



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

TORAKS KONSEYİNDE TARTIŞILAN N2 LENF NODU TUTULUMU OLAN
EVRE IIIA KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARI İÇİN
ALINAN KARARLAR, BU KARARLARIN UYGULANABİLİRLİĞİ VE
SONUÇLARI

Dr. Gökhan COŞGUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014



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

TORAKS KONSEYİNDE TARTIŞILAN N2 LENF NODU TUTULUMU OLAN
EVRE IIIA KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARI İÇİN
ALINAN KARARLAR, BU KARARLARIN UYGULANABİLİRLİĞİ VE
SONUÇLARI

Dr. Gökhan COŞGUN

Danışman: Prof. Dr. Türkkhan Evrensel

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	67
Bulgular	69
Tartışma ve Sonuç	79
Kaynaklar	84
Teşekkürler	93
Özgeçmiş	94

ÖZET

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. Akciğer kanserinde Tıbbi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları gibi bölümlerin multidisipliner çalışması ile tedavinin etkinliği, tedavide gecikme olmasının önlenmesi ve hastalar için en doğru karar alınması amaçlanmıştır. Bu çalışmada konseye giren hastaların özellikleri (hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi gibi), alınan kararlar, bu kararların uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan kararların sonuçları, hastaların yaşam süresi ve alınan kararların ne kadar sürede uygulandığı ile ilgili konular araştırıldı.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalının katıldığı Toraks Konseyinde 2007-2012 yılları arasında tartışılmış N2 lenf nodu tutulumu olan Evre IIIA Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun bulunan tüm hastaların veri analizleri yapılmış ve tedaviye cevap oranı belirlenmiştir.

Bakılan parametreler içinde konsey sonrası önerilen tedavilere yanıt alınan (13 hasta kemoradyoterapi, 3 hasta kemoterapi, 3 hasta cerrahi, 4 hasta kemoradyoterapi ve cerrahi, 7 hasta takip) hasta grubunda ortalama yaşam süresi 57.43 ± 4.04 ay, progrese (24 hasta) olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 41.11 ± 7.17 ay olarak belirlendi. Bu karşılaştırmada konseyde önerilen tedavi sonrası stabil kalan hasta grubundaki yaşam süresi progrese olan hasta grubundaki yaşam süresine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.031$).

Diğer parametreler açısından anlamlı istatistik fark saptanmadı.

Yapılan bu çalışmada hasta sayısının az olması, hastaların %41 oranla takipten çıkması ve retrospektif olması böyle bir sonucu ortaya

çıkarmış olabileceğinden daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu çıkar.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, N2 lenf nodu tutulumu

SUMMARY

MADE FOR STAGE IIIA NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH N2 LYMPH NODE INVOLVEMENT BY THORACIC COUNCIL AND FEASIBILITY AND RESULTS OF THESE DECISIONS

Lung cancer was a rarely seen disease at the early 20th century, however; its prevalence has been progressively increased in parallel with increasing smoking habit. For preventing delays and ensuring efficacy in treatment with making best decisions for the patients; a multidisciplinary approach involving departments like Medical Oncology, Radiation Oncology, Thoracic Surgery and Pulmonary Medicine is aimed in treatment of lung cancer. In this study; issues related with characteristics of the patients (age, gender, type of tumour etc.) evaluated in the Council, decisions made, whether these decisions were executed or not, conclusions of the executed decisions, life span of the patients and how fast these decisions were executed were evaluated.

In our study, records of the patients diagnosed with Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer with N2 lymph node involvement and discussed in the Council consisted of Uludağ University Faculty of Medicine Departments of Internal Medicine, Field of Oncology, Pulmonary Medicine, Thoracic Surgery and Radiation Oncology were retrospectively analysed. All of the patients suitable with the study criteria were analyzed and rate of response to the treatment was determined.

Among the examined parameters, average life span was 57.43 ± 4.04 and 41.11 ± 7.17 months in patients with response to the treatment recommended after council (chemoradiotherapy for 13 patients, chemotherapy for 3 patients, surgery for 3 patients, chemoradiotherapy and surgery for 4 patients, follow-ups for 7 patients) and patients with progression of the disease (24 patients), respectively. In this comparison, life span of

patient group stable after council was statistically higher than the life span of the patient group progressed ($p=0.031$).

There were no differences in terms of other parameters.

Due to the relatively low patient numbers, 41% drop-out rate for follow-ups and retrospective nature of the study; it may be possible that these limitations caused this result, therefore further studies with prospective nature and larger samples are needed.

Key words: Non-small cell lung cancer, N2 lymph node involvement

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 akciğer kanseri olguları 1851 yılında ABD'de bildirilmiştir. Akciğer kanserleri, bronş epitel hücrelerinden köken alan tümörlerdir (1).

II. Epidemiyoloji

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 (2). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur (3). Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (4). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (5).

Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur (2,6). Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi 2009 verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde 66/100000, kadınlarda 8.1/100000'dir (7). Sağlık Bakanlığının 2007 yılında İzmir ölçeğinde topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 2003-2005 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %37'lik oranla en büyük bölümü

oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5'lik oranla 5. sıradadır. İzmir il sınırında yaşayan olgular baz alınarak hesaplanan yaşa-standardize insidans, erkeklerde 81.8/100000, kadınlarda 8.7/100000'dir (8).

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk %3.5'tur (9). Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'tır (10). Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63'tür. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi gözönüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz (10).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (9). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır (2,11). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (2). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (12). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir (13). Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun %90.4'u erkek, %9.6'sı kadın olup, olgular büyük oranda (%56.7) 46-65 yaşları arasında yer almaktadır. Olguların yaklaşık %90'ında sigara kullanma öyküsü saptanmıştır (%77.9 aktif sigara içicisi, %10.8 sigarayı bırakmış)(14).

Histopatolojik olarak ABD ve Japonya'da en sık adenokanser saptanırken Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser

tipidir (2, 13, 15). Ülkemizde en sık skuamoz hücreli kanser (yaklaşık %45) görülmekte, bunu benzer oranla (yaklaşık %20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser %2 oranıyla en az görülen kanser tipidir (14).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların % 70'i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (2). Ülkemizde bu oran daha yüksektir. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların %86.7'si ileri evrede yer almaktadır. Olguların evrelere göre dağılımı Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı (14)

EVRE	%
Evre I	5,6
Evre II	7,7
Evre IIIA	14,2
Evre IIIB	32,1
Evre IV	40,4

Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleksel etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleksel radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin %10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (16).

Tüberküloz, bronşektazi, pnomoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skatris bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (17).

Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri alışma Grubu çalışmasında olguların %0.3'ünde idyopatik pulmoner fibrozis ve %2.9'unda akciğer tüberkulozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (14).

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda %5 oranında etkili olduğu ileri sürölmektedir. Vitamin A ve β -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde β -karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0.59'a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. ay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (10).

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmaktadır (10). Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (16).

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde %85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir (2,13). Bu konuda en önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldıracabilecek önlemlerin öncelikle alınmasıdır.

III. Etyoloji

Akciğer kanseri ile ilgili bilinen risk faktörleri;

- Sigara
- Asbestozis
- 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

Akciğer kanserleri oluşumunda en önemli etken olan sigara tüketimi, akciğer kanseri tanısı konulan olguların %90'ında vardır. Pasif içicilik şeklinde, tütün dumanına maruziyet de akciğer kanseri oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Sigaraya bağlı akciğer kanserinde ek olarak ilk sigara içimine başlanılan yaş, inhalasyonun derecesi, içilen sigaradaki nikotin oranı ve sigaranın filtreli olup olmaması da ek risk faktörleridir (9). Sigara içiminin çeşitli akciğer hastalıklarına neden olabileceği ilk kez 1912 yılında Adler ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (18). Ancak sigara içimi ve akciğer kanseri arasındaki net ilişki 1950 yılında Doll ve Hill tarafından bildirildi (19). 1964 yılında 'sigara içimi akciğer kanseri gelişiminin ana sebebidir' bildirgesi yayınlanmış ve bu bildiğe 2004 yılında yeniden güncellenmiştir (20). Halen ortalama 1.2 milyar kişi sigara içmekteyken; 2030 lu yıllarda 2 milyar kişinin sigara içicisi olduğu gözlemlenecektir. Gelişmiş ülkelerde geçmişte kanserden ölümlerin %34'ünden akciğer kanserleri sorumlu iken, günümüzde %28'inden sorumludur. Bu azalmaların nedeni gelişmiş ülkelerde sigara kullanımında belirgin azalma ve sigara içeriğinde yapılan değişikliklere bağlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımında azalma olmaması bilakis artması sonucunda hem erkeklerde hem de kadınlarda tüm kanser ölümleri içinde önemli yerini korumakta ve belirgin artış gözlenmektedir.

Tarihsel olarak çoğunlukla erkeklerde görülen bu kanser türü zaman içinde meydana gelen sosyolojik değişiklikler sonucunda, kadınların da sigara kullanma alışkanlıklarının artması sonucunda kadınlarda bu kanser

türünün görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca sigara tüketim alışkanlıklarındaki ve çevresel maruziyetlerdeki değişiklikler sonucu; hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserleri görülmeye başlanmış ve histolojik tip dağılımında da değişiklikler olmuştur. Sigara içmeyenlerde her iki cinste de adenokarsinom daha sık görülmekte iken sigara için erkeklerde epidermoid (squamöz hücreli) karsinom, kadınlarda ise küçük hücreli akciğer karsinomuna daha sık rastlanmaktadır. Ülkemizde tütün ürünlerinin tüketim alışkanlığı oluşumunu önlemeye yönelik ve tüketimden vazgeçirmeye yönelik eğitim çalışmaları ve kısıtlayıcı yasal düzenlemelerin yapılmış olması sevindiricidir. Bu önlemlerin etkisi zamanla görülecektir. Ancak erişkinlerde halen çok yüksek olan sigara içme oranları ve uzun bağımlılık süreleri olan, akciğer kanseri yüksek risk grubundaki sağlıklı görünen kişilerde henüz belirti vermemiş akciğer kanserlerinin erken tanı ve tedavisi için ülke çapında tarama çalışmaları planlamamız yararlı olacaktır. Akciğer kanserleri ile mücadelede önleme programları oluşturularak, toplumumuzu bilinçlendirme çalışmaları ve başta tütün ürünleri tüketiminin önlenmesi için çaba sarfetmemiz çok önemlidir.

Sigarada bulunan özgün metabolitlerden biri olan benzopirin p53 tümör süpesör geninde üç ayrı lokus harabiyeti yapar. Hasara uğramış bu gen primer akciğer kanserlerinin %60'ında gösterilmiştir. Yine sigarada bulunan aromatik hidrokarbonlar mutasyonlara neden olarak akciğer kanserine sebep olurlar (21).

III.B. Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri

Akciğer kanseri gelişiminde en iyi bilinen risk faktörleri asbest ve iyonize radyasyondur. Bunun dışında arsenik, biklorometileter, krom, formaldehit, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metal tozları ve vinil kloriddir (22-24). Bu faktörler hem sigaranın kanser yapıcı etkilerini arttırırken hem de sigara içmeyen kişilerde akciğer kanserine neden olurlar. Şili'de 1950-1997 yılları arasında yapılan gözlemlerde içme suyunda inorganik arseniğin kabul edilebilir limitler üzerinde bulunan bölgelerde akciğer kanserinin diğer bölgelere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25). Bir Tayvan çalışması da içme suyunda bulunan inorganik arsenik düzeyi yüksekliğinin akciğer kanserine neden olabileceği göstermiştir (22). Birçok

çalışma asbestozis ile akciğer kanseri arasında net bir ilişki olduğunu göstermiştir. Asbestozun mezotelyoma dışında da primer bronkojenik kanser yapıcı etkisi olduğu günümüzde bilinmektedir (26). Bir Hollanda kohort çalışmasında mesleki olarak asbeste maruz kalan 58279 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 (27). 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 içenlerde ise bu oran 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (28). Bu çalışma sonucunda şu sonuçlara varılmıştır.

1. Asbeste maruziyet sigara içmeyenlerde akciğer gelişim riskini 6 kat artırır.
2. Sigara içenlerde asbest teması akciğer kanseri riskini 11 kat artırır.
3. Sigara içenlerin asbeste maruziyetinde akciğer kanseri gelişim relatif riski %59'dur.

2005 yılında 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 epitelyum hasarına neden olur. Maden işçilerinde bu madde ile temas akciğer kanseri riskini artırır ve beraberinde sigara içiciliği de varsa risk anlamlı derecede artmaktadır (31-39). Odun dumanı temasının da akciğer kanseri riskini arttırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (32,33). 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 (32).

Akciğer kanserlerinde görülen hızlı artış büyük sanayi devrimleri ile birlikte ortaya çıkmıştır. Havayı kirlettikleri saptanan kanser yapıcı maddeler arasında 3-4 benzpren, 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 (34).

III.C. Beslenme

Tüm kanser ölümlerinin %30-40'ının sağlıklı yaşam ve beslenme ile önlenebileceği öngörülmektedir. Beslenmedeki eksiklikler akciğer kanseri gelişiminde etkili olabilir. Sebze ve meyveler, içerdikleri antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu gıdalardır. Elma, greyfurt, domates, havuç, soya ve çayda bulunan flavinoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin ise akciğer kanserini azalttığı tespit edilmiştir (35). Çayın (özellikle yeşil çay) koruyucu olduğuna dair de bazı bulgular mevcuttur. Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerde kanser riski daha yüksektir. Sarı-yeşil sebze ve meyvelerin yeterli alımı riski azaltır. Bilinen en önemli koruyucu β karotenlerdir. Ayrıca A, C, E ve selenyumun da antioksidan özellikleri nedeniyle kanseri önleyici maddeler olduklarına dair kuvvetli deliller vardır (10). Vitamin A ve beta karotenden fakir beslenmenin hayvan modellerinde akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsanlardaki çalışmalarda da diyetinde β karoten/retinol miktarı yüksek olanlarda akciğer kanseri riskinin %40 azaldığını tespit etmiştir. β karoten, A vitamininin öncülüdür ve turunçgiller, yeşil sebzeler ile balıkta bulunur. 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. β karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0.59'a düşmektedir. Sigara içenlerde serum β karoten düzeyleri içmeyenlerden düşük bulunmuştur. Vitamin E ve selenyum da benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır (36).

III.D. Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri tüm dünyada hızla artan önemli sağlık problemlerindendir. 2008 yılında yayınlanan WHO raporuna göre KOAH dördüncü (tüm ölümlerin %5.8'i), akciğer kanseri ise yedinci (tüm ölümlerin %2.4'ü) en sık ölüm nedeni olarak belirtilmiştir. Büyük oranda tütün kullanımı ile ilişkili bu iki hastalığın arasındaki etkileşim ve birliktelik uzun yıllardır pek çok araştırmanın konusu olmuştur (37). Akciğer kanserli hastalarda KOAH prevalansını araştıran çalışmalarda rakamlar %8 ile %50 arasında değişmektedir. Oranların bu kadar farklı uçlarda olmasının önemli nedenleri çalışma metodlarındaki farklılıklar ve toplumların genetik yatkınlık özellikleri olabilir. KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri yıllık insidansı ise %0.8-1.2 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada, 10 yıl içinde akciğer kanseri gelişme olasılığı normal akciğer fonksiyonları olanlarda %2 iken KOAH hastalarında bu oran %8.8 olarak bulundu. KOAH hastalarının %1'inde her yıl akciğer kanseri geliştiği genel olarak kabul edilen bir görüştür (38).

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (39). Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların %0.3'ünde idiopatik pulmoner fibrozis ve %2.9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (14). Sarkoidozda akciğer kanseri gelişim riski 3 kat fazla bulunmuştur. Sistemik sklerozda da risk yüksektir. Skar zemininde gelişen akciğer kanserinde özellikle adenokarsinom tipi gelişir. Türkiye'de akciğer kanseri hastalarının %0.3'ünde idiopatik fibrozis, %2.9'unda akciğer tüberkülozuna sekonder gelişen fibrozis zemininde kanser geliştiği saptanmıştır (40).

III.E. Aile öyküsü

Kalıtısal faktörler de akciğer kanseri gelişiminde araştırılmıştır ve birinci derece akrabalarında kanser olanlarda akciğer kanseri riski 2.4 kat

artmış bulunmuştur (10). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 2004 yılında yapılan ve Tüberküloz ve Toraks Dergisi'nde yayınlanan bir çalışmada 1500 kişilik akciğer kanser tanılı olgunun 600'ünde (%40'ı) ailede kanser öyküsü olduğu saptanmış. Bu 600 kanser hikayesinin de %51.8'inin akciğer kanseri, %35.5'inin gastrointestinal sistem kanserleri, %12.7'sinin diğer sistem kanserleri olduğu saptanmış. Çalışma sonunda akciğer kanserli kişilerin ailelerinde akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem kanserlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilerek genetik geçiş hipotezi desteklenmiş (41).

III.F. Genetik yatkınlık

Arihidrokarbon hidroksilaz enzimi sigara dumanında yoğun bulunan polisiklik hidrokarbonları aktif karsinojenlere çeviren bir enzimdir. Yüksek enzim aktivitesi gösteren kişilerde risk artmış olabilir. Hücre büyümesi ile ilgili işlevleri olan bazı genlerde dış etkenlerle (radyasyon, kimyasal maddeler, virüsler) değişiklik meydana gelerek "onkogen" haline gelmesi karsinogenezde önemlidir. Bu onkogenlerin en önemli grupları "myc" (C-myc, L-myc, N-myc) ve "ras" (K-ras, H-ras, N-ras) aileleridir. Buna karşılık bazı tümör supresör genlerinde de (retinoblaston ve p53 geni) kanser hastalarında mutasyon saptanmıştır. Sigaradabulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar DNA bağlarını parçalar, DNA tamir, apoptoz ve hücre döngüsünü ayarlayan p53 geninde mutasyona neden olur. p53 geni akciğer kanseri hastalarında %50-70 oranında defektli bulunmuştur (42).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde çok sayıda moleküler genetik bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar; kromozom aberasyonları, onkogenlerin overekspresyonları, tümör süpresör genlerde delesyon ve/veya mutasyonlar ve telomerz aktivitesidir. Kromozom anomalileri, 3p, 8p, 9p, 11p, 15p ve 17p gen delesyonlarıdır (43). 3p delesyonlu küçük hücreli akciğer kanserinin %90'ında, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin %50'sinde izlenir, sigara bağımlı DNA hasarı ile oluşur ve erken dönemde oluşan bir değişikliktir (44). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %50 oranında 8p kromozom kaybı; 9p, p16, p15 kayıpları bildirilmiştir. P16 ve p15 tümör süpresör genler olup, G1 siklin bağımlı kinaz CDK4 inhibisyonu yaparlar (45). Ras, epidermal growth

faktör reseptörü (EGFR), HER-2, c-Met, Bcl-2 aktivasyonları bildirilmiştir. Buna karşın küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tümör süpresör 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 (46).

