



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİDE KULLANILAN
DOSETAKSEL VE SİSPLATİN TEDAVİSİNİN BAŞARI ORANLARI VE
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ünsal AKÇALI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİDE KULLANILAN
DOSETAKSEL VE SİSPLATİN TEDAVİSİNİN BAŞARI ORANLARI VE
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ünsal AKÇALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Türkkhan EVRENSEL

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	40
Bulgular.....	42
Tartışma ve Sonuç.....	45
Kaynaklar.....	50
Teşekkür.....	62
Özgeçmiş.....	63

ÖZET

Akciğer kanseri, günümüzde kanser mortalitesinin tüm dünyadaki en yaygın nedenidir. Yeni kanser olgularının %15'ini ve tüm kanser ölümlerinin %28'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır. Yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl tüm dünyada bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir. Tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturmaktadır ve bu vakaların yaklaşık %55-60'ı tanı anında ileri evrede olup semptomatik palyasyon tedavisi ile tedavi edilirler. Geri kalan %40-45 hasta ise tanı anında lokal ileri evrede olup kombine tedaviler ile kür şansları vardır. Erken evre KHDAK hastalarında cerrahi tedavi altın standart olup, özellikle evre IA'da sadece cerrahi ile 5 yıllık sağkalım oranı %60-70'dir. Ancak lokal ileri evre hastalıkta cerrahi tedavi sonuçları çelişkili olup sadece cerrahi ile sık lokal nüksler ve uzak metastazlar meydana gelmekte ve bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altında kalmaktadır. Bu düşük oran tedavide neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiyi gündeme getirmiştir.

Biz çalışmamızda lokal ileri evre KHDAK hastalarında neoadjuvan kemoterapide kullanılan dosetaksel sisplatin tedavisinin etkinliğini ve tedavinin tolere edilebilirliğini araştırdık. 40 hastanın dosyasının retrospektif inceleyerek yaptığımız çalışmada operabl KHDAK hastalara neoadjuvan dosetaksel sisplatin kemoterapisi verilmiş ve sonrasında tedaviye cevap oranı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda tedaviye cevap oranı %72.5 olarak saptanırken, tam cerrahi rezeksiyon yapılabilen hasta oranı %65 bulunmuştur. Çalışmamızda %12.5 hastada progresyon saptanırken, %15 hasta stabl hastalık olarak kabul edilmiştir. Kombinasyon hastalar tarafından son derece iyi tolere edilebilmiştir. Dosetaksel sisplatin kombinasyonu son derece etkin ve güvenilir bir kombinasyondur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, neoadjuvan kemoterapi, dosetaksel sisplatin.

SUMMARY

Tolerability and Efficiency of Docetaxel Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for NSCLC Cancers and Prognosis Factors

Lung cancer is the most widespread cause of cancer deaths all over the world. Lung cancer accounts for %15 of recent cancer cases and %28 of all cancer deaths. For every year nearly 1 million people were died from lung cancer were assessed. Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounts for about 80% of the total incidence of primary lung cancer and 55–60% of NSCLCs are diagnosed at an advanced stage in these cases symptom palliation is the only useful treatment. The remaining 40-45% are cases of locally advanced (LA) disease, which are usually managed with multimodal therapies aiming at cure. Surgery is the gold standard treatment in the early stages, particularly in stage IA which has 60-70% overall survival (OS) in five years. The role of surgery in LA disease is even more controversial, In view of the high rate of extrapulmonary relapses, and distant metastases and 5 years from diagnosis causing a five-year OS lower than 10%. This poor outcome has prompted the investigation of additional chemotherapy given before or after resection.

In our study we searched tolerability and efficiency of docetaxel cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for LA NSCLC cancers. In this study we retrospectively examined data of 40 operable NSCLC patients who were given docetaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy and we determined the response rates the response rate after the therapy. Overall clinical response rate 72.5%, and 65% patients were underwent tumor resection. While the 15% patients had stable diseases and 12.5% had progressive diseases. Neoadjuvant docetaxel cisplatin combination is effective and tolerable in local advanced disease.

Key words: Lung Cancer, Neoadjuvant chemotherapy, docetaxel
cisplatin.

GİRİŞ

I. Tanım

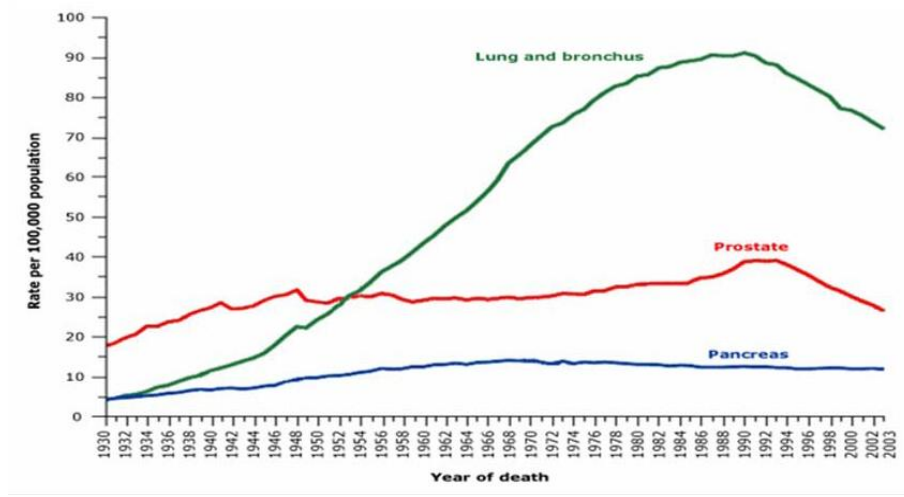
Akciğer kanseri ilk olarak 1410 yılında Saksonya'da Schbeerge maden ocaklarında çalışan işçiler arasında görülmüş ve tarif edilmiştir. Ancak otopsi raporlarına dayanan ilk akciğer kanseri olguları 1851 yılında ABD'de bildirilmiştir. Akciğer kanserleri, solunum yolları hücrelerinden köken alan tümörlerdir (1).

II. Epidemiyoloji

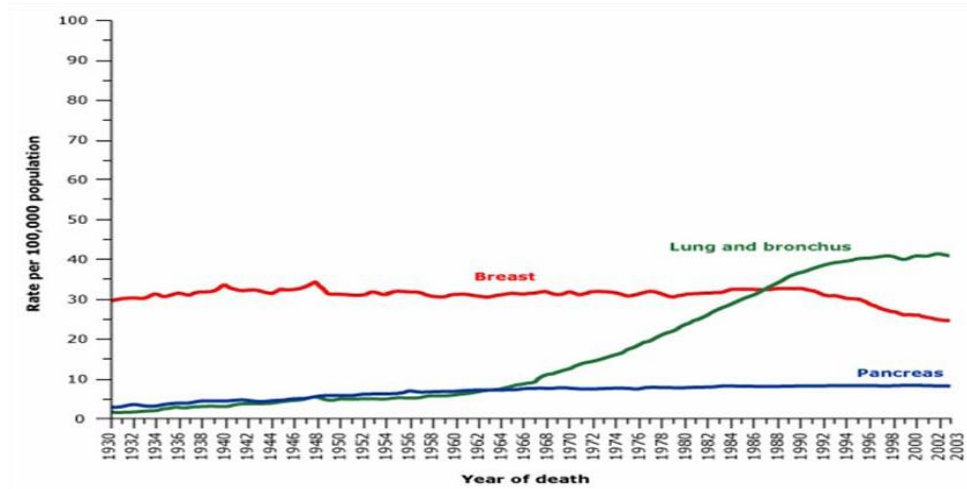
Akciğer kanseri her iki cinste de tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Yaklaşık olarak her yıl 1.200.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü bilinmektedir (2). Yeni kanser olgularının %15'ini ve tüm kanser ölümlerinin %28'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2007 yılında 215.000 yeni vaka bildirilmiş ve 162.000 vaka bu hastalık nedeniyle ölmüştür (4). Oysa aynı yıl ABD'de kolorektal, meme ve prostat kanserleri nedeniyle toplam olarak 124.000 ölüm kaydedilmiştir. Yani akciğer kanserine bağlı ölümlerin en fazla rastlanan bu üç kansere bağlı ölümlerin toplamından daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Akciğer kanserinin göreceli ve mutlak sıklığı dramatik olarak artış göstermektedir. Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (5). Örneğin, ABD'de 1930 yılında erkeklerde prostat kanseri ve akciğer kanseri sıklığı benzerlik göstermekteyken 1953 yılından itibaren akciğer kanseri sıklığında çok hızlı bir artış izlenmiştir (4) (Şekil-1). Kadın popülasyonda ise 1985 yılından itibaren akciğer kanseri görülme sıklığı hızla artmıştır. Günümüzde erkeklerde görülme sıklığında azalma başlamışken, kadınlardaki artma

eğilimi halen devam etmektedir (4) (Şekil-2). ABD’de, 1990’larda muhtemelen erkeklerdeki sigara kullanımındaki azalmaya ve kadınlardaki artmaya bağlı olarak, akciğer kanseri insidansı erkeklerde %1,4 azalırken kadınlarda %1,7 artmaktadır (6).



Şekil-1: Erkeklerde 1930–2003 yılları arası akciğer, prostat ve pankreas kanserleri nedeniyle ölüm sıklıkları (ABD) (4).



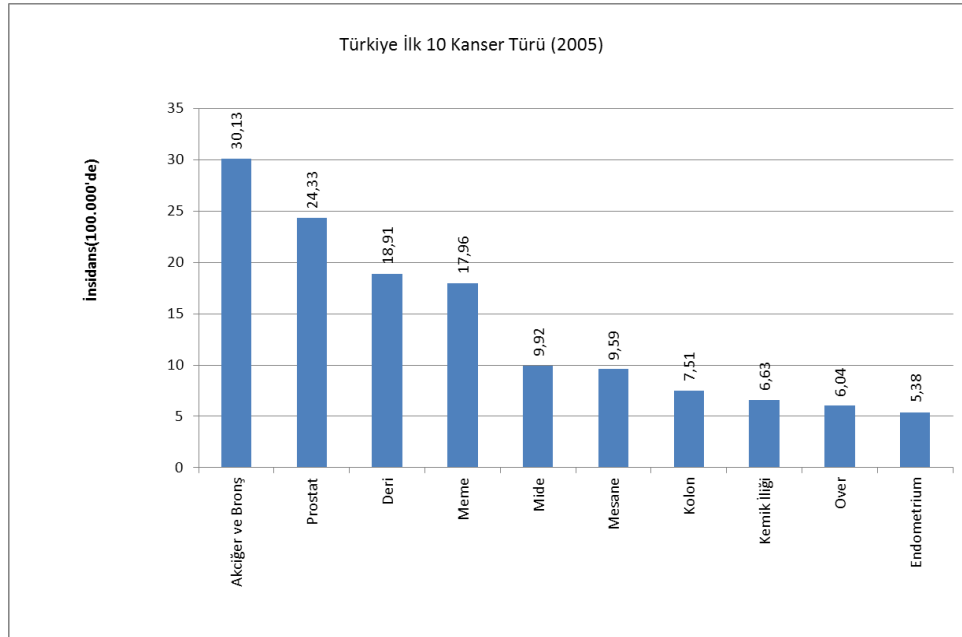
Şekil-2: Kadınlarda 1930–2003 yılları arası akciğer, meme ve pankreas kanserleri nedeniyle ölüm sıklıkları (ABD) (4) .

Akciğer kanseri ileri yaş hastalığıdır ve 35 yaşından küçüklerde çok nadir olarak gözlenmektedir. Hastaların %90’ı 40 yaşından büyüktür.

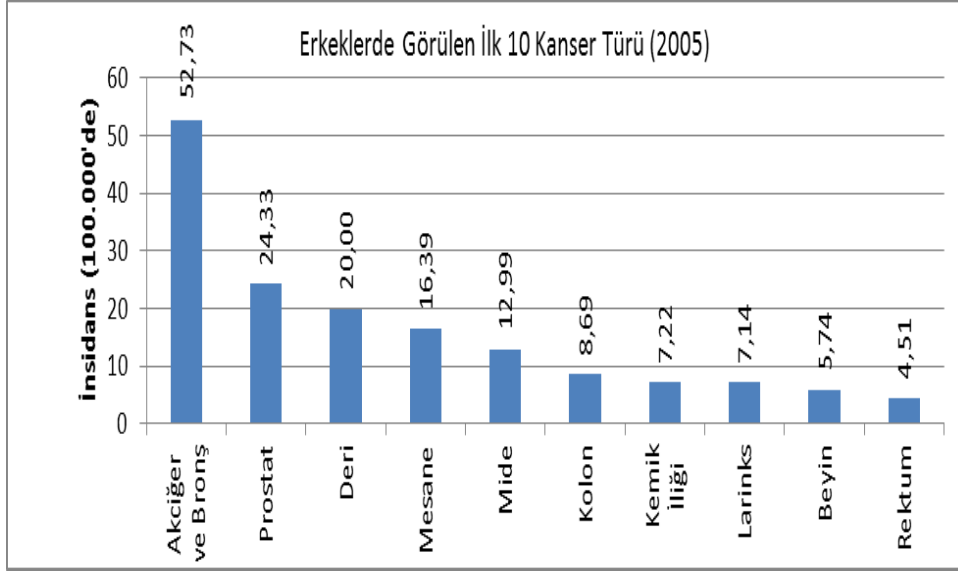
İnsidans hızı 35 yaştan sonra logaritmik olarak artmakta, plato yapmakta ve 80 yaşlardan sonra düşüş göstermektedir (7).

