



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

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ (SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOM) NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
RADYOLOJİK VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN NÜKS VE SAĞ
KALIM İLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buket ERKAN

BURSA-2021



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

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ (SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOM) NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
RADYOLOJİK VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN NÜKS VE SAĞ
KALIM İLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buket ERKAN

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Adem DELİGÖNÜL

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1.Epidemiyoloji.....	2
2. Etiyoloji.....	3
3. Sınıflama.....	6
4. Klinik.....	10
5. Tanı.....	10
6. Evreleme.....	12
7. Tedavi.....	15
8. Prognoz.....	19
GEREÇ YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	42
TEŞEKKÜR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50
Ek 1. Kısaltmalar Dizini	51
Ek 2.Tablo Listesi.....	52
Ek 3.Şekil ve Grafik Listesi.....	53

ÖZET

Akciğer kanseri kanser ilişkili mortalitenin en önemli nedenidir ve rezektable olmayan hastaların tedavisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan metastatik olmayan skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarında klinik, radyolojik ve histopatolojik parametrelerin nüks ve sağ kalım ile olan ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2009 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi uygulanan ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi bölümünde opere edilen 173 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tanı tarihleri, neoadjuvan kemoterapi protokolleri ve kür sayıları, postoperatif patolojileri, postoperatif aldıkları kemoterapiler, lokal nüks ve uzak organ metastazı, genel ve hastalıksız sağ kalım bilgileri araştırıldı. Bulgular IBM SPSS 23.0 programı ile değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların %95,4'ü erkek, %98,3'ü sigara içmekte ve medyan yaşı 61,6'dır. 67 hastanın eksitus olduğu çalışmada hastalıksız sağ kalım medyan değeri 66,1 ay olarak bulundu. Demografik özelliklerin hastalıksız sağ kalımı etkilemediği görülen çalışmamızın çok değişkenli cox regresyon analizinde neoadjuvan olarak verilen sisplatin içerikli rejimlerin ($p=0.001$) ve patolojik tam yanıtın ($p=0.009$) hastalıksız sağ kalımda etkili olan bağımsız faktörler olduğu görüldü.

Sonuç olarak skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi olarak sisplatin bazlı rejimlerin tercih edildiği hastalarda ve patolojik tam yanıtı hastalarda hastalıksız sağ kalım ile anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Literatürde sadece skuamöz hücreli alt tipin incelendiği az çalışma olmasına rağmen bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: skuamöz hücreli akciğer kanseri, neoadjuvan tedavi, sisplatin, patolojik tam yanıt

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of The Relationship Of Radiological And Pathological Parameters With Relaps And Survival In Patients With Squamous Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

Lung cancer is the most important cause of cancer-related mortality and the treatment of unresectable patients is still controversial. In this study, it was aimed to investigate the correlation of clinical, radiological and histopathological parameters with recurrence and survival in squamous cell lung cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

173 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with the diagnosis of squamous cell lung cancer between January 1, 2009 and December 31, 2019 in the Medical Oncology Department of Uludağ University Faculty of Medicine and were operated in the Thoracic Surgery Department of Uludağ University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Patients' demographic characteristics, diagnosis dates, neoadjuvant chemotherapy protocols and number of cycles, postoperative pathologies, postoperative chemotherapy, local recurrence and distant organ metastasis, general and disease-free survival information were investigated. Results were evaluated with IBM SPSS 23.0 program.

Patients who are participating in the study, 95.4% were men, 98.3% smoked, and the median age was 61.6 years. In the study in which 67 patients died, the median disease-free survival was found to be 66.1 months. In the multivariate cox regression analysis of our study, where demographic characteristics did not affect disease-free survival, it was seen that the neoadjuvant cisplatin-containing regimens ($p=0.001$) and pathological

complete response ($p=0.009$) were independent factors affecting disease-free survival.

In conclusion, it was observed that there was a significant correlation with disease-free survival in patients with squamous cell lung cancer who preferred cisplatin-based regimens as neoadjuvant therapy and in patients with pathological complete responses. Although there are few studies in the literature on only squamous cell subtypes, our findings support the literature.

Keywords: squamous cell lung cancer, neoadjuvant therapy, cisplatin, pathological complete response

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Sigara tüketiminin artmasıyla mortalite ve morbidite oranının yükseldiği bir hastalıktır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserinin %80-85'ini oluşturmaktadır. İnsidansı yaş ilerledikçe arttığından özellikle yaşlı nüfusta önemli bir sağlık sorunudur.

Tanı anında hastalar genelde ileri evrede olup amaç sağ kalımı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Erken ve/veya lokal ileri evrede ise küratif tedaviler (sistemik tedavi, cerrahi ve radyoterapi) uygulanabilir. Lokal ileri hastalıkta cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanarak hem sistemik kontrol sağlanmış olur hemde tümörün küçülmesi sağlanarak cerrahi şansı ve başarısı artırılabilir. Bu vakalarda neoadjuvan tedavi ve/veya cerrahi uygulanabilir. Cerrahi şansı olmayan hastalarda kemoradyoterapi tercih edilmektedir. Sistemik tedavi olarak sitotoksik kemoterapötik ajanlar, hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapiler kullanılmaktadır; ancak standart bir protokol belirlenememiştir. Son yıllarda bazı proteinlerin (ERCC1, RAD51 gibi) prognostik gösterge ve ilaç direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede yetersizdir. Bu nedenle Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tümör evrelemesi ve tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tümörün boyutu, standardize edilmiş tutulum (SUV) değerleri ile yanıt değerlendirilmektedir; ancak nekroz ve inflamasyon durumlarında yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

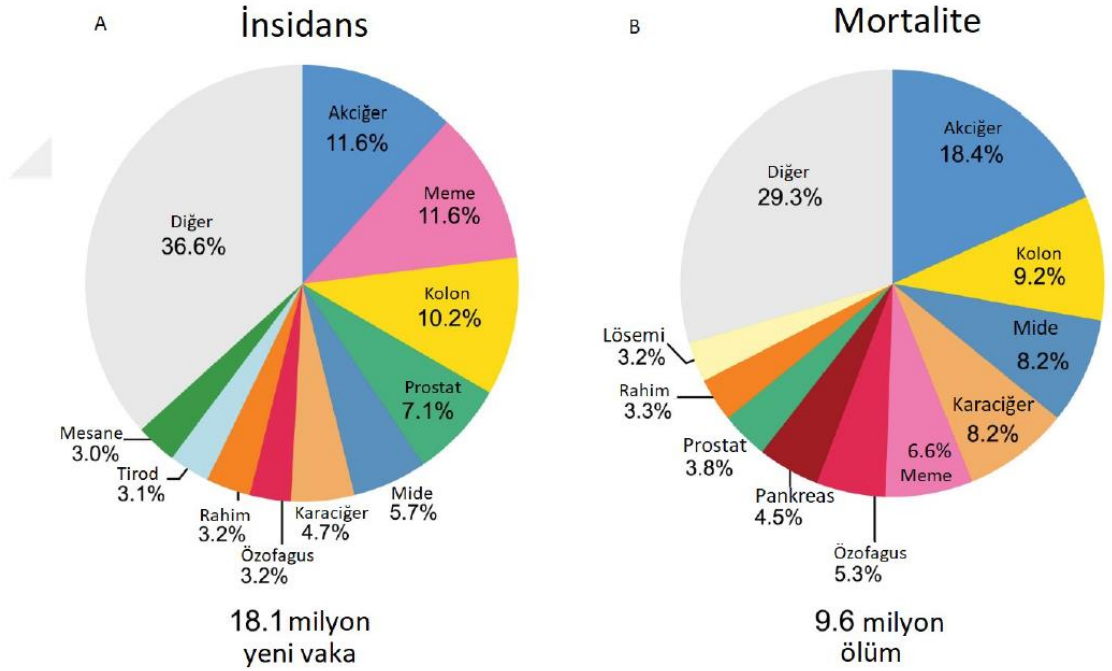
Bu çalışmada neoadjuvan tedavi almış skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda 8. TNM evrelemesi ile aynı evredeki hastaların FDG PET-BT' deki lezyonun SUVmax değerinin sağ kalımla arasındaki ilişkisi, verilen kemoterapötik ajanın sağ kalımla ilişkisi, klinik ve patolojik evrelemenin prognoz ve sağ kalım ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri hem kadınlarda hem erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Akciğer kanseri görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. Kadınlar daha genç yaşta hastalığa yakalanmaktadır (2).

Akciğer kanserli hastaların %80-85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. KHDAK hastaların yaklaşık 1/3'ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir (3). Beş yıllık sağ kalım tüm tedavilere rağmen düşüktür (4).



Şekil 1: GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans ve mortalite dağılımı (5)

2. Etiyoloji

2.1 Sigara

Sigara akciğer kanserinden sorumlu ana nedendir. Sigara içmek riski 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilerde bile risk 2-3 kat artmıştır. Sigara içilen süre, günlük içilen sigara sayısı ve kullanılan tütünün tipi riski etkilemektedir.

Sigarada bulunan benzopiren p53 geninde mutasyona neden olur (6). Düşük nikotin oranlı sigaralarda duman daha derin solunduğundan perifere kadar iletilir sonucunda adenokarsinom riski artar (7).

2.2 Yaş ve Cinsiyet

Akciğer kanseri görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Aynı doz ve sürede sigara kullanan kadın ve erkeklerde risk eşit olmakla beraber sigara içme oranı erkeklerde daha yüksek olduğundan akciğer kanseri sıklığı da erkeklerde daha fazladır (8).

2.3 Meslek

Gemi ve yapı malzemeleri gibi asbestin kullanıldığı işlerde akciğer kanseri daha fazla görülmektedir. Arsenik, krom, formaldehit, vinil kloridde riski arttırmaktadır (9).

2.4 Hava Kirliliği ve Radyasyon

Özellikle 10 µmdan küçük çaplı partiküller madde seviyesi akciğer adenokarsinomunun artmış riski ile ilişkilidir.

2.5 Geçirilmiş Hastalık Sekeli

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) birçok çalışmada akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kore de 338548 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında sigara kullanmayan KOAH tanısı olan hastalarda akciğer kanseri insidansının KOAH tanısı olmayanlara göre %2,6 daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada sigara içen ve içmeyen KOAH hastalarında akciğer kanseri riski benzer bulunmuştur (10).

Skar bırakan hastalıklar (tüberküloz, pnömoni, abse, interstisyel akciğer hastalığı) zemininde de akciğer kanseri gelişimi daha fazladır (11).

2.6 Diyet

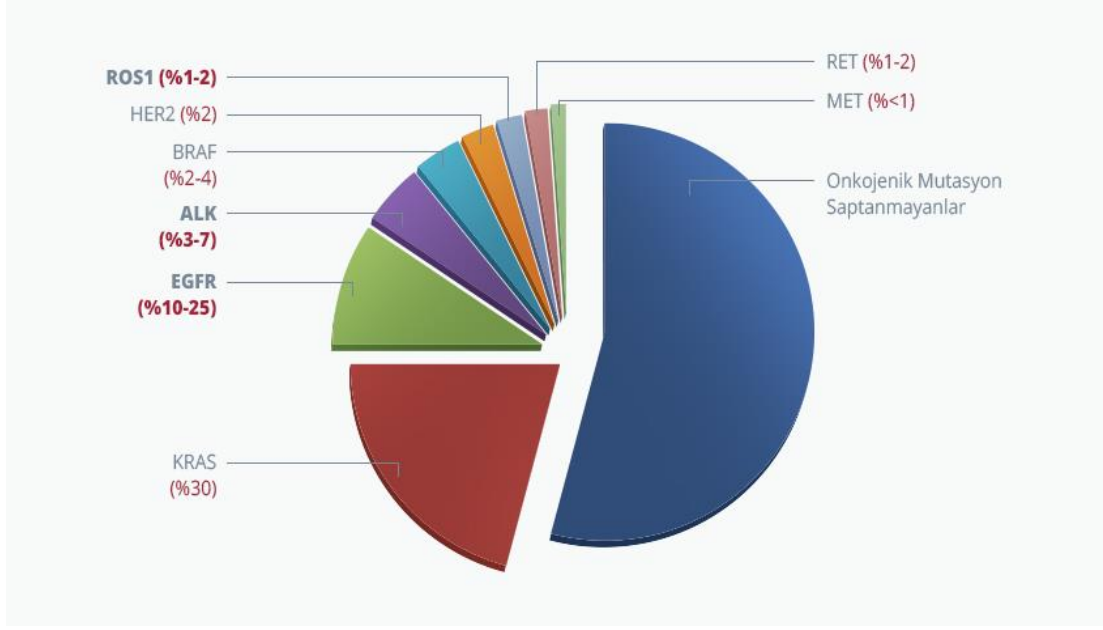
Özellikle A vitamini ve Beta-karotenden yoksun yiyecekler ile beslenmek risk faktörünü artırmaktadır (12).

2.7 Genetik

Gen mutasyonları hedefe yönelik tedaviler ve prognoz açısından önemlidir.