III.G. Yaş

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekatlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır. Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (47). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir. Genel olarak akciğer kanseri teşhis koyma yaşı 50-80 arasında değişmektedir (48).

III.H. Cinsiyet

Sağlık Bakanlığı'nın şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38.6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5.2'lik oranla 7. sıradadır. İzmir il sınırında yaşayan olgular baz alınarak hesaplanan yaşa-standardize insidans, erkeklerde 61.6/100000, kadınlarda 5.1/100000'dir (8).Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'tır(10). Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir.

Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da kadınlarda sigara alışkanlığı ikinci dünya savaşı sonrası başlamıştır. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek

olduğunu göstermiştir (2). Türkiye’de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63’tur. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi gözönüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz (10).

IV. Klinik bulgular

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların %90’ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (Tablo-2) (49). Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Fizik muayenede supraklavikuler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

V.A. Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir (50). Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır.

Endobronşial tümörün majör atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral–perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir (50).

Tablo-2: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı (49)

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

IV.B. Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik

olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülmektedir. Ağrı nedeniyle uzun süre ortopedi, fizik tedavive rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen olgular vardır. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir (51).

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, ekstremiteler 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 (50, 52, 53). Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar.

Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile plevral sıvı birikimi kötü prognoza işaretir. Plevral sıvı genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir (53, 54).

IV.C. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86'dır (50). Hasta hekime başvurduğu sırada olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise, ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünüme hakim olabilirler (52-55). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo-3'de gösterilmiştir. Fizik muayenede skalen, supraklavikuler, aksiller lenf bezlerindeki büyümelere dikkat edilmelidir. Ekstratorasik yayılıma ait semptom ve bulgular Tablo-4'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı (53)

<u>Tutulan bölge</u>	<u>Sıklık %</u>
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalb, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Tablo-4: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular (53)

Santral sinir sistemi (SSS) metastazı	Tanı aşamasında hastaların %10'unda SSS metastazlar bulunmaktadır. Beyin parankim metastazlarının %80-85'i supratentoriyal bölgede sıklıkla da frontal loblarda yer alır.
Kemik metastazı	Vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Lokalize kemik ağrısı serum kalsiyum, alkalin fosfataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birlikte. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Adrenal bez metastazı	Klinik bulgu vermediği için klinisyence tanınması zordur. Ama bilgisayarlı tomografi %41 – 90 duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
Pankreas metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olur ve obstrüktif sarılık görülür.
Subkutanöz yada intradermal metastazlar	Gövde, boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir.
Nadir metastaz bölgeleri	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve klinik olarak sessizdir. Bulanık görme ve uçuşan lekeler koroidal metastazlara bağlı gelişebilir.
Organ spesifik olmayan metastaz bulguları	Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, anemi

IV.D. Paraneoplastik sendromlar

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır (Tablo-5). Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immun kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (56).

Tablo-5: Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar (56)

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH-LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, Karsinoid Sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononoritisi multipleks, intestinal psödo-obstruksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan Myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipoürisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilde ait	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfolyatif dermatit), akantozis nigrikans*, iktiyozis*, Palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweetsendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagulopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, Hipertansiyon
Kollagen-Vaskuler	Dermatomyozit, polimyozit, sistemik lupus eritematozus, Vaskulit

V. Patoloji

Günümüzde sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu değişikliklerin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanısıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır. 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 düzenlemiştir (Tablo-6) (57).

Tablo-6: Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (DSÖ, 2004) (57)

Malign Epitelyal Tümörler	
Skuamöz hücreli karsinom	<i>Kombine büyük hücreli</i>
<i>Papiller</i>	<i>nöroendokrin karsinom</i>
<i>Berrak hücreli</i>	<i>Bazaloid karsinom</i>
<i>Küçük hücreli</i>	<i>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</i>
<i>Bazaloid</i>	<i>Berrak hücreli karsinom</i>
Küçük hücreli karsinom	<i>Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</i>
<i>Kombine küçük hücreli karsinom</i>	Adenoskuamöz karsinom
Adenokarsinom	Sarkomatoid karsinom
<i>Adenokarsinom, mikst tip</i>	<i>Pleomorfik karsinom</i>
<i>Asiner adenokarsinom</i>	<i>İğ hücreli karsinom</i>
<i>Papiller adenokarsinom</i>	<i>Dev hücreli karsinom</i>
<i>Bronkioloalveoler</i>	<i>Karsinosarkom</i>
<i>Non-müsinöz</i>	<i>Pulmoner blastom</i>
<i>Müsinöz</i>	Karsinoid tümörler
<i>Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da</i>	<i>Tipik karsinoid</i>
<i>belirsiz hücre tipi</i>	<i>Atipik karsinoid</i>
<i>Musin salgılayan solid</i>	Tükrük bezi tipindeki karsinomlar
<i>adenokarsinom</i>	<i>Mukoepidermoid karsinom</i>
<i>Fetal adenokarsinom</i>	<i>Adenoid kistik karsinom</i>
<i>Musinoz (kolloid) karsinom</i>	<i>Epitelyal-miyöepitelyal karsinom</i>
<i>Musinoz kistadenokarsinom</i>	Preinvazif lezyonlar
<i>Taşlı yüzük adenokarsinom</i>	Skuamöz hücreli in situ karsinom
<i>Berrak hücreli adenokarsinom</i>	Atipik adenomatoz hiperplazi
Büyük hücreli karsinom	Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre
<i>Büyük hücreli nöroendokrin</i>	hiperplazisi
<i>karsinom</i>	

Mezenkimal tümörler	
Epiteloid hemanjiyotelyoma	Adenomalar
Anjiyosarkom	<i>Alveoler adenoma</i>
Plöropulmoner blastom	<i>Papiller adenoma</i>
Kondroma	<i>Tükrük bezi tipi adenom</i>
Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör	Müköz gland adenomu
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis	Pleomorfik adenom
İnflammatuar miyofibroblastik tümör	Diğerleri
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis	<i>Müsinöz kistadenom</i>
Sinovyal sarkom	Lenfoproliferatif tümörler
<i>Monofazik</i>	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
<i>Bifazik</i>	Diffuz büyük B hücreli lenfoma
Pulmoner arter sarkoması	Lenfomatoid granülomatozis
Pulmoner ven sarkoması	Langerhans hücreli histiyositozis
Benign Epitelyal tümörler	Çeşitli tümörler
Papillomalar	Hamartoma
Skuamöz hücreli papillom	Sklerozan hemanjiom
<i>Ekzofitik</i>	Berrak hücreli tümör
Ters yerleşimli	Germ hücreli tümör
Glandüler papilloma	<i>Teratom, matür İmmatür</i>
Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma	<i>Diğer germ hücreli tümörler</i>
	İntrapulmoner blastom
	Melanoma
	Metastatik tümörler

VI. Tarama

Akciğer kanseri en sık görülen kanser türlerindedir; tüm dünyada en sık öldüren kanser olup Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2008 yılında tüm dünyada 1.4 milyon insanın ölümünden sorumludur ve tütün kullanımı dünyadaki tüm kanser ölümlerinin %22'sinden, akciğer kanseri ölümlerinin %71'inden sorumlu bulunmaktadır (58). Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi 2009 verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde 66/100000, kadınlarda 8.1/100000'dir(7). Olguların %90.4'ü erkek, %9.6'sı

kadıdır ve %79.5'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %20.5'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'dir (59).

Akciğer kanseri taramasının mortaliteye etkisi konusundaki tartışmalı konulara, geniş randomize bir çalışma olan ve 2011'de yayınlanan Ulusal Akciğer Tarama Çalışmasının (NLST) sonuçları önemli bir katkı sağlamıştır. NLST çalışmasında, akciğer kanseri açısından yüksek risk taşıyan 53454 kişi (55 yaş üstü; 30 paket-yıldan fazla sigara öyküsü olan) yılda üç kez LDCT veya akciğer filmi ile tarama yapılmak üzere randomize edilmiştir. Akciğer kanseri sıklığı, LDCT grubunda yılda 100000 kişi başına 645 (1060 kanser) iken akciğer filmi grubunda yılda 100000 kişi başına 572 (941 kanser) bulunmuştur. LDCT grubunda yılda 100000 kişi başına 247 akciğer kanseri ölümü, akciğer filmi grubunda ise yılda 100000 kişi başına 309 ölüm tespit edilmiştir. LDCT grubunda akciğer kanseri mortalite azalması %20 olarak bulunmuştur (%95 CI, 6.8-26.7; p=0.004). Herhangi bir nedenle ölüm oranı %6.7 (%95 CI 1.2-13.6; p=0.02) olup LDCT grubunda akciğer filmi grubundan daha düşük bulunmuştur. Yazarlar bu bulgularla, LDCT ile taramanın akciğer kanseri mortalitesini azalttığı sonucuna varmıştır (60).

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

Akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile taramaların akciğer kanseri mortalitesini azaltmadığına dair bulgular başlıca üç büyük çalışmadan kaynaklanmıştır. Mayo akciğer projesine (1971-1983) 9211 kişi alınmıştır.

Çalışma grubuna yılda 3 kez, her 4 ayda bir akciğer grafisi ve balgam sitolojisi kontrol grubuna yılda bir akciğer grafisi ve balgam sitolojisi uygulanmıştır. Akciğer kanseri sağkalımı izlem grubunda %33, kontrol

grubunda %15 olmasına rağmen akciğer kanseri mortalitesi her iki grupta da benzer (%3.2'ye karşın %3.0) bulunmuştur (61). İkinci çalışma olan Memorial Sloan-Kettering projesinde (1974-1982) ortalama 1 paket/gün sigara öyküsü olan 45 yaş üzeri 10040 erkek çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubuna 4 ayda bir akciğer grafisi ve balgam sitolojisi, kontrol grubuna yılda bir akciğer grafisi çekilmiştir. Akciğer grafisinin balgam sitolojisinden üstün olduğu belirtilmiştir. Çalışma grubunda sağkalım %35 kontrol grubunda %13 iken akciğer kanseri mortalitesinde fark bulunmamıştır (62).

Düşük dozlu bilgisayarlı tomografi (DDBT) erken tanıda umut verici bir yöntemdir. "Early Lung Cancer Action Project (ELCAP)" çalışmasında 60 yaş üstü ve en az 10 paket/yıl sigara öyküsü olan ve cerrahi aday olabilecek 1000 gönüllüden 233'ünde non-kalsifiye nodül ve 27'sinde malignite saptanmış ve bunların 26'sı rezektü edilebilir, 23'ü evre I olarak bulunmuştur. Oysa akciğer grafisi ile 7'si malign olan 68 non-kalsifiye nodül bulunmuştur. Bulunanların da 4'ü evre I idi. ELCAP çalışmasında boyuta göre DDBT ile tümör saptanan olgularda 5 yıl sağkalımın %80 olduğu hesaplanmıştır. Bir çalışmada DDBT ile saptanan kanser olgularının %80'inin evre I olduğu ve ortalama tümör çapının 1.6 cm olduğu bildirilmiştir. DDBT akciğer kanserini saptamada direkt grafiye göre 4 kat daha duyarlıdır. Ancak daha yüksek oranda yanlış pozitif sonuç verir; daha fazla radyasyon maruziyeti demektir ve direkt grafiye göre daha yüksek maliyet getirir. Yüksek orandaki yanlış pozitiflik nedeniyle, daha fazla insan girişimsel tanısal işleme maruz kalır. Asemptomatik kişilerde morbidite ve mortalite oranları bilinmemekle birlikte semptomatik hastalarda cerrahi girişimlerin mortalitesi %1.3-11.6, morbiditesi %8.8-44 arasında bildirilmektedir. Diğer zararlar yanlış pozitifliğe ve işlemlere bağlı anksiyete ve maliyetlerdir (63).

Spiral BT kanserin erken tanıma olasılığı vaadetse de çoğu raporda tanı sırasında ortalama tümör çapı 1.5-1.7 cm.dir. Bu boyuttaki bir tümör 10^9 hücre içerir ve 30 kez katlanma geçirmiştir. Daha önce tanı koyma olasılığı nedir? Halen erken tanıyı amaçlayan çok sayıda araştırma vardır (64). Toplam 245610 olgunun dahil edildiği bir sistematik analizin sonucunda da mevcut kanıtların akciğer grafisi, balgam sitolojisi veya helikal BT ile akciğer

kanseri taramasını desteklemediği bildirilmiştir. Hatta sık çekilen grafilerin zararlı olabileceği düşünülmüştür (65).

2013 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde 8 randomize kontrolü ve 1 kontrollü çalışmada 453695 hasta değerlendirilmiş. Yıllık posteroanterior (PA) akciğer grafisi ve genel izleme hastalar takip edilmiş. Akciğer kanseri mortalitesinde değişiklik olmadığı saptanmış. Farklı sıklıklarda akciğer grafisi çekilmesinin incelendiği 8 çalışmanın meta-analizinde daha sık izlemin akciğer kanseri mortalitesinde akciğer kanseri mortalitesinde %11 artışa yol açtığı gözlenmiş. Yanlızca akciğer grafisi ile akciğer grafisi ve balgam sitolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Kanıtlar akciğer kanserinde akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile tarama yapılmasını desteklememiş (66).

VII.A.b. Laboratuvar testleri

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albümin, AST, ALT, 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 (55).

VII.A.c. Balgam incelemesi

Balgam sitolojisi erken tanıda önemli bir tetkik olarak araştırılmaktadır. Mayo Akciğer Projesinde balgam sitolojisi tek başına, erken tanılarının %20-25'ini sağlamıştır (67).

KOAH'lı sigara bağımlılarında yapılan başka bir tarama çalışmasında, balgam sitolojisi ile olguların %2.5'inde kanser hücreleri veya displazi, %25'inde orta derecede displazi saptanmıştır. Orta derecede atipi olan hastaların %10'unda ve ciddi atipi olanların %40'unda kanser geliştiği belirlenmiştir. Yani "carcinoma in situ"su olan hastaların %40'dan fazlasında invazif kanser gelişmektedir (68). Balgam sitolojisi önemli bir tetkik olmaya devam etmekle birlikte bilgisayarlı imaj analizi, immünohistokimyasal analiz,

DNA metilasyonu ve moleküler teknikler gibi daha yeni teknikler de geliştirilmektedir (69).

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

Akciğer kanseri evrelemesinde pozitron emisyon tomografiden (PET) gittikçe daha çok yararlanılmaktadır. Akciğer kanseri olan bir hastada, özellikle negatif bir PET metastazları dışlamada yararlıdır. Pozitif bir testin ise yanlış pozitif olma olasılığı vardır ve hastaları yanlışlıkla ileri evreye atarak cerrahi şansını engelleyebilir. Halen PET'in akciğer kanserinin erken tanısında birincil rolü çok kısıtlıdır (70).

VII.B. İnvaziv tanı yöntemleri

VII.B.a. Bronkoskopi

Erken akciğer kanseri radyolojik olarak saptanamayan ve bronş kıkırdağını aşmamış kanserlerdir. Bronkoskopi, biyopsi, fırça, yıkama görülebilir akciğer kanseri tanısı için altın standarttır. Ancak bronkoskopi ile, bronkoskopik olarak görülemeyen ve periferik tümörler sıklıkla tanınmaz. Hemoptizi ve lokalize ronküs gibi havayolu bulguları olan ve standart bronkoskopisi normal olan hastalarda, ultra-ince bronkoscoplar ile küçük bronkojenik tümörler radyolojik olarak görülmesi de tanınabilmektedir (70).

VII.B.b. Floresan bronkoskopi

Floresan bronkoskopi önceleri porfirin gibi eksojen floresan maddeler verilerek kullanılmıştır. Ancak otofloresan teorisi artık tekniğe dönüşmüştür. Bunda eksojen madde gereksinimi yoktur. LIFE sistem, Pentax-safe 1000, Storz D-light sistem, EFI-wolf sistem ve SMI sistem hali hazırdaki teknik ve ticari markalardır. LIFE sistemi kullanılan çok merkezli bir çalışmada, balgam sitolojisinde orta derecede displazi olan hastalarda, standart beyaz ışık bronkoskopisine göre 2.7 kat fazla duyarlılık saptanmıştır. LIFE'in standart bronkoskopiye eklenmesi ile preinvazif lezyonların saptanma oranı %71-88'e yükselmektedir (71). Başka bir çalışma, halen veya eski sigara içicilerinde LIFE sistemi değerlendirmiş ancak üstünlük saptanmamıştır. Otofloresan bronkoskopi daha duyarlı, daha kolay uygulanabilir ve daha küçük bronkoscoplar ile uygulanabilir olduğunda daha fazla erken tanıya işe yarayabilir (72).

VII.B.c. Endobronşial ultrason

Endobronşial ultrason (EBUS) sınırlı sayıda merkezde kullanılan havayolu lezyonları ve bunların havayolu dışı ile ilişkisini değerlendirmekte kullanılan bir tekniktir. Mediastinal ve peribronşial lenf nodlarının saptanması ve biyopsisinde yararlı olmakla birlikte erken tanıdaki rolü belli değildir. EBUS tekniği ile bronş duvar tabakaları daha net incelenebilir ve tümörün bronş duvarına ve çevre dokulara invazyonu belirlenebilir. Ancak EBUS başlangıç veya anayöntem olarak kullanılamaz (70).

VII.B.d. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de önemli bir tanı aracıdır. Ancak bu işlemin kanama, pnömotoraks gibi komplikasyonları olduğu unutulmamalıdır (73).

VII.B.e. Mediastinoskopi

Bu cerrahi işlemde genel anestezi altında mediastinoskop ya da video-mediastinoskop adı verilen bir alet yardımıyla, mediastindeki lenf bezleri ve kitlelerden biyopsi alınır. Tanı ve evreleme amaçlı uygulanır (74).

