavileri alan hastalar arasında sağkalım açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

KHAK'nin tedavisinde önemli mesafeler alınmasına karşılık, sağkalım oranlarında beklenen artış henüz sağlanamamaktadır. Yaygın evre hastalarda tedavisiz sağ kalım 1-3 ayken, tedaviyle, sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamıştır (115). Bizim çalışmamızda KHAK'nde toplamda 127 hasta incelenmiş olup, 28 (%22) hasta sınırlı evrede, 99 (%78) hasta ise yaygın evredeydi. KHAK'nde mGSK süresi sınırlı evrede 23 ay, yaygın evrede 10 ay olarak bulundu. Bu farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Sonuç olarak literatürle paralellik gösterir şekilde erken evredeki hastaların ortalama genel sağkalım süresinin ileri evreye göre daha uzun olduğu tespit edildi.

KHAK, diğer tiplerden farklı olarak KT'ye oldukça duyarlıdır. RT ve cerrahi tedavi sınırlı hastalığı olan seçilmiş olgularda uygulansa da temel tedavi şekli KT'dir (116). KT ve RT kombinasyonu, sınırlı hastalığı olan olgularda sağkalımı uzatması nedeniyle önerilmektedir.

KHAK'nde sınırlı evrede tek başına KT uygulamasını KT+RT uygulanması ile karşılaştıran 16 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, kombine tedavi protokolünün yaşam süresini artırdığı, çalışmaların 13'ünde mortalitede %14 oranında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. RT'nin özellikle 55 yaş altı grupta daha efektif olduğu vurgulanmıştır (117). Bizim çalışmamızda sınırlı evrede 2 (%1,6) hastanın tedavi almadığı, 11 (%8,7) hastanın KT, 15 (%11,8) hastanın ise KRT tedavisi aldığı saptandı. Tedavi almayan hastaların mGSK süresi 3 ay, KT alanların 13 ay, KT+RT alanların 24 ay olduğu görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu. Literatürle paralellik gösterir şekilde çalışmamızda da KHAK'nde sınırlı evrede KT+RT alan hastaların sağkalımının daha uzun olduğu görüldü.

Çalışmamızda KHAK'nde hastaların %18,2'sine kemoterapi başlanmamış olup, %82,6'sına kemoterapi başlandı. Tedavide en sık kullanılan kemoterapi rejiminin etoposid+sisplatin/karboplatin kombinasyonu olduğu saptandı.

Furuse ve arkadaşlarının çalışmasında sınırlı evre ve yaygın evrede alınan KT protokollerine göre benzer sağkalım süreleri tespit edilmiştir Alternatif KT protokolleri sınırlı evre grubunda etkili görünmesine karşın, yaygın evre grubunda önemli bir yarar sağlamamaktadır (118). Southeastern Cancer Study grubunun daha geniş kapsamlı ileriye dönük rastgele yapılan çalışmasında hem sınırlı evre hemde yaygın evrede olanlarda; hastalara verilen KT protokolleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında sağkalım bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (119). Bizim çalışmamızda ise sınırlı evrede kullanılan kemoterapi rejimlerinin etoposid+sisplatin (%80), etoposid+karboplatin (%20) kombinasyonu olduğu saptandı. Etoposid+sisplatin alanlarda mGSK süresinin 24 ay, etoposid+karboplatin alanlarda ise 22 ay olduğu görüldü ve bu farklılığın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Sonuç olarak uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresinin ilişkili olmadığı görüldü ve sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü.