2.7.1 Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR)

7. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur. EGFR hücre içinde STAT, RAS-RAF-MEK ve PI3K-PTEN yolaklarını kullanır. Bu nedenle EGFR sinyali sonucu anjiyogenez, proliferasyon uyarılırken apoptozis inhibe olur. Akciğer kanserlerinde en sık bulunan mutasyonlar epidermal growth faktör reseptöründe bulunan mutasyonlardır. Ekzon 18, 19, 20 ve 21 de meydana gelen mutasyonlar tanımlanmıştır. Ekzon 20'de meydana gelen T790M mutasyonu ilaç direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir (13). Bu mutasyonlar adenokarsinomlarda, kadınlarda ve sigara kullanmayanlarda sık görülmektedir (14).



Şekil 2: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde genetik mutasyonlar (1)

2.7.2 The Kirsten Rat Sarcoma Virüs Onkogeni (K-RAS)

KRAS 12. kromozomun p12.1 kolunda bulunan ve hücre içi sinyallerin hücre dışı sinyallere dönüşmesini sağlayan bir GTPaz proteindir. Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) veya mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktiveleştirerek hücre proliferasyonunu uyarır (15). En sık görülen mutasyonlar 12. kodonda bulunan G12C (G>T) ve G12V (G>T) dir (16). Bu mutasyonlar daha çok sigara içen hastalarda görülmektedir. Daha nadir görülen G12D (G>A) mutasyonu ise sigara içmeyen ve adenokarsinomlu hastalarda görülür (17). 28 çalışmadan oluşan bir meta-analizde KRAS mutasyonlarının kötü prognostik olduğu ve tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtı azalttığı gösterilmiştir (18).

2.7.3 Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

ALK 2. Kromozomun uzun kolunda kodlanan, hücre sinyal yollarını uyararak proliferasyonu uyaran bir genidir. Genç ve sigara içmeyen hastalarda sıktır. Özellikle solid baskın adenokarsinomlarda sıkça görülür (19). En sık görülen varyantı Ekinoderm mikrotübül ilişkili protein 4-ALK dır. Klinik olarak agresiftir (17). Krizotinib bu mutasyonu hedefleyen yeni bir ajandır (20).

2.7.4 Proto-Onkojen Tirozin-Protein Kinaz 1 (ROS)

6. kromozom uzun kolunda kodlanan bu gen daha çok genç kadın hastalarda, sigara içmeyenlerde, adenokarsinomlu ve ileri evredeki hastalarda görülmektedir (21).

2.7.5 Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni (MET)

Hepatosit büyüme faktör reseptörü olarak da bilinen bu gen 7. Kromozom üzerindedir. Yaşlı ve sigara içen hastalarda daha siktir. Akciğer kanserinde ekzon 14 mutasyonu yada MET amplikasyonları sıkça görülmektedir (17).

2.7.6 BRAF

7. kromozomun uzun kolunda bulunur ve RAF-kinaz ailesinin bir üyesidir. MAPK/ERK sinyal yolunu aktifleştirerek kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Sigara içenlerde daha sık görülür (22). V600E mutasyonu kadınlarda daha siktir (23). V600E mutasyonu olan hastalar için dabrafenib ve trametinib kullanılır (22)

3. Sınıflama

Akciğer kanseri geleneksel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama evreleme, tedavi ve prognoz açısından klinikte pratik fayda sağlamaktadır.

Adenokarsinom hastaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Genellikle periferal yerleşimlidir. Genç kadın hastalarda ve sigara içmeyenlerde sık görülmektedir. Hastaların çoğunda TTF-1 ve napsin-a ekspresyonu mevcuttur. Yeni sınıflamada ayrıca baskın patern belirtilmesinin önemi vurgulanmıştır; çünkü baskın patern prognoz ile ilişkilidir. Örneğin lepidik baskın patern iyi prognoz gösterirken, asiner ve papiller patern

orta prognostiktir. Kötü prognostik olan solid ve mikropapiller paternin ise adjuvan tedaviden yarar gördüğü gösterilmiştir (24).

Skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserli vakaların %20sini oluşturmaktadır. İnvaziv kanser gelişimi sırasıyla skuamöz hücre metaplazi, skuamöz displazi, karsinoma insitu ve invaziv karsinom şeklindedir (25). Histolojik olarak iyi farklılaşmış keratinizasyon , hücreler arası köprüler ile karakterize edilir (26). Genelde akciğerin santral kısmını tutmaktadır ve lümen içine doğru uzayarak distalde postobstrüktif pnömoni ve atelektaziye neden olur. Nadir de olsa periferi tutabildiği unutulmamalıdır (21). Sigara ile ilişkilidir ve erkeklerde en sık görülen tiptir (27). İmmünohistokimyasal olarak TTF-1 ve sitokeratin 7 negatifken sitokeratin 5-6 pozitifdir (28). Desmocollin-3, p63, p40, SOX2, Glypican 3 gibi skuamöz hücreye daha spesifik belirteçlerle boyanırlar. P63 skuamöz hücre için oldukça sensitive olmasına rağmen adenokarsinom ve bazı lenfomalarla da pozitif olabilmektedir; bu nedenle p40 daha spesifik bir gösterge olarak kullanılmaktadır (29). Skuamöz hücreli karsinomun keratinize, non-keratinize ve bazoloid olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. Alt tiplerin karşılaştırıldığı çok az çalışma vardır. Bazoloid hücreli varyantta skuamöz hücre bileşeni %50'den azdır ve skuamöz hücreli kanserlerin %3,9-5,2 sini içerir. 2014 yılında Brambilla ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada kötü prognostik bulunurken, 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada bazoloid hücreli varyantın daha az lenf nodu tutulumu yaptığı ve daha az uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir (31).

Büyük hücreli karsinom vakaların %5' ini kapsamaktadır ve belirgin nekroz içeren periferik kitlelerde akla gelmelidir. Son sınıflamada rezeke edilen tümörden tanı konulmasının önemi vurgulanmakta olup endoskopik biyopsi ve sitoloji ile tanıya gidilmemesi önerilmektedir. Patolojik olarak hücreler belirgin nükleollü büyük çekirdeğe sahip hücrelerdir (24).

Küçük hücreli karsinomlar ise %13 ünü oluşturmaktadır (32).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflama ise 2015 yılında immünohistokimyasal özelliklere göre güncellenmiştir. Sınıflama tablo 1 de yer almaktadır.

Tablo 1: 2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırması (33)

<p>1.EPİTELİYAL TÜMÖRLER</p> <p>-Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none">• Lepidik adenokarsinom• Asiner adenokarsinom• Papiller adenokarsinom• Mikropapiller adenokarsinom• Solid adenokarsinom• İnvaziv müsinöz adenokarsinom• Kolloid adenokarsinom• Fetal adenokarsinom• Enterik adenokarsinom• Minimal invaziv adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">NonmüsinözMüsinöz• Preinvaziv lezyonlar<ul style="list-style-type: none">Atipik adenomatöz hiperplaziAdenokarsinoma in situ <p>-Skumöz Hücreli Karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">• Keratinize yassı epitel hücreli karsinom• Nonkeratinize yassı hücreli karsinom• Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom• İn situ yassı epitel hücreli karsinoma <p>-Nöroendokrin Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Küçük hücreli karsinom• Kombine küçük hücreli karsinom• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom• Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom• Karsinoid tümörler<ul style="list-style-type: none">Tipik karsinoid tümörAtipik karsinoid tümörDiffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	<p>-Büyük hücreli karsinom</p> <p>-Adenoskuamöz karsinom</p> <p>-Sarkomatoid karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Pleomorfik karsinom• İğsi hücreli karsinom• Dev hücreli karsinom• Karsinosarkom• Pulmoner blastom• <p>-Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Lenfoepitelyoma benzer• NUT karsinom <p>-Tükrük bezi tipi tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Mukoepidermoid karsinom• Adenoid kistik karsinom• Epitelyal-miyoeptelyal karsinom• Pleomorfik adenom <p>-Papillom</p> <ul style="list-style-type: none">• Yassı epitel hücreli papillom• Glandüler papillom• Mikst skuamöz ve glandüler papillom <p>-Adenomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Sklerozan pnömositom• Alveoler adenom• Papiller adenom• Müsinöz kistadenom• Müköz gland adenomu
---	---

Tablo 1 devamı : 2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırması (34)

2.MEZENKİMAL TÜMÖRLER -Pulmoner hamartoma -Kondroma -PEComatöz tümörler -Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör -Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis -İnflamatuvar miyofibroblastik tümör -Epiteloid hemanjioendotelyoma -Plevropulmoner blastom -Sinovyal sarkom -Pulmoner arter intimal sarkom -Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu -Miyoepitelyal tümörler	3.LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER -MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli -Diffüz büyük hücreli lenfoma -Lenfomatoid granülomatosis -İntravasküler büyük B hücreli lenfoma -Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz -Erdheim-Chester hastalığı 4.EKTOPIK KÖKENLİ TÜMÖRLER -Germ hücreli tümörler -İntrapulmoner timoma -Melanom -Meningiom 5.METASTATİK TÜMÖRLER
---	---

4. Klinik

Semptomlar primer tümör, intratorasik yayılım, metastaz ya da paraneoplastik sendromlara sekonder oluşmaktadır. Primer tümöre bağlı olarak hemoptizi, kilo kaybı, dispne, öksürük, göğüs ağrısı, çomak parmak gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Öksürük en sık görülen semptomdur. İntoratorasik yayılıma bağlı kan damarları, sinirler ve plevra tutulabilir. Damar basısı sonucu vena cava süperior sendromu, sol laringeal sinire basısı sonucu ses kısıklığı, akciğer apeksinde bulunan bir tümörün sekizinci servikal sinir ile birinci ve ikinci torasik sinire basısı sonucu pancoast sendromu

görülebilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde vena kava süperior sendromu ve poncoast sendromu daha sık görülmektedir (12).

Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler lenf nodları, kemik, beyin, karaciğer, surrenal bezlerdir (34).

Hastalarda paraneoplastik olarak parathormon ile ilişkili protein artışına bağlı hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Lambert-Eaton myastenik sendromu, Cushing sendromu, dermatomiyozit, polimiyozit görülebilmektedir (12).

5. Tanı

Hastaların değerlendirilmesi öykü ve fizik muayene ile başlar. Halen akciğer kanseri için sensitive ve spesifik bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır.

5.1 Radyolojik Tanı Yöntemleri

İlk olarak akciğer röntgeni değerlendirilmelidir. İleri evre kanserlerde tanı bu şekilde konulabilmektedir. Günde bir paket sigara içen kırk beş yaş üstü 10040 erkek ile yapılan Memorial Sloan Kettering projesinde (1974-1982) akciğer grafisi balgam sitolojisine üstün bulunmuştur (35).

Şüphe kuvvetli ise akciğer filmi normal olsa bile BT ile değerlendirilmelidir. BT ile hem tümör ve tümörün komşu yapılarla ilişkisi hakkında bilgi edinilmekte hem de lenf nodları değerlendirilmektedir. 60 yaş üstü olup on paket yıl sigara öyküsü olan 1000 gönüllü ile yapılan ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) çalışmasında hastalar düşük doz BT ile taranmıştır. 27 kişide malignite saptanmış ve bu hastaların 23 ü evre 1 iken saptanmıştır. Oysa ki akciğer grafisinde bu sayı 4 tür. Düşük doz BT, akciğer grafisine göre daha duyarlıdır; ancak yanlış pozitiflik oranı da yüksektir (36).

Son yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalarda düşük doz spiral BT ile hem erken tanı konulduğu hem de mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (37).

Lenf nodları BT ile boyut ve şekillerine göre değerlendirilir. BT' de kısa aksın 1 cm ve üzerine çıkması o lenf nodunun öncelikle patolojik olduğunu düşündürür (38). Normal boyutta görülen lenf nodlarının %10-64 oranında mikrometastatik olabileceği de unutulmamalıdır.

PET görüntülemesinde ise florodeoksiglukoz (FDG) denilen radyoaktif bir madde kullanılmaktadır. Bu madde hücrenin glukoz kullanımını gösterir. Bu nedenle açlık kan şekeri 150'nin altında olmalıdır; ayrıca glukoz kullanımının arttığı enfeksiyon ve inflamatuvar olaylar da yanlış pozitiflik verebildiği unutulmamalıdır (39). Müsinöz adenokarsinom ve bronkoalveoler karsinomda düşük GLUT-1 ekspresyonu olduğundan FDG tutulumu normal olabilir (40).

Akciğer kanserinde PET-BT soliter pulmoner nodülün karakterizasyonunu belirlemede, KHDAK evrelemesini belirlemede, tedavi yanıtı değerlendirmede, radyoterapi tedavisini planlamada ya da operasyon sonrası yeniden evrelemede kullanılmaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde PET-BT'yi standart olarak önermektedir. Kemoterapi sonrası en erken ikinci haftada, radyoterapi sonrası ise en erken üçüncü ayda PET-BT çekilmesi önerilmektedir (41).