VII.B.f. Torakoskopi

Lokal anestezi altında ve sedoanaljezi ile hastanın toraks kavitesi içine girilerek lezyonlardan biyopsi almak, plevral sıvıyı boşaltmak gibi amaçlar için kullanılan bir cerrahi işlemdir (75, 76).

VII.B.g. Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)

Bu endoskopik cerrahi işlem genel anestezi altında uygulanan hem teşhis hem tedavi amacıyla kullanılabilen günümüzün popüler operasyon şeklidir. Bu teknikle lobektomi, pnömonektomi gibi açık cerrahide yapılan hemen hemen tüm işlemler rahatlıkla uygulanabilmektedir. Hasta konforu, postoperatif ağrı ve kozmetik açıdan mükemmel sonuçları vardır (77).

VII.B.h. Torakotomi

Minimal invazif yöntemler ile tanı konamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanır (78).

VIII. Evreleme

Akciğer kanserinde evreleme, tedavi seçeneklerini belirleme ve beklenen yaşam süresini tahmin etmede olduğu kadar iletişim kolaylığı açısından da gereklidir. Ne yazık ki yapılan evrelemeler, veri toplama ve verilerin değerlendirilmesindeki zorluklar sebebiyle ve yapılan evrelemelerin sadece tümörün anatomik durumuna dayandığı için beklenen yaşam süresi tespitinde önemli yanılgılara yol açmaktadır. Bu da evreleme sistemlerinin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. 1997 yılında yayınlanan evrelemede 1975 ile 1988 yılları arasında Kuzey Amerika'da neredeyse hemen hepsine cerrahi tedavi uygulanmış 5319 hasta esas alınmıştı. Sadece cerrahi tedavi alan hastalardan oluşan selektif bir hasta popülasyonu olduğundan, akciğer kanseri (AC Ca) olan tüm hasta grubunu temsil etmiyordu. Tümörlerin hepsinin klinik ve patolojik sınıflaması vardı; ancak, belirleyicilerin hiçbiri bunu geçerli kılmıyordu. Hastalar sadece bir coğrafik bölgeden olduğundan uluslararası bir özellik içermiyordu.

Bütün bu kısıtlamalar göz önüne alınarak TNM evrelemesinin revizyonunu uluslar arası koordinasyon ile yapabilmek için ilk adım, 1996 yılında Uluslararası AC Kanseri Çalışma Grubunun sponsorluğunda yapılan bir çalıştayda atıldı. Uluslararası AC Kanseri Çalışma Grubu 1998 yılında Uluslararası Evreleme Komitesini oluşturdu. Bu komitenin amacı tüm dünyadaki AC Ca olan hasta verilerini toplayıp analiz etmektir. 1990 ile 2000 yılı arasında AC Ca tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sonunda 20 ülkeden, 45 merkezden toplam 100869 vakanın bilgileri toplandı. Uygun olmayan vakaların çıkarılması ile 81015 vaka değerlendirmeye alındı. Vakaların %16'sı küçük hücreli AC Ca (KHAK), %84'ü küçük hücreli dışı AC Ca (KHDAK) idi. Bu çalışmada T, N, M belirleyicileri ve grupların belirlenmesinde sadece KHDAK olan hastalar değerlendirilmiştir. KHDAK olgularının %58'i Avrupa, %21'i Kuzey Amerika, %4'ü Asya, %7'si Avustralya kaynaklı idi. Olguların %40'ı serilerden, %30'u hastane arşivinden, %30'u klinik deneyimlerden alınmış idi. Serinin %41'i sadece cerrahi, %11'i sadece radyoterapi (RT), %23'ü sadece kemoterapi (KT), geri kalanı ise kombine

tedavi alan hastalardı. KHDAK evrelemesi, birçok kanserde olduğu gibi TNM sistemine göre yapılmaktadır. T belirleyicisi primer tümörün boyutunu, N belirleyicisi bölgesel lenf nodu (LN) tutulumunu, M belirleyicisi ise uzak organ yayılımını gösterir. Evreleme sistemi, hastalığın sadece anatomik yayılımı üzerine kurulmuştur. Klinik semptomlar veya tümörün moleküler biyolojik özellikleri gibi faktörler dâhil edilmemiştir. T değerinin artması tümörün daha büyük olduğunu veya periferal (visseral plevra, göğüs duvarı) veya santral yapılara (lob, ana bronş veya mediasten) daha invaze olduğunu gösterir. AC kanserinde LN evrelemesi, tutulum olan LN lokalizasyonuna bağlıdır. M belirleyicisi ise uzak metastazlı hastalık olup olmadığını tanımlar (79,80).

T Belirteci: Öncesinde indüksiyon tedavisi almayan ve cerrahi rezeksiyon uygulanan 7335 hastada [(p) T1 ve T2 N0 M0 ve R0] tümör boyutu esas alınarak sağkalım analizi yapıldı. Bu değerlendirme sonunda 2-3-5 ve 7 cm lezyon boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı olduğu tespit edildi: 5 yıllık yaşam oranları; pT1 ≤ 2 cm %77, pT1 > 2 cm fakat ≤ 3 cm %71, pT2 > 3 cm fakat ≤ 5 cm %58, pT2 > 5 cm fakat ≤ 7 cm, pT2 > 7 cm %35 olarak bulundu. Herhangi bir nodal tutulum tipinde veya komplet veya inkomplet rezeksiyon yapılan hastalar incelendiğinde yukarıdaki oranlar arasındaki farkın aynı olduğu görülmüştür. Klinik T1 ve T2 N0 vakalarda aynı analiz yapıldığında da aynı farklar tespit edilmiş . Ancak cT1 ≤ 2 cm ve cT1 > 2 cm fakat ≤ 3 cm olan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi fakat 5 yıllık sağkalım cT1 ≤ 2 cm olan grupta % 53 iken, diğerinde % 47 idi. 7 cm'den büyük olan en büyük T2 tümörler T3 ile karşılaştırıldılar. Tüm patolojik ve klinik populasyon çalışmalarında 5 yıllık sağkalım benzerdi. Ancak pT3 ve pN0 komplet rezeksiyon yapılanlarda 5 yıllık sağkalım, pT2 >7 cm olanlardan daha iyiydi (%41'e %35). Tümörler arasındaki 5 yıllık sağkalım oranları ise; pT3 (1224 hasta): %31, pT4 primer tümör ile aynı lobta ek nodüller olan (363 hasta): %28, pT4 diğer faktörler (340 hasta): %22, pM1 aynı tarafta farklı lobta ek nodüller olan (180 hasta): %22, pT4 plevral yayılım (245 hasta): %11.

İstatistiksel çalışmalar göstermiştir ki pT3 ile pT4 (primer tümör ile aynı lobta ek nodüller) ve diğer faktörler nedeniyle pT4 olan ile pM1 (aynı

tarafında farklı lobta ek nodüller) aynı sağkalım oranlarına sahipken, pT4 plevral yayılım en kötü sağkalıma sahiptir. Bu 5 yıllık sağkalım, cT4 plevral yayılım ve diğer nedenlerle cT4 olan grupla karşılaştırıldığında daha belirgin olarak görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (%2 - %14). Ek tümör nodüllerinin prognostik değeri ayrıca değerlendirildi. Nodüller sadece farklı histolojik tip olduğunda veya bilgilerin alındığı kaynak tarafından senkron tümör olarak verilmiş ise senkron tümör olarak değerlendirildi. Primer tümörle aynı lobta satellit nodüllerde T3 hastaların sağkalımına benzer sonuçlar elde edildiği için, önceden T4 iken yeni sınıflamada T3'e alınmıştır. Bu hastaların sağkalımı (T3 satellit), major mediastinal yapıların invazyonu nedeniyle, T4inv olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyidir. Ancak T4inv ile aynı taraf farklı lobta nodül nedeniyle T4ips nod olan hastaların prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle daha önce M1 olarak sınıflanan aynı taraf farklı lobta nodul varlığı yeni sınıflamada T4'e alınmıştır. Buna karşın plevral yayılım olan hastaların klinik evrelemede T4inv veya T4ips nod ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak prognozu açık olarak kötüdür. Bu nedenle plevral yayılım olan hastalar yeni evrelemede M1a olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca aynı taraf farklı lobta nodulu olup rezeksiyon uygulanan hastaların (T4ips nod) 5 yıllık sağkalımı pT4ips nod N0 M0 R0 için % 48 iken, pT4ips nod N0 M0 herhangi bir R için ise %42'dir. Mediastinal yapıların invazyonu nedeniyle T4 olan hastalarda rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım pT4inv N0 M0 R0 için %35 iken, pT4inv N0 M0 herhangi bir R için ise %30'dur. Rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım, pT4ips nod grubunda T4inv grubuna göre daha yüksektir. Ayrıca rezeksiyon uygulanıp plevral yayılım tespit edilen hastaların sağkalımı, T4inv veya T4ips nod olan hastalardan istatistiksel olarak farklı değildir ve oldukça iyi 5 yıllık yaşam oranları bulunmuştur: pTany N0 M1a pl yayılım, R0 için %31; pTany N0 M1apl yayılım Rany için ise %24 (Tany: herhangiT ve Rany: herhangiR)

Yukarıdaki istatistiksel bilgilerin ışığında;

- T1 ve T2'nin tümör boyutuna göre a ve b alt gruplarına ayrılması,
- 7 cm den büyük T2 tümörlerin T3 sınıfına yükseltilmesi,

-Primer tümör ile aynı lobta ek nodüllerin T4 den T3 sınıfına indirilmesi,

-Aynı tarafta farklı lobta ek nodüllerin M1 den T4 sınıfına indirilmesi,

-Malign plevral eff üzyonun T4 den M1a sınıfına yükseltilmesi kararlaştırılmıştır (79,80).

N Belirleyicisi: KHDAK tanısı olan 68463 hastanın 38265'inin LN'larının klinik evrelemesi, cerrahi tedavi uygulanan 28371 hastanın LN'larının patolojik evrelemesi hakkında bilgilere ulaşılabildiği. cN durumu bilinen popülasyonda 5 yıllık sağkalım şöyledir; cN0 %42, cN1 %29, cN2 %18, cN3 %7.

Aynı azalma, cerrahi tedavi uygulanan ve hem klinik cN hem de patolojik pN durumu bilinen hastalarda da görüldü: cN0 %50, pN0 %56, cN1 %39, pN1 %38, cN2 %31, pN2 %22, cN3 %21, pN3 %6.

Bütün farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi. 2876 hastanın, pN1 ve pN2 tutulumu hakkında detaylı bilgi vardı ve bu bilgiler LN istasyonlarının birbirinden ayrı olarak prognoz üzerine etkilerini karşılaştırmak üzere değerlendirildi. Asya ve diğer ülkelerin LN haritalarında farklılık olduğundan optimal değerlendirme için yeni LN zonları ortaya konuldu. Tek bir N1 veya N2, LN diğer istasyonlar ile karşılaştırıldığında prognoz üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi tespit edilmedi. LN zonları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktu; ancak sadece periferik zon tutulumu, periferik ve hiler zon tutulumu (tutulan LN istasyonu sayısına göre 28-48 ay arası) ile karşılaştırıldığında, 51 ay ile en uzun ortalama sağkalıma sahipti. Farklı N2 zonları arasında, ortalama sağkalım açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Skip metastazlar (N1 LN tutulumu olmadan N2 tutulumu olması) da değerlendirildi. N1 tutulumu olsun veya olmasın pN2 tutulumu olan sağ üst lob tümörleri arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Özellikle sadece 5 ve 6 numaralı LN tutulumu olan sol üst lob tümörleri ile, herhangi bir farklı lob ve farklı tek N2 tutulumu olan hastalar arasında sağkalım açısından bir fark tespit edilmedi. Tutulan LN zon sayısının prognostik etkisi var gibi görülmektedir. Sadece bir N1 zon tutulumu olan hastaların, 5 yıllık sağkalımı %48 iken, multi zon N1 tutulumunda sağkalım

%35 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde sadece bir N2 zon tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalımı %34 iken, multi zon N2 tutulumunda sağkalım %20 olarak tespit edilmiştir. Tutulan LN zon sayısına göre 5 yıllık sağkalım değerlendirmesi yapıldığında 3 farklı prognostik grup saptandı; tek N1 zon: %48, multipl N1 veya tek N2 zon: %35 ve %34, multipl N2: %20. Bu üç grup arasındaki sağkalım, istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak N belirleyicisi ile ilgili bilgiler sadece Asya'dan geldiğinden ve tutulan LN zon sayısı alt gruplardaki hasta sayısı az olduğundan T belirleyicisi ile doğrulanamadı ve bu nedenle N evrelemesinde bir değişiklik yapılmadı (79,80).

M Belirteci: M belirleyicisinin değerlendirilmesinde toplam 6596 hasta analiz edildi:

Tümörle aynı tarafta farklı lobta nodülleri olan 1106 hasta: 5 yıllık sağkalım %16.

Plevral yayılım olan 771 hasta: 5 yıllık sağkalım %6.

Karşı AC de nodülleri olan 369 hasta: 5 yıllık sağkalım %3.

Uzak metastaz olan 4350 hasta: 5 yıllık sağkalım % 1.

İstatistiksel analiz göstermiştir ki; tümörle aynı tarafta ama farklı lobta nodülleri olan hastalar bu grupta en iyi sağkalıma sahipken, plevral yayılım olan veya karşı AC de nodülleri olan hastalar benzer sağkalım oranına sahiptir. Ayrıca uzak metastazı olan hastalar ise, plevral yayılım olan veya karşı AC de nodülleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir. Sağkalım oranlarındaki bu anlamlı farklılıklar göz önüne alınarak metastatik yayılım; intratorasik ve uzak metastaz olarak alt gruplara ayrılması önerilmiştir:

M1a: Plevral yayılım veya karşı AC de nodülleri olan

M1b: Uzak metastaz

Karşı AC de bir veya birden fazla nodül olmasının prognoza etkisi değerlendirilemedi.

Multipl veya tek uzak organ metastazı olan hastalar incelendiğinde ortalama yaşam süresi 5-6 ay ve 1 yıllık sağkalım, sırasıyla %20 ve %23 olarak tespit edildi. M1b alt grup sınıflaması yapılmadı (79,80).

Yeni patolojik evrelemeye göre 5 yıllık yaşam oranları;

Evre IA: %73

Evre IB: %58

Evre IIA: %46

Evre IIB: %36

Evre IIIA: %24

Evre IIIB: %9

Evre IV: %13

Akciğer kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması (81)

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: En geniş çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen veya ana bronştan köken alan, bronş mukozası ile sınırlı bulunan herhangi bir boyuttaki yüzeysel tümörler, karinaya 2 cm'den daha yakın yerleşim gösterebilirler dahi T1 kabul edilirler.

T1a: Tümör \leq 2 cm

T1b: 2 cm < tümör \leq 3 cm

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:

-En geniş çapının 3 cm'den büyük olması

-Ana bronşa invaze olması, ancak ana karinaya uzaklığının 2 cm veya daha fazla olması

-Visseral plevra invazyonu bulunmuş olması

-Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni olması

T2a: 3 cm < tümör \leq 5 cm

T2b: 5 cm < tümör \leq 7 cm

T3: Tümör > 7 cm

Aynı lobta tümör nodülleri varlığı tümörüneşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:

-Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard, frenik sinir gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi;

-Karinaya 2 cm'den yakın ancak karinayı invaze etmeyen ana bronştaki tümör;

-Bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4: Aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri varlığı

Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması:

-Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, rekürren larengeal sinir, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi.

Bölgesel lenf nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

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

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

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1a: Karşı AC de tümör nodülleri varlığı plevral yayılım (plevral nodül veya malign plevral veya perikardiyal effüzyon).

M1b: uzak metastaz varlığı

TNM sistemine göre evrelendirme

Okült karsinom:	TxN0M0
Evre 0 (Karsinoma in situ) TisN0M0	
Evre IA	T1N0M0 T1a,b N0 M0
Evre IB	T2N0M0 T2a N0 M0
Evre IIA	T1N1M0 T1a,b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Evre IIB	T2N1M0, T3N0M0 T2b N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T3N1M0, T1-2-3N2M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0
Evre IIIB	T4N0-1-2-3M0, T1-2-3N3M0 T4 N2 M0 T1-4 N3 M0
Evre IV	Herhangi T, Herhangi N, M Herhangi T, Herhangi N, M1a, b

IX. Tedavi

IX.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserine Tedavi

Rezektabl akciğer kanserlerinin primer tedavisinin cerrahi olduğu yıllardır kabul edilmektedir. Rezektabl olmasına rağmen cerrahi şansı olmayanlarda, primer tümör ve bölgesel lenf bezlerinin bölgesel kontrolü için

genellikle, radyoterapi kullanılmakta ve kemoterapinin yeri sınırlı tutulmaktaydı. Sonraki gelişmelerde, kemoterapi ile, hem metastatik hem de lokal ileri akciğer kanserlerinde başarılı sonuçlar, hatta tam yanıtlar alındığı ortaya konmuştur. Böylece kombine tedavi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olup, sağkalımı uzatmaya yönelik yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Senkron tümörler, farklı organlar üzerinde farklı tipte tümörleri olduğu kadar, aynı organ üzerinde farklı tipte tümörler olarak tanımlanmaktadır. Senkron akciğer tümörleri de, olguda akciğer kanseri tanımlandığı anda farklı ikinci bir akciğer kanserinin bulunmasıdır. İlk kez 1924 yılında Beyreuther tarafından tanımlanmıştır (82). 1932 yılında Waren ve arkadaşları ilk tanı kriterlerini yayınlamıştır (83). En önemli tanı kriteri ise 1975'te Martini ve Melamed tarafından bildirilmiştir (84). Bu kriterler günümüzde, 38 yıl sonra halen geçerliliğini korumaktadır. Son zamanlardaki gelişmeler, bu konuya da yansımış ve 1991 yılında akım sitometresi "flow sitometri" kullanımı Ichinose tarafından gündeme getirilmiştir. Böylece metastaz veya senkron tümör arasında ayırım rasyonelleştirilmiştir (85).