Ülkemizdeki yüksek sigara içme oranları dikkate alındığında (erkeklerde %63, kadınlarda %24) akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen organ kanserleridir. Sağlık Bakanlığı'nın 2005'de yayınlanan istatistiklerinde de akciğer kanseri erkeklerde %29,4 oranı ile birinci, kadınlarda ise %7,20 ile 4. sıradadır. Kanser kayıt çalışmalarına göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %38,6'sı akciğer kanseridir ve yaşa göre standartlaşmış insidans hızı 52.73/100.000'dir. Kadınlarda ise insidans hızı 7.2/100.000'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (akdeniz 41.0/100.000, ege ve iç anadolu 39.5/100.000) güneydoğu ve doğu anadolu bölgelerimizde ise en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (8).

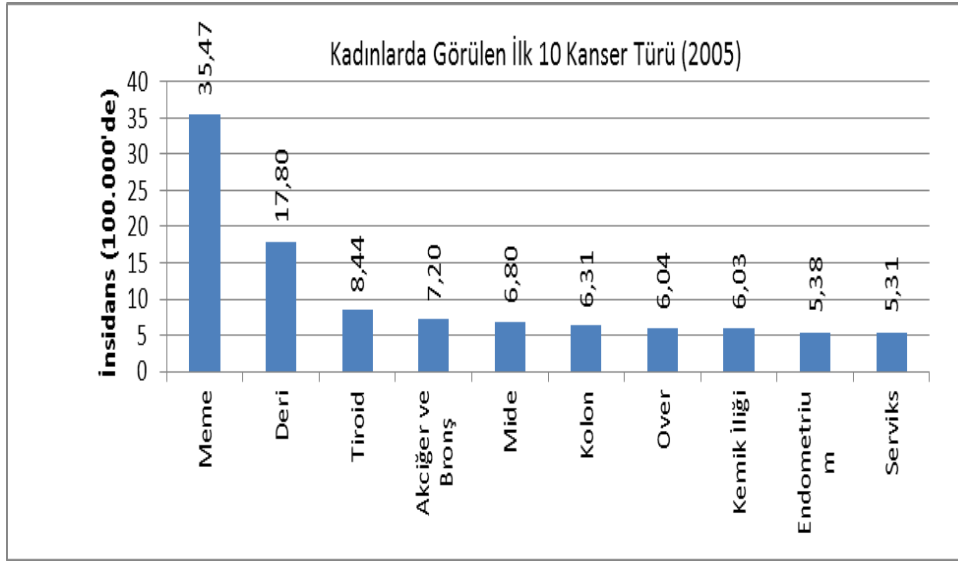
Tablo-1: Türkiye'de ilk 10 kanser türü (8).



Tablo-2: Türkiye’de erkeklerde görülen ilk 10 kanser türü (8).



Tablo-3: Türkiye’de kadınlarda görülen ilk 10 kanser türü (8).



Akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinoma terimleri hava yolları veya pulmoner parankimden köken alan maligniteleri ifade eder. Tüm akciğer kanserlerin yaklaşık olarak %95'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma evreleme, tedavi ve prognoz da oldukça önemlidir. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturur ve KHDAK hastaların yaklaşık 1/3'ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir (9). Akciğer kanseri önlenabilir

bir hastalıktır, bilinen risk faktörleri ortadan kaldırıldığında %85–100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir. Bu konuda en önemli basamak sigara kullanımının tümüyle önlenmesidir (10).

III. Etyoloji

Çevresel ve yaşam tarzıyla ilgili bir takım faktörlerin akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkisi bilinmektedir. Günümüzde bilinen risk faktörleri;

- Sigara
- Asbestos
- Haloeter
- Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
- Nikel
- Arsenik
- Radon
- Krom
- İyonizan radyasyon
- Ağır metal tozları
- Vinil klorür
- Diyet
- Pulmoner fibrozis
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Genetik faktörler
- Virüsler

III.A. Sigara

Sigara içiminin çeşitli akciğer hastalıklarına neden olabileceği ilk kez 1912 yılında Adler ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (11). 1920'li yıllarda ABD'de akciğer kanserlerinin son derece nadir olduğu ve tüm kanserlerin %1'ini oluşturduğu düşünülmekteydi. 1938 yılında ilk kez sigara içiminin ömrü kısalttığına dair bilimsel veri yayınlandı (12). Ancak 1950 yılına kadar sigara içimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki net olarak gösterilemedi. Bu ilişkiyi Doll ve Hill 1950 yılında bildirdiler (13-15). Kısa bir süre sonra da Wyender ve

Graham bu bilgiyi doğrular bir gözlem çalışmasını yayınladılar (16). Günümüzde sigara içimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki net olarak bilinmektedir ve bir takım tanımlamalarla bu risk daha belirgin bir şekilde bildirilmiştir. Buna göre; sigara içimi yoğunluğu, sigara içimi şiddeti, sigaranın özellikleri, zaman ilişkisi ve sigara içimi istikrarı riski belirleyen en önemli etkenlerdir. 1964 yılında "sigara içimi akciğer kanseri gelişiminin ana sebebidir" bildirgesi yayınlanmış (17) ve bu bildire 2004 yılında yeniden güncellenmiştir (18). Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden ölümlerin erkeklerde %92-94'ünün, kadınlarda ise %78-80'inin sigaraya bağlı olduğu bildirilmiştir. Ülkelerin tükettikleri sigara miktarı ile akciğer kanseri mortalitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu durum son yıllarda tütün tüketiminin arttığı gelişmekte olan ülkelerde belirgin bir şekilde izlenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise akciğer kanserli kadınların %17'sinin, erkeklerin ise %94'ünün sigara içtikleri bildirilmiştir (19).

Sigarada bulunan özgün metabolitlerden biri olan benzopirin p53 tümör supresör geninde üç ayrı lokus harabiyeti yapar. Hasara uğramış bu gen primer akciğer kanserlerinin %60'ında gösterilmiştir (20). Yine sigarada bulunan aromatik hidrokarbonlar mutasyonlara neden olarak akciğer kanserine sebep olurlar (21). Sigaraya bağlı yaşam boyu akciğer kanseri geliştirme riski, hiç içmemiş birine göre yaklaşık 10-30 kat artmıştır. Kümülatif risk ağır sigara içicilerinde 30 kat artar (22-23). Günde 25 adetten az sigara içen bir erkeğin 85 yaşından önce akciğer kanserine yakalanma ihtimali %9 iken, günde 25 adetten fazla sigara içerse bu risk %18 olacaktır (24). Sigaraya bağımlı akciğer kanserinde ek olarak ilk sigara içimine başlanılan yaş, inhalasyonun derecesi, içilen sigaradaki nikotin oranı ve sigaranın filtreli olup olmaması da ek risk faktörleridir (25-27). Sigaranın bırakılması 5. yıldan itibaren riski azaltır. Vaka kontrollü çalışmalar sigara bırakılmasını takip eden 15. yıldan itibaren bu kişilerde, riskin halen içenlere göre %80-90 olarak azaldığını göstermiştir (28).

Sigara içenlerin yüksek doz beta karoten almaları halinde akciğer kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğu bir meta analizde gösterilmiştir (29). Pasif sigara içicilerinin aktif sigara içenler kadar yüksek oranda akciğer

kanserine yakalanma riski olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (30-31). Pipo içimi sigara içimi kadar olmasa da riski artırır. Onsekiz yıl boyunca izlenen 138.307 erkekte (15.263 sadece pipo kullanan; 123.044 sigara içmeyen) pipo içen grupta akciğer kanserine bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur (göreceli risk 5.0 %95 CI 4.2- 6.0) (32-34). Marihuana ve kokain kullanımının akciğer kanseri gelişimi ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir, çünkü bu iki uyuşturucu madde de sigara ttnne katılarak kullanılmaktadır ve yapılan gözlem çalışmalarındaki vaka sayısı azdır. Ancak bazı çalışmalarda marihuana içicilerinde bronşiyal epitelde tıpkı sigara içenlerde izlenen bir takım histolojik ve moleküler değişiklikler bildirilmiştir (35-36).

Sigara içen ve içmeyenler arasında akciğer kanserinin histolojik tip dağılımı farklılık göstermektedir. Sigara içmeyenlerde her iki cinste de adenokarsinom daha sık görülmekte iken sigara içen erkeklerde epidermoid karsinom, kadınlarda ise küçük hücreli akciğer karsinomuna daha sık rastlanılmaktadır (37).

III.B. Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri

Çeşitli evresel ve mesleki faktörlerin akciğer kanseri gelişiminde risk oluşturabileceği bilinmektedir. En iyi bilinen faktörler; asbest ve iyonize radyasyondur. Diğerleri ise arsenik, biklorometileter, krom, formaldehit, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metal tozları ve vinil kloriddir (38-45). Bu faktörlerin çoğu sigaranın kanser yapıcı etkilerini potansiyelize ederken, hiç sigara içmemiş kişilerde de akciğer kanserine neden olabilirler.

şili’de 1950–1997 yılları arasında yapılan gözlemlerde içme suyunda inorganik arseniğin kabul edilebilir limitlerzerinde bulunan bölgelerde akciğer kanserinin diğer bölgelere göre anlamlı derecede daha sık görüldüğü bildirilmiştir (43). Aynı şekilde bir Tayvan alışması da içme suyunda bulunan inorganik arsenik düzeyi yksekliliğinin akciğer kanserine neden olabileceğini göstermiştir (38). Birçok alışma asbestos ile akciğer kanseri arasında net bir ilişki olduğunu göstermiştir. Asbestozun mezotelyoma dışında da primer bronkojenik kanser yapıcı etkisi olduğu günümüzde bilinmektedir (46). Bir Hollanda kohort çalışmasında mesleki olarak asbeste maruz kalan 58.279 erkek izlenmiş ve bu grupta 524 akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir.

Çalışmada yaş, sigara içimi, vitamin C, retinol ve beta karoten kullanımı değerlendirildikten sonra sırf asbeste bağlı relatif akciğer kanseri gelişme riski 3.5 (%95 CI 1,7-7,2) olarak değerlendirilmiştir (47). Asbeste maruz kalanların sigara içmeleri halinde akciğer kanseri geliştirme riski daha da artmaktadır. Asbest işçilerinde yapılan bir çalışmada günde 20 adetten az sigara içenlerde akciğer kanserine yakalanma oranları 9 kat artarken, 20'den fazla sigara içenler de ise bu oran 16 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (48). Bu çalışmanın sonucunda şu sonuçlara varılmıştır;

1. Asbeste maruziyet sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişim riskini 6 kat arttırır.

2. Sigara içenlerde asbest teması akciğer kanseri riskini 11 kat arttırır.

3. Sigara içenlerin asbeste maruziyetinde akciğer kanseri gelişim relatif riski %59 dur.

Birkaç yıl önce uranyum-238 ve radyum-226'nın bir ürünü olan radonun da akciğer kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Bu gaz solunum epitelinde alfa partikül emisyonuna yol açarak epitel hasarına neden olur. Maden işçilerinde bu madde ile temas akciğer kanseri riskini artırır ve birlikte sigara içiciliği de varsa risk anlamlı derecede artmaktadır (49-52). Odun dumanı temasının da akciğer kanseri riskini artırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (53-56). Bir çalışmada 150 adet küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının erlotinibe yanıtının değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde odun dumanı teması ile özellikle kadınlarda adenokarsinom gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (53).

Akciğer kanserlerinde görülen hızlı artış büyük sanayi devrimleriyle birlikte ortaya çıkmıştır. Havayı kirlettikleri saptanan kanser yapıcı maddeler arasında 3-4 benzpiren, 1-12 benzperilen, arsenik oksit, kömür katranı, kömür tozları, petrol ve petrol türevi dumanlar ve radyoaktif maddeler yer almaktadır. Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1,26-2,33 kat daha fazladır (6).

III.C. Beslenme

Tüm kanser ölümlerinin %30-40'ının sağlıklı yaşam ve beslenme ile önlenebileceği öngörülmektedir. Sebze ve meyveler, içerdikleri antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu gıdalardır. Bilinen en önemli koruyucu beta karotenlerdir. Ayrıca vitamin A, C, E ve selenyum'un da antioksidan özellikleri nedeniyle kanseri önleyici maddeler olduklarına dair kuvvetli deliller vardır. Gıdalar ile bu maddelerin alınmasının akciğer kanseri gelişimine karşı nispeten koruyucu olacağı düşünülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada diyetle sebze alımının akciğer ve diğer kanser risklerini orta derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Elma, greyfurt, domates, havuç, soya ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin ise akciğer kanserini azalttığı tespit edilmiştir (57). Diyetinde β -karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0.59'a düşmektedir. Sigara içenlerde serum beta karoten düzeyleri içmeyenlerden daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, beta karotenlerin diyetle daha düşük alımına ve sigaranın absorpsiyon ve metabolizma üzerindeki etkisine bağlanmıştır. Ayrıca vitamin A eksikliği solunum sistemi epitelinde skuamöz metaplaziye neden olmaktadır. Vitamin A'dan fakir diyetle beslenenlerde, vitamin A'dan zengin diyetle beslenenlere göre akciğer kanseri riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin E ve selenyum da benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çayın) kanserden koruyucu özelliği olduğu ve metastazı önlediği, doymuş yağlardan ve kolesterolden zengin diyetin akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren veriler mevcuttur. Öte yandan sebze ve meyvelerin yetiştikleri ortamlarda maruz kaldıkları çevresel etmenler nedeniyle kanserojen özellik kazanma ihtimali olduğu da unutulmamalıdır. Örneğin çevresel polisiklik hidrokarbonlara maruz kalan yeşil sebzeler, mantar ve pirinç tüketimi akciğer kanseri riskini artırabilir (58).