PET çekiminde standart alım değeri (SUV) kullanılır. Bu değerin 2,5 üzerinde olması malignite için sensitive olduğu düşünülmekteydi ancak son çalışmalar tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmasını önermemektedir (41).

2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada primer tümör (T) ve lenf nodu (N) evrelemesi için PET-BT nin doğruluğu sırasıyla %79,6 ve %81,6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada evreleme için PET-BT nin BT ye üstünlüğü gösterilememiştir (42).

Kraniyal metastaz açısından hastalar kraniyal MR ile tetkik edilmelidir.

5.2 Girişimsel Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde tanı patolojik örnekleme ile konulmalıdır.

Balgam, bronkoskopik biyopsi, bronkoalveoler lavaj, torasentez, video eşliğinde torakoskopi (VATS), transtorasik iğne aspirasyonu, mediastinoskopi, lenf nodu biyopsisi tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Endobronşial lezyonlarda bronkoskopi duyarlılığı %88'dir (43). Periferik lezyonlarda daha çok tercih edilen transtorasik iğne aspirasyonunun duyarlılığı ise %90'dır (43). Mediastinoskopi patolojik evrelemede altın standarttır; ancak sık yapılamamaktadır.

Patolojik olarak incelemede bazı yardımcı tanı teknikleri kullanılmaktadır. TTF-1; normal akciğerde clara hücrelerinde ve tip II pnömositlerde bulunurken adenokarsinomda eksprese edilir (44). TTF-1 ile birlikte kullanılan S40 ise yassı hücre kökenlidir ve skuamöz hücreli akciğer kanserinde pozitifdir. Müsikarmin ise glandüler epitel boyunca dağılan glikoproteindir ve adenokarsinomu tanımlamada kullanılır (45).

6. Evreleme

Klinik evreleme BT, PET veya mediastinoskopi gibi invaziv verilerden elde edilen bilgilerle yapılmaktadır.

Patolojik evreleme, cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda yapılmaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme için sınırlı ve yaygın hastalık terimleri kullanılmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (46).

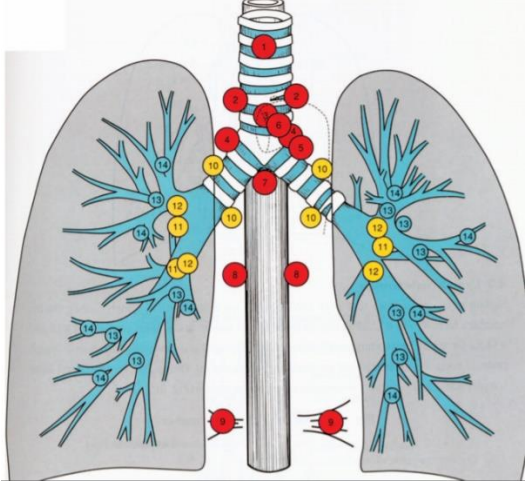
Tablo 2: Sekizinci TNM Evrelemesi T,N,M Tanımlamaları (47)

T: Primer Tümör	
Tx	Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en büyük çapı ≤ 3 cm tümör
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya şu özelliklere sahip tümör -Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu -Viseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi (lobar veya total) veya obstrüktif pnömoni
T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aynı lobda tümör nodülü(leri) olması veya göğüs duvarı (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard dan birine direkt invazyon olması
T4	Tümörün geniş çapı > 7 cm veya ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması veya diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karinadan birine direkt invazyon olması
N: Bölgesel Lenf Nodu	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M: Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı taraf akciğerde ayrı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Tek veya birçok organda birden çok metastaz

Tablo 3: Sekizinci TNM Evrelemesi Evre Grupları (47)

	N0	N1	N2	N3
T1a	<i>Evre IA-1</i>	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>
T1b	<i>Evre IA-2</i>	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>
T1c	<i>Evre IA-3</i>	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>
T2a	<i>Evre IB</i>	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>
T2b	<i>Evre IIA</i>	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>
T3	<i>Evre IIB</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>	<i>Evre IIIC</i>
T4	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIA</i>	<i>Evre IIIB</i>	<i>Evre IIIC</i>
M1a	<i>Evre IVA</i>	<i>Evre IVA</i>	<i>Evre IVA</i>	<i>Evre IVA</i>
M1b	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>
M1c	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>	<i>Evre IVB</i>

Tablo 4: Mediastinal Lenf Nodları (48)

<p>N2 Lenf Nodları</p> <p>Superior Mediastinal Lenf Nodları</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yüksek mediastinal lenf nodları2. Üst paratrakeal lenf nodları3. Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları4. Alt paratrakeal lenf nodları <p>Aortik Lenf Nodları</p> <ol style="list-style-type: none">5. Subaortik lenf nodları6. Paraaortik lenf nodları <p>İnferior Mediastinal Lenf Nodları</p> <ol style="list-style-type: none">7. Subkarinal lenf nodları8. Paraözofajial lenf nodları9. Pulmoner ligament lenf nodları	<p>N1 Lenf Nodları</p> <ol style="list-style-type: none">10. Hiler lenf nodları11. İnterlobar lenf nodları12. Lober lenf nodları13. Segmental lenf nodları14. Subsegmental lenf nodları <p>Şekil 3: Mediastinal Lenf Nodları (48)</p> 
--	--

7. Tedavi

Tedavi planı tümörün evresi , kanserin histolojik alt tipi ve hastaların performans durumu göz önüne alınarak yapılmaktadır.

7.1 Evre I KHDAK Tedavi

Tümörün tam rezeksiyonu standart yaklaşımdır (49). Evre IA tümörlerde rezeksiyon sonrası tedavisiz izlem önerilmekte iken evre IB de yüksek riskli hastalarda (tümör boyutunun 4 cm geçmesi) adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Operasyon sonrası cerrahi sınırı pozitif olan hastalara lokal nüksü azalttığı için radyoterapi önerilmektedir; ancak sağ kalıma katkısı gösterilememiştir (50). İnoperable hastalarda ise radyoterapi temel tedavidir (51).

7.2 Evre II KHDAK Tedavi

Tümörün tutulan lenf noduyla beraber tam rezeksiyonu standart tedavidir. Solunum fonksiyonunun korunması için en iyi yöntem lobektomidir; ancak proksimal tümörlerde bu zordur. Bu nedenle bu tümörlerde tümörlü dokunun çıkılarak, sağlam bronşların birbirine bağlanması olarak tanımlanan sleeve rezeksiyon önerilmektedir (52). Postoperatif adjuvan kemoterapi mutlaka verilmelidir. NCCN sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi verilmesini önermektedir (1). İnoperable ise temel yaklaşım kemoradyoterapidir.

7.3 Evre III KHDAK Tedavi

Klinik olarak evre III düşünülen hastalarda öncelikle mediastinal lenf nodu tutulumu değerlendirilmelidir. Dört farklı grupta incelenebilir;

T3N1 ve T4N0 Hastalık

T3N1 ve rezeksiyona uygun T4N0 olgularda cerrahi tam rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi (50), rezeksiyona uygun olmayan T4N0 hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Pancoast tümörlerinde ise rezeksiyon sonrası kemoradyoterapi uygulanmaktadır.

T4N1 Hastalık

Cerrahi şansı olan T4N1 hastalarda sisplatin bazlı kemoterapi sonrası cerrahi için yeniden değerlendirilmesi; progresyon varsa kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir.

N2 Hastalık ve Neoadjuvan Tedavi

N2 olgularda neoadjuvan tedavi tartışmalı olmakla beraber genelde uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavinin amacı hem sistemik mikrometastazların yok edilmesi hem de tümörün boyutunu küçülterek rezektable hale gelmesidir. Literatürde neoadjuvan tedavinin sadece cerrahiye göre üstün olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (52-54). Bunların en kapsamlısından olan on altı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde neoadjuvan tedavinin tek başına cerrahiden daha üstün olduğu ($p=0.007$) ve beş yıllık sağ kalımı %5 arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada neoadjuvan ve adjuvan tedavinin ise birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir ($p=0.18$) (53). Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan tedaviyi destekler çalışmalar mevcuttur. 2010 yılında Felip ve arkadaşları (54) 413 hasta ile yaptığı çalışmada evre II ve III hastalar için neoadjuvan tedavinin evre I den daha etkili olduğunu göstermiştir. Scagliotti ve arkadaşlarının (55) 2011 yılında 270 hastada yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Neoadjuvan olarak hangi ajanların ve kombinasyonların verileceğine dair de literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur. Platin bazlı kombinasyonlar sağ kalımı uzattığı ve semptom kontrolü üzerine olumlu etkileri olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (56). Amerika'da karboplatin ile kombine rejimler standart kabul edilirken Avrupa'da sisplatin bazlı rejimler tercih edilmektedir (58,59). Platinler birçok ajanla kombine kullanılabilirler; gemsitabin,

paklitaksel, dosetaksel, vinorelbin, etoposid, vinblastin, pemetreksed, albümin bağlı-paklitaksel.

Taksanlar metastatik KHDAK oldukça etkili ajanlardır. Paklitaksel ile alerjik reaksiyonlar olabilmektedir. Nanopartikül albümin-bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel), solvent içermeyen yeni bir paklitaksel formudur. Yapılan bir faz 3 çalışmada (57) karboplatin-paklitaksel ve karboplatin-nab-paklitaksel alan kollar karşılaştırıldığında nab-paklitaksel alanlarda tam cevap oranı daha yüksek bulunmuştur (%33 e karşı %25, p=0,005). Alt grup analizinde ise skuamöz histolojisi olanlarda tam cevap oranı nab-paklitaksel ile daha da yüksek bulunmuştur (%41 e karşı %24, p=0,001). Bunun nedeni olarak skuamöz histolojisi olanlarda artmış caveolin-1 ekspresyonu düşünülmüştür. Caveolin-1; nab-paklitakselin intratümoral birikimine neden olmaktadır.

Pirimidin antimetaboliti olan gemsitabin; platin grubu ile sinerjistik etkinlik gösterdiğinden ve yaşlı hasta grubunda da daha iyi tolere edilebildiğinden sıkça tercih edilen bir ajandır (58). 2315 skuamöz hücreli akciğer kanseri hasta ile yapılan bir çalışmanın alt grup analizinde altmış bir nab-paklitaksel-karboplatin alan hasta ile yüz otuz iki gemsitabin-karboplatin alan hasta karşılaştırılmış; nab-paklitaksel kolunda genel sağ kalım (12.8 aya karşı 9.0 ay; p=0.03) ve hastalıksız sağ kalım (4.3 aya karşı 3.5 ay; p=0.03) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (57). KHDAK hastalarda docetaksel-gemsitabin ve docetaksel-sisplatininin karşılaştırıldığı 441 hasta ile yapılan faz II çalışmasında yanıt oranı, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım benzer bulunmasına karşın non-adenokarsinomlu grupta yanıt oranı sisplatin-docetaksel alan grupta daha yüksek bulunmuştur (%40,4 e karşı %27,6; p=0.028). Adenokarsinom grubunda ise gemsitabin-dosetaksel kolunda yanıt oranı yüksektir (%43,2 ye karşı %23,2; p=0.011) (59).

Skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda kemoterapi ile beraber ya da tek bevacizumabın karşılaştırıldığı bir çalışma pulmoner hemorajinin fazla olması nedeni sonlandırılmıştır (60). Bu durumun tümörün santral lokalizasyonlu olması ve kavitasyon göstermesi nedeni olduğu düşünülse de tam olarak nedeni bilinmemektedir. Daha sonrasında yapılan çalışmalarda ise

güvenlik nedenli skuamöz alt tip dahil edilmemiştir (61). ECOG 4599 ve AVAIL çalışmasında non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalarda bevasizumabın platin bazlı rejimlerle kombinasyonunun fayda sağladığını göstermiştir (62) .

Neoadjuvan tedavi sonrası progresyon saptanmazsa operasyon önerilmektedir.

N3 Hastalık

Rezeksiyon şansı olmayan evre III hastalarda ilk tercih eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu durumda yan etki fazla olabileceğinden tolere edemeyecek hastalara ardışık tedavi uygulanmalıdır (50,51).

7.4 Evre IV KHDAK Tedavi

Amaç sağ kalımı artırmaktır. Standart tedavi kemoterapidir. Platin, taksan, gemsitabin, pemetreksed, taksan grubu ilaçlar kullanılabilir. Bu ajanlar performansı düşük olan hastalarda palyatif olarak tekli ajan olarak tercih edilebilir (63). Kombine kemoterapiler performansı iyi olan hastalarda tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda platin içerikli kombinasyonlar daha üstün bulunmuştur (64).

EGFR mutasyonu pozitif hastalarda erlotinib veya gefitinib gibi EGFR inhibitörleri başlanmalıdır. Anti-VEGF olan bevacizumabın platin ile kombine kullanılmasının genel sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Setuksimab (anti-EGFR) platin ile kombine edildiğinde hastaliksız sağ kalımı etkilemezken genel sağ kalımı artırır.