Yeni tanı yöntemleriyle birlikte tüm malignite insidansında artış olduğu gibi, senkron tümörler de toplumda daha sık görülmeye başlanmıştır. Prevelansı %1 ila %10 arasında değişkenlik göstermektedir. Senkron tümörlerin yaklaşık üçte biri operasyon sırasında insidental olarak saptanır. Bu tümörlerin tanımlanması konusunda önceden de bahsedildiği gibi en geçerli kriterler, Martini ve Melamed'in yayınlamış olduğu kriterlerdir. Buna göre; tümörlerin farklı anatomik yerleşimde olmaları ya da farklı histolojik tipteki tümörler olması gerekmektedir. Ayrıca aynı segmentte yer alıp aynı histolojik tipte olmalarına rağmen; her iki tümörün ayrı ayrı karsinoma insidandan orijin almaları, ortak lenfatik drenaj yollarında karsinom olmaması ve tümörlerin saptandığı anda ekstrapulmoner metastazı olmaması durumunda da senkron tümörden bahsedilebilir (84).

Günümüzde ayrıca aynı histolojik tiplerdeki tümörlerde senkron – metastatik tümör ayırımında moleküler genetik yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde p53 mutasyonu, PCR ile heterozigosite kaybı,

mikrodiseksiyon ile DNA ekstraksiyonu ve "flow sitometri" ile DNA yapısının ortaya konması sayılabilir. Akciğer kanseri ile birlikte ek nodül tanımlandığı anda bu yöntemlerle ayırım yapılmış ve olguların %15'inde bu nodüllerin metastatik olduğu, senkron tümörlü olgularda sağkalımın metastatik tümörden daha fazla olduğu gösterilmiştir (86).

Detterback ve arkadaşları 2003 yılında moleküler genetik yöntemlerinin pratikte uygulanmasının zor olduğunu, bu nedenle uzak metastaz ve mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa ikinci lezyonun senkron tümör lehine değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Ancak aynı makalede bronkoalveoler karsinomun çok odaklı olmasından dolayı bu tümörlerin ayrı bir değerlendirme ile incelenmesi gerektiğinden bahsetmişlerdir (87).

Keogan, Tung ve Kaplan 1993 yılında Evre I ila IIIA arasındaki küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda ek nodül saptanma sıklığını %16 olarak göstermişlerdir. Aynı çalışmada bu nodüllerin %86'sının benign olduğu görülmüştür (88).

Senkron tümörlerin tedavisi tüm operabl bronş karsinomlarında olduğu gibi komplet rezeksiyondur. Kontralateral senkron tümörlerde önerilen 4 – 6 hafta arayla yapılan ardışık torakotomidir. Bu 4 – 6 haftalık süreç sonunda ikinci operasyon öncesi yeni toraks BT ile diğer tümörün son durumu değerlendirilmelidir (89).

Ardışık torakotomide akla ilk gelen soru, önce hangi taraftan başlanması gerektiğidir. Bu konuda Rens ve arkadaşları ileri evreli ya da büyük kitleli tarafın öncelikli olduğunu belirtirken, Aziz ve arkadaşları, başka bir bakış açısıyla önceliğin tanı almamış tarafta olduğundan bahsetmiştir (86,90). Ancak ileri evreli tümörde pnömonektomi öngörülüyorsa, karşı akciğerin operasyonunun zorlaşabileceği de unutulmamalıdır. Kontralateral tümörlere cerrahi yaklaşımda diğer bir öneri olan median sternotomi, küçük periferik üst lob tümörlerinde uygun iken, alt lob tümörlerinde özellikle sol alt lob tümörlerinde önerilmez . Senkron akciğer tümörleri cerrahisinde diğer bir sorun da solunum rezervi kısıtlı olan hastalardır. Olguların %40'ında biyopsi dışında cerrahi yaklaşım uygun değildir. Hastalar akciğer kanserlerinde

preoperatif değerlendirmede değerlendirildiği gibi değerlendirilmeli ve sonucunda gerekirse sınırlı rezeksiyonlar ile lezyonlar komplet olarak eksize edilmelidir. Anatomik rezeksiyonlar için solunum rezervleri yetersiz olan olgulara wedge rezeksiyon, kitlenin yeri wedge rezeksiyon için uygun olmayan durumlarda koter eksizeyasyon yapılabilir. Senkron tümörlerde cerrahi sonrası bildirilen beş yıllık sağkalım %20 civarındadır (91). Ancak sonuçlar yayınlandığı merkeze göre çok değişkenlik göstermektedir. Okada ve arkadaşları bu oranı %70 olarak belirtirken Mathisen ve ark. serisinde beş yıllık sağkalım sıfırdır (89,92). Rens ve ark. yaptığı çalışmada, senkron tümörlerde yaş ve cinsiyetin sağkalıma etkisiz olduğunun gösterilmesi ilginçtir (93). Ayrıca Martini ve Melamed senkron tümörlerde farklı hücre tiplerinin mevcudiyetinin iyi prognozu işaret ettiğini göstermişlerdir (84).

Sonuç olarak senkron akciğer tümörlerinde de primer akciğer tümörlerinde olduğu gibi en iyi seçenek cerrahidir. Akciğerde saptanan ikinci lezyonun aksi ispatlanmadıkça metastatik değil senkron tümör olarak ele alınması gereklidir. Her ne kadar sağkalım oranı metastatik tümöre göre yüksek olsa da, senkron tümörlerde cerrahi tedaviye rağmen sağkalım oranları düşüktür. Bunun en önemli nedeni geniş rezeksiyon endikasyonu olmasına rağmen zorunlu sınırlı rezeksiyonun fazla sayıda yapılmasıdır.

IX.B. Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Akciğer kanseri dünyanın birçok endüstrileşmiş ülkesinde hem kadınlarda, hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm sebeplerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Benzer durum Türkiye için de geçerlidir. 2008 Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi verilerine göre akciğer kanserleri erkeklerdeki tüm kanserlerin %69.8'inden kadınlarda ise %8.4'ünden sorumludur.

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (Evre IA-IIIB) primer tedavisi cerrahidir. Bu hasta grubu, tüm hastaların ancak %20-25 kadarını oluşturmaktadır. Çeşitli sorunlar nedeniyle medikal yönden cerrahiye uygun olmayan hastalarda ise cerrahi yerine radyoterapi ile tedavi uygulanmaktadır. Özellikle küçük lezyonlarda stereotaktik radyoterapi uygun bir seçenek olarak sunulmaktadır. Ancak, yalnız lokal tedavi uygulanan hastaların ne yazık ki

yarısından fazlasında ilk 2 yıl içinde lokal yinleme veya sistemik metastaz ortaya çıkmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları evre I, evre II ve evre IIIA hastalık için sırasıyla %60-70, %40-50 ve %15-30'dur. Yani, evre I hastaların bile üçte biri sistemik hastalıkla kaybedilmektedir. Klinik olarak nüks hastalığın tedavisi ise genellikle başarısız olmakta ve tedaviler yeterli küratif sonuca ulaşmamaktadır. Bu nedenle, hastalığın nüks etmesini engellemek veya geciktirmek için adjuvan tedavi önerilmekte, kalıntı canlı hücrelerin yok edilmesine çalışılmaktadır (94).

2003 yılından önce, küratif cerrahi yapılan hastalarda, rutin olarak adjuvan kemoterapi yapılmasını destekleyen pek az veri varken, daha sonra yayınlanan randomize çalışmalarla, adjuvan tedavi taraftarları artmıştır. Evre IA tümörlerde (T1a,bN0) eğer cerrahi sınırlar negatif ise gözlem yeterli yaklaşımdır; eğer cerrahi sınırlar pozitif ise rezeksiyon veya radyoterapi gündeme gelir. T2ab tümörlerde risk faktörleri varsa kemoterapi önerilmektedir. Bu risk faktörleri arasında kötü diferansiye tümörler, vasküler invazyon, "wedge" rezeksiyon ve 4 cm'den büyük tümörler, viseral plevra tutulumu ve yetersiz lenf bezi örnekleme gösterilmektedir. Eğer bu tümörlerde cerrahi sınır pozitifliği varsa, tekrar cerrahi ve kemoterapi veya radyokemoterapi uygulamaları önerilmektedir Evre II hastalarda cerrahi sınır negatif ise adjuvan tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda tekrar cerrahi sonrası kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir. Eğer postoperatif patolojide, N2 pozitif ise kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanması da değerlendirilmelidir. Evre III hastalıkta da, evre IB ve II'de olduğu gibi platin dubletleri adjuvan tedavi olarak rezeke edilmiş hastalarda önerilmektedir (95).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin adjuvan kemoterapisi ile ilgili olarak ilk meta-analiz 1995 yılında yayınlanmış ve 52 randomize klinik çalışmanın verileri irdelenmiştir. 9387 hasta içeren bu meta-analiz sonuçlarına göre, adjuvan olarak sisplatin içeren kombine kemoterapi uygulanmış olan, 8 çalışma değerlendirmeye alınmış ve 1394 hastada, 5 yıllık sağ kalımda %5'lik bir üstünlük görülmüş, ölüm oranında %13 azalma sağlanmış, ancak sonuç istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.08).

Ayrıca postoperatif platin içeren kemoterapi uygulananlarla, postoperatif yalnız radyoterapi yapılan hastalar kıyaslandığında da, ölüm riskinde %6 azalma olmuştur. (p= 0.46). Alkilleyici ilaçlarla tedavi edilenlerde herhangi bir yarar gösterilememiştir. Aradaki üstünlüğün istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen bazı araştırmacılar adjuvan tedavinin yararı konusunda farklı yorumlar getirmektedir; bu çalışmalarda, eski ilaçlar ile tedavi verilmiş ve küçük hasta grupları değerlendirilmiştir. Ayrıca evre I-IIIa total rezeke edilen tüm hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Evreleme hataları ve cerrahi teknikte farklılıkların da sonuçları olumsuz etkilediği yorumları yapılmıştır (96).

Adjuvan kemoterapinin gerekli olduğunu belirleyecek özellikler üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmışsa da, yol gösterici bir belirteç saptanamamıştır. K-RAS, P53, P27 mutasyonlarını sorgulayan çalışmalardan bir sonuç elde edilememiştir. Bir DNA tamir geni olan ERCC1 (excision repair cross complementation group 1) ekspresyonuna bakılarak, sisplatin kullanımı için bir karar verilmesine çalışılmıştır. Bu amaçla IALT (The International Adjuvant Lung Cancer Trial) çalışmasında, sisplatin etkinliği hakkında değerlendirme yapıldığında, ERCC1 ekspresyonu yüksek olanlarda sağkalımın daha kötü olduğu, buna karşılık ERCC1 ekspresyonu göstermeyen hastalar arasında, sisplatin ile tedavi görenlerin belirgin şekilde daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir (97).

ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) çalışmasında 367 hastaya, postoperatif sisplatin ve vinorelbin ile adjuvan kemoterapi uygulanmış, 431 hasta ise kontrol grubuna alınarak, tedavisiz izlenmiştir. Bu hastaların %26'sı IB, %24'ü II ve %39'u da IIIa evresindedir. Hastaların %92'sinde nötropeni, %9'unda da febril nötropeni ortaya çıkmıştır; tedaviye bağlı %2 toksik ölüm bildirilmiştir. 76 aylık medyan takip sonunda sağkalım kemoterapi alanlarda 65.7 ay, takip kolunda ise 43.7 ay bulunmuştur. Kemoterapi uygulanan hastalarda ölüm riskinde belirgin azalma olmuş (HR: 0.80), 5 yıllık yaşam süresinde ise %8.6 artış sağlanmıştır (98).

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 9633 çalışmasında, 344 olgu randomize edilmiştir. Hastalara ya paklitaksel ve karboplatin ile 4 siklus

kemoterapi uygulanmış ya da takip koluna ayrılmışlardır. Medyan 74 aylık takip sonuçlarına göre, ilk genel analizde gruplar arasında sağkalım farkı gösterilememiştir. Ancak, alt grup analizleri yapıldığında, tümör çapı 4 cm ve üzerinde olanlarda, adjuvan tedavinin istatistiksel olarak yararlı olduğu ortaya konmuştur (p=0.043). Buna göre evre IA hastalıkta adjuvant tedavinin yeri yoktur. Evre IB hastalıkta etkisi ise tartışmalıdır; ne LACE meta-analizi ve ne de diğer çalışmaların çoğu IB için kemoterapi önermemektedir (99). Ancak, yeni evreleme sistemine göre, 4 cm üzerinde denilen tümörlerin çoğu (5 cm üzeri), artık evre IIB olarak yorumlanmaktadır ve bu grup da kemoterapiden yarar sağlanmaktadır (100).

Total olarak rezeke edilmiş evre II ve III hastalıkta ise postoperative adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalara sisplatin içeren kemoterapinin yararlı olduğu, ANITA, IALT ve NCIC-CTC JBR 10 çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi ile sağkalım üstünlüğü vardır (HR 0.89) ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p.005)(98, 101, 102).

Bu randomize çalışmalara bakıldığında bazı hastaların tedaviden yarar gördüğü, ama bazı hastalarda yalnız cerrahinin şifa sağlamak için yeterli olabileceği anlaşılmaktadır. Kemoterapiden yarar görecektir alt grubun belirlenmesi ve böylece toksisiteden korunabilmek için, ERCC1 ile sisplatinden yarar görmeyecek grup belirlenmesine çalışılmışsa da, daha ileri gidilememiştir (102). ANITA ve JBR.10 çalışmalarında adjuvan kemoterapide platinin yanına vinorelbin, CALGB 9633 çalışmasında paklitaksel, IALT çalışmasında vinorelbin, vinblastin, vindesin veya etoposid gibi anti-tubulin ajanlar eklenmiş ve 5 yıllık genel sağkalımda %5'lik bir artış sağlanmıştır (98,100-102). Anti-tubulin ilaçlardan fayda görecektir alt grubu belirlemek için yapılan çalışmalarda, özellikle akciğer kanserinde aşırı ekspresyon olan klas III beta tubulin (TUBB3) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bazı araştırmalar, TUBB3 aşırı ekspresyonunun taksan ve vinorelbin direncine yol açtığı ve kötü prognoz işareti olduğu, bu kişilerde sağkalımın daha kısa olduğu yönünde sonuçlanmıştır (104).

LACEBio Grup araştırcıları, ANITA, CALGB 9633, IALT ve JBR-10 çalışmalarına katılan 1149 hastaya ait materyelde, immunhistokimya yöntemi ile boyanma derecesine bakarak TUBB3 skorlaması yapmışlardır. Tümörler düşük veya yüksek TUBB3 olarak ikiye ayrılmışlar ve TUBB3’n hastalıksız ve genel sağkalım üzerindeki prediktif ve prognostik değerlerine bakılmıştır. Sonuçta, TUBB3’n prognostik değeri bulunduğu, ancak, tedavi seçimi konusunda prediktif değerinin gösterilemediği açıklanmıştır. Yani TUBB3 fazla ekspresyonu, genel sağkalımı etkilemez ama, paklitaksel ya da vinorelbin kullanımı açısından yol gösterici olmayan bir biyomarkerdir (105).

Tablo-7: Akciğer kanseri için adjuvant kemoterapi çalışmaları (106)

Çalışma İsmi	Hasta sayısı (n)	Sağkalım stnlğ (HR) (95% CI)
BMJ meta (4)	1394	0.70 (0.52-0.92)
IALT (11)	1867	0.62 (0.41-0.95)
ALPI (16)	1209	0.80 (0.60-1.07)
E3590 (17, 18)	488	0.79 (0.66-0.95)
NCIC JBR.108 (12)	482	0.74 (0.61-0.88)
CALGB 9633 (8)	330	0.62 (0.41-0.95) 0.80 (0.60-1.07)
ANITA (7)	1840	0.79 (0.66-0.95)
UFT meta (19)	2003	0.74 (0.61-0.88)

Adjuvan sisplatin çalışmalarının yanı sıra, Japonya’da UFT tablet (Tegafur/Urasil) ile yapılan 6 adjuvant kemoterapi çalışmasının sonuçları da metaanaliz olarak yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda bir ya da 2 yıl süreyle, oral olarak 400-600 mg/gün UFT verilmiş ve tek başına cerrahiye göre UFT alanlarda sağkalım üstünlüğü olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda, 2000 üstünde hasta randomize edilmiş ve UFT ile HR= 0.74 bulunmuştur (p=0.001). Ancak, adjuvan olarak uzun süreli oral fluoropirimidinler, Avrupa ve Amerika’da konfirme edici çalışmalara gerek bulunduğu ifade edilerek kullanılmamaktadır (106).

Tablo-7’de adjuvan çalışma sonuçları özetlenmiştir. Son yıllarda özellikle hangi hastaların tedaviden fayda göreceğine yönelik yapılan genetik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Evre I-III KHDAK 442 hasta üzerinde, 12 genlik set ile yapılan çalışmanın verileri ilgi çekicidir. Tang ve arkadaşları tarafından, adjuvan tedaviden yararlanacak hasta grubunu belirlemek üzere, rezeke edilmiş akciğer adenokanserli hastalarda prospektif olarak bir çalışma düzenlenmiştir. Bu çalışmada, JBR.10 klinik çalışma verilerine göre, 12 gen prediktif setle, faydalı olacağı anlaşılan hasta grubunda adjuvan KT uygulanmış ve sağkalım artışı olmuştur ($p= 0.017$); oysa gen testiyle yararsız olduğu düşünülen hastalarda ise kemoterapinin sağkalım katkısı bulunamamıştır ($p=0.70$). Ölüm riski oranı da (HR) sırasıyla 0.36 ve 0.80 bulunmuştur (107).

Rezeke edilmiş ve EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutasyonu bulunan evre IB-IIIa akciğer kanseri hastalarında, tirozinkinaz reseptör inhibitörleri (TKI) 0 olan gefitinib ve erlotinib ile adjuvan tedavi çalışmaları yapılmıştır. İleri evre hastalığı olumlu sonuçlar, ne yazık ki, erken evre hastalığın adjuvan tedavisinde elde edilememiştir (108).

BR.19 çalışmasında, erken evre KHDAK hastalarında, adjuvan olarak 2 yıl boyunca gefitinib tablet 250 mg ile plasebo kıyaslanmıştır. Bu çalışmada, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım, plasebo kolu daha iyi bulunmuştur (109).