III.D. Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir. Örneğin akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riski sekiz kat fazladır (59). Silikozis varlığı akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkilidir. İdiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) primer akciğer kanseri riskini 2- 4 kat artırırken, alfa-1 antitripsin eksikliği akciğer kanseri gelişim riskini 2 kat artırır (60-61). Akciğer kanseri gelişiminde onkojenik virüslerin rolü kesin olarak bilinmemektedir, ancak bronkoalveoler karsinom ile Human Papilloma Virüs arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (62).

III.E. Aile öyküsü

Yapılan çalışmalar ile akciğer kanseri gelişiminde ailesel yatkınlık gösterilmiştir. Ailede akciğer kanseri olgusu bulunan kişilerde akciğer kanseri gelişim riskinin 2.4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunan kadınlarda risk 5.7 kat artmaktadır. Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunmaması ancak sigara bulunması durumunda risk 15.1'e, her ikisi de bulunursa 30'a yükselmektedir. Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda; hastanın yaşı, sigara öyküsü, kanserin histolojik tipi ve evresinden bağımsız olarak, yaşam beklentisi daha kısa ve mortalitesi daha yüksek bir hastalık seyri gözlenmektedir (63).

III.F. Genetik yatkınlık

KHDAK'de çok sayıda moleküler genetik bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar; kromozom aberasyonları, onkogenlerin overekspresyonları, tümör supresör genlerde delesyon ve / veya mutasyonlar ve telomeraz aktivitesidir. Kromozom anormalileri, 3p, 8p, 9p, 11p, 15p ve 17p aberasyonları ile 3p, 7,11,13 ve 19 gen delesyonlarıdır (64). 3p delesyonu KHAK'nin %90'unda, KHDAK'nin %50'sinde izlenir, sigara bağımlı DNA hasarı ile oluşur ve erken

dönem de oluşan bir değişikliktir (65). KHDAK'de %50 oranında 8p kromozom kaybı; 9p, p16, p15 kayıpları bildirilmiştir. p16 ve p15 tümör supresör genler olup, G1 siklin bağımlı kinaz CDK4 inhibisyonu yaparlar (66). Ras, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER-2, c-Met, Bcl-2 aktivasyonları bildirilmiştir. Buna karşın KHDAK'de tümör supresör genlerde fonksiyon kaybı izlenir. Bunlar; p53, retinoblastom (Rb) geni, p16INK4a, p15INK4b, kromozom 3p'dir. Tüm bu anomaliler sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha fazla görülür (67).

III.G. Yaş

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta ve altı ile yedinci dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yas altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır. Bu yaş grubunda görülen akciğer kanseri sıklıkla adenokanser olup genellikle aile öyküsü eşlik etmektedir (68). Ancak Türkiye'de gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmektedir. Ülkemizde en sık saptanan kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir. Genel olarak akciğer kanseri teşhis koyma yaşı 50-80 arasında değişmektedir (69).

III.H. Cinsiyet

Son dönemde yapılan çalışmalar, aynı doz ve sürede sigara kullanan kadınların erkeklerle eşit oranda akciğer kanserine yakalanma riski taşıdığına işaret etmektedir (70). Her ne kadar, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara içim oranları düşük olsa da, kadın cinsiyet için en önemli problem pasif sigara dumanı maruziyetidir. Sigara dumanına pasif maruz kalan kadınlar, hiç sigara kullanmamış kadınlara kıyasla %27 daha fazla akciğer kanserine yakalanma riskine sahiptir (71). Erken yaşta menapoza giren kadınlarda adenokarsinom riskinin azaldığı, östrojen tedavisi ile adenokarsinom riskinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca östrojen tedavisi ile sigara ve adenokarsinom gelişimi arasında pozitif bir bağlantı bulunmuştur. Bu durum östrojenin, karsinogenezin geliştirici fazıyla ilgili bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca östrojen yerine koyma tedavisinin de adenokarsinom gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (72).

IV. Klinik Bulgular

Akciğer kanserinin tanısı genellikle geç konulmaktadır. Pulmoner anatomisinin özelliği, tanıdaki gecikmeden büyük ölçüde sorumludur. Semptomlar gelişmeden önce pulmoner nodül önemli ölçüde büyüebilmektedir. Sonuç olarak hastaların çoğu tanı anında ilerlemiş hastalığa sahiptir ve bu hastaların yaklaşık %80'i inoperabldır. Bu gözlemler akciğer kanserinde beş yıllık mortalite oranlarının %85-90 olmasını açıklamaktadır (73). Bir grup hastada hiçbir solunumsal semptom olmayabilir. Bu kişilerde başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde tesadüfen bir opasite görülebilmektedir. Başka bir grup hastada halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Özellikle 40 yaşın üstünde, sigara içen ve değişik semptomları olan erkek hastalarda akciğer kanseri olabileceği belirtilmektedir. Akciğer kanserleri santral veya periferik yerleşimli olmalarına ve hücre tiplerine göre farklı semptomlara neden olmaktadır (Tablo 4) (74).

Tablo-4: Akciğer kanserlerinde sık görülen semptomlar.

<p>Asemptomatik</p> <p>Semptomatik</p> <p>1. Primer tümöre bağlı</p> <p>a) Santral yerleşimli tümörlerde</p> <ul style="list-style-type: none">• Kuru öksürük %70 (50-75)• Hemoptizi %40 (25-50)• Dispne %40• Wheesing veya stridor %20• Göğüs ağrısı %50• Ates <p>b.Periferik yerleşimli tümörlerde</p> <ul style="list-style-type: none">• Öksürük• Dispne• Göğüs ağrısı <p>2.İntratorasik ekstrapulmoner yayılımlara bağlı</p> <p>a.Sinir</p> <ul style="list-style-type: none">• Servikal sempatik (Horner sendromu)• 8. Servikal, 1. Torakal• Ulnar ağrı• Vazomotor bulgular• N.frenikus felci• Diafragma paralizisi• Dispne• Öksürük• N.rekürrens felci• Ses kısıklığı %20 <p>b.Kardiyovasküler</p> <ul style="list-style-type: none">• Vena cava superior sendromu %5• Pulmoner stenoz• Pulmoner sufl• Pulmoner emboli• Aritmi• Sinüzal tasikardi• Atrial fibrilasyon• Tamponad (Perikard)• Kalp yetmezliği (myokard)	<p>c.Plevra</p> <ul style="list-style-type: none">• Plörezi• d.Mediasten• Özefagus• Disfaji %2• Bronkoplevral fistül• Aspirasyon• Lenfatik obstrüksiyon• Plörezi (seröz)• Duktus torasikus• Plörezi (Silöz)• Akciğer lenfatiklerine yayım• Hipoksi• Dispne• Trakea• Wheezing• Stridor <p>3.Ekstratorasik sistemik metastazlarla ilgili</p> <p>Lenfadenopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Bas ağrısı• Sarılık• İştahsızlık• Sağ hipokondrium ağrısı• Kemik ağrıları• Cilt-ciltaltı nodülleri <p>4.Sistemik</p> <ul style="list-style-type: none">• Anoreksi• Kilo kaybı %70 <p>5.Paraneoplastiksendromlar</p>
--	--

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

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

Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakıyal pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görölmektedir. Tek taraflı endoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis horner sendromu olarak bilinmektedir. Süperior vena kava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremitte ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder.

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86'dır. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı.

Tutulan bölge	Sıklık %
SSS	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
GİS	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Ayrıca akciğer kanserli hastaların %2'sinde tümör tarafından salgılanan kimyasallar veya hormonların sebep olduğu bulgularla karakterize paraneoplastik sendromlar gösterilmiştir. Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir (Tablo-6).

V. Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo-7) (75).

Adenokarsinom %38 sıklıkla izlenir. Kadınlarda ve sigara içmemiş hastalarda en sık görülen formdur, %75 olasılıkla akciğer periferine yerleşir. Rezeke edilebilen hastalar %30–40 oranında beş yıl yaşarlar. Adenokarsinom insidansında son yıllarda bir artış izlenmektedir. Bunun düşük tar içeren filtreli sigaralar nedeniyle oluştuğu düşünülmüşse de ispat edilememiştir (76). Skuamöz hücreli karsinom %20 sıklıkla görülür. Histolojik

olarak keratin üreten tümör hücreleri ve hücreler arası köprüler izlenir. Treakea bronşiyal ağacın proksimal bölümlerinden köken alır (%60–80 vakada). Tümör sıklıkla santral nekroz ve buna bağlı kavitasyon gösterebilir. Kore ve Çin gibi Asya ülkelerinde ve ülkemizde de en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (%45,4). Adenokarsinom ABD ve Japonya'da en sık görülen tiptir.

Tablo-6: Paraneoplastik sendromlar.

<p>Endokrin (%2)</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiperkalsemi (Ektopik PTH)• Cushing Sendromu (ACTH)• Schwarz Batler Sendromu (ADH)• Karsinoid Sendrom (Serotonin)• Jinekomasti (HCG)• Hiperkalsitonemi (Kalsitonin)• Büyüme Hormonu artışı (GH)• FSH, Prolaktin, LH artışı• Hipoglisemi (_nsülin)• Hipertiroidi• Hiperpigmentasyon (MSH)	<p>Nöromuskuler (%1)</p> <ul style="list-style-type: none">• Ensefalopati (limbik)• Subakut serebellar dejenerasyon• Progresif multifokal ensefalopati• Periferik nöropati• Jinekomasti (HCG)• Polimiyozit (Myasteni)• Dermatomyozit• Otonomik nöropati• Eaton-Lambert Send.• Optik nörit• Demans, subakut myelopati
<p>Hematolojik (%1-8)</p> <ul style="list-style-type: none">• Anemi• Lökoid reaksiyon• Trombositoz, trombositopeni• Eozinofili• Kırmızı hücre aplazisi• Lökositoblastoz• Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)• Trousseau Sendromu (Gezici venöz marantik)• tromboz• Nonbakteriyel endokardit• Arteriyel emboli	<p>Dermatolojik (%1)</p> <ul style="list-style-type: none">• Palmoplantar hiperkeratoz• Dermatomyozit,• Skleroderma• Akantozis nigrikans• Hiperpigmentasyon• Eritema Gyrum Repens• Hipertrikozis• İktiyozis
<p>İskelet Sistemi</p> <ul style="list-style-type: none">• Clubbing (çomak parmak) (%29)• Pulmoner hipertrofik osteoartropati)• Artrit (%1-10)	<p>Diğer (> %1)</p> <ul style="list-style-type: none">• Böbrek (Nefrotik sendrom, amiloidoz.• Hiperürisemi
<p>Gastrointestinal Sistem</p> <ul style="list-style-type: none">• Diyare• Hiperamilazemi• Bulantı, kusma• Laktik asidoz• Hiperlipidemi)• Hiper/hipotansiyon• Anoreksi, kaseksi (%31)• Ateş (%21)	

Tablo-7: Malign akciğer tumorlerinde histolojik sınıflama (DSO, 2004).