Operable akciğer tümörü olup beyinde tek metastazı olan olgularda önce kraniyal cerrahi sonra akciğere yönelik cerrahi önerilmektedir.

7.5 KHAK Tedavi

Temel tedavi sistemik kemoterapi ve torasik radyoterapidir.

8. Prognoz

KHDAK hastalarında beş yıllık sağ kalım evre IA %66, evre IB %56, evre IIA %43, evre IIB %35, evre IIIA da %23 tür (65). Evre IIIB ve evre IV 'te ise %10 dan azdır (47).

Prognozu etkileyen en önemli faktörler performans durumu ve hastalığın evresidir. Hastalarda performans durumunu değerlendirmede ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) veya Karnofsky kullanılmaktadır.

Tablo 5: ECOG Performans Skalası (66)

ECOG 0	Normal
ECOG 1	Yorgunluk, halsizlik mevcut ancak günlük aktiviteleri belirgin etkilemez.
ECOG 2	Günlük aktivitelerde belirgin azalma, günün yarısından daha azında yatak istirahatindedir.
ECOG 3	Günün yarısından fazlası yatak istirahatinde geçmektedir.
ECOG 4	Yatağa bağımlı ya da kendine bakamayacak durumdadır.

Erkek cinsiyet, ileri yaş, ECOG 3-4, ALP yüksekliği, LDH ve hiponatremi kötü prognostiktir.

Birçok moleküler biyomarker da prognozu belirlemede yardımcıdır;

EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 mutasyonu iyi prognostiktir.

K-RAS mutasyonu TKI ve platin direnci ile ilişkilidir (67).

P53 geni apoptoziste önemli rol oynadığından p53 mutasyonu saptanan hastalarda apoptotik hücre ölümüne direnç görülmektedir (67).

VEGF kötü prognozla ilişkili iken EGFR ise prognoz ile ilişkili değildir (68) (69).

ERCC1 (excission repair cross-complementation group 1) geni tümördeki DNA hasarını onarmaya çalışır. Sisplatin direnci ile ilişkili bulunmuş olup iyi prognostiktir (70).

RRM1 (Ribonükleotid redüktaz M1 subunit) gemsitabin direnci ile ilişkilidir; sağ kalımı kötü etkilemektedir (74,75).

Tablo 6: Akciğer Kanserinde Prognostik Belirteçler (71)

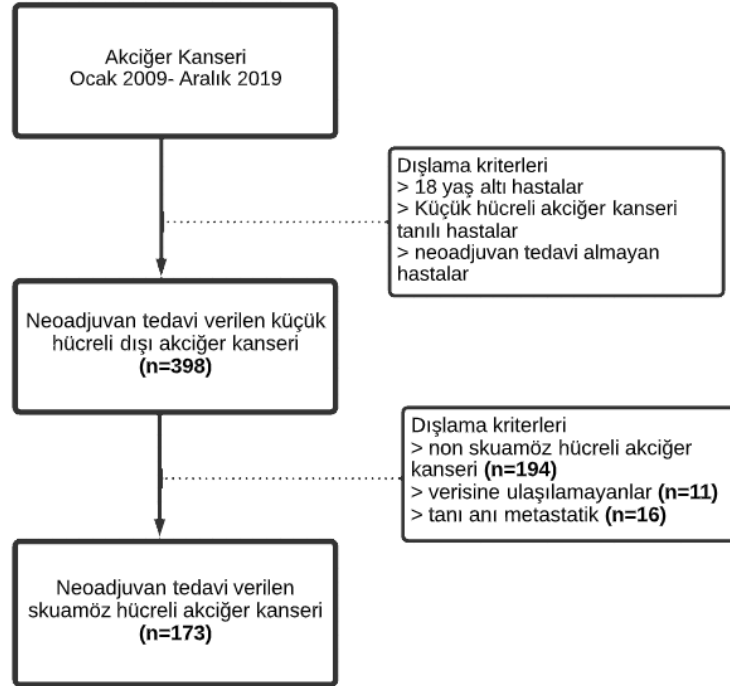
Esas Faktörler	Ek Faktörler	Yeni Biyomarkerlar
Evre Kilo kaybı Performans	Cinsiyet Yaş LDH Anemi Lökositoz Proteinuri Nötrofil sayısı Depresif mod Hayat kalitesi Evlilik durumu Hipoalbüminemi Plevral effüzyon	Ki-67 K ras P53 C-erbB-2 EGF-R VEGF ERCC1 RRM1 MMP7

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Grubu

Bu çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom tanısı alıp evreleme için PET-BT görüntülemesi yapılan ve 1.1.2009 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda neoadjuvan kemoterapi alan on sekiz yaş üstü 173 hasta; yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, mesleği, tanı anı bulunan diğer sistemik hastalıkları, ECOG performans skoru, aile öyküsü ve tanı anı semptomları açısından retrospektif olarak incelendi. Hastaların %95,4'ü erkek idi. Hastaların yaş aralığı 37-80 olup medyan yaş 61,6 olarak bulundu.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilemeyen, operasyonu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bilim Dalı'nda yapılmayan, tanı anı metastatik hastalar çalışmaya alınmadı.



Şekil 4: Çalışmamıza Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Etik Kurul Tarihi:18/01/2021; Etik Kurul Karar No:2011-KAEK-26/6).

2. KT Protokolü

Hastaların tamamı neoadjuvan olarak iki ile yedi kür arası platin bazlı kemoterapi aldı. Platin olarak karboplatin veya sisplatin tercih edildi. Platin ile kombinasyon olarak paklitaksel, dosetaksel, gemsitabin, vinorelbin kullanıldı. Hiçbir olgumuzda etoposid ve pemetreksed kullanılmadı. Nadir olarak üçlü kombinasyonun tercih edildiği tüm hastalarda sisplatin-gemsitabin-paklitaksel uygulandı. Tedavi sırasında hastanın takibini yapan klinisyen tarafından değerlendirilerek oluşan yan etkiler (nötropeni, trombositopeni, ishal, ast ve alt yüksekliği, nöropati, böbrek yetmezliği) derecelendirilerek belirtildi. Tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla neoadjuvan tedavi bitiminden 14-21 gün sonra ara PET-BT sonuçları değerlendirilerek operasyona uygun olduğu görüldü.

3. PET-BT Görüntüleme ve Tedaviye Metabolik Yanıtı

Değerlendirme

Serum glukoz düzeyi normal olan ve en az altı saatlik açlık sonrası PET-BT görüntülemesi yapılan hastaların lezyonları FDG tutulum yoğunluğu ve SUVmax yöntemi ile hesaplandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan ara görüntülemede metabolik yanıt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre belirlendi. Buna göre tedavi sonrası metabolik aktivitenin tamamen kaybolması tam metabolik yanıt, suv değerinde %30 azalma olması kısmi metabolik yanıt, %30'dan fazla artış olması ya da yeni lezyon olması progresif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Diğer durumlar ise stabil hastalık olarak değerlendirildi.

4. Histopatolojik Değerlendirme ve Evreleme

Operasyon sonrası preperatlar Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Cerrahi materyal tümör çapı, lenfatik ve plevral invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği açısından incelendi. Canlı tümör oranı %10 unun altında ise belirtildi. Disseke edilen lenf nodları metastatik olup olmaması açısından incelendi.

Patolojik evreleme ise 8. TNM evreleme sistemine göre yapıldı. PT0 canlı tümör alanı hiç izlenmeyen hastalar için kullandı. Hastaların takibine göğüs cerrahisi ve tıbbi onkoloji bölümlerinde torako-abdominal bilgisayarlı tomografi, kraniyal MR ve PET-BT ile devam edilmiştir.

5. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatiksel analizi IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 23.0 programı vasıtası ile değerlendirildi. Hastalısız ve genel sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, çeşitli faktörlerin hastalısız sağ kalıma etkisini değerlendirmek için tek yönlü değişken analizi Logrank testi ile yapıldı. Hastalısız sağ kalım üzerine etkili faktörler Cox regresyon analizinde tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. $P < 0,2$ olan faktörler çok değişkenli (multivariate) analize dahil edilerek incelendi. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1.1.2009 ile 31.12.2019 tarihleri arasında skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanısı alıp neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen ve hastane elektronik kayıt sistemi ile hastane arşivinden verilerine ulaşılabilen 173 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların %95,4'ü erkekti. Hastaların yaş aralığı 37-80 olup medyan yaş 61,6 yıl olarak saptandı. Hastalara ait genel bilgiler Tablo-8'de yer almaktadır. Hastaların %98,3 sigara içmekte ve 26 hastanın ailesinde kanser öyküsü bulunmaktadır. Başvuru anı en sık semptom öksürük (%57,2) ve hemoptizidir (%20,2).

Tablo 7: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		N (173)	(%)
Yaş	<i>Medyan (min-max), yıl</i>	61.6 (37.0-80.0)	
Body mass index	<i>Medyan (min-max)</i>	25.5 (15.9-46.0)	
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	8	4.6
	<i>Erkek</i>	165	95.4
Sigara	<i>Var</i>	170	98.3
	<i>Yok</i>	3	1.7
Diabetes Mellitus	<i>Var</i>	33	19.1
	<i>Yok</i>	140	80.9
Hipertansiyon	<i>Var</i>	39	22.5
	<i>Yok</i>	134	77.5
KOAH	<i>Var</i>	14	8.1
	<i>Yok</i>	159	91.9
Koroner Arter Hastalığı	<i>Var</i>	27	15.6
	<i>Yok</i>	146	84.4
ECOG	<i>0</i>	60	92.5
	<i>1</i>	12	6.9
	<i>2</i>	1	0.6

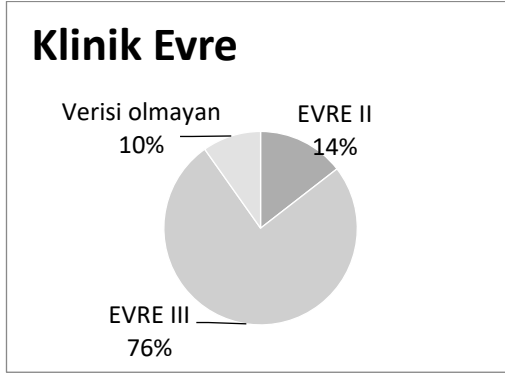
Tablo 8: Hastaların Başvuru Semptomları

		N (173)	(%)
Öksürük	<i>Var</i>	99	57.2
	<i>Yok</i>	74	42.8
Hemoptizi	<i>Var</i>	35	20.2
	<i>Yok</i>	138	79.8
Dispne	<i>Var</i>	27	15.6
	<i>Yok</i>	146	84.4
Balgam	<i>Var</i>	26	15.0
	<i>Yok</i>	147	85.0
Göğüs ağrısı	<i>Var</i>	16	9.2
	<i>Yok</i>	157	90.8
Asemptomatik	<i>Var</i>	16	9.2
	<i>Yok</i>	157	90.8
Kilo kaybı	<i>Var</i>	15	8.7
	<i>Yok</i>	158	91.3
Pnömoni	<i>Var</i>	7	4.0
	<i>Yok</i>	166	96.0

Tanı anı en sık lokalizasyon sağ üst lobdur (%28,9). Hastaların tanı anı tümör boyutu 12 ile 130 mm arasında olup ortalama 50 mm'dir. Hastaların klinik evrelemesine bakıldığında 25 hasta evre II olarak saptandı. %75,7 si ise evre III iken tanı aldı. Tanı anı tümör özellikleri tablo-9'da yer almaktadır.

Tablo 9: Preoperatif Tümör Özellikleri

		N (173)	(%)
Tümör Lokalizasyonu	<i>Sağ üst</i>	50	28.9
	<i>Sağ orta</i>	7	4.0
	<i>Sağ alt</i>	36	20.8
	<i>Sol üst</i>	42	24.3
	<i>Sol alt</i>	38	22.0
Tümör Boyutu	<i>Medyan (min-max), mm</i>	50 (12-130)	
Klinik T	<i>T1</i>	20	11.6
	<i>T2</i>	40	23.1
	<i>T3</i>	50	28.9
	<i>T4</i>	56	32.4
	<i>Missing</i>	7	4.0
Klinik N	<i>Var</i>	121	69.9
	<i>Yok</i>	47	27.2
	<i>Missing</i>	5	2.9
Klinik Evre	<i>Evre II</i>	25	14.5
	<i>Evre III</i>	131	75.7
	<i>Missing</i>	17	9.8



Grafik 1: Tanı Anı Klinik Evreleme

Hastaların %49,7 si platin ve taksan kombinasyonu, %44,5'i platin ve gemsitabin kombinasyonu almış olup sekiz hasta sisplatin, paklitaksel ve gemsitabin üçlü kombinasyonunu almıştır. 99 kişiye karboplatinli rejim verilmiş; seksen beş tanesi paklitaksel, 12 tanesi gemsitabin ve 2 tanesi ise dosetaksel ile kombine edilmiştir. 45 kişiye sisplatin-gemsitabin, on sekiz kişiye sisplatin-dosetaksel, bir kişiye sisplatin-paklitaksel, bir kişiye sisplatin-vinorelbin verilmiş olup toplamda 74 hastaya sisplatinli rejim verilmiştir.