Çok merkezli faz II bir çalışma olan SELECT çalışmasında ise, EGFR mutasyonu saptanan opere erken evre akciğer kanserinde, standart adjuvan tedavisini (kemoterapi ve/veya radyoterapi) tamamlamış hastalara, 2 yıl süreyle erlotinib tablet 150 mg ile adjuvan tedavi verildi. Eski çalışmalarda bulunan %70’lik sağkalım yerine, hastalısız sağkalım %94 olarak bulundu. Ancak tedavi kesildikten sonra, erken nükslerin görülmesi, ilacın sitostatik etkili olduğunu düşündürdü. Bu sonuçlara göre, erken evre opere akciğer kanserinin adjuvan tedavisinde EGFR TKI kullanılmasının uygun olmadığı düşünüldü 0.93 (0.74-1.18)(110).

IX.C.a.1. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi Genel Prensipler

Evre 3 KHDAK, tüm yeni tanı KHDAK'ların yaklaşık 1/3' ünü oluşturur. Bu sıklığa rağmen, evre III KHDAK tedavisi klinikte standartları tam tanımlamada zorluklar yaşadığımız bir durumdur. Bunun çeşitli sebepleri vardır. İlk, evre III hastalık oldukça heterojen alt gruplar içerir. Bu heterojenlik, kendini çok sayıda ve "bulky" lenf nodları varlığından, tesadüfen fark edilen tek ve mikroskopik bir lenf nodu tutulumuna kadar geniş bir yelpazede gösterir. İkinci olarak, evre III hastalıkta, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahinin hemen hemen her kombinasyonunun etkin olduğu gösterilmiştir (111). Randomize klinik çalışmalarda standart kol oldukça değişkenlik göstermekte, bu da tedavi etkinliklerinin birbiri ile göreceli bir şekilde etkinlik sıralamasının yapılmasını güçleştirmektedir. Üçüncü olarak, özellikle kemoterapi ve radyoterapi için gelişen tedavi yöntemleri ve yeni ajanlar konusunda da bilgi birikimi için henüz zamana ihtiyaç olduğu öne sürülebilir. Son olarak, bu alanda önemli sorulara cevap veren klinik çalışmalar genel olarak ufak ölçekli olup, sonuçları da oldukça heterojendir; bunlardan türeyen metaanalizler dahi bu sorunu tam çözememiştir (112). Bu sebeplerle, bu derlemede altgruplara göre ve kanıta dayalı bir yaklaşım içinde kalınması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, evre III, 6 alt grupta tanımlanabilir (113):

Evre IIIA-0: N2 tutulumu yok (T3N1 veya T4N0-1)

Evre IIIA-1: Ameliyat patoloji örneğinde tesadüfi N2 tutulumu

Evre IIIA-2: Operasyon sırasında saptanan tek N2 tutulumu

Evre IIIA-3: Preoperatif saptanan tek veya çoklu N2 tutulumu (PET/BT, mediastinoskopi, diğer nodal biopsi yöntemleri)

Evre IIIA-4: Büyük (bulky) ve çoklu N2 tutulumu

Evre IIIB: N3 tutulumu

Bu alt gruplara göre genel olarak kabul gören ve kanıtlarla desteklenen esas tedavi seçenekleri şöyle özetlenebilir (113):

Altgrup 1-3: Cerrahi + adjuvan kemoterapi +/- adjuvan radyoterapi

Altgrup 4: Neoadjuvan kemoterapi + cerrahi +/- adjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoradyoterapi + cerrahi

Altgrup 5-6: Kemoradyoterapi

Adjuvan kemoterapinin faydası genel olarak tüm rezeke IIIA'lara genelleştirilebilir. Original çalışmalarda IIIA altgrupları genel olarak tanımlanmamış ya da tabakalandırılmamışlardır (stratifiye edilmemişlerdir). Benzer şekilde neoadjuvan kemoterapinin etkisi için de bir genelleme yapılabilir. İndirekt analizler hangi IIIA alt grubunun neoadjuvan kemoterapiden daha fazla yarar gördüğünü söyletmemektedir (114). Kemoradyoterapinin ise, özellikle kemoterapi radyoterapi ile eş zamanlı kullanıldığında ve sistemik dozlara çıkıldığında daha etkin olduğunu bilmekteyiz. Bu sorulara metaanalizlerle yeterli düzeyde cevap verebilmekteyiz. Ardışık kemoradyoterapi ise, eşzamanlı kemoradyoterapiyi tolere edemeyecek hastalarda halen tek radyoterapiye daha etkin bir seçenek olarak karşımıza çıkmakta ve kullanılmaktadır (115).

IX.C.a.2. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi

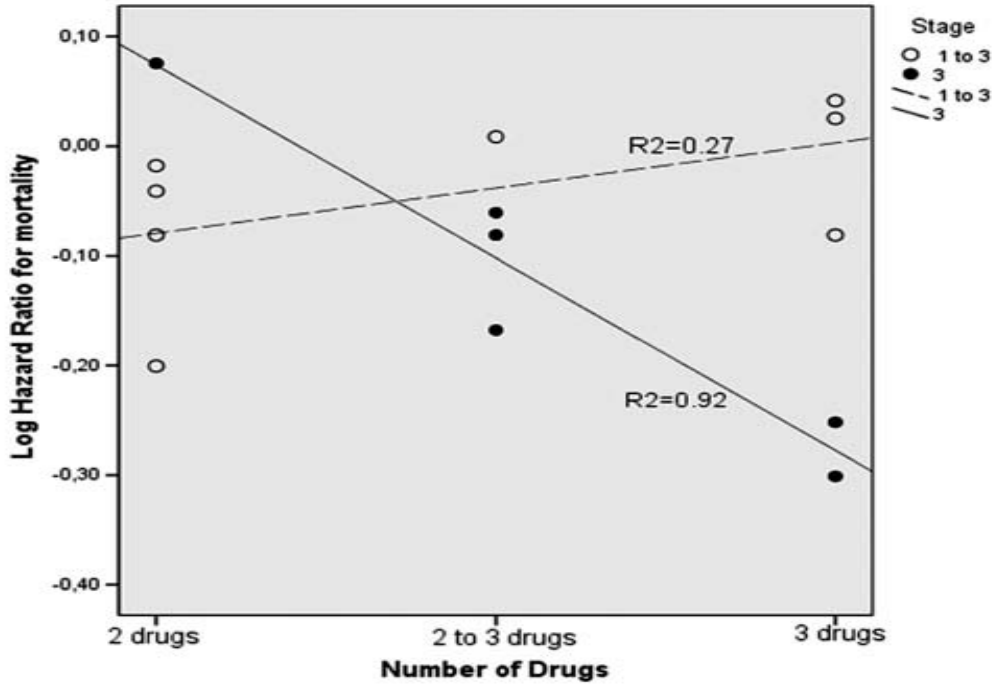
Neoadjuvan kemoterapinin etkinliğine dair yapılan son 3 metaanaliz birbirinden farklı sonuçlar vermekle birlikte son metaanaliz pozitifdir. Bu metaanalizler ve ilgili özet verileri şöylece özetlenebilir;

Tablo-8: KHDAK'de neoadjuvan kemoterapi etkinliği; son metaanalizler.(116-8)

Yayın	Dergi	Randomize kontrollü çalışma(RKÇ) sayısı	Sağkalım üstünlüğü (HR)
Burdett, 2007	Cochrane analiz	7	0.82 (0.69-0.97)
Gilligan, 2007	Lancet	8	0.88 (0.76-1.01)
Song, 2010	JTO	13	0.84 (0.74-0.92)

İndüksiyon kemoterapisinin hangi evre ve hasta grubunda daha faydası olduğu bugün net olamamakla birlikte bir TOG akciğer grubu

analizinde, evre III'de 3 eski ajanlı (veya eş etkinlikte yeni ajanlı protokollerin; örneğin modern platinli dobetler) protokollerle etkinliğin daha yüksek olduğunu düşündüren veriler mevcuttur (119). Şekil-1'de detaylar verilmektedir.



Şekil-1:KHDAK'de indüksiyon kemoterapi etkinliği, ajan sayısı ve evre (119)

Bugün, neoadjuvan kemoterapi ESMO ve NCCN kılavuzlarındaki standart yaklaşımlarından sayılmakla birlikte indüksiyon tedavisi ile ilgili yeni çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

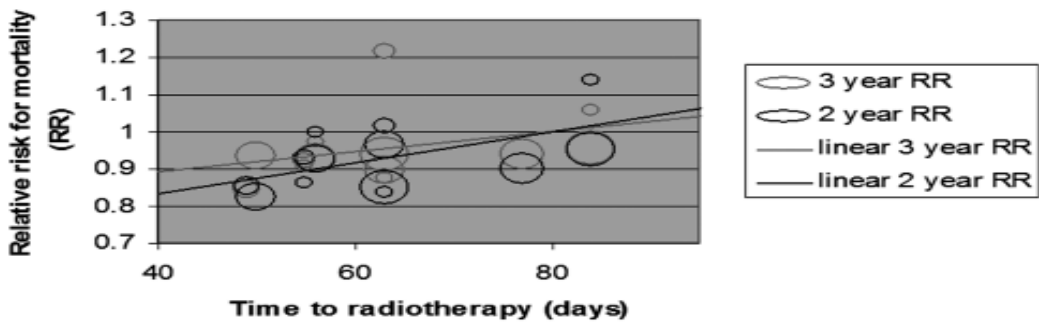
IX.C.a.3. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

Genel olarak tüm evreler için adjuvant kemoterapinin sağ kalıma katkısı olduğu bilinmektedir. Son metaanalizlerde adjuvan kemoterapi ile, sadece cerrahiye nazaran, 5 yıllık sağkalıma %4 civarında mutlak bir katkı mümkün olmaktadır. Bu da, ölüm riskinde %11'lik bir azalma (HR=0.89 (0.82-0.96)) ile birlikte. Adjuvan kemoterapi rezeke evre IIIA'da ise ölüm riskinde %20'lik bir azalma ve 5 yıllık mutlak sağkalımda %15'lik bir artış yapmaktadır.

Adjuvan kemoterapi esas olarak evre 3 alt gruplarından 1, 2, 3'ü ilgilendiren bir yaklaşım olabilir (120). 2009'daki bir indirekt metaanalizde ise adjuvant kemoterapinin neoadjuvan kemoterapi ile eş etkinlikte olduğu gösterilmiştir (114).

IX.C.a.4. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapinin esas rolü evre III 4, 5, 6 gruplar içindir. 2010 Auperin metaanalizinde ise ardışık uygulamaya göre konkomitan uygulamanın daha üstün sağkalımı beraberinde getirdiği (HR=0.84, 5 yıllık genel sağkalım farkı %5), ancak daha toksik olduğu (3-4. derece ösofajit riski 5 kat daha fazla) gösterilmiştir (120). Öte yandan, performans statüsü uygun, kilo kaybı fazla olmayan, komorbidite profili konkomitan yaklaşıma izin veren hastalar dışında kalanlar için ardışık tedavinin bir seçenek olduğu akılda tutulmalıdır. Zira, tek radyoterapiye göre daha üstün olduğu bilindiği gibi, IIIA hastalıkda, indüksiyon kemoterapisini takiben, cerrahiye göre, radyoterapi ile aynı sağkalım sonuçları yakalanabilmiştir (121). Ardışık kemoradyoterapinin optimal kullanımı için, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi klinikleri arasındaki iletişim ve organizasyon da önemli görünmektedir; çünkü, radyoterapi başlanmasındaki gecikmeler sağkalımı olumsuz etkilemektedir (122).



Şekil-2: Ardışık kemoradyoterapide radyoterapiye kadar geçen süre ve sağkalım (122)

Ek olarak, trimodaliter yaklaşım etkinlik olarak bimodaliter yaklaşıma eş sonuç vermiş olsa da, pnömonektomi gerektirmeyen hastalarda

trimodaliter yaklaşımın daha üstünsağkalımla birlikte olabileceği öne sürülmektedir. Bu konuda daha fazla veri beklenmektedir. Sonuç olarak, yukarıdaki tedavilerle toksisitenin de oldukça önemli olduğunu aklımızda tutmalıyız. Adjuvan kemoterapi ile, febril nötropeni riski %9'ları bulmakta, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi ile toksik mortalite %1 düzeyinde seyretmekte ve gene kemoradyoterapi şemaları ciddi morbidite kaynağı olabilmektedir (115).

IX.C.b. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Radyoterapi

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) %30-%40'ı lokal ileri hastalıkla başvururlar. Bu evredeki hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tek başına veya birlikte çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Hedeflenmiş tedaviler ve RT kombinasyonları son yıllarda gündemde olan diğer bir konudur (123).

Evre IIIA hastalıkta önerilen tedavi yaklaşımları şöyle sınıflandırılabilir:

1. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi
2. Definitif kemoradyoterapi (KRT)
3. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi

IX.C.b.1. Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi

T3N1 olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Rezektabl lezyonları bulunan hastalarda cerrahi mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Bu hastaların %25'inde cerrahi sırasında okült N2 hastalık saptanabilmektedir. İnsidental saptanan N2'lerde cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir ve bu hastaların sağkalımları diğer N2'lerden daha iyidir. Cerrahi yapılan olgularda postoperatif RT'nin (PORT) yeri tartışmalıdır. Postoperatif RT'nin yerini inceleyen 11 randomize çalışmanın yer aldığı PORT meta-analizinde de postoperatif RT'nin sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Evre I-II olgularda postoperatif RT'nin tedaviye bağlı ölüm riskini arttırdığı ve sağkalımda %7 azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Evre IIIA (N2) olgularda ise RT uygulanan olgularda anlamlı olmayan bir sağkalım avantajı gösterilmiştir. Ancak bu meta-analizin hasta seçimi ve evreleme

yönünden çok heterojen olması ve uygulanan RT'nin güncel teknoloji, doz ve fraksiyon kavramlarından farklı olmaları nedeniyle sonuçları tartışmalıdır.

Güncel teknoloji ile yapılan çalışmalarda ise postoperatif RT'nin, evre II-III olgularda tedaviye bağlı ölüm oranının hastalık dışı beklenen ölüm oranından daha az olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgularla pozitif cerrahi sınır varlığında, toraks duvarı tutulumunda tümör volumüne, N2 tutulumu olan olgularda ise mediasten ışınlanması önerilmekte ve pek çok merkezde uygulanmaktadır.

Erken evre olgularda ise postoperatif RT'nin yeri yoktur. SEER veritabanı üzerinden yapılan analizde ise evre II-III KHDAK olan 7465 hastanın verileri değerlendirilmiş ve N2 hastalarda sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir. Ancak yeterli düzeyde kanıt olmamasına rağmen bazı durumlarda (hiler N1, bulky N1, perinodal yayılım olan N1) RT'nin uygulanması yönünde bir eğilim vardır (124).

IX.C.b.2. Definitif Kemoradyoterapi

Mediasteni pozitif olan evre IIIA veya evre IIIB hastalıkta prognostik faktörler uygunsa ilk tedavi seçeneği definitif KRT'dir. Kombine tedavi modaliteleri (RT ve KT), tek başına RT ya da KT'den daha üstündür. CALGB 8433 çalışmasında ardışık KRT kolunun tek başına RT'ye oranla daha iyi medyan ve 5 yıllık sağkalım sağladığı kanıtlanmış ve daha sonra yapılan çalışmalarda ise (RTOG 9410 ve West Japan Lung Cancer Study Group), eşzamanlı KRT'nin, ardışık KRT'den üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak toksisitesi yüksek olan bu kombine tedaviler genel durumu iyi, kilo kaybı çok olmayan hastalarda uygulanması gereken tedavilerdir. Bu kriterlere uygun olmayan hastalarda radikal RT uygulanması gereken diğer tedavi seçeneğidir (125, 126).

IX.C.b.3. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Cerrahi Tedavi

Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, eşzamanlı KT/RT ya da preoperatif KT'den sonra opere edilebilir. Bu olgularda postoperatif morbidite ve mortalite yüksek olabilmektedir. Halen neoadjuvan KRT'nin tek başına KT'ye üstünlüğü tartışmalıdır.

Bu konuda randomizasyon yapan RTOG0412/SWOG 0332 çalışması hasta alımının az olması nedeniyle erken kapanmış ve German Lung Cancer Cooperative Group çalışmasında ise kullanılan KRT standart olmadığı için kabul görmemiştir. Bu çalışmada patolojik tam cevap oranı KRT kolunda daha yüksek olduğu halde sağkalımda fark saptanmamıştır. “North America Intergroup Trial 0139” un sonuçlarında ise KRT sonrası cerrahinin sadece KRT’den progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Alt grup analizlerde ise KRT sonrası mediasteninin negatif saptandığı olgularda cerrahi sonuçlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada eşzamanlı KRT sonrası cerrahide sağ pnömonektomi yapıldığı takdirde mortalite oranı yüksek bulunmuş ve bu nedenle bu tedavi seçimi lobektomi yapılabilecek hastalarda tercih edilmesi önerilmiştir. Ancak daha sonra bildirilen çalışmalar bu sonucu desteklememiş ve pnömonektomiyi de cerrahi bir seçenek olarak sunmuştur. Bu bilgiler ışığında neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılmadan önce lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi önem kazanmaktadır (124).

Diğer bir çalışmada (EORTC 08941) evre IIIA “bulky” N2’li hastalarda sadece kemoradyoterapi “preoperatif KT ve cerrahi” ile karşılaştırılmış ve erken sonuçlara göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Henüz faz 3 çalışma sonuçları bildirilmemiş olsa da retrospektif ve faz 2 çalışmalar ışığında günümüzde preoperatif yüksek doz KRT sonrası cerrahi değerlendirme çalışma kapsamında yapılabileceği önerilmektedir (127).