Malign Epitelial Tümler	Mezenkimal tümler
<ul style="list-style-type: none"> • Skuamoz hücreli karsinom ➤ <i>Papiller</i> ➤ <i>Berrak hücreli</i> ➤ <i>Küçük hücreli</i> ➤ <i>Bazaloid</i> • Küçük hücreli karsinom ➤ <i>Kombine küçük hücreli karsinom</i> • Adenokarsinom ➤ <i>Adenokarsinom, mikst tip</i> ➤ <i>Asiner adenokarsinom</i> ➤ <i>Papiller adenokarsinom</i> ➤ <i>Bronkioloalveoler</i> ➤ <i>Non-müsinöz</i> ➤ <i>Müsinöz</i> ➤ <i>Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi</i> ➤ <i>Musin salgılayan solid adenokarsinom</i> ➤ <i>Fetal adenokarsinom</i> ➤ <i>Musinoz (kolloid) karsinom</i> ➤ <i>Musinoz kistadenokarsinom</i> ➤ <i>Taşlı yüzük adenokarsinom</i> ➤ <i>Berrak hücreli adenokarsinom</i> • Büyük hücreli karsinom ➤ <i>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> ➤ <i>Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> ➤ <i>Bazaloid karsinom</i> ➤ <i>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</i> ➤ <i>Berrak hücreli karsinom</i> ➤ <i>Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</i> • Adenoskuamoz karsinom • Sarkomatoid karsinom ➤ <i>Pleomorfik karsinom</i> ➤ <i>İğ hücreli karsinom</i> ➤ <i>Dev hücreli karsinom</i> ➤ <i>Karsinosarkom</i> ➤ <i>Pulmoner blastom</i> • Karsinoid tümler ➤ <i>Tipik karsinoid</i> ➤ <i>Atipik karsinoid</i> • Tükrük bezi tipindeki karsinomlar ➤ <i>Mukoepidermoid karsinom</i> ➤ <i>Adenoid kistik karsinom</i> ➤ <i>Epitelial-miyoeitelial karsinom</i> • Preinvazif lezyonlar • Skuamoz hücreli in situ karsinom • Atipik adenomatoz hiperplazi • Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi 	<ul style="list-style-type: none"> • Epiteloid hemanjiyotelyoma • Anjiyosarkom • Ploropulmoner blastom • Kondroma • Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tumor • Diffuz pulmoner lenfanjiyotomozis • İnflammatuar miyofibroblastik tumor • Lenfanjiyoleiyomiyotomozis • Sinovyal sarkom ➤ <i>Monofazik</i> ➤ <i>Bifazik</i> • Pulmoner arter sarkoması • Pulmoner ven sarkoması • Benign Epitelial tumorler • Papillomalar • Skuamoz hücreli papillom ➤ <i>Ekzofitik</i> • Ters yerleşimli • Glanduler papilloma • Mikst skuamoz hücreli ve glanduler papilloma • Adenomalar ➤ <i>Alveoler adenoma</i> ➤ <i>Papiller adenoma</i> ➤ <i>Tükrük bezi tipi adenom</i> ✓ <i>Mukoz gland adenomu</i> ✓ <i>Pleomorfik adenom</i> ✓ <i>Diğerleri</i> ➤ <i>Müsinöz kistadenom</i> • Lenfoproliferatif tumorler • MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması • Diffuz büyük B hücreli lenfoma • Lenfomatoid granulomatosis • Langerhans hücreli histiyositozis • Çeşitli tumorler • Hamartoma • Sklerozan hemanjiom • Berrak hücreli tumor • Germ hücreli tumor ➤ <i>Teratom, matür</i> ➤ <i>İmmatür</i> ➤ <i>Diğer germ hücreli tümler</i> • İntrapulmoner blastom • Melanoma • Metastatik tumorler

VI. Tarama

Akciğer kanserine bağlı mortaliteyi azalttığına gösterilmemiş olması nedeniyle, semptomsuz hastalarda kitle tarama testi olarak seri posteroanterior akciğer radyografisi ya da balgam sitolojisi önerilmez (77). Randomize çalışmaların henüz tamamlanmamış olması nedeniyle spiral toraks BT taramasının net yararı kanıtlanmış değildir. Bu nedenle semptomsuz hastalarda tek kontrol çekimi ya da seri olarak düşük doz toraks BT taraması önerilmez.

Henüz devam eden çalışmalarda, balgamda yapılan moleküler analizlerin taramada kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Örnek olarak kronik sigara içicilerde balgam örneklerinde p53 mutasyonunun gösterilmesinin taramada kullanılabileceğini gösteren çalışmalar devam etmektedir (79).

VII. Tanı

Akciğer kanserlerinde tanı ve evreleme amacıyla yapılabilecek birçok invaziv ve noninvaziv tanı yöntemi vardır. Bunlar içinde radyolojik tetkikler noninvaziv oluşları ve etkinlikleri yönünden ilk tercih edilen yöntemlerdir.

VII.A. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

VII.A.a. Radyoloji

Göğüs radyografisi akciğer kanserinin tanınmasında esas rolü oynamaktadır. Asemptomatik hastalarda anormal akciğer grafisi akciğer kanseri varlığını düşündüren ilk ipucu olmaktadır. Radyolojik görünüş değişken olabilir. Düşük bir farkla daha çok akciğer kanserleri sağ tarafta ve üst loblarda olma eğilimindedir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır. Periferik veya santral kitlenin

radyolojik olarak saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi ise en iyi olarak spiral BT ile mümkündür.

Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin ise yaklaşık %40-45 'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin %80-95'i kansere bağlıdır. Büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4.2 ile 7.3 ay arasındadır. 1 aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi benign nedenlerle olmakta iken, 18 aydan uzun süre içinde hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunu gösterir. Periferik karsinomların %10-20'sinde kaviteasyon gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kaviteasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kaviteasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kaviteasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır, duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kaviteasyonlar da görülebilir. Kaviteasyonlarda 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir (80). Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign lezyonlarda görülürken, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar ise genellikle akciğer kanserlerinde görülürler (81).

VII.A.b. Labarotuvan testleri

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (82).

VII.A.c. Balgam sitolojisi

Balgam sitolojisi; akciğer kanserinin tanısında en az invaziv olan ve duyarlılığı %20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Lezyonun santral

lokalizasyonda olması ve hemoptizi varlığı tanı oranını artırmaktadır. Çalışılan örnek sayısının artması duyarlılığı artırır.

VII.A.d. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesine dayanan görüntüleme yöntemidir. Malign hücrelerde glukoz transport ve metabolizması artmıştır, bu biyokimyasal değişkenlikler bir glukoz analogu olan FDG (18-Fluoro deoksi glukoz) verilmesinden sonra PET ile görüntülenebilir. FDG fosforile edildiği zaman daha fazla metabolize edilemez ve hücre içinde kalır, hücre içindeki FDG- 6- fosfat miktarı ise PET ile belirlenir. Standart uptake değerinin <2,5 olması normal için eşik değeri olarak kullanılır. Standartizasyon eksikliklerine rağmen neoplastik hücreleri normalden ayırdığı gösterilmiştir (83-84). F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık %96, özgüllük %78-80 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde ise genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97, normalden büyük lenf nodu olanlarda ise bu değerler %95 ve %76 olarak rapor edilmektedir (85). Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise %96 ve %99 gibi değerler bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (86).

VII.B. İnvaziv Tanı Yöntemleri

VII.B.a. Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserlerinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer ile tedavi vb.) kullanılmaktadır. Endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin tanısını koymak için ana yöntemdir, tanı başarısı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir.

VII.B.b. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)

Fluoroskopi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Tanı oranının yüksekliği nedeniyle, daha çok periferik, soliter, multipl yuvarlak opasitelerde ve pankoast tümörlerinde ön planda düşünülmesi gereken bir tanı yöntemidir. Bu yöntem etkili ve güvenilir olup, bronkoskopinin genellikle negatif kaldığı, periferik akciğer lezyonları, soliter kitleler ve pancoast tümörlerinde balgam sitolojisinden sonra seçilecek ilk tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (87-88).

VII.B.c. Torasentez

Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir. Tanı değeri %50-60 olarak kabul edilmektedir. Olguların %65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır, en iyi sonuçlar adenokarsinomda elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür.

VII.B.d. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısı ve cerrahi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesidir. Sensitivitesi %87, spesifitesi %100'dür. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9 (%4-16)'dur (89).

VII.B.e. Torakotomi

Tüm tanısal tetkikler sonrası kesin tanı yapılamayan, tümör kuşkulu veya histolojik tip değerlendirilmesi gereken hastalarda tanısal amaçlı "eksploratris torakotomi" yapılabilmektedir. Bu tetkik için hastaların operasyona uygun olmaları gerekmektedir (90).

VIII. Evreleme

Akciğer kanserli hastaların prognoz özelliklerine göre gruplanması ve tedavilerinin planlanmasına duyulan ihtiyaç, evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM

sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (91).

Evreleme Çeşitleri:

cTNM - Klinik evreleme: Hastanın klinik tetkikleri eşliğinde yapılan evrelemedir. Bu evrelemeye göre hastaya tedavi planlaması yapılır.

sTNM - Cerrahi evreleme: Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelemedir.

pTNM - Patolojik evreleme: Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda yapılan evrelemedir.

rTNM -Tedavi sonrası yeniden evreleme. Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrenmesidir.

aTNM - Otopsi evrelemesi. Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

Günümüzde AJCC tarafından kabul görülen TNM evrelemesi yeniden gözden geçirilmiş ve 7. baskısı yayınlanmıştır. Halen kullanılmakta olan bu baskıya göre TNM evrelemesi aşağıdaki gibidir (92).

Primer Tümör (T):

Tx; Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0; Primer tümör belirtisi yok

T1; Tümörün en geniş çapı üç cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör

T1a; en geniş çapı 2 cm veya daha az olan tümör

T1b; en geniş çapı 2 cm ile 3 cm arasında olan tümör

T2; Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise:

- En geniş çapı 3 cm'den büyük

- Ana bronşu invaze etmiş ancak karinanın 2 cm uzağında

- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

T2a; en geniş çapı 3cm ile 5 cm arasında olan T2 tümör

T2b; en geniş çapı 5 cm ile 7 cm arasında olanT2 tümör

T3; Tümörün 7 cm'den daha büyük olması veya

Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, n.phrenicus, mediastinal plevra, paryetal perikard gibi yapılardan herhangi birine invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya primer lobda bulunan nodül varlığı

T4; Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, recürrent laryngeal sinir, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya tümörle aynı taraf farklı lobda yer alan satellit nodülün varlığı

Bölgesel Lenf Nodları (N) :

Nx; Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0; Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1; Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N2; Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3; Karşı taraf mediastinal, hiler lenf bezi tutulumu; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M) :

M0; Uzak metastaz yok

M1a; Malign plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon varlığı

Plevral nodülün olması

Karşı AC de metastatik nodülün olması

M1b; Uzak metastaz varlığı

TNM Evreleme Sistemi:

<u>EVRE</u>	<u>TNM</u>
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1aN0M0 – T1bN0M0
Evre 1B	T2aN0M0
Evre 2A	T1aN1M0 – T2aN1M0 – T2bN0M0
Evre 2B	T2bN1M0 – T3N0M0
Evre 3A	T3N1M0 – T1a-3N2M0 – T4N0M0 – T4N1M0
Evre 3B	T4N2M0 –Herhangi bir T, N3M0
Evre 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1a-1b

Evrelemede Özel Durumlar

- Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 olarak kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu T3 olarak tanımlanır
- Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4, perikard dışında invazyonu T3 olarak değerlendirilir
- Bronkoalveoler karsinomun evrelendirilmesinde eğer multisentrik dağılım gösteriyor ve lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir
- Sempatik gangliyonların invazyonunun bulunduğu süperior sulkus tümörleri T3 (Horner sendromu dahil) kapsamında değerlendirilirken, brakiyal pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek “Pancoast” sendromu (Horner sendromu ve C8-T1 düzeyinde ağrıyla birlikte kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 olarak değerlendirilir
- Diyafragma ve toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutulumlar M1 olarak değerlendirilir
- Visseral plevranın direkt invazyonu T2, malign sıvı olmadan pariyetal plevranın invazyonu ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt

komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutulumu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir

- Tümörün diyafragmayı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 olarak değerlendirilir

- Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks yada kostatransvers foramen invazyonu T4, radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, sadece çevre yumuşak dokuya invazyon (plevra, prevertebral fasya veya periost) varsa bu durumda tümör T3 olarak değerlendirilmelidir. Ancak cerrahi ile periost invazyonu ispatlanırsa lezyon patolojik olarak T4 olarak evrelendirilir

- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak evrelendirilir

- Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 olarak değerlendirilir

- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak değerlendirilir

- Azigos ven invazyonu T3 olarak evrelendirilir

7. TNM evrelemesinde yapılan değişiklikler:

- T1'in tümör boyutuna göre T1a ve T1b şeklinde ikiye ayrılması

- T2'nin tümör boyutuna göre T2a ve T2b şeklinde ikiye ayrılması

- 7 cm'nin üzerindeki T2 tümörler, yeni evrelemede T3 olarak sınıflandırılması

- Primer lobta bulunan nodül, eskiden T4 olarak evrelendirilirken yeni evrelemeye göre T3 olarak evrelendirilmesi

- Tümörle aynı taraf farklı lobta satellit nodül olması, eskiden M1 olarak evrelendirilirken yeni evrelemede T4 olarak evrelendirilmesi

- Malign plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon veya plevral nodül varlığı eski evrelemede T4 olarak evrelendirilirken, yeni evrelemede M1a olarak evrelendirilmesi

- M1'in M1a (malign plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, plevral nodül, karşı AC de metastatik nodül) ve M1b (uzak metastaz) olarak ikiye ayrılması.

IX. Tedavi

IX.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

IX.A.a. TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi

Yüksek risk grubu olup, akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olan ancak pozitif balgam sitolojisi saptanan olgularda spiral toraks BT taraması önerilir. Spiral toraks BT'de lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Spiral toraks BT'de lezyon saptanamayan olgularda otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. İnvazyon derinliği 3 mm'yi ve uzunluğu 1 cm'yi geçmeyen yüzeysel tümör saptanan olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan ya da kabul etmeyen olgularda tedavi seçenekleri fotodinamik tedavi (FDT), brakiterapi, argon plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapidir. Yüksek perforasyon riski nedeniyle Nd-YAG laser tedavisi önerilmez. Spiral BT ya da otofloresan bronkoskopi ile tümör saptanamayan olgular izlenmelidir (93).

IX.A.b. EVRE IA-IB'de tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur (94). Yapılan meta-analizlerde evre IA hastalarında postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir, bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre IA hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez (95-96). Ayrıca JBR.10 çalışmasında tümör boyutunun 4 cm'yi geçmediği evre IB hastalarda da cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalımı kötüleştirdiği saptanmıştır (97).