Hastaların ortalama dört kür kemoterapi aldığı çalışmamızda en az iki, en çok yedi kür uygulanmıştır. Hastaların %5,2 sinde kreatinin yüksekliği gelişmesi üzerine sisplatin tedavisi kesilip karboplatine geçilmiştir. Yan etki nedeniyle beş hastada doz redüksiyonu uygulanmıştır. Hastaların neoadjuvan tedavi özellikleri tablo-10'da neoadjuvan tedavi sırasında oluşan yan etkiler ise tablo-11'de belirtilmiştir.

Tablo 10: Neoadjuvan Tedavi Özellikleri

		N (173)	(%)
Kür sayısı	<i>Medyan (min-max),</i>		4 (2-7)
Kemoterapi protokolü	<i>Platin+ taksan</i>	86	49.7
	<i>Platin+gemsitabin</i>	77	44.5
	<i>Platin+taksan+gemsitabin</i>	8	4.6
	<i>Missing</i>	2	1.2
Doz redüksiyonu	<i>Var</i>	5	2.9
	<i>Yok</i>	168	97.1
Platin değişimi	<i>Var</i>	9	5.2
	<i>Yok</i>	164	94.8

Tablo 11: Neoadjuvan Tedavi Sırasında Oluşan Yan Etkiler

		N	(%)			N	(%)
Nötropeni	<i>Grade 1</i>	21	12.1	Ast Artışı	<i>Grade 1</i>	14	8.1
	<i>Grade 2</i>	9	5.2		<i>Grade 2</i>	2	1.2
	<i>Grade 3</i>	12	6.9		<i>Grade 3</i>	0	0.0
	<i>Grade 4</i>	9	5.2		<i>Grade 4</i>	0	0.0
Trombositopeni	<i>Grade 1</i>	10	5.8	Alt Artışı	<i>Grade 1</i>	20	11.6
	<i>Grade 2</i>	5	2.9		<i>Grade 2</i>	2	1.2
	<i>Grade 3</i>	2	1.2		<i>Grade 3</i>	0	0.0
	<i>Grade 4</i>	2	1.2		<i>Grade 4</i>	0	0.0
Hemoglobin düşüklüğü	<i>Grade 1</i>	10	5.8	Kreatinin Yüksekliği	<i>Grade 1</i>	27	15.6
	<i>Grade 2</i>	3	1.7		<i>Grade 2</i>	1	0.6
	<i>Grade 3</i>	0	0.0		<i>Grade 3</i>	0	0.0
	<i>Grade 4</i>	0	0.0		<i>Grade 4</i>	0	0.0
Lökopeni	<i>Grade 1</i>	6	3.5	Nöropati	<i>Grade 1</i>	1	0.6
	<i>Grade 2</i>	4	2.3		<i>Grade 2</i>	2	1.2
	<i>Grade 3</i>	2	1.2		<i>Grade 3</i>	3	1.7
	<i>Grade 4</i>	0	0.0		<i>Grade 4</i>	0	0.0
Febril nötropeni	<i>Grade 1</i>	0	0.0	İshal	<i>Var</i>	3	1.7
	<i>Grade 2</i>	2	1.2		<i>Yok</i>	170	98.3
	<i>Grade 3</i>	1	6.0	Alerji	<i>Var</i>	2	1.2
	<i>Grade 4</i>	0	0.0		<i>Yok</i>	171	97.8

23 hastaya neoadjuvan radyoterapi verilmiştir. 3 tanesi sadece primer tümöre RT alırken; 20 hasta mediasten ve primer tümöre radyoterapi almıştır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası PET-BT ile değerlendirilen hastaların 34'ünde tam yanıt, 109 hastada parsiyel yanıt saptanmıştır. Hastaların %14,5'i stabil hastalık olarak %2,9'u progrese hastalık olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 12: Neoadjuvan KT sonrası PET-BT ile yanıt değerlendirilmesi

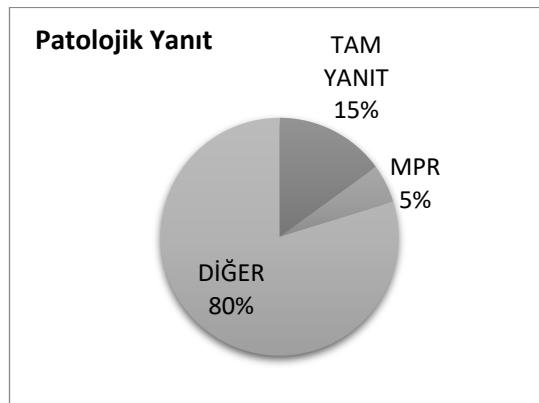
	N (173)	(%)
Tam yanıt	34	19.7
Parsiyel yanıt	109	62.9
Stabil hastalık	25	14.5
Progrese hastalık	5	2.9

Hastaların tamamı opere edilmiştir. Hastaların %87,8'ine lobektomi uygulanmış olup hastaların %12,7 sinde cerrahi sınır pozitifdir (n=22). 17 hastada lenfatik invazyon, 12 hastada vasküler invazyon mevcuttur. Plevral invazyon ise 18 hastada saptanmıştır. Patolojik tam yanıtı 26 hasta, majör patolojik yanıtı (MPR) 9 hasta vardır. Hastaların patolojik değerlendirilmesi tablo-13'te ayrıntılı verilmiştir.

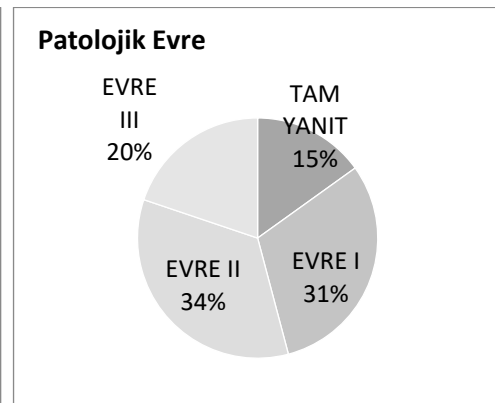
Tablo 13: Operasyon Sonrası Patolojik Evreleme ve Yanıtın Değerlendirilmesi

		N (173)	(%)
Patolojik T	T0	27	15.6
	T1	75	43.4
	T2	38	22.0
	T3	17	9.8
	T4	16	9.2
Patolojik N	N0	108	62.4
	N1	51	29.5
	N2	14	8.1
Patolojik Evre	Tam yanıt	26	15.0
	Evre I	53	30.6
	Evre II	59	34.1
	Evre III	34	19.7
	Evre IV	1	0.6
Patolojik Yanıt	Tam yanıt	26	15
	MPR*	9	5.2
	Diğer	138	79.8

*MPR: Majör Patolojik Yanıt



Grafik 2: Patolojik yanıt



Grafik 3: Patolojik evreleme

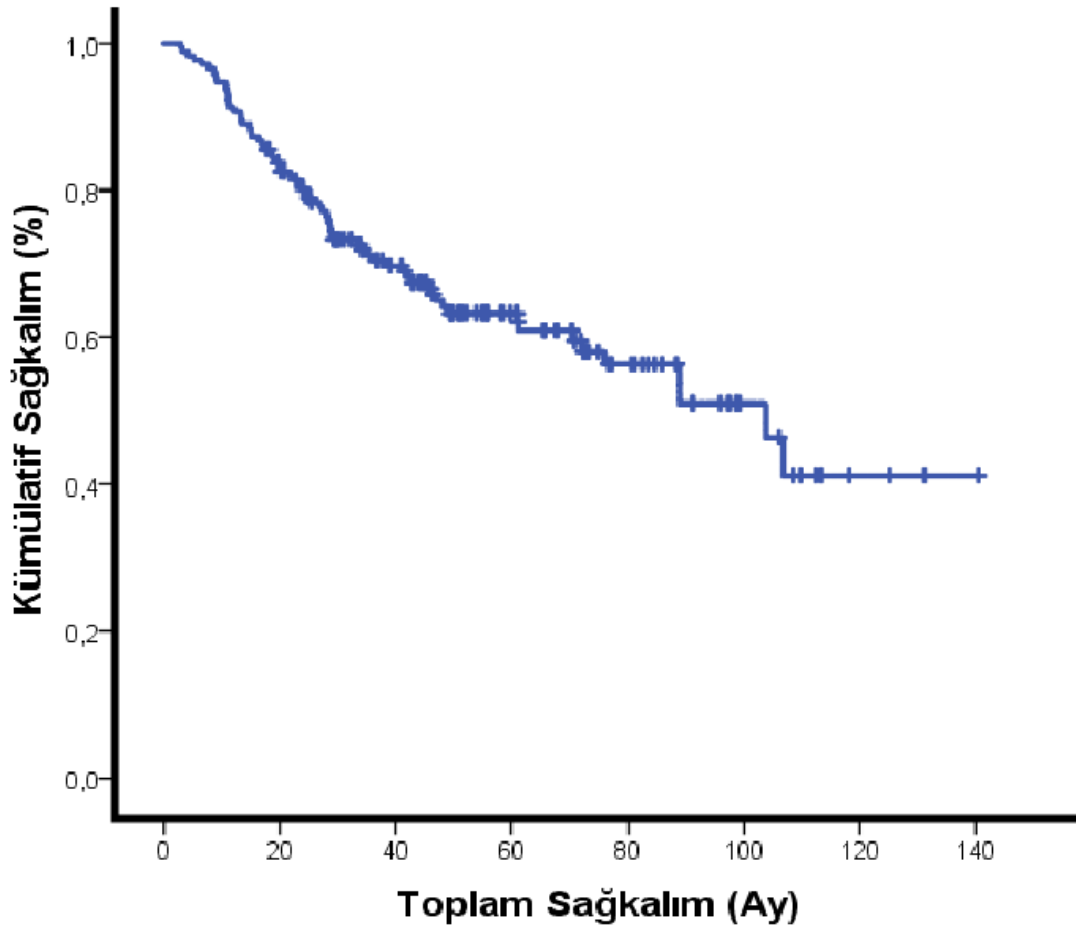
Postoperatif 19 hastaya radyoterapi, 80 hastaya kemoterapi verilmiştir.

Takiplerde hastaların %32,4 ünde nüks saptanmıştır. 40 hasta lokal nüks, 16 hasta ise uzak metastaz ile tanı almıştır. Uzak metastazların yedisi beyin, yedisi kemik, biri karaciğer ve biri trakea metastazıdır.

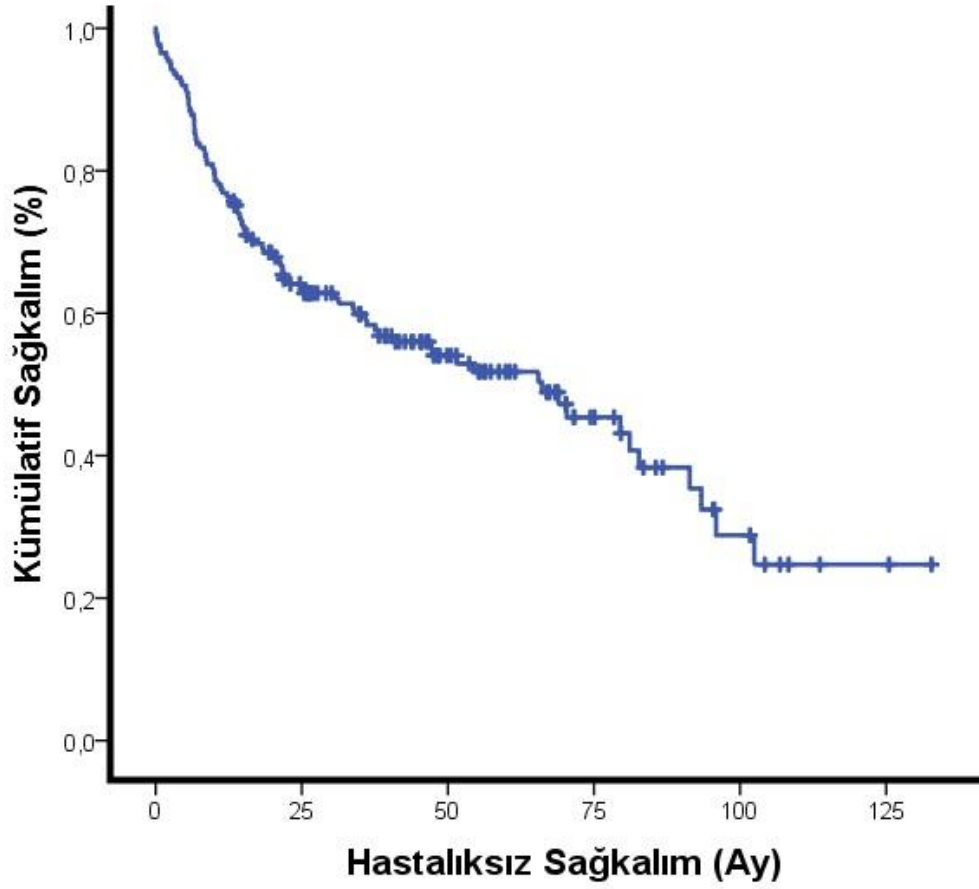
67 hastanın hayatını kaybettiği saptanmıştır.