Evre IIIB KHDAK; kontralateral mediastinal lenf nodu tutulumu olan tümörler(T1-3N3) ve T4N2-3 evresindeki hastalar unrezektabl hastalık olarak değerlendirildiği için cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir. Eğer N2 ve N3 hastalık patolojik olarak konfirme edildiyse ya da unrezektabl T4 N0-N1 hastalarda konkomitan KRT standart tedavidir. Ancak mediastinoskopi sonrası nodal durumu N0-N1 olan rezektabl T4 tümörlerde önerilen tedavi seçenekleri, evre IIIA hastalıkla benzerdir. Cerrahi veya indüksiyon KT veya eşzamanlı KRT sonrası cerrahi yapılabilir. Geçmişte preoperatif, postoperatif

ya da definitif RT uygulamalarında en çekinilen nokta tedaviye bağlı mortalite oranlarının yüksek oluşuydu. Artık hem teknik açıdan cihazların çok gelişmiş olması hem de RT alanlarındaki değişiklikler bu oranları düşürmektedir. Bu konuda ortaya konulan en temel konulardan biri V20 olarak tanımlanan ve 20 Gy ya da daha fazla radyasyon alan akciğer volümüdür. V20 değerinin önemi SWOG0023 çalışmasıyla anlaşılmıştır. Bu çalışmada definitif tedavi sonrası hastalar gefitinib ve plasebo kollarına randomize edilmiş ve beklenenin aksine sağkalım farkı gösterilememiştir. RT dozlarına bağlı değerlendirme yapıldığında ise V20 değeri %35'in altında ve üstünde olmasına göre sağkalım farkı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar sonucunda V20 değeri tek başına RT yapılan hastalarda %40'a kadar izin verilebilse de özellikle KRT yapılan hastalarda bu değer %35 üzerine çıkmamasına dikkat edilmesi önerilmektedir. Benzer değerler diğer kritik organlar için de söz konusudur. RT'nin yüksek dozlarda kullanılmasına olanak sağlayan bir diğer nokta da elektif nodal RT (ENRT) yerine tutulu nodal alan RT (IFRT) alanlarının kullanılmasının benzer lokorejyonel kontrol oranları olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Bu bilgiler RT alanının küçülmesine ve dolayısıyla daha yüksek dozların uygulanmasına olanak sağlamaktadır(128).

IX.D.a. T4N0-1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kemoradyoterapi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır olup, bunun da %25-30 kadarını lokal ileri hastalık oluşturmaktadır (128). UICC tarafından yapılan son düzenleme doğrultusunda oluşan 7. sınıflamada lokal ileri hastalığın evrelendirmesinde de değişiklikler meydana gelmiştir. Buna göre, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan ya da N1 olan T4 tümörler (T4N0-1M0) ile T3N1M0 tümörler yeni sınıflamada evre IIIA içinde yer alırken, T4N2-3 tümörler evre IIIB'de yer almıştır. Konumuz olan T4N0-1M0 tümörlere bakıldığında mediasten, kalp, ana damarlar, trakea, rekürren sinir, özefagus, trakea ve vertebra invazyonu olan tümörler ile, aynı taraf akciğerde farklı lobda tümör olanlar T4 kapsamında değerlendirilmekte ve bu grup içinde yer almaktadır (81).

Evre IIIA KHDAK'nin tedavisi multimodal yaklaşım gerektiren en önemli hastalıklardan biridir. Bu yaklaşım içinde hastalığın durumuna bağlı olarak cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) temel tedavi yaklaşımları olarak yer almaktadır. Bugün için en önemli tartışma konusu bu yaklaşımlardan hangisi ya da hangilerinin, hangi hastada ve hangi sırayla uygulanacağıdır. Ayrıca tedavi yaklaşımını belirlemeden önce yapılacak iyi bir evreleme işlemi (radyolojik ve invaziv evreleme) büyük önem taşımaktadır. Multimodal yaklaşım içinde kemoterapi, evre IIIA hastalıkta adjuvan, neoadjuvan, radyoterapi ile ardışık olarak, radyoterapi ile birlikte eş zamanlı olarak ve kemoradyoterapi (KRT) sonrası konsolidasyon amacıyla uygulanmaktadır (130).

IX.D.a.1. T4N0-1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

Erken evre KHDAK'li hastalarda küratif amaçlı uygulanan cerrahi tedavilerden sonra anlamlı oranda relaps meydana gelmesi araştırmacıları adjuvan kemoterapi gibi risk azaltıcı yaklaşımlara yöneltmiştir. Çoğunluğu evre I-IIIa hastalardan oluşan bu çalışmalarda özellikle evre II ve IIIa hastalıkta adjuvan kemoterapinin yararı açıkça ortaya konmuş ve olumlu sonuçlar iki metaanalizde de desteklenmiştir. Bu çalışmalarda uygulanan kemoterapi rejimleri platin-temelli rejimlerden oluşmakta olup, sırasıyla vinorelbin, etoposid ve paklitaksel en sık eşlik eden ajan olarak dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda evre IB (belirli olumsuz özelliklere sahip)'den itibaren evre IIIa hastalığa kadar adjuvan kemoterapi yaygın olarak uygulanmaktadır (131-134).

IX.D.a.2. T4N0-1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi

İlk preoperatif kemoterapi çalışmaları 1990'lı yıllara dayanmakta olup, çoğunluğu evre IIIa olan, küçük hasta gruplarında gerçekleştirilen faz III çalışmalarda cerrahi öncesi uygulanan platin-temelli kemoterapinin, yalnız cerrahiye göre anlamlı sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar hem az sayıda hastada gerçekleştirilmiş olmaları ve cerrahi öncesi optimal mediastinal değerlendirmedeki eksikleri itibarıyla hem de cerrahi

sonrası uygulanan adjuvan tedavilerdeki heterojenite nedeniyle yoğun eleştiriyeye maruz kalmıştır (135,136). Daha sonraki dönemde yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla yapılan faz II çalışmalarda %40 ila 70 arasında yanıt oranı, %50'ye yakın radikal cerrahi rezeksiyon oranı, yine %50 dolayında lenf nodlarında patolojik "downstage" ve 18 ila 33 ay arasında değişen median sağkalım oranları elde edildiği saptanmıştır.

Yine evre IB-IIIa hastaların dahil edildiği faz III çalışmalarda ise, preoperatif kemoterapinin sağkalım açısından yararlı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (132,137). Bunlardan EORTC 08941 çalışmasında N2 hastalığa sahip KHDak'li hastalardan indüksiyon kemoterapisini takiben kısmi yanıt elde edilenler radyoterapi ya da cerrahi koluna randomize edilmiştir. Sonuçta her iki kol arasında anlamlı sağkalım farkı bulunmamıştır. Cerrahi kolda operatif morbidite ve mortalitenin makul sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Etkinliği artırmak amacıyla kemoterapötik ajanların üçlü kombinasyon şeklinde kullanımı ise, çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (138). Yakın dönemde yapılan iki metaanalizde ise preoperatif kemoterapinin anlamlı sağkalım avantajı sağladığı rapor edilmiştir. Ancak indüksiyon kemoterapisi sonrası tam yanıt elde edilmeyen hastalardaki sağkalım sonuçlarının, önce cerrahi uygulanıp ardından adjuvan kemoterapi uygulanan hastalara göre daha kötü olma eğiliminin olması neoadjuvan kemoterapi ile ilgili çekinceleri oluşturmaktadır (134, 139).

IX.D.a.3. T4NO-1 Küçük Hücreli Akciğer Dışı Akciğer Kanserinde Radyoterapi ile Eş Zamanlı Kemoterapi

Rezektabl evre IIIa hastalıkta cerrahi temel tedavi yaklaşımı olup, radyoterapi ve kemoterapi değişik uygulama şekilleriyle tedavide yer almaktadır. Bunlardan eşzamanlı KRT, evre IIIa hastalıkta neoadjuvan amaçlı olarak araştırılmıştır. Ancak evre IIIa KHDak heterojen bir grup olması nedeniyle bu grup hastalarda gerçekleştirilen neoadjuvan KRT çalışmaları da heterojen özellik arz etmektedir. Bu çalışmalarda median sağkalım 13 ay ila 25 ay, 5 yıllık sağkalım da %22 ila %37 arasında değişmektedir. Ayrıca %46 oranında nodal temizlenme (N0) sağladığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan kemoterapi rejimlerinin çoğunluğu

sisplatin-temelli rejimlerden oluşmaktadır (135). Son yıllarda kemoterapi ve radyoterapi alanındaki gelişmeler N2 hastalıkta kemoradyoterapi ve bunu takiben cerrahi uygulamasının tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur. Bu alandaki en önemli çalışmalardan biri olan Intergroup 0139 çalışmasında, definitif kemoradyoterapi ile indüksiyon kemoradyoterapi ve ardından cerrahi yaklaşımları karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım indüksiyon KRT kolunda daha iyi bulunurken, genel sağkalımdaki avantaj istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (124). Daha sonra yapılan analizde indüksiyon KRT sonrası pnömonektomi yapılanlarda, lobektomi yapılanlara göre sağkalımın daha kötü olduğu gözlenmiş ve ancak lobektomi yapılacaksa hastaların cerrahiye verilmesinin daha uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

Bugün için özellikle mediastinal yükü fazla olan, iyi performans durumu ve solunum rezervine sahip hastalarda indüksiyon tedavisi olarak eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir (140). Kemoradyoterapi çalışmalarında en sık kullanılan rejimlerin sisplatin-temelli rejimler olduğu ve etoposidin de en sık eşlik eden kemoterapötik ajan olduğu dikkati çekmektedir. Bu anlamda özellikle cisplatin/etoposid rejiminin yanı sıra cisplatin/vinblastin ve carboplatin/paklitaksel rejimleri yaygın olarak kullanılmaktadır (141-143).

IX.D.a.4. T4NO-1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kemoterapi Sonrası Konsolidasyon Radyoterapisi

İrrezektabl evre III hastalıkta eşzamanlı KRT ile elde edilen olumlu sonuçları daha artırmak amacıyla çeşitli kemoterapötik ajanlarla konsolidasyon çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan biri olan SWOG 9504 faz II çalışmasında, sisplatin/etoposid ile eşzamanlı uygulanan KRT sonrası hastalara, 4 kür dosetaksel ile konsolidasyon kemoterapisi uygulanmış ve median sağkalım 26 ay, 5-yıllık sağkalım da %29 düzeylerine ulaşmıştır (144). Ancak Hoosier Oncology Group (HOG) tarafından gerçekleştirilen ve aynı çalışma tasarımının randomize faz III olarak araştırıldığı çalışmada, dosetaksel ile konsolidasyon kemoterapisinin anlamlı bir yararının olmadığı sonucuna varılmıştır (145).

Yakın zamanda Japonya’da yapılan bir faz II çalışmada da evre III hastalara sisplatin/vinorelbin ile konkomitan kemoradyoterapiyi takiben S-1 ile konsolidasyon tedavisi uygulanmış, ancak historik kontrollere göre konsolidasyon tedavisinin anlamlı bir yararı gösterilememiştir. Ayrıca konsolidasyon tedavisini tamamlama oranı da düşük bulunmuştur. Dolayısıyla irrezektabl evre III hastalıkta eşzamanlı KRT en etkin tedavi yaklaşımı olarak yerini korurken, konsolidasyon kemoterapisinin yeri tartışmalı konumunu devam ettirmektedir (146). Sonuç olarak, konumuz olan T4N0-1M0 KHDAK tedavisine baktığımızda T4 olguları superior sulkus tümörü (T4) olanlar, göğüs duvarı invazyonu, proksimal hava yolu ya da mediasten invazyonu olanlar ile irrezektabl olan olgular olarak ayırmak suretiyle tedavi yaklaşımı belirlenmesi önerilmektedir.

Superior sulkus tümörlerinden sınırda rezektabl olanlar önce neoadjuvan konkomitan kemoradyoterapi uygulanıp ardından cerrahi için değerlendirilmekte, opere olanlara daha sonra adjuvan kemoterapi verilirken, opereasyona uygun olmayanlara ise definitif kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Göğüs duvarı invazyonu, proksimal hava yolu ya da mediasten invazyonu olanlarda ise öncelikle cerrahi yaklaşım önerilmekte, cerrahiye uygun olmayan hastalarda konkomitan kemoradyoterapi ya da kemoterapi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu tedavilerin ardından, tekrar cerrahi için değerlendirme yapılması ve uygunsa cerrahi uygulanması önerilmektedir. Tüm bu olgularda, daha önce kemoterapi almamışsa, bu tedavilerin ardından kemoterapi verilmesi önerilmektedir. İrrezektabl tümörü olan T4N0-1M0 olgularda ise definitif konkomitan kemoradyoterapi yapılması ve ardından izleme alınması önerilirken, konkomitan tedavi sırasında tam doz kemoterapi almamışsa, takiben 4 kür kemoterapi verilmesinde yarar olduğu belirtilmektedir (147).

IX.D.b. T4N0-1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

IASLC’nin son yaptığı revizyonla 2009 yılında yayımlanan evreleme sistemine göre, T4 tümörler toraks içinde vital organlara invaze olan tümörler olarak sınıflandırılmıştır. Bu duruma ek bir T4 tanımı, akciğer tümörünün bulunduğu hemitoraksta, diğer lobda ek bir nodülün bulunması durumudur

(148). Dolayısıyla, tanım gereği T4 tümörlerin cerrahisi tanıma bağılı olarak diğer rezeksiyonlara göre daha yüksek mortalite ve morbidite riski içermektedir. Yine aynı sistemdeki evreleme sitemine baktığımızda akciğer kanseri tedavisinde, erken evrelerde cerrahinin çok önemli bir rolü vardır. Hastaya bağılı özel durumlar dışında bu evrelerde cerrahi temel tedavi yöntemidir. İleri evrelerde de hemen hiçbir durumda cerrahinin rolünden söz edilemez. Ancak ara evrelerde cerrahi ancak seçilmiş hastalarda sağkalıma katkı yapacak bir konumdadır. T4 tümörlerin bir bölümü hemen hiç cerrahi yapılmaması gereken grup ile, ancak seçilmiş olgularda cerrahinin yapılabileceği bir tümör grubudur. Bu açıdan bakıldığında cerrahin temel sorumluluğu, bu grup hasta içinden cerrahiye aday olabilecekleri ayırmaktır. Dolayısıyla T4 tümörlerin cerrahisi tartışıldığında hasta seçiminin ameliyatı yapmaktan çok daha önemli gözükmektedir (149). O zaman “*cerrahi yaklaşım hangi süreçleri izleyerek ve hangi bilimsel dayanaklara oturtularak ilerlemelidir?*” sorusunacevap vermek temel yaklaşımın belirlenmesinde çokbüyük önem taşımaktadır.

Akciğer kanserinin tedavisinde, cerrahi ancak belli koşulların sağlanması halinde sağkalımatkıda bulunabilir. Bu koşulların oluşmadığı cerrahi girişimlerhastaya yararlı olmamanın yanı sıra, diğer tedavilerin yapılmasını da engellediği veya geciktirdiği için zararlı olabilirler. Özellikle T4 tümörler gibi, sadece çok seçici hasta grubukonuşulduğunda bu durum daha da büyük bir önem taşır.Dolayısıyla sadece hasta seçim kriterleri açısından değil,hastanın tüm tedavi sürecinde, tedavinin çeşitli aşamalarında ve evreleme yöntemlerinin seçiminde temel rol oynayantercih hangi cerrahi girişimin komplet sayıldığıdır. Butanım aslında cerrahi girişimle ne yapılmak istendiğininde göstergesidir. Sınırları açıkça çizilmiş böyle bir tanımla,ameliyat sırasında alınacak kararların temeli, aynı zamandabilimsel dayanağı oluşturulmuş olur. Bu açıdan bakıldığında“komplet rezeksiyon” akciğer kanseri tedavisinde cerrahinin yerini belirlemede en önemli ve ilk adım olarak karşımıza çıkmaktadır (150). IASLC'nin 2005 yılında önerdiği tanım, son yıllarda çok kabul gören ve yazarın kendi pratiğinde son derece katı bir şekilde uyguladığı komplet rezeksiyon tanımıdır. Bu tanıma göre (151):

1. Cerrahi sınırlar mikroskopik olarak negatif olmalı
2. Sistemik lenf nodu disseksiyonu yapılmalı
3. Mediastinal nodal invazyon saptanırsa invazyon intranodal olmalı
4. En üst mediastinal istasyon (#2) negatif olmalı

Bu tanımlamadaki dört koşulun bir tanesi tümörün temiz sınırlarla çıkartılması iken, diğer üç koşul tümörün nodal yayılım şekline ile ilgilidir. Bu açıdan bakıldığında, bir tümörün cerrahi olarak rezeke edilmesi halinde sağkalıma yapılacak katkı, en azından preoperatif dönemde verilen karar açısından, bu koşulların sağlanabileceğinin öngörülmesi ile mümkündür. Bu durum, elbette, tüm evrelerde önem taşımaktadır ama girişimin taşıdığı riskler açısından, T4 tümörlere yapılacak bir cerrahi girişim söz konusu olduğunda çok daha dikkatli olmayı gerektiren bir durumdur. Elbette nodal yayılım surviyi olumsuz etkileyen faktörlerin başında geldiği gibi mediastinal lenf nodlarına (N2) yayılım yapmış bir T4 tümörde tüm çabalara rağmen kayda değer bir survi elde etme olasılığı çok düşüktür. Bu grubu (T4N2), diğer T4 lerden (T4N0-1) ayırmak gerekir. Ancak, karinal invazyon yapmış bir tümörde komşu lenf nodlarında pozitiflik olması halinde, bu N2 leri birçok durumda tümörün kendisinden ayırmak oldukça zordur. Bu sebeple komşuluk yoluyla nodal yayılım yapmış bir tümörü, lenfatik kanallardan geçerek mediastene yayılmış bir tümörden ayırmak gerekliliğini vurguladıktan sonra, T4 tümörlerde N2 pozitifliğinin, cerrahiye engel bir durum olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır (152). Bu noktada cTNM açısından bakıldığında PET/BT önemli bir evreleme yöntemidir. Çünkü klinik pratiğimizde PET/BT'nin negatif prediktif endeksi literatür rakamlarından daha yukarıda olduğu için (%97), PET/BT' de mediastinal yayılım saptanmamış olgular ileri bir inceleme yapılmaksızın cerrahiye aday olarak kabul edilmektedir. Her türlü evreleme enstrümanının kullanılmasına, PET/BT'nin nodal yayılımdaki klinik pratiğimize rağmen, cT4 olarak evrelenmiş bir tümörün pT4 olduğundan emin olmamız neredeyse imkansızdır. Karina tümörlerinde yayılımı göstermek için evreleme amacı ile kullanılan bronkoskopi ve mediastinoskopiye bir yana bırakırsak, diğer T4 lerde yaygınlığı belirlemenin tek yolu BT ve bazı özel durumlarda MR kullanmaktır. Literatür bilgisi her iki yöntemin de duyarlılık ve

özgüllüğünün son derece sınırlı olduğunu göstermektedir (153). Bildirilen oranlarda, BT'nin T faktörünün evrelemesinde güvenilirliği neredeyse yazı-tura atmaya eşdeğerdir. Dolayısıyla damar içinde trombüs gelişmesi gibi mutlak invazyonu gösteren bulgular dışında, sınırda invazyon yapmış olgularda T4, ancak cerrahi girişim ile ortaya koyulabilir. Bu durum, cerrahi yapılmış serilerle onkolojik tedavi yapılmış serilerde, sağkalımların karşılaştırılmasını olanaksız hale getirmektedir. Bir başka deyişle; T4N0-1 bir tümörün tedavisinde cerrahi girişimin mi yoksa onkolojik tedavinin mi daha önde olması gerektiğini bilmek mümkün değildir. Çünkü cerrahi serilerde T3 tümörler T4 tümörlerden ayrılmıştır. Biliyoruz ki, cT4 olan tümörlerin bir kısmı pT3, bir kısmı da pT4 dür. Herhangi bir sebepten cerrahi yapılmamış bir cT4 grubu ile gerçek pT4 leri karşılaştırmak mümkün değildir. Ayrıca cerrahi yapılmış tüm olgular, görece olarak ek sorunu olmayan ve iyi kondisyonlu hastalardan seçilmiştir. Daha da ötesi bu hastalar en azından cN0-1 dir. Oysa ki, onkolojik tedavi yapılanlar içinde, çeşitli sebeplerle cerrahi girişim uygulanmayanlar ve ek olarak c/pN2'ler bulunmaktadır. Sonuçta her iki kolda hasta profilinin bu kadar farklı olması sonuçların da karşılaştırılması olanaksız hale getirmektedir. *O zaman ne yapmak gerek?* Her hekimin hemen her kararında dengelemesi gereken fayda-zarar ilişkisi T4 tümörlerin cerrahi tedavisinde de büyük bir önem taşımaktadır. Hastanın doğru ve gereken tedaviyi alması sürecinde kararların günlük yaşamda alışık olduğumuz bilimsel temeller üzerinden götürülmesi son derece zor olduğundan, bu sürece sadece bilgi-beceri, deneyim değil, bir hekimde varlığı tartışma götürmeyecek etik değerler de etki etmektedir (154).