Ancak tümör boyutunun 4 cm'yi geçtiği evre IB vakalarda seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir. Postsoperatif RT'nin ise lokal rekürrensi azalttığı tam olarak gösterilememiştir, ancak cerrahi sınır pozitif olanlarda uygulanır. Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal nüks olan evre I

hastalarda ek cerrahi rezeksiyon yapılır, ancak cerrahi yapılamayan hastalarda agresif radyoterapi uygulanır (98). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (99).

IX.A.c. EVRE IIA-IIB'de tedavi

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Ancak cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım sonuçları iyi değildir. Evre IB hastaların %50'si, evre II hastaların %70'i ve evre IIIA hastaların büyük bir çoğunluğu küratif cerrahi sonrası tekrarlar ve hastalığa bağlı ölümler gerçekleşir. Bu nedenle opere olmuş evre IB, II ve IIIA KHDAK'da adjuvant kemoterapi mutlaka verilmelidir. 1980'li yıllarda yapılan randomize çalışmalar yeterli güce sahip olmadıkları için adjuvan sisplatin tabanlı kemoterapinin sağkalım avantajını gösterememiştir. Bununla birlikte, 1995'de yayınlanan bir meta-analizde, adjuvan olarak alkilleiyici ajanların kullanılmasının KHDAK'de sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilirken, sisplatin içeren rejimlerin istatistiki açıdan anlamlı olmasada bu hastalığa bağlı ölüm riskinde azalma sağladığı bildirilmiştir (100). Bu meta-analizden sonra, KHDAK'de adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmış, bunlardan bazılarının da, sisplatin içeren adjuvan kemoterapi rejimlerinin sağkalım avantajı sağladığını açıkça göstermiştir. Evre I - IIIA olgulardaki adjuvan KT kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren ALPİ çalışmasında ve Big Lung Trial çalışmasında adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (101-102). Ancak IALT çalışmasında sisplatin bazlı adjuvan KT alan grupta 5 yıllık yaşam süresinde %4,1'lik bir düzelleme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (103). ANİTA çalışmasında ise evre IB - IIIA olgularda adjuvant olarak yine 4 kür sisplatin-vinorelbin uygulanmış ve hem 5 hem de 7 yıllık sağkalımlarda KT lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj saptanmıştır (104). Ayrıca hem JBR 10 çalışmasında hem de IALT çalışmasında tam cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi ile cerrahi

sonrası takip karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da evre II KHDAK'de adjuvan kemoterapi alanlarda 5 yıllık sağkalımda artış saptanmıştır (105). Sonuç olarak, hem ASCO hem de NCCN tam cerrahi rezeksiyon yapılan evre II KHDAK'de, cerrahi sonrası cisplatin bazlı adjuvan kemoterapisini önermektedir (106, 107).

Göğüs duvarı tutulumu nedeniyle T3 (N0) olan olgularda yaşam süresini etkileyen faktör tam rezeksiyonun sağlanmasıdır. Tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda ise postoperatif RT uygulanmalıdır (108-110).

IX.A.d. Evre III'de Tedavi

Evre III akciğer kanseri lokal ileri akciğer kanseri olarak adlandırılır, bu evre de uzak metastaz olmadan primer tümör, ya ekstrapulmoner alana uzanım gösterir (T3 veya T4) ya da mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 veya N3) mevcuttur. Mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodunun kısa aks çapı 3 cm'nin üzerinde ise, multipl lenf nodu tutulumları mevcutsa veya 2'den fazla lenf nodu tutulumu varsa bulky mediastinal lenf nodu tanımı yapılır (111). Genelde bulky evre IIIA ve IIIB hastalıklar nonoperabil olarak kabul edilirken, non-bulky evre IIIA KHDAK potensiyel olarak kürebildir. Ancak bu tip evre IIIA hastalarda cerrahi tedavi nadiren kürebildir ve bu tip hastalarda kombine tedaviler uygulanır. T3N1 KHDAK'de temel tedavi primer cerrahi rezeksiyondur, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ile komplet rezeksiyon sağlanabilir. Bu grupta tek istisna olarak hiler lenf nodu tutulumu olan superior sulkus tümörleri (T3-4N1M0) sayılabilir, bu tümörlerde cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanır (112). Eskiden T4 tümörler non-operabil olarak kabul edilirken, günümüzde karina tutulumu, vena kava superior tutulumu veya vertebral kolon tutulumu yapan bazı T4N1 tümörlerin cerrahiden fayda gördüğü anlaşılmıştır (113-117). Ancak bu tip seçilmiş vakalar çok nadir olup büyük çoğunluk cerrahi ile tedavi edilemez ve en iyi tedavi şekli kemoradyoterapidir. T4N1 grubu hastalarda cerrahi seçimi çok dikkatli yapılmalıdır, çünkü operasyon morbiditesi fazladır, bu tip vakalarda

neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması tümör boyutunu küçültmede etkin olabilir (118).

Radyoterapi unrezektabil olup kombine tedaviyi tolere edemeyenlerde, tedavi sonrası izole torasik nüksü olanlarda ve performansı kötü olan hastalarda palyatif tedavi amaçlı uygulanır. 7465 evre II ve III KHDAK vakasının incelendiği meta-analizde N0 ve N1 grubu hastalarda postoperatif RT ile 5 yıllık sağkalımda azalma saptanırken, tersine N2 grubu hastalarda 5 yıllık sağkalımda anlamlı artışlar saptanmıştır (119). Faz III ANITA çalışmasında ise N2 grubu evre III hastalarda hem adjuvan KT+RT verilmesi, hem de tekli RT verilmesi RT verilmeyen gruba göre medyan sağkalımda artışa sebep olurken, N1 grubu hastalarda KT ile birlikte RT verilmesi sağkalım üzerinde olumsuz etkiye neden olur (120).

Adjuvan KT evre III hastalarda hem uzak metastaz insidansını azaltır hem de tüm sağkalımı arttırır. Adjuvan cisplatin bazlı kemoterapi komplet cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda standart seçimdir. Cerrahi sınır pozitif olanlarda ve N2 tutulumu olanlarda ise mutlaka postoperatif RT'de tedaviye eklenmelidir.

Gerek adjuvan KT ile başarılı sonuçlar elde edilmesi, gerekse de cerrahi sonrası lokal başarısızlık oranının yüksek olması son dönemlerde evre III KHDAK hastalarında adjuvan kemoradyoterapiyi gündeme getirmiştir, ancak bu konudaki karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir.

Neoadjuvan (indüksiyon) tedavi rezektabil hastalarda cerrahi öncesi KT ve/veya RT ile yapılan tedavi şeklidir. Neoadjuvan tedavinin avantajları tümör boyutunu azaltarak cerrahi tedavisinin başarı şansını arttırmak ve uzak mikrometastazları erken tedavi etmektir, ayrıca preoperatif kemoterapi adjuvan kemoterapiye göre hastalarca daha iyi tolere edilir. Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan iki klinik çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi ile sadece cerrahi kıyaslanmış ve neoadjuvan tedavi ile istatistiksel olarak sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır. Ancak her iki çalışmanın da eksik tarafı kontrol grubu evre IIIA hastalarının sadece cerrahi ile olan suboptimal tedavisidir (121, 122). Çalışma dizaynı açısından çok daha iyi olan Depierre'nun çalışmasında ise evre IIIA'da neoadjuvan kemoterapi ile

sağkalım avantajı sağlanamamıştır (123). Evre IIIA N2 hasta grubunda yapılan iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır. Üç yıllık sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastaliksiz sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır (124). EORTC çalışmasında ise neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Ancak neoadjuvant kemoterapi ile down stage olan olgularda yapılan cerrahi, sağkalımı uzatmıştır (125). French çalışmasında ise 355 hastada (188 evre IB veya II, 167 evre IIIA, 35 N2 grubu) cerrahi öncesi 2 kür neoadjuvan KT (sisplatin bazlı KT) ile sadece cerrahi karşılaştırılmış, neoadjuvan tedavi alan grupta hem hastaliksiz sağkalımda hem de tam sağkalımda artış saptanmıştır, ayrıca bu artış hastanın yaş ve evresinden bağımsızdır (126). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tercih edilen yaklaşım, neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır. Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını artırır.

IX.A.e. Neoadjuvan KT veya eş zamanlı kemoradyoterapide dosetaksel ve sisplatin kullanımı

Dosetaksel, bir avrupa mantarı olan *Taxus baccata*'dan türetilen semisentetik bir toksoiddir (127). Dosetaksel bir taksan olarak tübüline bağlanıp, stabl mikrotübül oluşumunu kolaylaştırarak ve depolimerizasyonu önleyerek interfaz ve mitotik hücre fonksiyonlarını bozar ve hücre ölümüne neden olur. Tübüline olan afinitesi diğer bir taksan olan paklitakselden yaklaşık olarak iki kat daha fazladır. Taksanların radyosensitizan etkisinin altında yatan mekanizmada, hücre siklusunun G2\M fazında yaptıkları duraklatma yatmaktadır (128). İnsan akciğer kanseri ve astrositom hücre serileriyle yapılmış erken laboratuvar çalışmalarında ışından önce uygulanan paklitakselin radyosensitizan etki gösterdiği görülmüştür. Taksanların varsayılan diğer radyosensitizan etki mekanizmaları arasında apoptozu indüklemesi ve tümör reoksijenizasyonunu arttırması sayılabilir. Dosetaksel

kullanılarak yapılmış çalışmalarda, dosetakselin hem in vitro hem de in vivo modellerde etkili bir radyosensitizan olduğu gösterilmiştir (129, 130).

Eş zamanlı kemoradyoterapide kullanılan diğer ajan olan sisplatin, platinum bazlı kemoterapötiklerin prototipi olup tümör büyümesini engelleyici etkisini DNA sentezinin ve transkripsiyonunun, DNA da sarmal içi çapraz bağlarla inhibisyonu sonucunda gerçekleştirmektedir (131). Platin bazlı bileşiklerin radyosensitizan yetenekleri ilk önce memeli olmayan sistemlerde gösterilmiştir (132). Bu daha sonra memeli modellerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (133). İyonize radyasyon ve platin bileşiklerinin kombinasyonu ile gözlenen artmış hücre ölümünün altında yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte mevcut kanıt bunun potansiyel olarak letal hasar tamiri inhibisyonu (134) ve hipoksik tümör hücrelerinin radyosensitizasyonu (135) aracılığıyla olduğunu öngörmektedir. Sisplatin yüksek bir elektron afinitesine sahiptir ve özellikle hidrate elektronlarla reaksiyona girmektedir. Sisplatin-serbest radikal aracılı sensitizasyon, radyasyonun DNA ile etkileşiminden ortaya çıkan serbest elektronların temizlenmesinden oluşmaktadır. Platinyum ucunun redüksiyonu, DNA hasarını tamir edilemeden sabitler.

Lokal ileri KHDAK tedavisinde eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasını değerlendiren birçok faz I ve II çalışma, sisplatin ve dosetaksel kombinasyonunun uygulanabilirliğini kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda objektif yanıt oranları %40 ile %90 arasında seyrederken tolerabilite kabul edilebilir düzeyde bildirilmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite olarak özofajit bildirilmiştir (136, 137).

Tümörün mediasten, büyük damarlar, vertebral kolon, trakea, özofagus ve kalp gibi yapıları invaze ettiği T4 tümörler, rezeke edilemez evre IIIA bulky N2'li hastalar (BT'de pozitif tümörlü mediastinal lenf nodu 2-3'cm üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılımı olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) ve N3 hastalar unrezektabil olarak kabul edilir, bu hastalarda cerrahi yapılamaz ve standart tedavi kombine kemoradyoterapidir. Tedaviye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. Bu hastalarda kombine KT ve RT uygulanacaksa (indüksiyon tedavisi de

dahil) KT sayısı en az 2 kür olmalı, indüksiyon KT'si 2-4 kür arasında yapılmalıdır. KT'ye iyi yanıt veren olgularda toplam KT sayısı en fazla 6 kür olmalıdır. Kemoterapi ajan olarak sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır.

IX.A.f. Eş zamanlı KT/RT

Birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır. Böylece erken tedavi ile hem uzak mikrometastazları tedavi imkanı sağlar, hem de tümör eradikasyonunda sinerjik etki sağlanmış olur. RT'nin tedavinin erken döneminde başlaması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT'ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Japonya çalışma grubunda 320 unrezektebil evre III KHDAH hastasında eşzamanlı KT+RT ile iki kür KT sonrası RT kıyaslanmış ve eş zamanlı KT+RT alan grupta hem cevap oranında, hem ortalama sağkalımda hem de 2 ve 5 yıllık sağkalımda iyileşme saptanmıştır (138). RTOG çalışma grubunda ise 610 unrezektebil hastada eş zamanlı KT+RT ile ardışık tedavi kıyaslanmış ve eşzamanlı tedavi alan grupta ortalama sağkalım ve 4 yıllık sağkalımda iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada eş zamanlı tedavi ile akut toksisite de artış saptanırken, geç toksisite ve tedaviye bağlı ölüm oranları benzer bulunmuştur (139). Eş zamanlı kemoradyoterapide kullanılan optimal kemoterapik rejim yapılan karşılaştırılmalı çalışmaların azlığı nedeniyle bilinmemektedir ancak platin bazlı kemoterapikler tercih edilmelidir. Cisplatin+etoposid kombinasyonu ile haftalık carboplatin+ paklitaksel en çok kullanılan ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilen rejimlerin başında gelirler (140).

Kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisi kullanılması toksisiteyi arttırırken, sağkalım üzerinde avantajı yoktur. Bu konuda yapılan CALBG çalışmasında hastalar 2 siklus indüksiyon kemoterapisi (karboplatin+paklitaksel) sonrası kemoradyoterapi ile sadece kemoradyoterapi alanlar şeklinde randomize edilmiş ve her iki grupta da ortalama sağkalım, 2 yıllık sağkalım ve toksisite benzer bulunmuştur (141). Ancak çok büyük tümörü olan ve bu yüzden radyoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda tedavide kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisi

kullanılabilir. Kemoradyoterapi sonrası verilen adjuvan kemoterapinin de sağkalım üzerine herhangi bir avantajı gösterilememiştir. Bu konuda yapılan HOG çalışmasında hastalar kemoradyoterapi sonrası 3 siklus docetaksel tedavisi ve ilaçsız izlem şeklinde randomize edilmiş ve her iki grup arasında ortalama sağkalım arasında fark gözlenmezken, aksine docetaksel alan grupta hastaneye yatma, pnömoni ve tedaviye bağlı ölüm oranında artma saptanmıştır (142).

IX.A.g. Ardışık KT/RT

Eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT, daha sonra torakal RT uygulanır. KT'ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam en fazla 6 kür KT verilir. Evre III KHDAK'de yapılan hem CALBG çalışmasında hem de Intergroup çalışmasında hastalarda tekli RT ile ardışık KT+RT kıyaslanmış ve her iki çalışmada da ardışık tedavi alan grupta tekli RT alan gruba göre sağkalımda iyileşme saptanmıştır (143, 144).

IX.A.h. Radikal RT

Kötü performansı olan (ECOG 3-4) veya komorbit hastalığı nedeni ile KT alamayacak hastalarda torasik semptomları gidermek için palyatif RT uygulanabilir.

IX.A.i. EVRE IV'de tedavi

Evre IV KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı palyatif sistemik kemoterapidir. KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel kapasitesi, ek hastalığı, önceki tedavileri ve EGFR mutasyonunun bulunması gibi faktörler etkilidir. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda sitotoksik ajanlar veya hedefe yönelik ajanlar kullanılan tedavi seçenekleridirler. Sitotoksik kemoterapikler EGFR mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'de temel tedaviyi oluştururlar. Palyatif KT, tekli ajan veya kombinasyon şeklinde olabilir. KHDAK'de şu anda yaygın olarak kullanılan tekli ajanlar; platinler, taksanlar, vinorelbin, gemsitabin, premetreksed ve tekkan grubu kemoterapiklerdir. Tek ajanla

tedavi genelde yaşlı hastalarda veya performans skoru düşük olan hastalarda tercih edilir (145). 725 ileri evre KHDAK hastası üzerinde yapılan çalışmada sadece destek tedavisi ile destek tedavisi + cisplatin kemoterapisi karşılaştırılmıştır. KT alan grupta ortalama sağkalım süresi sadece destek tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede artmıştır (8 ay/ 5.7 ay) (146). 273 hasta üzerinde yapılan yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmada ise KT alan grupta destek tedavisi alan gruba göre yaşam kalitesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (147). Yine 16 yayının derlendiği 2714 vakalık meta-analizde KT alan grupta patoloji, performans ve yaştan bağımsız olarak yaşam süresinde 12 ay düzelmeye saptanmıştır (148).

Kombinasyon tedavisi platin grubuna başka bir ajanın eşlik edildiği kombinasyon şeklinde olabileceği gibi, platinsiz kombinasyon şeklinde de olabilir. Vinorelbin, paklitaksel, docetaksel, gemitabin, irinotekan, etoposid ve premetreksed platin grubu kemoterapikle kombine edilen ajanlardır. Platinsiz kemoterapik kombinasyonlar ise gemitabin+doetaksel, gemitabin+paklitaksel, gemitabin+vinorelbin, paklitaksel+vinorelbin ve premetreksed+gemitabindir (145). 65 çalışmanın derlendiği 13601 hastalık meta-analizde kombinasyon tedavisinin tek ajana göre tedaviye yanıt oranı ve sağkalımda anlamlı derecede artış saptanmıştır (149). Ancak kombinasyon tedavisinde herhangi birisinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. 1155 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada dört kombinasyon birbiriyle karşılaştırılmış ve median sağkalım, yanıt oranı ve 1-2 yıllık yaşam süresi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (150). Ancak başlangıç kemoterapisinde önerilen kombinasyon şekli platinyum bazlı kombinasyonlardır (151).

İkili kombinasyona üçüncü bir ajan eklemek yanıt oranında anlamlı artış yaparken yaşam süresi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (145). 324 hasta üzerinde yapılan çalışmada paklitaksel+ karboplatin tedavisine gemitabinli veya gemitabinsiz tedavi grupları randomize edilmiş ve yanıt oranı, progresyon zamanı ve median sağkalım süresi gemitabin alan grupta anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır. Ancak bu grupta grade 3-4 hematolojik yan etkiler yüksek oranda görülmüştür (152). 433 hasta üzerinde

yapılan bir başka çalışmada ise ikili kombinasyona üçüncü ajan olarak sisplatin eklendiği zaman, tedaviye yüksek yanıt oranı gözlenirken progresyon ve sağkalım süresinde anlamlı fark saptanmamıştır (153). Bu nedenle tedavide ikili ajan önerilmektedir ancak üçüncü bir ajan eklenecekse bunun bevacizumab veya cetuximab gibi biyolojik ajan olması önerilir.

Hedefe yönelik tedaviler, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) veya monoklonal antikordur (bevacizumab veya cetuximab). Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda temel tedaviyi oluşturur. Bevacizumab VEGF antikoru olup seçilmiş vakalarda platin bazlı kemoterapiyle kombine edilmesi hem hastalısız sağkalımı hem de genel sağkalımı artırır. Cetuximab ise EGFR antikoru olup, EGFR salgılayan tümörlerde kemoterapi ile kombine edilmesi genel sağkalımı artırırken, hastalısız sağkalım üzerinde etkisi yoktur. Cetüksimabın faydalı olduğu durumlar ve hangi hastalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (145).

Temel tedaviye rağmen progresyon gösteren KHDAK'de sekond-line kemoterapikler kullanılır. Docetaksel, premetreksed gibi sitotoksik ajanlar, EGFR TK inhibitörleri veya palyatif RT sekond-line tedavide kullanılan seçeneklerdir (145).

Palyatif RT endikasyonları; primer tümöre bağlı ağrı, süperior sulkus tümörleri, total atelektazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir. Genel durumu iyi, beyinde tek metastazı olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi, daha sonra RT düşünülür (154). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (155).

IX.B. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azaltır, yaşam süresini uzatır (156-157). Performansı iyi olan Evre IA olgularda, cerrahi tedavi sonrasında 4 kür KT önerilir. KT sonrası torasik RT tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanır (158). Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, carboplatin/ etoposid ile siklofosamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin/etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön plana çıkmakta ve bir çok merkezde standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Yüksek doz kemoterapi, idame tedavisi, alternan kemoterapi, konsolidasyon kemoterapisi uygulamalarının standart uygulamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (159-161).

X. Prognoz

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley, yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), evre ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenlerdir. IASLC'de benzer şekilde tümör evresinin ve performansın KHDAK için önemli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (162, 163). Klinik ve demografik özellikler göz önüne alınarak değerlendirilen prognostik faktörler şunlardır; tutulan lenf nodu sayısı, primer tümörün çapı, akciğer fonksiyonlarının başlangıçtaki durumu, cinsiyet, önemli bir kilo kaybı olup olmaması ve performans statüsü (164).

Tüm akciğer kanseri tipleri gözönüne alındığında %80'inde genel yaşam süresi yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıl ve daha fazla yaşam oranı %5-15'dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, küçük hücreli akciğer kanserli olanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir,

ortalama sağkalım süresi evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB'de sırasıyla 59, 48, 30, 24, 14 ve 9 aydır (165). Periferik tümörlerde daha iyi prognoz gözlenmiştir. Performans durumu %100 olan inoperabl olgularda ortalama yaşam 9 ay, %80-90 olanlarda 6-9 ay, %60-70 olanlarda 3-6 ay, %40-50 olanlarda 2 ay ve %20-30 olanlarda 1 aydır.

Klinik özelliklerin dışında moleküler düzensizlikler de büyük olasılıkla kemoterapi ve radyoterapiye verilen cevapta önemli bir rol oynamaktadır. 89 hasta üzerinde yapılan çalışmada moleküler düzensizlikler hastalarda tedavi sonrası nükste ve sağkalımda hastanın yaşı, cinsi, evresi, tümör boyutu, histolojisi ve sigara hikayesi gibi klinik faktörlerden çok daha önemli olduğu saptanmıştır. 68 evre IA hastasının incelendiği çalışmada genetik olarak düşük riskli olan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken, yüksek riskli olan grupta 5 yıllık sağkalım %10'un altındadır (166). EGFR normalde epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelerde değişen derecelerde overekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler differansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide göstergedir (167). K-ras, EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer adenokarsinomlarının %15-30'unda mutasyonu saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu ve p53 salgılanması tirozin kinaz inhibitörleri ve platinüm/vinorelbine kemoterapisi direnci ile ilişkilidir (168). Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platinüm temelli kemoterapi için, RRM1 yüksek ekspresyon düzeyi ise gemsitabin temelli kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir (169, 170).

XI. İzlem

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

tedavilerinin planlanabilmesidir. Opere olgularda, radikal tedavi sonrası 2 yıl süreyle, üç ayda bir, 3. yıl altı ayda daha sonra yılda bir kez izlem önerilir. İzlemde semptom, fizik muayene ve direkt akciğer grafisi ile hasta değerlendirilir, semptom varsa laboratuvar ve ileri radyolojik yöntemlere başvurulur. Toraks BT, abdominal BT, beyin BT / MRG, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, PET / BT, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hastanın semptomlarına göre endikasyon varsa yapılmalıdır. Evre IIIB olgularda, radikal tedavi sonrası 2 yıl süreyle 3 ayda bir, palyatif tedavi sonrası ise semptom olursa izlem önerilir. Evre IV olgularda, hasta ve yakınlarıyla iletişim kurulur. Hastanın semptom varlığına göre izlem yapılır ve semptom yoksa hasta 3 ayda bir izlenir (171, 172).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2004-2010 yılları arasında izlenilmiş potansiyel rezektabil KHDAK tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun bulunan tüm hastaların veri analizleri yapılmış ve tedaviye cevap oranı belirlenmiştir. Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 18 Mayıs 2010 tarihli 2010-1/22 nolu kararı ile etik kurul onayı verilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

18-75 yaş arasında, potansiyel rezektabil KHDAK hastaları

- Tedavi olarak neoadjuvan docetaksel+sisplatin kemoterapisi verilmiş hastalar
- Hastaların bölümümüzce takip ve tedavilerinin yapılmış olması
- Hasta dosyalarında veri analizi için gerekli olan tüm bilgilerin eksiksiz olması
- Normal hematolojik, kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonlarının olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Akciğer kanseri ile birlikte primer başka bir kanseri olan hastalar
- Kemoterapi verilmesi kontrendike olan hematolojik problemleri olan hastalar
- Unstabil kardiyak hastalık, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik veya kontrol edilemez enfeksiyonu olan hastalar
- Kemoterapi ile birlikte verilen kortikosteroid tedavisine kontrendike durumu olan hastalar
- Kemoterapi ile birlikte neoadjuvan radyoterapi alanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Hastaların evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmış olup öncelikli olarak CT ile görüntüleme yapılmıştır, ancak CT'nin evrelemede yetersiz kaldığı durumlarda PET CT kullanılmıştır

Hastaların dosyaları incelendiğinde tedavi protokollerinin sisplatin 75 mg/m² 1000 cc %0.9 NaCl içinde 3 saatte iv infüzyon ve dosetaksel 75 mg/m² 250 cc %0.9 NaCl içinde 60 dakikalık iv infüzyon şeklinde, 3 haftada bir verildiği görüldü. Hastalara her kemoterapi öncesi premedikasyon olarak deksametazon, mide koruyucu ve antiemetik uygulandı.

Kemoterapi sonrasında toksisite değerlendirmesi, haftada bir fizik muayene ve her bir kürün ilk gününde ve 7. gününde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakmak suretiyle yapılmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler, Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün (NCI) Genel Toksikite Kriterleri (CTC) (173) öngörülerine göre derecelendirilmiştir. Kemoterapinin 7. gününde yapılan kan sayımında lökosit değerleri 1000 altında olanlara G-CSF başlanmıştır.

Tedavi bitiminde hastaların kemoterapiye cevabı RECIST kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre tümörün tamamen yok olması tam cevap, tümör boyutunun %30'dan daha fazla azalması kısmi cevap, tümör boyutunun %20'den daha fazla artması ilerleyici hastalık, bu kriterlerinin dışındaki küçük değeriklikler ise stabil hastalık olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın yaş, cinsiyet, histoloji, TNM evresi, aldığı kemoterapi protokolü, kemoterapiye bağlı yan etki, tedaviye verdiği en iyi cevap (kısmi yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık) parametreleri değerlendirildi ve analiz edildi.