KHAK'li yaygın evre hastalar, tedavisiz nadiren birkaç aydan fazla hayatta kalırlar. KHAK, kemoterapötik ilaçlara karşı oldukça duyarlıdır (120). Shinkai ve arkadaşları japon hastalar ile yaptıkları çalışmada tanı anındaki ECOG ve ilk seri KT'yi sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptamıştır (121). Bizim çalışmamızda KHAK'nde yaygın evredeki 99 hasta incelendiğinde 10 (%7,9) hastanın tedavi almadığı, 89 (%70,1) hastanın ise KT aldığı görüldü. Tedavi almayan hastalarda mGSK süresinin 1 ay, KT alanlarda 11 ay olduğu görüldü. Bu gruplar karşılaştırıldığında bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuç olarak literatüre paralellik gösterir şekilde KHAK'nde yaygın evrede KT'nin sağkalıma etkisi olduğu görüldü.

Yaygın evre KHAK'de başlangıç tedavisi için herhangi bir spesifik KT kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir. Bununla birlikte, platin bazlı kombinasyonlar, KHAK hastalarda başlangıç tedavisi için standart kabul edilmektedir. Çoklu randomize çalışmalarda, siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin veya siklofosfamid, epirubisin ve vinkristin gibi daha eski rejimlerin sisplatin/etoposid rejimine üstünlüğü gösterilememiş ve bu rejimlere kıyasla daha az toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (119,122).

Yapılan çalışmalarda ve metanalizde sisplatin bazlı rejimler karboplatin bazlı kombinasyonlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda sisplatin bazlı rejimler ile tedavi olan KHAK'li hastalarda mGSK süresinin 9 ay karboplatin bazlı kombinasyonlarda ise 8 ay olduğu görülmüştür ve istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (123–125). Bizim çalışmamızda da KHAK'nde yaygın evrede en çok kullanılan kemoterapi rejiminin etoposid+sisplatin (%40,4) kombinasyonu olduğu belirlendi ve bu tedaviyi alan hastaların mGSK süresinin 12 ay olduğu görüldü. Diğer verilen tedavilerde mGSK süresinin etoposid+karboplatin (%29,4) alanlarda 11 ay irinotekan+karboplatin (%20,2) alanlarda 10 ay, irinotekan+sisplatin (%10) alanlarda 11 ay olduğu saptandı. Sonuç olarak literatüre paralellik gösterir şekilde KHAK'nde yaygın evrede uygulanan farklı kombinasyon tedavilere göre mGSK süresi arasında anlamlı bir ilişkili olmadığı görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha çok ileri evrede saptanan akciğer kanseri mortalite ve morbidite açısından halk sağlığı için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Teşhis ve tedavi yöntemlerinde yaşanan gelişmeler sayesinde sağkalım süresi ve oranı son yıllarda artmaktadır. Tedavide uzun yıllar kemoterapi kullanılmasına rağmen, hedefe yönelik ajanların ve immunoterapinin kullanıma girmesiyle daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2015-30.12.2021 yılları arasında takip edilen ve hali hazırda akciğer kanseri tanısı mevcut olan 646 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız analiz edildiğinde; akciğer kanserinde ortalama genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişki olan parametrelerin, yaş, hastalık evresi, hastalığın yayılım derecesi, ECOG skoru, kemoterapi/kemoradyoterapi, operasyon öyküsü varlığı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin daha önce yapılan diğer çalışmalarla büyük oranda uyumlu olduğu görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğunun ileri evrede tanı almasında hastaneye geç başvurmalarının etkili olduğu düşünüldü. Sigara etyolojik faktör olmak ile kalmamış aynı zamanda geç tanı almada büyük bir etmen olduğu da görülmüştür. NCCN' nin rehberine göre semptom olsun ya da olmasın yüksek riskli kabul edilen hastalarda akciğer kanseri erken tanısı için yıllık düşük doz toraks BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip akciğer kanserlerinin erken tanısına yönelik ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir. Tedavinin her aşamasında hastanın sigarayı bırakması teşvik edilmelidir. Sağkalımın arttırılması amaçlanan bu hastalık için sigara tüketiminin azaltılması, kanser konusunda farkındalığın arttırılması, toplumun bilinçlendirilmesi gibi önlemler alınmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Spiro Stephen G, Porter. JC.' Lung Cancer—Where Are We Today? Current advances in staging and nonsurgical treatment'. American journal of respiratory and critical care medicine 2012;166(9):1166–96.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International Journal of Cancer 2019;144(8):1941–53.
3. Pineros M, Mery L, Soerjomataram I, Bray F, Steliarova-Foucher E. Scaling Up the Surveillance of Childhood Cancer: A Global Roadmap. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2021;113(1):9–15.
4. Kömüs N, Albayrak S, Ellidokuz H. Mesleksel, Çevresel Maruziyetler ve Akciğer Sağlığı İlişkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2008;56(3):275-82.
5. Salehi-Rad R, Rui Li, Manash K, Steven M. The biology of lung cancer: development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment. Clinics in chest medicine 2020;41(1):25-38.
6. Khan NA, Teli MA, Haq MM ul, Aziz SA, Arshad S, Lone MM, et al. Impact of Radiotherapy in Small Cell Carcinoma of Lung. Journal of Medical Sciences 2010;13(2):60–3.
7. Çelik FD, Çakır E, Gülbağcı B, Demirci A, Varım C, Bilir C. et al. Sakarya Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği. Akciğer Kanseri İstatistikleri. Journal of Human Rhytm 2017;6(1):8-14.
8. Şencan İ, Keskinkılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanğı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara 2015.
9. Özsu S, Özlü, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Türkiye'de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013;1(3):7–11.
10. Bayır D, Yetişyiğit T. Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Namık Kemal Tıp Dergisi 2017;5(1):1-6.
11. Uzun K, Özbay B, Ceylan E. Akciğer Kanseri Hastalarında Sigara İçme Sıklığı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000;48(1):40-6.