Genel Sağ kalım ve Hastalısız Sağ kalım Değerlendirilmesi

Neoadjuvan kemoterapi alan tüm hastaların genel sağ kalım analizi yapıldı. 103,7 ay (77,1-130,3 ay) olarak hesaplandı.



Şekil 5: Neoadjuvan Tedavi Verilen Hastalarda Genel Sağ kalım



Şekil 6: Neoadjuvan Tedavi Verilen Hastalarda Hastalıklı Sağ kalım

Tüm hastaların hastalıklı sağ kalım analizi yapıldığında 66,1 ay (42,5-89,6 ay) olarak saptandı.

Hastalıklı sağ kalıma etki eden faktörler tablo 14'te verilmiştir;

Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve sigara içmenin hastalıklı sağ kalıma anlamlı etkisi olmadığı bulundu (sırasıyla $p=0.484$, $p=0.554$, $p=0.314$, $p=0.957$).

Skuamöz hücreli akciğer kanseri olan hastalarda gemsitabinli rejimler taksanli rejimler karşılaştırıldığında hastalıklı sağ kalımla tek değişkenli analizde $p<0.2$ olması üzerine çok değişkenli analizle incelendi. Gemsitabinli rejimlerin taksanli rejimlere üstün olmadığı görüldü.

Tablo 14: Hastaliksız Sağ kalıma Etki Eden Faktörler

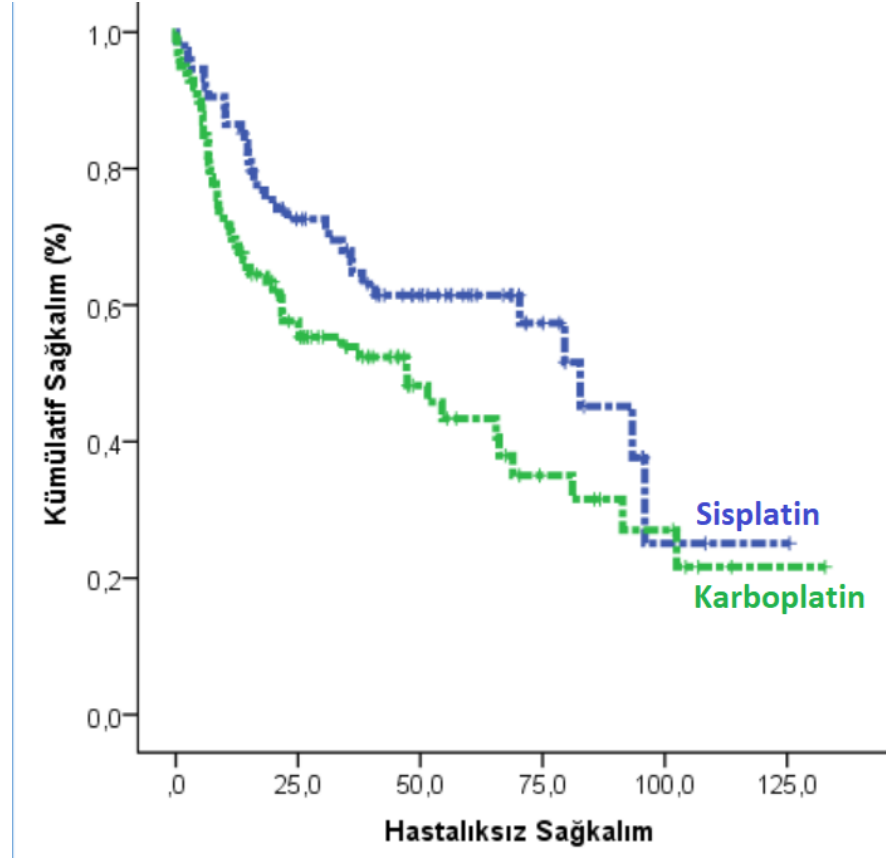
FAKTÖR		Tek değişkenli Analiz			Çok değişkenli Analiz		
		HR	95% CI	p	HR	95%CI	p
Yaş	Yıl	1,011	0,98-1,04	0,484			
Cinsiyet	Kadın ve erkek	0,706	0,223-2,235	0,554			
Beden kitle indeksi	<30 (R) vs. ≥30 (kg/m ²)	0,973	0,924-1,026	0,314			
Sigara	Var, yok	1,056	0,147-7,598	0,957			
Neoadjuvan Taksan ve Gemisitabin Karşılaştırma		0,695	0,430-1,122	0,136			
Neoadjuvan Sisplatin ve Karboplatin Karşılaştırma		1,597	1,031-2,473	0,036	1,926	1,17-3,14	0,009
Patolojik T	ypT0	1	-	0,001	1	-	0,001
	ypT1	1,521	0,786-2,943	0,213	1,834	0,92-3,63	0,083
	ypT2	1,310	0,614-2,797	0,485	1,527	0,70-3,32	0,287
	ypT3	1,118	0,439-2,845	0,815	1,453	0,58-3,62	0,423
	ypT4	4,928	2,142-11,33	0,000	5,782	2,46-13,5	0,000
Patolojik N	pN	1	-	0,006	1	-	0,028
	pN1	1,677	1,067-2,637	0,025	1,656	0,98-2,77	0,056
	pN2	2,264	1,059-4,839	0,035	2,609	1,17-5,81	0,019
Adjuvan KT		0,964	0,628-1,480	0,868			
Toplam kür sayısı	<=4,>4	0,146	0,942-2,275	0,090			

HR: Hazard Ratio, **CI:** Confidential İnterval (Güven Aralığı)

Operasyon sonrası adjuvan kemoterapi verilmesinin hastaliksız sağ kalıma bir katkısı olmadığı bulunmuştur.

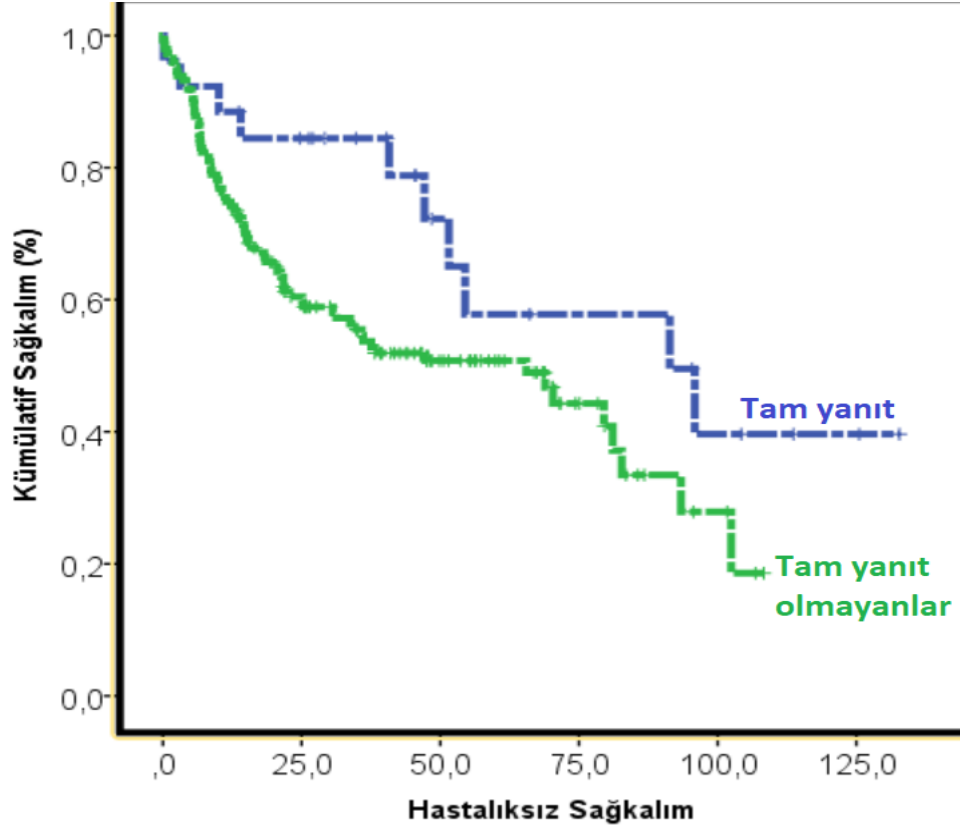
Neoadjuvan ve adjuvan olarak verilen toplam kür sayısının hastaliksız sağ kalımla ilişkisine bakıldığında 4 kür ve altı kemoterapi verilmesi tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuşken; çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır.

Preoperatif skuamöz hücreli akciğer karsinomlu hastalarda sisplatin ile kombine verilen rejimler karboplatinli rejimlere göre hastaliksız sağ kalımda üstün bulundu (p= 0,036). Multivariated analizde de bu üstünlük gösterilmiştir (p=0.009). (Şekil 7)



Şekil 7: Neoadjuvan Sisplatinle Kombine Rejimler Karboplatinli Kombine Verilen Rejimlerin Hastaliksız Sağ kalım ile İlişkisi

Postoperatif değerlendirilen patolojik tümör boyutu ve lenf nodu metastazı sayısı hastaliksız sağ kalımla ilişkilidir ($p < 0,05$). Patolojik tam yanıtli hastalarda hastaliksız sağ kalımı uzun bulunmuştur ($p = 0,001$). (Şekil 8) Tam yanıtli hastalarda 12 aylık hastaliksız sağ kalım %88,5, 36 aylık sağ kalım %84,4 ve 60 aylık sağ kalım %57,8 dir. Tam yanıtli olmayan hasta grubunda ise sırasıyla bu değerler %74,8, %54,6 ve %50,8 dir.



Şekil 8: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Opere Olan Hastalarda Tam Yanıtlı Hastaların ve Tam Yanıtlı Olmayan Hastaların Hastaliksız Sağ kalımla İlişkisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin temel tedavisi rezeksiyon olmasına rağmen özellikle lokal-ileri evre hastalıkta sadece cerrahi ile izlemek, cerrahi ve sistemik tedaviye göre hem genel sağ kalımı olumsuz etkilemekte hemde lokal nüks ve uzak metastaz riskini arttırmaktadır (72). Bu nedenle hastalara preoperatif (neo-adjuvan) veya postoperatif (adjuvan) kemoterapi verilmesi gündeme gelmiştir. Neoadjuvan tedavinin yeri ise uzun süredir tartışmalıdır. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi verilen skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda hastalısız sağ kalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde patolojik tam yanıt ve sisplatinli kemoterapi rejimi multivariated analizde sağ kalımı etkileyen bağımsız faktörlerdi.

Çalışmamızda sisplatin'li rejimler karboplatin'li rejimlere göre hastalısız sağ kalımda daha üstündü. Bu konu uzun süredir literatürde de oldukça yer kaplayan ve araştırılan bir konudur. Karboplatin ve sisplatin benzer mekanizmalara sahip olsalar da klinik etkinlikleri farklıdır ve birçok kanserde birbirlerine üstünlükleri araştırılmaktadır. Dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde 1489 sisplatin bazlı rejim alan ve 1479 karboplatin bazlı rejim alan toplamda 2968 hasta değerlendirilmiş. Sisplatin alan hastalarda yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (30% a karşı 24%; $p<0.001$). Sisplatin bazlı rejimlerde bulantı, kusma (18% e karşı 8%; $p<0.001$) ve nefrotoksisite (%1,5 e karşı %0,5; $p=0.018$) daha sık olmasına rağmen sisplatin bazlı tedaviler karboplatine dayalı tedavilere kıyasla hastalısız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla sınırlandırıldığında ise sisplatin tedavisi, genel sağ kalım açısından karboplatin tedavisine göre üstün bulunmuştur (HR = 1.12,% 95 CI = 1.01 ila 1.23) (73).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde platin bazlı rejimlerin üstünlüğü kabul görmüşken hangi platinin tercih edileceği birçok çalışmanın konusu olmuştur. 4792 hastanın değerlendirildiği çalışma da (2478 platin bazlı rejim,

2494 platin dışı rejim) platin bazlı rejimlerin sağ kalımda üstünlüğü gösterilmiştir ($p=0.03$). Aynı çalışma platin alt gruplarına göre değerlendirildiğinde sisplatin tek başına non-platin gruba göre bir yıllık sağ kalımda üstün bulunurken ($HR=1.16$, $p=0.001$) karboplatin bulunmamıştır ($HR=0.95$, $p=0.42$) (74). Hotta ve ark. (73) tarafından yapılan, sekiz randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizinde sisplatinin daha yüksek bir yanıt oranına sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışmanın alt grup analizinde; bir yıllık sağ kalımın, sisplatin ve üçüncü nesil ajan kombinasyonunda karboplatin ve üçüncü nesil ajan kombinasyonundan %11 daha yüksek olduğu gösterildi. ($HR=1.106$, $p=0.039$).