BULGULAR

2004–2010 yılları arasında çalışmamıza dâhil edilen 40 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Buna göre hastaların karakteristik özellikleri tablo-8 de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58.5 olup yaş aralığı 48-73 arasında değişmektedir. Cinsiyet olarak belirgin erkek özelliği olup hastaların %92.5'u erkek, sadece %7.5'u kadındır. En dominant histolojik tip yassı hücreli karsinom olup hastaların %82.5'ünü oluşturmaktadır. Geri kalan %12.5 hasta adenokarsinom, %5 hasta ise büyük hücreli karsinom tipine sahiptir. Hastaların evreye göre dağılımı ise %25 evre II, %60 evre IIIA, %7.5 evre IIIB ve %7.5 evre IV şeklindedir.

Tablo-8: Hastaların demografik verileri.

Toplam		n :40
Yaş	Ortalama yaş	58,5
	Yaş aralığı	46-73
Cinsiyet	Erkek	37 (%92,5)
	Kadın	3 (%7,5)
Patoloji	Yassı epitelyal	33 (%82,5)
	Adenokarsinom	5 (%12,5)
	Büyük hücreli	2 (%5)
Evre	2	10 (%25)
	3A	24 (%60)
	3B	3 (%7,5)
	4	3 (%7,5)

Tedavi alan 40 hastanın kemoterapiye bağlı yan etkileri tablo-9'da gösterilmiştir. Buna göre en sık görülen yan etkiler bulantı–kusma, sa dökülmesi ve diaredir. Diğer sık görülen yan etkiler ise döküntü, ateş ve nörolojik toksisitedir. Bir hasta da ise kemoterapi sonrası aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmiş ve hasta dörtlü antitüberküloz tedavisine rağmen kaybedilmiştir. Kemoterapiye bağlı en sık görülen hematolojik yan etki ise anemi ve lkopenidir. Hiçbir hastada grade IV hematolojik yan etki saptanmamıştır.

Tablo-9: Tedaviye bağlı görülen yan etkiler.

Yan Etki	n	%
Döküntü	9	22.5
Diare	13	32.5
Bulantı-kusma	22	55
Sa dökülmesi	19	47.5
Ateş	7	17.5
Nörolojik toksisite	4	10
İnfeksiyon	1	2.5
Anemi	22	55
Lökopeni	23	57.5
Trombositopeni	2	5

RECIST kriterlerine göre neoadjuvan tedaviye cevap oranı %72.5 olarak bulunmuştur, cevap veren hastaların 3 tanesinde (%7.5) tam cevap görülürken, 26 tanesinde (%65) ise kısmi cevap saptanmıştır. Ayrıca tedaviden sonra 6 hastada (%15) stabil hastalık, 5 hastada ise (%12.5) tedaviye rağmen progresyon saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapiye cevap oranları tablo-10 da gösterilmiştir.

Tablo-10: Tedaviye cevap oranları.

Cevap	n	%
Tam cevap	3	7.5
Kısmi cevap	26	65
Stabil hastalık	6	15
Progresyon	5	12.5

Neoadjuvan dozetaksel sisplatin kemoterapisi alan 40 hastanın 26 tanesine kemoterapi sonrası operasyon yapılabilmiştir. Operasyon yapılabilen hastaların 19 tanesine (%73) lobektomi, geri kalan 7 hastaya (%27) ise pnömonektomi operasyonu yapılmıştır. Opere edilemeyen 14 hasta incelendiğinde ise; bunların 5 tanesinin progrese hastalık olmasından dolayı opere edilemediği, 3 tanesinin operasyon öncesi yapılan tetkiklerde medikal inop kabul edildiği için opere edilmediği, 1 hastada ise kemoterapi sonrası meydana gelen aktif tüberküloz enfeksiyonu nedeniyle operasyon yapılamadığı saptanmıştır. 5 hasta ise ameliyatı kabul etmediği için opere edilememişlerdir. Opere edilemeyen hastaların dağılımları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Opere edilemeyen hastaların dağılımı.

Sebep	n	%
Progresyon	5	36
Medikal inop	3	21
Aktif tbc	1	7
Hasta tercihi	5	36

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri, günümüzde kanser mortalitesinin ABD’de ve tüm dünyadaki en yaygın nedenidir. Son yıllarda onkoloji alanındaki gelişmelere rağmen halen insidans ve mortalite açısından ilk sıradaki yerini korumaktadır. Yeni kanser olgularının %15’ini ve tüm kanser ölümlerinin %28’ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (2). Yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl tüm dünyada bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (3).

Tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80’ini KHDAK oluşturmaktadır ve bu vakaların yaklaşık %55-60’ı tanı anında ileri evrede olup semptomatik palyasyon tedavisi ile tedavi edilirler. Geri kalan %40-45 hasta ise tanı anında lokal ileri evrede olup kombine tedaviler ile kür şansları vardır (9).

Erken evre KHDAK hastalarında cerrahi tedavi altın standart olup, özellikle evre IA’da sadece cerrahi ile 5 yıllık sağkalım oranı %60-70’dir. Ancak lokal ileri evre hastalıkta cerrahi tedavi sonuçları çelişkili olup sadece cerrahi ile sık lokal nüksler ve uzak metastazlar meydana gelmekte ve bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %10’un altında kalmaktadır. Bu düşük oran araştırmaları harekete geçirmiş ve cerrahi öncesi veya sonrası kemoterapi ve radyoterapi tedavilerini gündeme getirmiştir.

Erken evre KHDAK’de neoadjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Bu evre hastalıkta neoadjuvan tedavi ile ilgili Depierre’nin yaptığı çalışmada 355 evre IB-IIIAN1 KHDAK hastası eşit iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu sadece cerrahi ile tedavi edilirken diğer gruba cerrahi öncesi iki kür neoadjuvan MIP (Mitomisin-C + İfosfamid + Sisplatin) kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım süresi 37 ay bulunurken, sadece cerrahinin yapıldığı kontrol grubunda ortalama sağ kalım süresi 26 ay bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle erken evrede, her iki tedavi grubu arasında sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p 0,027) (123). Bu çalışmadaki pozitif sonuçlar daha sonra yapılan SWOG 9900 (194) ve ChEST (175) çalışmalarında gösterilememiştir. SWOG ve ChEST

çalışmalarında erken evre KHDAK'de neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi ile cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi karşılaştırılmıştır. Her iki çalışma da adjuvan kemoterapi lehine çıkan olumlu sonuçlar nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda adjuvan kemoterapi erken evre akciğer kanserinde standart sistemik tedavi haline gelmiştir (176, 177).

Lokal ileri evre akciğer kanserinde ise cerrahi öncesi, radyoterapi ile eş zamanlı veya tek başına verilen neoadjuvan kemoterapinin etkinliği ispatlanmıştır. Hem Intergroup çalışmasında, hem de EORTC çalışmasında neoadjuvan tedavi ile down-staging sağlanan lokal ileri evre akciğer kanseri hastalarında sağkalımda artış saptanmıştır. Evre IIIA_{pN2} hasta grubunda yapılan iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır. Üç yıllık sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastaliksız sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır (124). EORTC çalışmasında ise neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Ancak neoadjuvant kemoterapi ile down stage olan olgularda yapılan cerrahi, sağkalımı uzatmıştır (125).

Neoadjuvan tedavinin avantajları tümör boyutunu azaltarak cerrahi tedavisinin başarı şansını arttırmak ve uzak mikrometastazları erken tedavi etmektir, ayrıca preoperatif kemoterapi adjuvan kemoterapiye göre hastalarca daha iyi tolere edilir. Dezavantajı ise perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmasıdır.

Docetaksel-sisplatin kombinasyonun KHDAK tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Bu konuda yapılan faz III çalışmasında, evre IIIB-IV KHDAK'de vinorelbin sisplatin kombinasyonu ile 2 yıllık sağkalım oranı %14 iken aynı oran docetaksel sisplatin kombinasyonu ile %21 oranında bulunmuştur (178). Bir başka çalışma da ise beyin metastazı olan hastalarda, bu kombinasyon tedavisi ile %17 yanıt oranı saptanmış ve medyan sağkalım süresi 7.4 ay olarak bulunmuştur. Schiller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 1207 evre IIIB ve evre IV KHDAK hastası dört eşit gruba

ayrılarak tedavi edilmiştir. Gruplara sırasıyla sisplatin+paklitaksel, sisplatin + gemisitabin, sisplatin + dosetaksel ve karbopaltin + paklitaksel kemoterapisi verilmiştir (150). Çalışma sonucunda tedaviye cevap oranı %19 olarak bulunurken, ortalama sağ kalım süresi 7.9 ay, 1 yıllık sağkalım %33 ve 2 yıllık sağkalım %11 olarak bulunmuştur. Tedaviye yanıtta ve toplam sağ kalımda dört rejim arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Her dört grupta da benzer yan etki ve toksisite görülmüştür. Çalışmalarda görüldüğü üzere dosetaksel sisplatin kombinasyonu hastalar tarafından iyi tolere edilen ve yaşam kalitesini arttıran standart tedaviler arasındadır.

Biz çalışmamızda lokal ileri evre KHDAK hastalarında neoadjuvan kemoterapide kullanılan dosetaksel sisplatin tedavisinin etkinliğini ve tedavinin tolere edilebilirliğini araştırdık. 40 hastanın dosyasının retrospektif olarak inceleyerek yaptığımız çalışmada tedaviye cevap oranı %72,5, tam cerrahi rezeksiyon yapılabilen hasta oranı ise %65 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer dizaynda çalışmanın yapıldığı literatürdeki tek çalışma 2003 yılında Betticher ve arkadaşlarının yaptığı SAKK çalışmasıdır (179). Bu çalışmada 90 evre IIIA_pN₂ KHDAK hastasına neoadjuvan sisplatin (40 mg/m², 1 ve 2. Gün) ve dosetaksel (85 mg/m² 1 gün) kemoterapisi 3 kür verilmiştir. Bu çalışmada hastaların %76'sı erkek ve yaş aralığı 39-76 olup, ortalama hasta yaşı 60 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tedaviye cevap oranlarının çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür. SAKK çalışmasında neoadjuvan kemoterapi sonrasında 7 hastada (%8) tam cevap, 52 hastada (%58) kısmi cevap, 22 hastada (%24) stabil hastalık ve 9 hastada ise (%10) progrese hastalık saptanmıştır.

Çalışmamızda cerrahiye gidiş oranı %65 bulunurken SAKK çalışmasında bu oran %87'dir. Çalışmamızda cerrahi yapılamayan hastaların dağılımı tabloda gösterilmiştir. SAKK çalışmasında ise bu dağılım 2 hasta cerrahiye reddettiği için, 8 hasta progresyondan dolayı, 2 hasta da ise medikal inop olduğundan cerrahi yapılamamıştır. Görüldüğü üzere cerrahiye gidiş oranındaki bu farklılık hastalarımızda cerrahiye reddeden hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

SAKK çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde toksisite bildirilmiştir. Bu çalışma da en sık görülen toksisite bulantı-kusma ve saç dökülmesidir. En sık görülen hematolojik yan etki ise benzer şekilde lökopeni olup, grade IV hematolojik yan etki görülmemiştir.

Erken evre KHDAK hastalarında, neoadjuvan tedavide çalışmamıza benzer şekilde platin grubu ile taksanların kombine edildiği çalışmalarda literatürlerde mevcuttur. Pisters ve arkadaşlarının yaptığı BLOT çalışmasında 94 evre IB-IIIApN1 KHDAK hastalarına neoadjuvan paklitaksel + karboplatin tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada neoadjuvan tedaviye cevap oranı %56 ve cerrahiye gidiş oranı ise %86 olarak bulunmuştur (180). Yine aynı rejimle yapılan EORTC çalışmasında da 52 evre IIIAapN2 hastada tedaviye cevap oranı %64, cerrahi oranı ise %80 olarak saptanmıştır (181).

Literatürler de farklı neoadjuvan kemoterapi kürleri ile yapılan çalışmalarda da bizim çalışmalarımızla benzer sonuçlar alınmıştır. 1989 yılında Spain ve arkadaşlarının yaptığı lokal ileri evre KHDAK'de neoadjuvan kemoterapiye cevap oranının bakıldığı faz II çalışmasında, 31 hastaya neoadjuvan MVP (mitomisin, vinblastin ve sisplatin) verilmiş ve hastaların cevap oranı %73, cerrahi rezeksiyon oranı ise %80 olarak bulunmuştur (182). Martini ve arkadaşlarının 1993 yılında 136 hasta üzerinde yaptığı benzer çalışmada ise tedaviye cevap oranı %77, cerrahi rezeksiyon oranı ise %78 olarak bulunmuştur (183). Darwish ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı faz II çalışmasında ise 43 hastaya neoadjuvan sisplatin-etoposid rejimi verilmiş ve bu hastalarda tedaviye cevap oranı %82, tam cerrahi rezeksiyon oranı ise %80 olarak bulunmuştur (184). 1997 yılında Elias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise neoadjuvan sisplatin-fluorourasil verilmiş ve cevap oranı %65, tam cerrahi rezeksiyon oranı ise %65 olarak bulunmuştur (185). Tüm bu çalışmalarda çalışmamızla benzer oranda tedaviye yanıt saptanmıştır.