12. Emri S, Demir A, Dogan M, Akay H, Bozkurt B, Carbone M, et al. Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. Toxicology Letters 2002;127(1–3):251–7.
13. Bingöl, Z. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal Pulmonary Medicine-Special Topics 2014;7(1):1-5.
14. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. BMC Pulmonary Medicine 1980;35(7):496–9.
15. Vogue Ahn S, Lee E, Park B, Hee Jung J, Eun Park J, Soo Sheen S, et al. Cancer development in patients with COPD: A retrospective analysis of the National Health Insurance Service-National Sample Cohort in Korea. BMC Pulmonary Medicine 2000;20(1):1812-23.
16. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Speizer FE, Willett WC, et al. Prospective Study of Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Lung Cancer Among Men and Women. Journal of the National Cancer Institute 2000;92(22):1812-23.
17. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. Semin Intervent Radiology 2013;30(2):93-8.
18. Öz B. Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler. Toraks Cerrahisi Bülteni 2017;10(1):39-44.
19. Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, Gardner LI, Carpenter CCJ, Klein RS, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. Internatioanal Journal of Cancer 2001;94(5):753–7.
20. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" survey. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2008;48(5):590-8.
21. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environmental Health Perspectives 1986;70(1):51–6.
22. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification 2017;193(7):1-7.

23. Péchoux C le, Sun A, Slotman BJ, de Ruysscher D, Belderbos J, Gore EM. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. The Lancet Oncology 2016;17(7):277–93.
24. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson DM AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Journal of Thoracic Oncology 2015;10(9):1240-42.
25. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. Surgical Oncology Clinics 2016;25(3):447-68.
26. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, Geisinger KR, Asamura H, Brambilla E, et al. Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology: A Paradigm Shift. Journal of Thoracic Oncology 2010;5(3):411–4.
27. Cooke DT, Nguyen D, Yang Y, Chen SL, Yu C, Calhoun RF. Survival Comparison of Adenosquamous, Squamous Cell, and Adenocarcinoma of the Lung After Lobectomy. ATS 2010;90(15):943–8.
28. Dusmez Apa D. Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama. Türk Radyoloji Derneği 2014;3(2):281-9.
29. Fazlı Yanık Y, Altemur Karamustafaoğlu Y, Karataş A, Taştekin E, Yörük Y, et al. Sarkomatoid akciğer karsinomları. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2017;31(2):93-9.
30. Roca E, Gurizzan C, Amoroso V, Vermi W, Ferrari V, Berruti A. Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: A systematic review and pooled analysis. Cancer Treatment Reviews 2017;59(1):117–22.
31. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry 2015;87(2):193–99.
32. Yang P, Wang Y, Wampfler JA, Xie D, Stoddard SM, She J, et al. Trends in subpopulations at high risk for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2016;11(2):194–9.
33. Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, García-Rodríguez E, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Torres-Durán M, et al. Predicting delays in lung cancer diagnosis and staging. Thoracic Cancer 2019;10(2):296-9.