IX.E.a. Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi

1-2 siklus kemoterapi sonrası tedaviye yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalara toplam 4-6 siklus kemoterapi verilmelidir. Daha fazla kemoterapi verilmesinin sağkalıma katkı sağlamadan toksisiteyi arttıracığı ve elde edilen yararın azalmasına neden olacağı kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yürütülen çok sayıda idame çalışmasından elde edilen sonuçlar, bu yaklaşımı değiştirmektedir. İdame tedavisinde amaç,

progresyonu geciktirmek ve yaşam kalitesini bozmadan sağkalım süresini uzatmaktır (155).

Fidias tarafından JCO da 2009 da yayınlanan çalışmaya 566 kemoterapi-naif evre 3/4 KHDAK hasta dahil edilmiş ve bu hastalara 4 siklus gemsitabin - karboplatin uygulanmış ve sonrasında progresyon olmayan hastaların 153'üne zaman geçirilmeksizin dosetaksel, 156'sına ise gecikmiş olarak dosetaksel "switch maintenance" olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, bekletilmeden dosetaksel uygulanan kolda sırasıyla medyan PSK (progresyonsuz sağkalım) 5.7, medyan SK (genel sağkalım) 12.3 ay iken gecikmiş dosetaksel alanlarda medyan PSK 2.7 ve medyan SK 9.7 ay olarak bulunmuş olup, PSK açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır (156). Diğer bir "switch maintenance" çalışmasında da, daha önceden gemsitabin, dosetaksel veya paklitaksel ile kombine olarak sisplatin veya karboplatin uygulanmıştır. Progresyon olmayan ve randomize edilen hastaların bir kolundaki 441 evre 3/4 KHDAK hastaya, idame olarak pemetreksed 500mg/m² dozda 21 günde bir ve destek tedavi uygulanmış, diğer kola ise plasebo ve destek tedavisi verilmiştir. Çalışma sonunda, pemetreksed alan koldaki nonskuamöz histolojili hastaların PSK'ı 4.4 ay, SK'ı 15.5 ay bulunmuş ve plaseboya göre belirgin üstün etki rapor edilmiştir. Skuamöz KHDAK'li hastalarda ise hiçbir PSK ve SK avantajı gözlenmemiştir (157).

Bir başka "switch maintenance" çalışması olan SATURN çalışmasında 1949 kemoterapi-naif hasta dahil edilmiş ve bu hastalara 4 siklus platin içeren ikili rejimler uygulanmıştır. Daha sonra progresyon olmayan 889 hastaya, 1:1 randomizasyon şeklinde, progresyona kadar ya 150 mg/gün dozda erlotinib ya da plasebo verilmiştir. SATURN çalışmasının sonucunda erlotinib alan hastalar, plasebo kolundaki 11 aya karşılık 12 aylık sağkalıma sahip olmuştur; HR:0.81 ve p değeri 0.0088 olarak rapor edilmiştir. Saturn çalışmasındaki bu faydalı etkinlik EGFR statusundan bağımsız bulunmuştur (158). Miller ve arkadaşlarınca yürütülen erlotinib ve bevacizumabın birlikte "switch maintenance" olarak kullanıldığı diğer bir çalışma olan ATLAS çalışmasında, SATURN çalışmasında olduğu gibi birinci

basamakta sisplatin veya karboplatin içeren ikili rejimler 4 siklus uygulanmış ve nonprogressif 768 hastaya, bevacizumab 15 mg/kg ve erlotinib 150 mg birlikte ya da sadece aynı dozda bevacizumab ve plasebo progresyona kadar uygulanmıştır. Bu çalışmada bevacizumab + erlotinib kolu, bevacizumab + plasebo kolundan üstün bulunmuştur (HR:0.72 p: 0.0012)(159).

Diğer bir idame tedavi şekli de birinci basamakta başlanan ve tedaviden faydalanan hastalarda aynı tedavinin veya tedaviyi oluşturan kombinasyondaki ilaçlardan biriyle tedaviye devam edildiği aralıksız idame veya "continu-maintenance" tedavidir. Bu çalışmalarda en sık kullanılan ilaçlardan biri olan gemsitabinle yapılan 2 ayrı tek ajan idame çalışmasının sonuçları çelişkili çıkmıştır. Bir çalışma olumluyken diğeri olumsuz sonuç vermiştir. Önemli bir çalışma olan PARAMOUNT çalışmasında ise 939 ileri evre nonskuamöz KHDAK'li hastaya pemetreksed + sisplatin uygulanmış ve nonprogressif hastaların 359'una pemetreksed ve destek tedavisi verilirken, 180 hastaya plasebo ve destek tedavisi verilmiştir. Sonuç olarak, pemetreksed alan hastalarda 4.1 aylık PSK elde edilirken, plasebo kolunda 2.8 ay PSK elde edilmiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR:0.62, p:0.00006). Yan etki açısından değerlendirildiğinde, halsizlik, anemi ve nötropeni, plaseboya göre pemetreksed kolunda daha fazla izlenmiştir (160).

Sonuç olarak 1-2 siklus kemoterapi sonrası tedaviye yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalara toplam 4-6 kür kemoterapi verilmelidir. Daha fazla kemoterapi verilmesinin sağkalıma katkı sağlamadan toksisiteyi arttıracığı ve elde edilen yararın azalmasına neden olacağı kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yürütülen çok sayıda idame çalışmasından elde edilen sonuçlar bu yaklaşımı değiştirmektedir. "Continu maintenance" olarak nonskuamöz KHDAK'li hastalara pemetreksed + sisplatin sonrası tek ajan pemetreksed etkili bulunmuştur. Bununla birlikte "switch maintenance" olarak tüm KHDAK'ların idamesinde tek ajan erlotinib ve dosetaksel etkili bulunurken, erlotinib-bevacizumab kombinasyonu da faydalı bulunmuştur. Yine "switch maintenance" olarak nonskuamöz KHDAK'ların idamesinde tek ajan pemetreksed ile olumlu yanıt alındığı görülmüştür (157,159,161)

IX.E.b. Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Cerrahi

Küçük hücre dışı akciğer kanserleri metastatik hale geldiğinde inkürabl olan malignitelerdir. Toraks dışı metastazlar sıklıkla beyin, adrenal gland, kemik ve Karaciğere olmaktadır (162).

IX.F. Oligometastatik Hastalık:

Metastazların organ tropizminde gerek primer tümörün genetik natürü ve biyolojik agresifliği, gerekse konak organın anatomik, nutrisyonel yapısı, büyüme faktörlerinin etkileri ve doku oksijenasyonu başta gelen faktörlerdir ve metastaz sayısında rol oynarlar. Tüm metastatik akciğer kanserleri içinde oligometastaz adı verilen sınırlı sayıdaki metastatik odak (1-5 odak) yaklaşık %3 oranında görülür. Bu hastalar prognostik olarak lokalkorejyonel hastalıkla, yaygın metastatik hastalık arasında yer alırlar. Oligometastatik hastalıkta %20-30'a varan 5 yıllık sağkalım oranları mümkün hale gelebilmekte ve bu şekilde elde edilen oranlar evre IIIA'ya uyabilmektedir (162).

IX.F.a. Prognoz:

Tek veya oligometastatik hastalıkta metastatik bölgeye ve primer tümöre ait bir çok bileşen prognoz tayininde rol oynar. Öncelikle primer tümör-metastaz gelişiminin zamanlaması önemlidir. Primer tümör-metastaz saptanması süresi 6 ayın altında olan senkron metastazlarda prognoz, 6 ayın üzerinde zaman dilimi sonrası saptanan metakron metastazlara göre daha kötüdür. Prognozu belirleyen başlıca faktörler şunlardır:

1-Tutulan bölge sayısı: Oligometastaz için belirtilen 1-5 metastatik bölge sayısı içinde 1 ve 2 bölge, 3-5 bölgeye göre daha iyi prognozlu

2-Torasik hastalık yükü: Akciğerdeki primer tümörün evresi, hem sağkalımı hem de potansiyel küratif modalitelerin uygulanımını belirleyen ana etkidir. Tümör ve nod evresi düşük olanlarda sağkalım daha iyidir ve evre I-II hastalıkta sağkalım evre III'e göre daha iyidir.

3-Tümör histolojisi: Adenokarsinom histolojilerinde daha iyi sağkalım bir çok seride rastlanan bir bulgudur ve ilave olarak normal CEA seviyeleri de iyi prognostik belirteçtir.

4-Diğerleri: Hastanın performansı, metastazın senkronmetakron oluşu, adrenal metastazlarda metastatik glandın ipsilateral-kontralateral oluşu gibi faktörlerdir (162).

IX.F.b. Tedavi:

Tedavide primer tümörün kontrol edilebilirliği en önemli faktördür. Beyin gibi bölgelerde metastatik fokusun yarattığı semptom ve bulgular az sayıdaki metastaz varlığı, cerrahiye çoklukla gerekli kılar. Bu cerrahiye de sıklıkla tüm beyin radyoterapisi izler. Stereotaktik radyo-cerrahi (SRS) gerek tüm beyin radyoterapisi boostu, gerekse cerrahi olarak çıkarılamayan lezyonlarda cerrahi alternatifi olarak oldukça popüler yere sahiptir (163). Metastaza yapılan müdahaleyi takiben senkron vakalarda primer tümör evresine göre torasik hastalığın definitif tedavisi planlanır. Genel bir kural olarak T1-3 ve/veya N0-1 hastalıkta cerrahi, T4 ve/veya N2-3 hastalıkta radyoterapi/kemoradyoterapi uygun seçimlerdir. Çoğu klinisyen olası bir hastalık progresyonunu gözlemlemek açısından küratif cerrahi öncesi belli sayıda kemoterapiyi (2-3 kür) uygulama eğilimindedir (164). Adrenal tümörlerde de benzer yaklaşım söz konusudur. Özellikle, göreceli olarak uzun bir hastaliksız dönemle ilişkili metakron beyin ve adrenal metastazları oldukça iyi prognoz gösterebilirler. Normalde multipl metastatik alanı ilgilendiren küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sadece kemoterapi ile %3'ün altında bir 5 yıllık sağkalım söz konusu iken, agresif küratif yaklaşımların uygulandığı oligometastatik hastalıkta %20-30 sağkalım oranları yakalanabilmektedir (164).

IX.F.c Sonuç:

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile etkin bir şekilde evrelenen oligometastatik akciğer kanserli hastalarda, metastaz ve primer tümörün agresif multimodal tedavisi, daha erken evredeki hastalara yakın sağkalım oranlarına olanak verir.

X. Prognoz

X.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognoz

X.A.a. Prognoza etki eden faktörler

X.A.a.1. Evre:

Küçük Hücreli Dışı (KHD) akciğer kanserinde en önemli prognoz belirleyicisi TNM evrelemesidir. 1996 yılında Uluslararası akciğer kanseri çalışma grubunun bir çalışmasında 31000 olgunun verilerine dayanarak TNM evreleme sistemi oluşturulmuştur. Bu çalışmaya göre hastalığı evresi arttıkça prognozu kötüleşmektedir. Örneğin evre I akciğer kanserinde ortalama yaşam süresi 59 ay olarak hesaplanmışken evre IV akciğer kanserinde bu süre 4 aya kadar düşmektedir (165,166).

X.A.a.2. Klinik parametreler:

KHD akciğer kanserinde evreden bağımsız olarak bazı klinik faktörler prognozu etkilemektedir. Bunlardan en önemlisi performans durumudur. Stanley tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanseri prognozu etkileme potansiyel olan 77 faktör incelenmiş ve bunlardan 50 tanesinin prognozu etkilediği görülmüştür. 50 prognostik faktörden en önemli 3 tanesi Karnovsky performans statusu, hastalığın yaygınlığı ve son 6 aydaki kilo kaybı olarak belirlenmiştir (167). Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da 12 binden fazla hasta incelenmiş (168).

Dünya Dağlık Örgütü performans statusu (PS) skalasına göre PS 0 olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sigara içmemek, erken evre, kadın cinsiyet ve squamoz histoloji de diğer iyi prognostik faktörler olarak gösterilmektedir. Benzer sonuçlar Sculier ve arkadaşları tarafından da 2010 yılında bildirilmiştir. Bunlara ilaveten iştah azalması ve kilo kaybı gibi belirtilerin olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (169). Bazı çalışmalarda siyah ırktan olan Amerikalılarda ırkın tek başına kötü prognostik faktör olduğu iddia edilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bu durumun tek başına siyah ırktan olmaktan ziyade bu kesimin sosyoekonomik durumlarının düşük olmasına bağlanmıştır (170).

X.A.a.3. Histoloji:

Adenokarsinom ve squamoz hücreli karsinomların prognozlarının farklı olduğu öteden beri söylenmektedir (171). Bununla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Diğer patolojik faktörler ise tümörün diferansiyasyonu ve

lenfatik invazyonudur. Cagini ve arkadaşlarının bir çalışmasında evre I 99 hastanın patoloji preparatları incelenmiş. Lenfatik invazyon hastaların 22'sinde görülmüş ve bu hastalarda nüks, lenfatik invazyonu olmayanlardan daha fazla görülmüştür (172). Kwiatkowski ve arkadaşlarının çalışmasında 244 hasta incelenmiş (173). Lenfatik invazyon olmayan hastaların olanlara göre hastalısız 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla %74 ve %54 olarak bulunmuştur. T1T2N0 hastalarda mikroskopik vasküler invazyon varlığı da prognozu kötü yönde etkileyen faktör olarak bildirilmektedir. Naito ve arkadaşları N0 olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 826 hastayı incelemişler ve bunların 279'unda mikroskopik vasküler invazyon görülmüştür. Vasküler invazyon görülen hastaların 5 yıllık yaşam süresi %71 iken vasküler invazyon görülmeyenlerde bu oran %90.5 bulunmuştur (174). İmmünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilen occult lenf nodu metastazlarının da yaşam süresini kısalttığı, evre I hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Moleküler yöntemlerle de lenf nodlarında tümör markerlerinin yaşam süresine etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır fakat bu çalışmalara dayanarak kesin hükümler çıkarmaya yetecek veri birikimi henüz oluşmamıştır (175). Yakın zamanda Sugimura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lenfatik invazyonun yanı sıra visseral plevra invazyonunun da prognoza etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda lenfatik invazyon kötü prognozu gösterirken visseral plevra invazyonunun prognoza etkisi gösterilememiştir (176-178).

X.A.a.4. Moleküler çalışmalar:

Son yıllarda KHD akciğer kanserli hastalarda bazı alt tiplerin belirlenmesi için çeşitli moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan başlıcaları Epitelyal Growth Hormon Reseptör (EGFR) mutasyonu ve füzyon onkogeni olarak tanımlanan EML4- ALK varlığının tümör dokusunda olup olmadığının incelenmesidir. Bu moleküllerin tespiti hedefe yönelik tedavi olarak verilen erlotinib, gefitinib ve crizotinib'e cevabı belirlemede kullanılmaktadır. Erlotinib ve gefitinibe cevap veren hastaların prognozlarının daha iyi, nüks oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (179).

X.A.a.5. PET ve PET-CT:

PET ile tümör dokularının metabolik aktiviteleri incelenebilmektedir. Bu da Standard uptake volum (SUV) ile belirlenmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında 21 farklı çalışmadan her evreden toplam 2637 hastanın SUV değerleri incelenmiş ve SUV değeri yüksek ya da düşük olması ile yaşam süresi ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmalarda sonucunda SUV değeri yüksek olan KHD akciğer kanserli hastaların prognozlarının SUV değeri düşük olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (180). Başka bir meta analizde Nair ve arkadaşları bu kez evre I KHD akciğer kanserli hastaları ele almışlar ve bu çalışmada da SUV değeri düşük olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır (181). Total rezeksiyon sonrası nüks olan hastalarda Sugimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazı prognostik faktörler belirlenmiştir. Tam rezeksiyon sonrası nüks olan hastanın performans statusu kötü, hastaliksız geçen zaman bir yıl veya daha az, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi kullanmış ise ve uzak metastaz da varsa prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (182).