Akciğer kanseri, günümüzde kanser mortalitesinin ABD'de ve tüm dünyadaki en yaygın nedenidir. Tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturmaktadır ve bu vakaların yaklaşık %55-60'ı tanı anında ileri evrede olup semptomatik palyasyon tedavisi ile tedavi edilirler. Geri kalan %40-45 hasta ise tanı anında lokal ileri evrede olup kombine

tedaviler ile kr Şansları vardır (2). Lokal ileri evre akciğer kanserinde cerrahi öncesi, radyoterapi ile eş zamanlı veya tek başına verilen neoadjuvan kemoterapinin etkinliği ispatlanmış ve neoadjuvan kemoterapi, rezektable evre III KHDAK'de standart tedavi protokolleri arasına girmiŐtir. Neoadjuvan kemoterapide kullanılan protokollerden birisi olan sisplatin dosetaksiel kombinasyonu tedavide etkinliği kanıtlanmış ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilen kombinasyonlardandır. Çalışmamızda da grldğu gibi bu kombinasyon ile tedavide yüksek yanıt oranı ve düşük toksisite kombinasyonun güvenirliğini göstermiştir. Rezektabil lokal ileri evre KHDAK hastalarında, neoadjuvan tedavide dosetaksiel sisplatin kombinasyonu etkin ve güvenilirdir.

KAYNAKLAR

1. Korkmaz M. Akciğer kanseri olan hastalara uygulanan taburculuk planlamasının semptom kontrolü ve yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi (Doktora Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2007.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55-74.
3. Holmes EC, Livingstone R, Turisi A. Neoplasma of the thorax. *Holland Cancer Medicine* 1993;1285-91.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures – 1995. Atlanta 1995;1.
5. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
6. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:1006-130.
7. Faye MJ, Katherine MWP. Non-small cell lung cancer. MD Anderson Manual of medical oncology. In: McGraw-Hill (ed), Texas 2006.
8. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser Bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Yayın no: 582, Ankara:1997.
9. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70:1102-10.
10. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2nd edition. *Chest* 2007;132(supp/3):293-555.
11. Adler L (ed). Primary malignant growth of the lungs and bronchi. New York: Longmans-Green; 1912.
12. Pearl R. Tobacco smoking and longevity. *Science* 1938;87:216-25.
13. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950; 2:739-48.
14. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Br Med J* 1954;4877:1451-5.
15. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519-25.
16. Wynder EL, Graham EA. Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:221-35.
17. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964.1103.
18. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. The Health Consequences

- of Smoking: A Report of the Surgeon General. Washington, DC: CDC Publication No.7829.2004.
19. İtil O (editör). Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. 15-34.
 20. Denissenko MF, Pao A, Tang M, et al. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996;274:430-2.
 21. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:803-11.
 22. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991;12:669-79.
 23. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, et al. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1110-3.
 24. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987;77:425-31.
 25. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort. *BMJ* 2004;328:72-9.
 26. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Res* 1984;44:5940-58.
 27. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer. In: David Kelsen, John.M.Kaly (eds). *Principles and Practice of Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott; 1993. 673.
 28. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking: cancer. *Med Clin North Am* 1992;76:305-31.
 29. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a metaanalysis and evaluation of national brands. *Cancer* 2008;113:150-7.
 30. Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000;320:417-8.
 31. Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2009-14.
 32. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697-701.
 33. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ* 1997;314:1860-3.
 34. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, et al. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:853-61.
 35. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, et al. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1198-205.

36. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:1359-67.
37. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, et al. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:351-9.
38. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004;292:2984-90.
39. Brown SC, Schonbeck MF, McClure D, et al. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a casecontrol study. *Am J Epidemiol* 2004;160:163-72.
40. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:1-15.
41. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-46.
42. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med* 1992; 13:341-54.
43. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:920-8.
44. Wild P, Perdrix A, Romazini S, et al. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000;57:568-73.
45. Coggon D, Harris EC, Poole J, et al. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1608-15.
46. Warnock ML. Asbestos burden and the pathology of lung cancer: Results of a prospective mortality study. *Chest* 1986;89:20-6.
47. Van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, et al. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997;54:817-24.
48. Hughes JM, Weill H. Asbestos and man-made fibers. *Epidemiology of Lung Cancer*. In: Marcel Dekker (ditör), New York:1994:185.
49. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006; 95:1280-7.
50. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:745-57.
51. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1091-102.
52. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:223-31.
53. Arrieta O, Martinez-Barrera L, Trevino S, et al. Wood- smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib- treated non-small cell lung cancer patients: an open label phase II study. *J Thorac Oncol* 2008;3:887-93.

54. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, et al. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med* 2005;47:349-57.
55. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, et al. Woodsmoke health effects: a review. *Inhal Toxicol* 2007;19:67-106.
56. Hernandez-Garduno E, Brauer M, Perez-Neria J, et al. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:377-83.
57. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, et al. Diet and cancer. *Acta Biomed*. 2006;77:118-23.
58. Smith TJ, Yang G, Seril ND, et al. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 1998;19:703-6.
59. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
60. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-90.
61. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168:1097-103.
62. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer* 2005;92:743-6.
63. Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009.63:136-9.
64. Devereux TR, Taylor JA, Barrett JC. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Giles F. Filley Lecture. *Chest* 1996;09:14-19.
65. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 2001;61:612-5.
66. Ohata H, Emi M, Fujiwara Y, et al. Deletion mapping of the short arm of chromosome 8 in non-small cell lung carcinoma. *Genes Cancer* 1993;7:85-8.
67. Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2001;61:1309-13.
68. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
69. Çırak K, Tatar D, Özacar R, ve ark. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-22.
70. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women analysis of prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:649-56.

71. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-59.
72. Yurdakul AS, Çalısır HC, Demirağ F ve ark. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi.*, 2002;3:59-65.
73. Spiro SG, Ford JG, Samet JM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, sign, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidencebased clinical practice guidilines, 2nd edition. *Chest* 2007; 132:149-60.
74. Alberg SJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003: 123;21-49.
75. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
76. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, et al. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology* 2001;12:256-8.
77. Marcus PM, Bergstrah EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact on extended followup. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
78. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
79. Baryshnikova E, Destro A, Infante MV, et al. Molecular alterations in spontaneous sputum of cancer-free heavy smokers: results from a large screening program. *Clin Cancer Res* 2008;14:1913-9.
80. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23:123-35.
81. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.
82. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994;7:186-97
83. Deterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300-8.
84. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1231-6.
85. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. Haydaroğlu A (editör). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000.139-46.
86. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-6.

87. Hirose T, Mori K, Machida S, et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:259-62.
88. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-6.
89. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: (eds). *General Thoracic surgery*. 6th edition. Philadelphia: Lippincot Williams Wilkins; 2005. 1534-47.
90. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991;114:271-6.
91. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
92. Groome, PA, Bolejack, V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T,N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-703.
93. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:176-81.
94. Ginsberg RJ, Port JL (eds). *Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer*. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins; 2000. 682-93.
95. Tonato M. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): An Italian/EORTC-LCC randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC. 38th Ann Meeting of ASCO May 18-21, Orlando, Florida, 2002:Abstract 1157-65.
96. Johnson D, Arriagada R, Barthelemy N, et al. Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:23-5.
97. Vincent MD, Butts C, Seymour L, et al. Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract #7501). *J Clin Oncol* 2009;29:34.
98. Cai XW, Xu LY, Wang L, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1100-5.
99. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-38.
100. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
101. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.

102. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
103. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
104. Douillard JY, Rosell R, De Lena M. A prospective randomized study of a Adjuvant chemotherapy with navelbine + cisplatin in completely resected non small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:719-31.
105. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35.
106. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on August 06, 2010).
107. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CK, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-18.
108. Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:29-36.
109. Pisters KW. Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage nonsmall cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:23-8.
110. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-53.
111. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stewens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:243-265.
112. Management of stage III non-small cell lung cancer. Last literature review version 18.3:Eylül 2010
113. Ohta M, Hirabayasi H, Shiono H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:804-8.
114. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:465-71.
115. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1841-6.
116. Leo F, Bellini R, Conti B, et al. Superior vena cava resection in thoracic malignancies: does prosthetic replacement pose a higher risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:764-9.
117. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007;83:223-9.

118. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
119. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
120. Douillard JY, Rosell Y, De Lana M, et al. Impact of Postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-704.
121. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
122. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
123. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.
124. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
125. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomised controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
126. Westeel V, Milleron BJ, Quoix EA, et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:515-21.
127. Denis JN, Correa A, Greene AE, et al. An improved synthesis of the Taxol side chain and of RP56976. *J Org Chem* 1990;55: 1957-9.
128. Hall EJ (ed). *Radiobiology for the radiobiologist*. 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1994.
129. Choy H. Investigation of Taxol as potential radiation sensitizer. *Cancer* 1993;71:3774-8.
130. Tishler RB. Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 1992;52:3495-7.
131. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem Pharmacol* 1970;19:2757-62.

132. Richmond RC, Powers EL. Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res* 1976;68:251-7.
133. Szumiel I, Niah AHW. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on Chinese hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 1976;33:450-8.
134. Carde P, Laval F. Effect of cis-dichlorodiammineplatinum II and x-rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:929-33.
135. Stratford IJ, Williamson C, Adams GE, et al. Combination studies with misonidazole and a cis-platinum complex: cytotoxicity and radiosensitization in vitro. *Br J Cancer* 1980;41:517-22.
136. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003;39:173-7.
137. Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel (TXT) and cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:795-802.
138. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
139. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621-35.
140. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-91.
141. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-704.
142. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60.
143. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALBG) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
144. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
145. Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Last literature review version 18.3: Eylül 2010

146. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59:828-36.
147. Brown J, Thorpe H, Napp V, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7417-27.
148. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
149. Delbaldo C, Michelis S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470-84.
150. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
151. Azzoli CG, Baker S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer: *J Clin Oncol* 2009;27:6251-66.
152. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006;24:681-7.
153. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007;18:324-30.
154. Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-500.
155. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
156. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
157. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
158. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 1999;341: 476-84.

159. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung: Randomized study. *J Clin Oncol* 1987;5:1864-73.
160. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, et al. High dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:4-13.
161. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high dose and standard dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-34.
162. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
163. Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11:19-23.
164. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 nonsmall-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-89.
165. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-702.
166. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:570-80.
167. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.
168. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5240-7.
169. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006;355:983-91.
170. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:731-7.
171. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995;60:1563-72.
172. Ichinosa Y, Johnson FE, Virgon KS, et al. Cancer patient follow-up. St. Louis: MO: Mosby; 1997:230-2.
173. National Cancer Institute. Common toxicity criteria (Version 2), Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, USA: Bethesda; 1999.

174. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al. S9900: a phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:7.
175. Scagliotti GV. Preliminary results of Ch.E.S.T.: a phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in clinical early stages non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:13-19.
176. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:7-15.
177. Strauss GM, Erndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:16-32.
178. Fossella F. Docetaxel _ cisplatin and docetaxel _ carboplatin vs vinorelbine _ cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: Results of a multicenter, randomized phase III study. *Proc Eur Conf Clin Oncol* 37:154;45-54.
179. Betticher DC, Somitz SH, Totsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neo-adjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1752-9.
180. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. Bimodality Lung Oncology Team (BLOT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:429-39.
181. O'Brien ME, Splinter T, Smit EF, et al. Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. An EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003; 39:1416-22.
182. Spain R. Neo-adjuvant Mitomycin-C, cisplatin and infusion vinblastine in locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: problems and progress from the perspective of long term follow-up. *Semin Oncol* 1998;15:6-15.
183. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1365-73.
184. Darwish S, Minotti V, Crino` L, et al. A phase II trial of combined chemotherapy and surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12:71-8.
185. Elias AD, Skarin AT, Leong T, et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1997;17: 147-61.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kırıkkale’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kırıkkale’de tamamladım.

1999 yılında başladığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2005 yılında mezun oldum. 2005 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 15 Kasım 2005’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda asistan olarak çalışmaya başladım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda bir dönem baş asistanlık görevini yürüttüm. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen başta İç Hastalıkları AD Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Tunalı olmak üzere tüm İç hastalıkları AD öğretim üyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD öğretim üyelerine,

Sabrı, ilgisi ve yardımlarıyla tezimi tamamlamamda katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Türkkân Evrensel'e, ayrıca Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na, Doç. Dr. Ender Kurt'a, Doç. Dr. Özkan Kanat'a, Uzm. Dr. Mustafa Canhoroz'a ve Uzm. Dr. Nilüfer Avcı'ya,

Asistanlığımın başlangıcından tezimin yazılma aşamasına kadar abilik, arkadaşlık ve yardımseverliklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Erdem Çubukçu ve Uzm. Dr. Ömer Fatih Ölmez'e,

Sıkıntılı asistanlık sürecini benimle birlikte paylaşan ve keyifli hale getiren başta dostlarım Dr. Serkan Şahin, Dr. Aycan Acet ve Dr. Celal Acar olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşime, özellikle tez döneminde bana gösterdiği sabrından ötürü, ayrıca neşe kaynağımız biricik kızım Elçin'e ve yetişmemdeki büyük katkılarından dolayı anne ve babama teşekkür ederim.