Sisplatinin yanıt oranın daha fazla olmasına rağmen sağ kalımda üstün olmadığını gösteren çalışmalarda vardır. 6906 (sisplatin bazlı rejim alan 4080, karboplatin bazlı rejim alan 2826) hastanın dahil edildiği on sekiz çalışmanın meta-analizinde sisplatin bazlı rejim alanların yanıt oranlarının daha yüksek olduğu ($p=0.02$) görülürken bir yıllık sağ kalımın iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (75). Schiller'in (76) çalışmasında sisplatin-gemcitabin, sisplatin-doksetaksel, karboplatin-paklitaksel ve sisplatin-paklitaksel karşılaştırılmıştır. Sadece sisplatin-gemcitabin alan grupta hastaliksız sağ kalım sisplatin-paklitaksele göre daha uzun (4,2 aya karşı 3,4 ay; $p=0.001$) ve daha nefrotoksik bulunmuştur. Skuamöz hücreli alt tip için yapılan çalışmalarda da sisplatinin yanıt oranının üstünlüğü gösterilmiştir. Doksetaksel-gemcitabin ve doksetaksel-sisplatininin karşılaştırıldığı 441 hasta ile yapılan faz II çalışmasında non-adenokarsinomlu grupta yanıt oranı sisplatin-docetaksel kolunda anlamlı bulunmuştur (%40,4'e karşı %27,6; $p=0.028$) (59). Veronesi'nin (77) yaptığı çalışmada da sisplatin bazlı rejimin skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda daha iyi yanıt oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Jelic ve arkadaşlarının (78) yaptığı bir çalışmada karboplatin alan hastalarda hem progresyona kadar geçen süre hem de genel sağ kalım daha uzun bulunmuştur. Bunun nedeni tam bilinmemekle beraber hasta popülasyonunun daha genç olması, skuamöz hücreli hastaların ve erkek hastaların fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yine Bisset ve arkadaşları (73)

tarafından bildirilen küçük çalışmada da karboplatin sağ kalımda daha üstün bulunmuştur; bu çalışmadaki hasta sayısının az olması (n=41) ve çok kullanılmayan bir ajan olan tirapazamin ile kombine edilmesi bu çalışmanın genellenmesini engellemektedir.

Yapılan birçok çalışmada ise rejimlerin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir; ancak bunların birçoğunda histolojik alt gruplarla analizi yapılmamıştır. SWOG 9509 çalışmasında iki rejim (sisplatin-vinorelbin ve karboplatin-paklitaksel) (79) ve ECOG 1594 çalışmasında ise dört rejim (sisplatin-gemsitabin, sisplatin-doksetaksel, karboplatin-paclitaksel, sisplatin-paklitaksel) karşılaştırılmış olup birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (80). İleri evre KHDAK tanısı bulunan 612 hastanın katıldığı The Italian Lung Cancer projesinde hastalar 3 kola ayrılmıştır (sisplatin-gemsitabin, karboplatin-paklitaksel, sisplatin-vinorelbin). Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım eşit bulunurken, nötropeni vinorelbin-sisplatin kolunda ($p < 0.001$) , trombositopeni sisplatin-gemsitabin kolunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (81).

Sadece sekiz hastaya üçlü kemoterapi verdiğimiz çalışmamızda hastaların performans durumunun iyi olması bu kararı vermemize neden oldu. Literatürde de üçlü kemoterapi kombinasyonlarının yüksek yanıt oranına sahip olmasına rağmen hem genel sağ kalıma katkısı olmadığı hemde toksisiteyi belirgin olarak arttırdığı yönünde çalışmalar vardır. Üçlü tedavi alanlarda iki ajanlı alanlara göre nörolojik yan etkiler, derin anemi, derin trombositopeni ve derin nötropeni anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < 0.001$) (82). Alberola ve arkadaşlarının (83) yaptığı bir çalışmada sisplatin-gemsitabin, sisplatin-gemsitabin-vinorelbin ve gemsitabin-vinorelbin karşılaştırılmış. Genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım benzerken, sisplatin-gemsitabin kolunda yanıt oranı %42, sisplatin-gemsitabin-vinorelbin kolunda %41, gemsitabin-vinorelbin kolunda ise %27 olarak bulunmuştur. Febril nötropeni, trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik toksisiteleirn üçlü kombinasyonda anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$).

Rejimlerde verilen ilaçların yan etkileri yaşam kalitesini etkilediğinden ilaçların toksisiteleri üzerine de birçok çalışma yapılmıştır. Birçok çalışma da

trombositopeni anlamlı olarak karboplatin alan hastalarda daha sık gözlenirken, bulantı, kusma, nefrotoksisite ise sisplatin alan kolda daha sık görülmüştür (72,73). 1999-2001 arası 176 hastada yapılan çalışmada sisplatin-gemsitabin (n=87) ve karboplatin-gemsitabin (n=89) alan hastalar randomize edilmiş; hastaliksız sağ kalım (p=0.12) ve ortalama yaşam süresinde (8,7 aya karşı 8 ay; p=0.9024) anlamlı bir fark saptanmamıştır (84). Trombositopeni karboplatin kolunda daha sık görülürken; sisplatinli kolda bulantı, kusma daha yüksek oranda görülmüştür. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada dört farklı kemoterapi protokolü (sisplatin-gemsitabin, karboplatin-gemsitabin, karboplatin-paclitaksel, karboplatin-pemetreksed) yaşam kalitesine etki açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece ishal sisplatin-gemsitabin alan grupta anlamlı derecede fazla görülmüştür (85). Ancak bu çalışmada hematolojik yan etkiler, kreatinin yüksekliği, transaminaz yüksekliği gibi laboratuvar değerleri incelenmemiştir.

Patolojik tam yanıt birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastaliksız sağ kalımı etkileyen önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Kayawake ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmada patolojik tam yanıtli hastalarda genel sağ kalımın (%79,5 e karşı %58,1; p=0.003) ve hastaliksız sağ kalımın (%72,6 ya karşı %43,1; p<0.001) tam yanıtli olmayan hastalara göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada skuamöz hücreli alt tipte patolojik tam yanıt oranının fazla olduğu gösterilmiştir (p=0.023). Neoadjuvan tedavi sonrası %8,3 hastanın tam yanıtli olduğu Mouillet ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada ise patolojik tam yanıtli hastalarda genel sağ kalım (%80 e karşı %55,8; p=0.0007) ve hastaliksız sağ kalım (%80,1 e karşı %44,8; p<0.0001) anlamlı uzun bulunmuştur ve skuamöz hücreli akciğer kanserinin patolojik tam yanıtta tek ve güçlü bir şekilde bağımsız prognostik faktörü olduğu gösterilmiştir (HR = 4.30; p<0.0005).

Çalışmamızda tam yanıtli hasta oranımız %15 olup literatürde bu oran %0 ile %30 arasında değişmektedir. Oran farkının bu kadar fazla olmasının sebebi ise tam yanıtın tanımının çalışmalarda farklı alınmasıdır. Depierre ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada tam yanıt oranı %11 iken Cerfolio ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada neoadjuvan sonrası tam yanıt oranı

%33,9 bulunmuştur; ancak bu çalışmada tam yanıt için canlı tümör yüzdesi olarak %1 ve altı alınmıştır. Betticher'in (90) çalışmasında ise tam yanıt %95 ve üzeri nekroz ya da fibrozis içeren tümörlerden oluşmaktadır ve bu hastaların %19 unu oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda ise tam yanıt hiç canlı hücre görülmemesi olarak alınmıştır. Melek ve arkadaşları merkezimizde yaptığı çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt oranını %17 olarak bulmuştur. Albain ve arkadaşları neoadjuvan tedavi verilen N2 hastalarda %14 oranında pT0 bulmuşlardır; bu oran bizim çalışmamızda %15,8 (n=13) dir. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlu hastaların neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirildiği bir çalışmada skuamöz hücreli histolojiye sahip hastalarda tam yanıt oranı daha fazla bulunmuştur (%26 ya karşı %12; p=0.004) (91).

Çalışmamızda tam yanıtli hastalarda beş yıllık sağ kalımı %57,8 dir. Pisters ve arkadaşları (92) evre IIIA KHDAK tanılı neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan ve patolojik tam yanıt saptanan hastalarda %54 beş yıllık sağ kalım bildirmiştir; ancak onların çalışmasında adenokarsinom tanılı hastalarda yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Melek ve arkadaşlarının (90) yaptığı çalışmada ise beş yıllık sağ kalım; patolojik tam yanıtta %72, evre IA için % 63.2 ve evre IB için % 60.5 olarak yayınlanmıştır. Katakami ve arkadaşları (93) neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan KHDAK tanılı evre IIIA altmış hastadan patolojik tam yanıt saptananların beş yıllık sağ kalımını %79 olarak bildirmiştir.

Majör patolojik yanıt (MPR) ile sağ kalım arasındaki ilişki literatürde araştırılan güncel bir konudur. MPR; patolojik materyalde canlı tümör oranının %10'nun altında olması olarak tanımlanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi verilen 307 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların on tanesi tam yanıtli, elli sekiz tanesi MPR olarak saptanmıştır. MPR'li grupta hastaliksız sağ kalım diğer gruba göre anlamlı daha uzun bulunmuş (120 aya karşı 25 ay; p<0.0001). Aynı çalışmada patolojik nodal hastalığında hastaliksız sağ kalımla ilişkisi gösterilmiştir (p<0.001) (94). Başka bir kohort çalışmasında ise MPR oranının %16,5 olduğu açıklanmış ve skuamöz hücreli tipte daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (%65,6'ya karşı %21,9, p=0,001). MPR'li grupta beş yıllık

gemsitabinin (n:863) karşılaştırıldığı 1725 hastanın katıldığı bir çalışmada genel sağ kalımda iki rejim arasında fark bulunmazken (10.3 aya karşı 10.3 ay); alt grup analizi yapıldığında skuamöz hücreli grupta sisplatin-gemsitabinin daha üstün olduğu gösterilmiştir (10.8 aya karşı 9.4 ay; $p=0.05$) (101). Bunun nedeni olarak pemetreksed duyarlılığını azaltan timidilat sentaz geninin ve proteininin başlangıç ekspresyonunun skuamöz hücreli karsinomda daha yüksek olması gösterilmiştir ($p<00001$) (102).

Çalışmamızda ortalama verilen kür sayısı dört olup kür sayısının hastalısız sağ kalımla ilişkisi kurulamamıştır ($p=0.09$). Gemsitabin ve sisplatinin kombinasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada dördün altı ve üstü kür alan hastalarda hastalısız sağ kalımla arasında ilişki bulunamamış olup aynı çalışmada patolojik evre 0 ve skuamöz hücreli alt tip arasında ilişki anlamlı bulunmuş (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.024$) (103)

Tek merkezli ve retrospektif olması çalışmamızın sınırlılıklarındandır. Kemoterapi toksisitesi bilgileri sistemdeki verilerden elde edilmiştir; veri eksikliği nedeniyle toksisiteleri tam olarak değerlendirilememiş olabilir. Ayrıca tanı anı evreleme için tüm hastalara endobronşial ultrason, mediastinoskopi yapılmadığı için düşük veya fazla tahmin edilmiş olabilir. Kemoterapi döngülerinin ve kemoterapi rejimlerinin standart olmaması ve hasta sayısının az olması da sınırlılıklarımızdan sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası hastaların demografik özelliklerinin, sigara kullanmasının ve neoadjuvan olarak verilen kür sayısının hastalısız sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir. Rejim olarak sisplatinli kombinasyonların kullanması ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik olarak tam yanıt alınması, hastalısız sağ kalımda üstün olduğu gösterilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yeterli böbrek fonksiyonuna sahip ve gastrointestinal toksisiteleri tolere edebilen hastalar için sisplatin ve üçüncü nesil ajanların kombinasyonu şu an en iyi sitotoksik tedavi olarak görünmektedir ancak skuamöz hücreli hasta grubuna genellemek için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Karboplatin bazlı rejimler ise sisplatin

toksisitelerini tolere edemeyen ve yeterli hematopoietik fonksiyonu olan hastalar için daha uygun gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights non–small cell lung cancer, version 5. 2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16:807–21.
2. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23:137–45.
3. Bülzebruck 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.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts.* 2016;1–9.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
6. Wei Q, Gu J, Cheng L, et al. Benzo(a)pyrene diol epoxide-induced chromosomal aberrations and risk of lung cancer. *Cancer Res.* 1996;56:3975–9.
7. Schnoll RA, Patterson F, Lerman C. Treating tobacco dependence in women. *J Women’s Heal.* 2007;16:1211–8.
8. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:649–56.
9. Wu M, Chen C. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk. *JAMA.* 2004;292.
10. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: A cohort study. *Thorax.* 2020;75:506–9.
11. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: A population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:32–7.
12. Çok G, Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg.* 2006;1–37.
13. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6494–501.
14. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *J Am Med Assoc.* 2014;290:2149–58.
15. Uras IZ, Moll HP, Casanova E. Targeting KRAS mutant non-small-cell lung cancer: Past, present and future. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–30.
16. Yang H, Liang SQ, Schmid RA, et al. New horizons in KRAS-mutant lung cancer: dawn after darkness. *Front Oncol.* 2019;9:1–13.
17. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1–19.
18. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in

- survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92:131–9.
19. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247–53.
 20. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561–6.
 21. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:300–9.
 22. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat. Rev*. 66, 82–94.
 23. Lin Q, Zhang H, Ding H, et al. The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients. *J Transl Med. BioMed Central*; 2019;17:1–10.
 24. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243–60.
 25. Yener NA, Dusmez Apa D. Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama. *Türk Radyoloji Semin*. 2015;2:281–9.
 26. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, et al. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol*. 2012;13:e418–26.
 27. Yurdakul A, Çalışır H. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. *Toraks Derg*. 2002;3:59–65.
 28. Downey P, Cummins R, Moran M, et al. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung. *Apmis*. 2008;116:526–9.
 29. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al. P40 is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol. Nature Publishing Group*; 2012;25:405–15.
 30. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5777–86.
 31. Yuan G, Zhan C, Huang Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the lung: A population-based analysis. *PeerJ*. 2019;7:1–14.
 32. Küçüköztaş N. Neoadjuvan kemoterapi alan lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde histopatolojik cevabın ve prognostik belirteçlerin sağkalımla korelasyonu (Yandal Uzmanlık Tezi), Ankara:Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi , 2014; s 15
 33. Yıldız K. Akciğer kanserinin siniflamasında patolojide yenilikler. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2017;10:31–9.
 34. Ost DE, Yeung SJ, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in 3rd ed : american college of chest physicians. *The American College*

- of Chest Physicians; 2013;143:e121S-e141S.
35. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest. The American College of Chest Physicians; 1984;86:44–53.
 36. 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.
 37. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the national lung screening trial. N Engl J Med. 2013;369:920–31.
 38. Pugatch RD. Radiologic evaluation in chest malignancies: A review of imaging modalities. The American College of Chest Physicians; 1995;107:294S-297S.
 39. Doğan S. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde nodal evrelemede bt, pet/bt ve histopatolojik verilerin karşılaştırılması, (Uzmanlık Tezi), İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2010;29.
 40. Chung JH, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. Eur J Surg Oncol. 2006;32:989–95.
 41. Savas R. Akciğer kanserinde PET/BT. Türk Radyoloji Semin. 2015;2:326–39.
 42. Karaka E, Kalemci S, Dem Y, et al. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PET/BT ve sadece BT tetkiklerinin operasyon öncesi tümör evrelemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması. The Medical Journal of Kocatepe. 2011;23–31.
 43. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). The American College of Chest Physicians;2007;132:131S-148S.
 44. Anagnostou VK, Syrigos KN, Bepler G, et al. Thyroid transcription factor 1 is an independent prognostic factor for patients with stage I lung adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2009;27:271–8.
 45. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European respiratory society classification. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:668–84.
 46. Cok G. TNM Staging of Lung Cancer. Nucl Med Semin 2018;4:1-5
 47. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. International Association for the Study of Lung Cancer; 2007;2:706–14.
 48. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International Association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with ct illustration. Radiographics. 2014;34:1680–91.
 49. Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. Chest. The American College of Chest Physicians; 2003;123:181S-187S.
 50. 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.
51. Saynak M, Higginson DS, Morris DE, et al. Current status of postoperative radiation for non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20:192–200.
 52. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1782–8.
 53. Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al. Preoperative chemotherapy is effective for stage III resectable non-small-cell lung cancer: Metaanalysis of 16 trials. *Clin LungCancer*. 2013;14:488–94.
 54. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non - small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3138–45.
 55. Scagliotti G V., Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:172–8.
 56. Kocher F, Pircher A, Mohn-Staudner A, et al. Multicenter phase II study evaluating docetaxel and cisplatin as neoadjuvant induction regimen prior to surgery or radiochemotherapy with docetaxel, followed by adjuvant docetaxel therapy in chemo-naïve patients with NSCLC stage II, IIIA and IIIB (TAX-AT 1). *LungCancer*. 2014;85:395–400.
 57. Mudad R, Patel MB, Margunato-Debay S, et al. Comparative effectiveness and safety of nab-paclitaxel plus carboplatin vs gemcitabine plus carboplatin in first-line treatment of advanced squamous cell non-small cell lung cancer in a US community oncology setting. *Lung Cancer Targets Ther*. 2017;8:179–90.
 58. Crinò L, Cappuzzo F. Gemcitabine in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:745–53.
 59. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;357:1478–84.
 60. Sandler AB, Schiller JH, Gray R, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2009;27:1405–12.
 61. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542–50.
 62. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227–34.
 63. Lilenbaum RC. Overview of the initial treatment of advanced non- small

- cell lung cancer. UpToDate. 2019. page 1–25.
64. 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.
 65. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The international association for the study of lung cancer staging project: Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:792–801.
 66. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Part A.* 1996;32:1135–41.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Herbst RS, Sandler AB. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist.* 2004;9:19–26.
 70. Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol.* 2006;17:1818–25.
 71. Coşkun B. Akciğer kanserli hastalarda prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin serum düzeylerinin incelenmesi. (Uzmanlık Tezi), Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012;3:1–47.
 72. Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47:1112–8.
 73. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847–57.
 74. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomi. *Lung Cancer.* 2008;59:1–11.
 75. Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;57:348–58.
 76. 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.
 77. Venorosi A. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer

- cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate and procarbazine versus cisplatin and etoposide. *Am J Clin Oncol*. 1988. page 568–9.
78. Jelić S, Mitrović L, Radosavljević D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: A randomized phase III study. *Lung Cancer*. 2001;34:1–13.
 79. Kelly K, Crowley J, Bunn J, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210–8.
 80. Vokes EE, Choy H, Gandara D, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatments for NSCLC. *Lung Cancer*. 2002;38:29–35.
 81. Scagliotti G V., De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285–91.
 82. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeño J de C, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer*. 2016;92:35–40.
 83. Azim HA, Elattar I, Loberiza FR, et al. Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic overview. *Lung Cancer*. 2009;64:194–8.
 84. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: A phase III randomized trial. *Lung Cancer*. 2003;41:321–31.
 85. Saranya K, Sreejith K, Ajaykumar. Comparison of quality of life of patients on treatment with cisplatin and gemcitabine, carboplatin and gemcitabine, carboplatin and paclitaxel, carboplatin and pemetrexed for non-small cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1853–9.
 86. Kayawake H, Okumura N, Yamanashi K, et al. Non-small cell lung cancer with pathological complete response: predictive factors and surgical outcomes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* .2019;67:773–81.
 87. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer combined analysis of Two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2012;7:841–9.
 88. 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.
 89. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1903–9.
 90. Melek H, Çetinkaya G, Özer E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant/induction treatment: Where is its place in the lung cancer staging system? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2019;56:604–11.
 91. Qu Y, Emoto K, Eguchi T, et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for nsclc: importance and implications of

- distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019;14:482–93.
92. Pisters KMW, Kris MG, Gralla RJ, et al. Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: Implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol.* 1993;11:1757–62.
 93. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer.* 2012;118:6126–35.
 94. Corsini EM, Weissferdt A, Pataer A, et al. Pathological nodal disease defines survival outcomes in patients with lung cancer with tumour major pathological response following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2021;59:100–8.
 95. Cai JS, Li S, Yan SM, et al. Is major pathologic response sufficient to predict survival in resectable nonsmall-cell lung cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy? *Thorac Cancer.* 2021;1336–46.
 96. İşgörücü Ö, Citak N. Survival analysis of pathological complete response of locally advanced lung cancer after neoadjuvant treatment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;1-10
 97. Lococo F, Sassorossi C, Nachira D, et al. Prognostic factors and long-term survival in locally advanced nsclc with pathological complete response after surgical resection following neoadjuvant therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12:1–14.
 98. Burdett S. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet NSCLC Meta-analysis Collaborative Group.* 2014;383:1561–71.
 99. Martinez-Meehan D, Lutfi W, Dhupar R, et al. Factors Associated With Survival in Complete Pathologic Response Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2020;21:349–56.
 100. Isaka T, Nakayama H, Yokose T, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy for stage II and stage III squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;23:19–25.
 101. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543–51.
 102. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res.* 2004;10:8195–203.
 103. Ma D, Wang J, Hao X, et al. Gemcitabine combined with cisplatin as adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Thorac Cancer.* 2017;8:482–8.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Adem DELİGÖNÜL 'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Yaşamış olsaydı gurur duyacağını bildiğim rahmetle andığım annem Fatma ERKAN 'a ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim abime ve eşine,

Çalışmalar esnasında bilgisi ve tecrübesi ile yardımlarını esirgemeyen sevgili ağabeyim Uzm Dr Ahmet Bilgehan Şahin'e,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Son olarak hayatıma dokunduğu için Ali İmran Özmarasalı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■'de dünyaya geldi. İlkokula 1997 yılında başladı. 2005 yılında İzmir Fatma saygın Anadolu lisesini kazandı, 2009 yılında mezun oldu. Aynı sene girdiği ÖSS sonucunda Pamukkale üniversitesi tıp fakültesine girmeye hak kazandı. 1 sene hazırlık ve 6 senelik tıp eğitimi sonrasında 2016 yılında mezun oldu. Eylül 2016'da girdiği TUS sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2021 yılında halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.

Ek 1. Kısaltmalar Dizini

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ALP: Alkalen Fosfataz

Anti-VEGF: Vasküler Endotelial Growth Faktör Antikoru

AVAIL: Avastin in Lung Study

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CI: Confidential İnterval (Güven Aralığı)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu)

ERCC1: Excision Repair Cross-Complementation Group 1

FDG: Florodeoksiglukoz

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

GLUT-1: Glukoz Taşıyıcısı-1

HR: Hazard Ratio

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

K-RAS: Kirsten Rat Sarcoma Virüs

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

M: Metastaz

MET: Mezenkimal epitelyal geçiş geni

MPR: Majör Patolojik Yanıt

MR: Manyetik Rezonans

N: Lenf Nodu

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PI3K: Fosfatidilinositol 3-Kinaz

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi

RAF: Ras İlişkili Faktör

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ROS: Proto Onkojen Tirozin Protein Kinaz 1

RRM1: Ribonükleotid Redüktaz M1

RT: Radyoterapi

SWOG: Southwest Oncology Group (Güneybatı Onkoloji Grubu)

T: Primer Tümör

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1

SUV: Standart Alım Değeri

VATS: Video Eşliğinde Torakoskopi

Ek 2. Tablo Listesi

Tablo 1: 2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırması	8
Tablo 2: Sekizinci TNM Evrelemesi T, N, M Tanımlamaları.....	13
Tablo 3: Sekizinci TNM Evrelemesi Evre Grupları	14
Tablo 4: Mediastinal Lenf Nodları	14
Tablo 5: ECOG Performans Skalası	19
Tablo 6: Akciğer Kanseri Prognostik Belirteçler	20
Tablo 7: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	24
Tablo 8: Hastaların Başvuru Semptomları.....	25
Tablo 9: Preoperatif Tümör Özellikleri.....	25
Tablo 10: Neoadjuvan Tedavi Özellikleri.....	26
Tablo 11: Neoadjuvan Tedavi Sırasında Oluşan Yan Etkiler.....	27
Tablo 12: Neoadjuvan KT sonrası PET-BT ile Yanıt Değerlendirilmesi.....	27
Tablo 13: Operasyon Sonrası Patolojik Evreleme ve Yanıtın Değerlendirilmesi	28
Tablo 14: Hastalısız Sağ kalıma Etki Eden Faktörler.....	31

Ek 3. Şekil ve Grafik Listesi

Şekil 1: GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans ve mortalite dağılımı	2
Şekil 2: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde genetik mutasyonlar	5
Şekil 3: Mediastinal Lenf Nodları	14
Şekil 4: Çalışmamıza Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması	21
Şekil 5: Neoadjuvan Tedavi Verilen Hastalarda Genel Sağ kalım.....	29
Şekil 6: Neoadjuvan Tedavi Verilen Hastalarda Hastalısız Sağ kalım.....	30
Şekil 7: Neoadjuvan Sisplatinle Kombine Rejimler Karboplatinli Kombine Verilen Rejimlerin Hastalısız Sağ kalım ile İlişkisi.....	32
Şekil 8: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Opere Olan Hastalarda Tam Yanıtlı Hastaların ve Tam Yanıtlı Olmayan Hastaların Hastalısız Sağ kalımla İlişkisi	33

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Tanı Anı Klinik Evreleme	26
Grafik 2: Patolojik yanıt	28
Grafik 3: Patolojik evreleme.....	28