34. Alar T, Melih Şahin E. 19 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Anabilim Dalı, Tıp Dergisi-68-Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma. Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care 2018;10(2):105-16.
35. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. BMC Cancer 2018;73(12):1177-81.
36. Chute CG, Robert Greenberg E, Baron J, Korson R, Jenifer Baker Md. Presenting Conditions of I539 Population-Based Lung Cancer Patients by Cell Type and Stage in New Hampshire and Vermont. American Cancer Society Journals 1985;56(8):2107-11.
37. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. BMJ Journals of Thorax 2005;60(12):1059-65.
38. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003;123(1):97-104.
39. Margolis ML 1998. "Non small cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. "Fishman's Pulmonary disease and disorders 1998;3(1):1759-81.
40. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm. Chest Surgery Clinics of North America 1998;8(2):237–80.
41. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore) 2006;85(1):37-42.
42. Çitak N, Metin M. Correspondence Superior Sulkus Tümörlerinde (Pancoast) Güncel Yaklaşım. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013;1(3):70–84.
43. Van Houtte P, Maclennan I, Poulter C, Rubin P. External Radiation in the Management of Superior Sulcus Tumor. The American Cancer Society Journals 1984;54(2):223-7.
44. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. The American Cancer Society Journals 1985;56(4):905-9.

45. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH, Sauve MD, Guyatt GH. Original articles Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax 1994;49(1):14-9.
46. Preto AS, Teixeira R, Cruz R. Atypical presentation of lung cancer. Acta Reumatologica Portuguesa 2007;32(3):282–6.
47. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiau MC, et al. Clinical Predictors of Metastatic Disease to the Brain from Non–Small Cell Lung Carcinoma. Radiology 2007;242(3):882–8.
48. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Greene D, Davis WA. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. Radiology 1984; 153(1):217–8.
49. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. Medicine (United States) 1990;69(1):55-8.
50. Hyde L, Hyde CI. Clinical Manifestations Lung Cancer. Chest 1974;65(3):299-306.
51. Akyay Z, Selek A, Tarkun İ. Akciğer Kanseri Endokrinopatiler ve Paraneoplastik Sendromlar. Toraks Cerrahi Bülteni 2015;9(4):283-7.
52. Scanagatta P, Montresor E, Pergher S, Mainente M, Bonadiman C, Benato C, et al. Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours: a review of 98 cases and our experience of two cases. Chirurgia Italiana 2004;56(1):63–70.
53. Phillips JD, Yeldandi A, Blum M, de Hoyos A. Bronchial Carcinoid Secreting Insulin-Like Growth Factor-1 With Acromegalic Features. The Annals of Thoracic Surgery 2009;88(4):1350–2.
54. Nauck MA, Reinecke M, Perren A, Frystyk J, Berishvili G, Zwimpfer C, et al. Hypoglycemia due to Paraneoplastic Secretion of Insulin-Like Growth Factor-I in a Patient with Metastasizing Large-Cell Carcinoma of the Lung 2007;92(5):1600–5.
55. Shames JM, Dhurandhar NR, Blackard WG. Insulinsecreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases. Am J Med 1968;44(1):632-7.
56. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital Clubbing and Lung Cancer. Chest 1998;114(6):1535–7.
57. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? Diagnosis and Management of Lung Cancer (3rd edition). American College of

Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013;143(5):93-120.

58. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) 2007;132(3):131-48.
59. Yüksekol İ, Balkan A, Özkan M, Şevketbeyoğlu H, Bilgiç H, Ekiz K, et al. Periferik Akciğer Kanserlerinin Tanısında Bronkoskopik Lavaj, Bronş Biyopsi ve Postbronkoskopik Balgam Sitolojisinin Tanı Değeri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(3):258–64.
60. Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. Radiology 1996;198(3):715–20.
61. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. The Annals of Thoracic Surgery 1993;56(3):776-8.
62. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. et al. Global cancer statistics. A Cancer Journal for Clinicians 2012;65(2):87-108.
63. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treatment Reviews 2001;27(3):165–76.
64. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2014;9(11):1618–24.
65. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3):234-42.
66. Öztuna F, Özlü T, Bülbül Y. Akciğer Kanserini Hangi Evrede Yakalıyor ve Nasıl Tedavi Ediyoruz? Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(2):152–6.
67. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: Safety and efficacy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2015;92(2):325–31.

68. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, Little AG, Piraux M, Golomb H. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1985;89(3):378–85.
69. Paci M, Sgarbi G, Annessi V. Comment of current opinions. Lung Cancer 2003;10(5):45-55.
70. Cance Andrew Sloan D, Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, et al. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed in the Metropolitan Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. Journal of Clinical Oncology 2004;22(14):2865–72.
71. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2009;27(36):6251–66.
72. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F v, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis 2007;35(1):4-55.
73. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet 2016;387(10026):1415–26.
74. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, Clough RW, Garst JL, Crawford J, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2003;56(2):355–9.
75. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre, MF, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2015). The global burden of cancer. Jama oncology 2013;1(4):505-27.
76. Howlader. SEER cancer statistics review. National Cancer Institute 2011.
77. Yang, Ping, et al. "Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003". Chest 2005;128(1):452-62.

78. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. Annals of Oncology 2002;13(7):1087–93.
79. Günlüoğlu G, Altın S, Timur S, Veske NŞ, Seyhan EC, et al. İstanbul'da Bir Eğitim Hastanesinde Akciğer Kanserinin Demografik Özellikleriyle İlgili Bir Güncelleme. Solunum Dergisi 2012;14(1):14–7.
80. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002;70(4):1168-71.
81. Tanoue LT, Henschke CI, Shields TW, et al. Carcinoma of the lung. General Thoracic Surgery 2005;6(2):1425-87.
82. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP et al. Survival Differences by Sex for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. Journal of Thoracic Oncology 2006;1(5):441-6.
83. Nugent M, William C, Edney B, Mark T, Hammerness B, Paul G, Dain P, Bradley J, Maurer M, Herbert H, Rigas M, James R et al. Non–Small Cell Lung Cancer at the Extremes of Age: Impact on Diagnosis and Treatment. The Annals of Thoracic Surgery 1997;63(1):193-7.
84. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2010;5(5):620- 30.
85. Bircan HA, Öztürk Ö, Şahin Ü, Özaydın N, Akkaya A. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12(3):1-6.
86. Yilmaz A, Bayaramgürler B, Akkaya E, Ocakli Ö, Güney İ, Baran R. Kırsal Bölgelerde Yaşayan Akciğer Kanserli Hastaların Özellikleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001;49(1):81–4.
87. Çavdar M. Akciğer Kanseri ve Beslenme İlişkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2018;5(1-2):8-16.

88. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. Annals of Internal Medicine 2005;142(4):233–9.
89. Ulas A, Tokluoglu S, Kos M, Silay K, Akinci S, Oksuzoglu B, et al. Lung cancer in women, a different disease: survival differences by sex in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015;16(2):815- 22.
90. Blanco JAG, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalvez AM, Martín IJG. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age and Ageing 2008;37(6):715-8.
91. Alex G. Little, E. Greer Gay, Laurie E. Gaspar, Andrew K. Stewart. National survey of non-small lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. Lung Cancer 2007:57(3):253-60.
92. Figlin R, Holmes EC, Turrisi A.T. 111. Neoplasms of the lung, pleura, and mediastinum. Cancer treatment. 4th ed. Philedelphia: WB Saunders 1995;385-13.
93. Capewell S, Sudlow MF, Cameron EW, Capewell S, Choo-Kang J, Crompton GK, et al. Performance and prognosis in patients with lung cancer. Thorax 1990;45(1):951–6.
94. Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss PA, Lecuyer E, Oliviero G, et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. Lung Cancer 2018;126(1):55–6.
95. Dahlberg SE, Schiller JH, Bonomi PB, Sandler AB, Brahmer JR, Ramalingam SS, et al. Body Mass Index and Its Association with Clinical Outcomes for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trials. Journal of Thoracic Oncology 2013;8(9):1121–7.
96. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhães A, Santos AR, Coelho M, Marques A. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995;13(3):253–67.
97. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer 1996;15(1):67–77.

98. Huhti E, Sutinen S, Reinila A, et al. Lung cancer in a defined geographical area: History and histological types. Thorax 1980;35(9):660-7.
99. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Karabay E, Yılmaz A. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007;55(1):59-63.
100. Kefeli U, Sonkaya A, Açıkgöz Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı Ö, Fakültesi T, Üniversitesi K, Başak Öven Ustaalioğlu B, et al. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. Marmara Medikal Journal 2015;28(1):21–6.
101. Ece F, Erdal N, Arınç S. Türkiye'deki küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda sağkalım ve prognostik faktörler. İran Tıp Bilimleri Dergisi 2015;29(1):9-13.
102. Akkoçlu A. Akciğer kanserleri. Türk Toraks Derneği Klavuzu 2006.
103. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: A fox chase cancer center retrospective. Clinical Lung Cancer 2008;9(2):116–21.
104. Jeremić B, Miličić B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. Cancer 2011;117(13):2995-3003.
105. Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in Metastatic and Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Semin Surg Oncology 2003;21(2):98–110.
106. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111(6):1710-7.
107. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342(8862):19-21.
108. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. Lung Cancer 2013;82(2):179-89.
109. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing FirstLine Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36(22):2251-8.

110. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK) French nationwide cohort retrospective study. Oncotarget 2017;8(13):21903-17.
111. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: A phase III trial: INTACT 1. J Clin Oncol 2004;22(5):777-84.
112. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 2. J Clin Oncol 2004;22(5):785-94.
113. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):5892-99.
114. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced nonsmallcell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007;25(12):1545-52.
115. Sakin A, Aldemir N, Alay M. Metastatik Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Platin Seçiminin Sağkalim Üzerine Etkisi ve Sağkalimi Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi. Van Tıp Dergisi 2021;28(1):84–90.
116. Johnson DH. Management of Small Cell Lung Cancer: Current State of the Art. Chest 1999;116(3):525-30.
117. Perry MC, Herndon 3rd, JE, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. Journal of clinical oncology 1998;16(7):2466-67.
118. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive disease small cell lung cancer. J Clin Oncol 1998;16(6):2126-33.
119. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-

cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992;10(2):282-91.

120. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;27(11).
121. Shinkai T, Sakurai M, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Fujiwara Y, et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate analysis in the National Cancer Center Hospital (Japan). Jpn J Clin Oncol 1989;19(2):135-41.
122. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83(12):855-61.
123. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer 2007;97(2):162-69.
124. Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. Thorax 2009;64(1):75-80.
125. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol 2012;30(14):1692-98.