X.B. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Prognoz

Küçük hücreli (KH) akciğer kanserinde KHD akciğer kanserinde olduğu gibi en önemli prognostik faktör hastalığın yaygınlığıdır. Sınırlı hastalıkta ortalama yaşam süresi 15-20 ay iken yaygın hastalıkta 8-12 aydır. Beş yıllık yaşam oranı sınırlı hastalıkta %10-13 iken yaygın hastalıkta bu oran %1-2 arasında değişir. KHD akciğer kanserinde olduğu gibi KH akciğer kanserinde de performans statusunun kötü olması ve kilo kaybı kötü prognoz işaretleridir (183). Sınırlı hastalıkta başlıca tedavi şekli kemoterapi, radyoterapi ve profilaktik beyin ışınlamasıdır. Nadir vakalarda ise ilave cerrahi tedavi verilmektedir. Erken dönemde KHD akciğer kanserinde olduğu gibi verilen tedavilerin yan etkilerini takip gerekir. Küratif tedavi yapılan hastalarda önemli konulardan biri sigaraya devam edilmesi halinde yeniden akciğer kanseri gelişmesidir (184). Hastaların çoğu verilen kemoterapiye iyi cevap verirler fakat nüksler çok sık görülmektedir. Nükslerin tedavi kesildikten sonra 3 aydan önce görülmesi verilen kemoterapiye dirençli olduğunu gösterir bu durumda ikinci basamak tedavi verilmesi gerekir (185).

KH akciğer kanserinde tanı anında %20 takiplerinde 2-3 yıl içinde %80 oranında beyin metastazları gelişmektedir. Bu yüzden bu hastaların takibinde en küçük beyin semptomu olduğu zaman nüks yönünden değerlendirilmeli ve gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (184).

XI. İzlem

XI.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde İzlem

Pulmoner rezeksiyon sonrası hastaların %20'si ilk 90 gün içinde hastaneye yeniden başvurmaktadır. Bunlar genellikle akciğer fonksiyon kaybına bağlı nefes darlığı veya kronik ağrı, akciğer enfeksiyonu ve kalp problemi nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (186). Lobektomi ve pnömonektomi sonrası FEV1 de %15-35 oranında kayıp olur. Ameliyattan 6 ay sonra bu kayıplar dengelenir ve efor kapasitesi sabitlenir (187, 188). Rezeksiyon sonrası bir iki yıla kadar narkotik analjezik gerektiren göğüs ağrıları olabilir (189). Yaşam kalitesi operasyon öncesi değerlere ancak 6 ayda döner. Post operatif dönemde erken komplikasyon olarak en çok ampiyem, hidrotoraks ve mediasteninin yer değiştirmesi görülür (188). Radyoterapiye bağlı 3-6 hafta içinde radyasyon pnömonitisi, 3-6 ay sonra radyasyon fibrozisi, erken dönemde özofagit deri yanıkları ve kalp problemleri olabilir (189). Kemoterapiye bağlı erken dönemde bulantı kusma, böbrek yetmezliği, nötropeni ve trombositopeni gibi komplikasyonlar geç dönemde ise periferik nöropoti ve anemi görülebilir (190).

Akciğer kanserli hastalarda periyodik takipler verilen tedavinin yan etkilerinin tespit edilerek erken tedavisinin yapılması ve nüks ya da ikinci primer akciğer kanseri gelişirse erken tanı koymak amacıyla yapılır. Küratif tedavi uygulanan ve uzun süreli yaşam şansı olan olgularda, ikinci primer akciğer kanseri veya sistemik nükslerin tespit edilmesinden sonra yapılabilecek etkin tedavinin çoğu hastada mümkün olmaması ve çoğu nükslerin semptom sonrası tespit edilmesi nedeniyle yoğun bir izlem programına gereksinim olmadığı söylenebilir. Bununla beraber bu her hasta için geçerli değildir (187).

Rezeksiyon yapılan hastaların ilk 4 yıl içinde 1/3'ünde çoğu uzak metastaz şeklinde olan nüksler gelişir. İkinci primer akciğer kanseri gelişmesi riski her yıl %1-2 kadardır. Erken evre olup radikal cerrahi tedavi yapılan hastalarda ilk 3 yıl 3 ayda bir 3. yılda altı ayda bir daha sonra yılda bir kontrol önerilmektedir (187). Kontrolde her 3 ayda semptomlar sorgulanır, fizik muayene yapılır ve akciğer grafisi çekilir. Bilgisayarlı tomografi tedavinin 3. ayında bazal BT olarak çekilir. Asemptomatik hastalarda kılavuzlara göre çeşitli farklar olsa da her yıl toraks BT çekilmesi önerilir. Bazı kaynaklarda 3-5 yıl arasında altı ayda bir fizik muayene, semptomatik değerlendirme ve akciğer grafisi önerilir. Beş yıldan sonra kontrol muayeneleri ve bilgisayarlı tomografi yılda bir yapılmalıdır (187).

XI.B. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri İzlem

Takiplerde hastalar klinik, radyolojik, kan testleri, BT ve PET-BT ile değerlendirilir. Tümör belirteçleri ile ilgili pek çok çalışma vardır fakat yaygın olarak kabul görmüş belirteç ve sınır değerleri tam olarak belli değildir (190). İki farklı çalışmada KH'li akciğer kanserli hastalar tedaviden sonra 2 yıl yaşarlarsa bu hastaların %12-15'inde KDH akciğer Ca tanısı konmuştur. Bu hastalarda her hasta başına yıllık %2-13 oranında KHD akciğer gelişmesi riski olduğu hesaplanmıştır. Beş yıldan fazla yaşayan KH akciğer kanserli hastalarda ise bu oran %25-53 olarak hesaplanmaktadır. Bu konu hastaların takibinde göz önünde bulundurulmalıdır (192, 193). Hastaların ne sıklıkta takip edileceği konusu tartışmalıdır. Sağiyama ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi bittikten sonra ilk altı ay iki ayda bir rutin kan testleri, toraks ve üst abdomen BT, beyin MRI ve kemik sintigrafisi gibi testlerle sıkı takibe alınmış, daha sonra aynı testler 3 ayda bir 18 aya kadar yapılmıştır. Yaşam süresi bakımından kontrol grubu olarak ele alınan bu testlerin doktorun ihtiyaca göre istediği grup ile arasında fark bulunmuştur. Sıkı takip edilen grupta nükslerin daha erken tespit edildiği, tedavi uyumlarının daha iyi olduğu görülmüştür (194). Bununla birlikte KHD lokal ileri evre hastalıkta Benamore ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sıkı takibin yaşam süresine etkisiz olduğunu belirtilmektedir (195).

(American Collage of Chest Physician) ACCP küratif tedavi alan hastalarda uygun bir uzman tarafından komplikasyonların tedavisi için 2-6 ay takip önermektedir. Daha sonraki dönemde ise n ksler ve ikinci primer akciğer kanserinin erken tespiti için uygun aralıklarla takip öneriliyor. Süre olarak ilk iki yıl 6 ay daha sonra yıllık kontrol gerektiği belirtilmektedir. ACCP takiplerde rutin olarak kan testleri, tümör belirteçleri, PET-BT, floresan bronkoskopi, balgam sitolojisi gibi testleri önermiyor.  zerinde en çok durulan konu sigaranın bırakılması konusunda hastalara ısrarcı olunmasıdır (188). (American society of medical oncology) ESMO kılavuzunda KH akciğer kanserinde uzun süre yaşam şansı yakalayan hastaların ikinci primer akciğer Ca açısından takip ve sigaranın bırakılması konusunda uyarıları vardır fakat ne sıklıkta takip edileceği belirtilmemiştir (184). (National Comprehensive cancer network) NCCN kılavuzuna göre birinci basamak tedavisi tamamlanan hastalar bir iki yıl 3-4 ayda bir rutin kontrole tabi tutulur. Daha sonraki 3-5 yılda 6 ayda bir, 5 yıldan sonra ise yılda bir takip öneriliyor. Her vizitte anamnez, fizik muayene ve gerekirse kan testleri yapılır. Yeni bir nodül g r lurse yeni gelişen kanser nodülü gibi işlem yapılır. Kontrollerde rutin olarak PET-BT  nerilmiyor. Bu kılavuzda da sigarayı bıraktırmak için gerekli girişimler önerilmektedir (196).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalının katıldığı Toraks Konseyinde 2007-2012 yılları arasında tartışılmış N2 lenf nodu tutulumu olan Evre IIIA Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Çalışma kriterlerine uygun bulunan hastaların veri analizleri yapılmış ve tedaviye cevap oranı belirlenmiştir (Etik kurul karar no:2014-7/7, tarih:08/04/2014).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

-18-80 yaş arasında, potansiyel rezektabl Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

-N2 lenf nodu tutulumu olan Evre IIIA olan hastalar

-Hastaların İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi bölümleri tarafından 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

-N2 lenf nodu tutulumu olan Evre IIIA Küçük Hücreli Akciğer Kanseri dışındaki evre, histolojik alt tipteki hastalar

-Kardiyak hastalık, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik ve kontrol edilemeyen enfeksiyonu olan hastalar

Hastaların evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmış olup Bilgisayarlı Tomografi ve/veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile görüntüleme yapılmıştır. Tedavi bitiminde hastaların kemoterapiye cevabı RECİST 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 (progresif) hastalık, bu kriterlerin dışındaki küçük değişiklikler ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, TNM evresi, konseye sunulma sebebi, konsey kararı, kararın uygulanması, kararın uygulanma süresi, sonuç ve survey (yaşam süresi) parametreleri değerlendirildi ve analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmada yaş ortalama \pm standart sapma kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmişlerdir. kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton, ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında Kaplan-meier yöntemi kullanılmış ve gruplar arası karşılaştırmalar Log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Analizler SPSS v.21 programında yapılmış olup, anlam düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

2007-2012 yılları arasında çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 61.09 ± 8.06 olup yaş aralığı 41-80 arasında değişmektedir. Cinsiyet olarak erkek hakimiyeti belirgin olup %95'i erkek, %5'i kadındır. Tanı konulmasına göre %42 kama biyopsi (wedge rezeksiyon), %24 bronkoskopi ile (transbronşial), %2 görüntüleme aracılı iğne ile biyopsi (ince iğne aspirasyon biyopsisi, core biyopsi, transtorasik biyopsi), %2 başka organdan biyopsi (karaciğer ve deri) %2, %30 dış merkezden biyopsi alındığından alınma yöntemi belirlenemeyen olarak saptandı. Histolojik tip olarak %51 squamöz hücreli karsinom (scc), %35 adenokarsinom, %14 alt tipi belirlenememiş idi. TNM-7 2009 evrelemesine göre %6 T1N2M0, %47 T2N2M0, %47 T3N2M0 olarak belirlendi Tablo-8) (79). Konseye sunulma sebebine göre %53 yeni tanı, %10 operasyon sonrası, %4 kemoterapi sonrası, %14 kemoradyoterapi sonrası, %5 operasyon+kemoradyoterapi sonrası, %14 nüks veya progresyon sonrası olarak gruplandı (Tablo-9). Konseyde hastaların 19'una evreleme, 11'ine operasyon, 7'sine kemoterapi, 4'üne radyoterapi, 33'üne kemoradyoterapi, 19'una kemoradyoterapi + operasyon, 7'sine takip kararı alındı (Tablo-10).

Konsey kararının uygulanmasına göre %86.3 karar uygulanmış, %13.8 karar uygulanmamış olarak gruplandı (Tablo-11). Sonuçlara göre %47.5 stabil, %6.8 regrese, %42.4 progrese, %3.4 diğer sebeplerden ölüm olarak raporlandı (Tablo-12). Yine konsey sonuçlarına göre 41 hasta takipsiz

kalmış. Bu hastaların bir kısmı tedavisine başlanıp tedavisini başka bir merkezde sürdürmek isteyenler, bir kısmı ise tedavilere gelmeyenler idi. Konsey sonrası yaşayanlar %85, ölenler %15 idi. Konsey sonrası 12 aylık yaşam %97.9, 24 aylık yaşam %90.7, 36 aylık yaşam %75.8, 48 aylık yaşam %57.2 olarak belirlendi.

Tablo-8: Tarafımızca yapılan tezde hastalara ait özellikler

TOPLAM		
YAŞ	Ortalama yaş	61
	Yaş aralığı	41-80
CİNSİYET	Erkek	95 (%95)
	Kadın	5 (%5)
PATOLOJİ	Tiplendirilemeyen	14 (%14)
	Adenokarsinom	35 (%35)
	Skuamöz hücreli	51 (%51)
EVRE	T1N2M0	6 (%6)
	T2N2M0	47 (%47)
	T3N2M0	47 (%47)

Tablo-9: Tarafımızca yapılan tezde hastaların konseye sunulma sebepleri

KONSEYE SUNULMA SEBEBİ	
Yeni Tanı	53 (%53)
Operasyon Sonrası	10 (%10)
Kemoterapi Sonrası	4 (%4)
Kemoradyoterapi Sonrası	14 (%14)
Operasyon + Kemoradyoterapi Sonrası	5 (%5)
Nüks veya Progresyon Sonrası	14 (%14)

Tablo-10: Tarafımızca yapılan tezde konseyde hastalar için alınan kararlar

Konsey kararı	Hasta sayısı
Evreleme (PET, mediastinoskopi vb)	19
Operasyon	11
Kemoterapi	7
Radyoterapi	4
Kemoradyoterapi	33
Kemoradyoterapi + operasyon	19
Takip	7

Tablo-11: Tarafımızca yapılan tezde konseyde alınan kararların uygulanıp uygulanmadığı

KONSEY KARARININ UYGULANMASI	
Karar Uygulanmış	69 (%69)
Karar Uygulanmamış	11 (%11)
Takip Yok	20 (%20)

Tablo-12: Konseyde alınan ve uygulanan kararların sonuçları

KONSEY SONUÇLARI	
Stabil	28 (%28)
Regrese	4 (%4)
Progrese	25 (%25)
Diğer Sebeplerden Ex	2 (%2)
Takip Yok	41 (%41)

Karar uygulanan hastaların yaşam süreleri 55.51 ± 3.95 ay, karar uygulanmayan hastaların yaşam süreleri 49.75 ± 10.56 ay olarak belirlendi. Karar uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında yaşam süresi olarak bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.640$).

TNM evrelemesine göre T1N2M0 4 hasta olduğundan ve istatistiki olarak anlamlı olmadığından karşılaştırılması yapılamadı. T2N2M0 ve T3N2M0 evreleri arasında karşılaştırma yapıldı. T2N2M0 evresine sahip hastalarda yaşam süresi 56.91 ± 4.58 ay, T3N2M0 evresine sahip hastalarda yaşam süresi 50.52 ± 4.89 ay olarak belirlendi. İki grup arasında fark olmadığı istatistiki olarak gösterildi ($p=0.476$).

Adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom histolojik gruplarına göre karşılaştırma yapıldı. Adenokarsinom alt tipine sahip hastalarda yaşam süresi 46.94 ± 5.38 ay, squamöz hücreli karsinom alt tipine sahip hastalarda yaşam süresi 60.82 ± 4.97 olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiki olarak fark olmadığı gösterildi ($p=0.238$).

Konseye sunulma sebepleri arasında kemoterapi sonrası hasta sayısı 4 adet, operasyon+kemoradyoterapi sonrası hasta sayısı 4 adet olduğundan ve istatistiki olarak anlamlı olmadığından bu gruplar karşılaştırmaya alınmadı. Yeni tanı olarak konseye sunulan hastalarda yaşam süresi 49.29 ± 7.14 ay, operasyon sonrası konseye sunulan hastalarda yaşam süresi 56.14 ± 3.57 ay, kemoradyoterapi sonrası yaşam süresi 49.2 ± 8.87 ay, nüks veya progresyon sonrası konseye sunulan hastalarda yaşam süresi 46 ay olarak belirlendi. Bu dört grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistik olarak bir fark olmadığı görüldü ($p=0.351$).

Konsey sonuçlarına göre regrese olan hasta sayısı 4 adet, diğer sebeplerden ex olan hasta sayısı 2 adet olduğundan ve istatistiki olarak anlamlı olmadığından bu gruplar karşılaştırmaya alınmadı. Konsey sonrası stabil kalan hasta grubunda yaşam süresi 57.43 ± 4.04 ay, progrese olan hasta grubunda yaşam süresi 41.11 ± 7.17 ay olarak belirlendi. Bu karşılaştırmada konsey sonrası stabil kalan hasta grubundaki yaşam süresi progrese hasta grubundaki yaşam süresine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.031$).

Konsey kararı 15 günden önce uygulanan hasta sayısı 31, 15 günden sonra uygulanan hasta sayısı 41 idi. 28 hastada kararın ne zaman uygulandığı belirlenemedi (Tablo-13). Bu hastaların bir kısmı tedavisine başlanıp tedavisini başka bir merkezde sürdürmek isteyenler, bir kısmı ise tedavilere gelmeyenler idi. Konsey kararlarının 15 gün ve daha öncesinde uygulandığı hasta grubunda ortalama yaşam süresi 55.01 ± 6.18 ay, 15 günden sonra uygulandığı hasta grubunda yaşam süresi 48.86 ± 3.4 ay olarak belirlendi. Bu iki hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0.872$).

Tablo-13: Konseyde alınan kararların uygulanma süresi

KONSEY KARARININ UYGULANMA SÜRESİ	
15 günden önce	31 (%31)
15 günden sonra	41 (%41)
Belirlenemeyen	28 (%28)

TARTIŞMA VE SONUÇ

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

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 (2). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (3). Evre 3 KHDAK tüm yeni tanı KHDAK'ların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur (197).

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 1995-2008 yılları arasındaki akciğer kanserindeki epidemiyolojik özellikler ile ilgili çalışma 09/04/2009 da Türk Toraks Derneği ne sunulmuştur. Alt tiplere göre küçük hücreli akciğer kanseri de alındığından küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular kendi içinde oranlanmış. Buna göre 1950 küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakasının 1237'si (%63) squamöz hücreli akciğer kanseri, 686'sı (%35) adenokarsinom, 27'si (%1) diğer tip küçük hücreli dışı akciğer kanserli olarak saptanmış (198).

Bizim araştırmamızda %51 squamöz hücreli karsinom, %35 adenokarsinom, %14 alt tipi belirlenememiş küçük hücreli tip akciğer kanseri olarak saptandı. Adenokarsinom oranları benzer gözükürken squamöz hücreli tip akciğer kanseri sıklığının az olması %14 oranında alt tip belirlenemesi olarak yorumlandı. Cinsiyete göre 2709 vakanın 2505'i (%93) erkek, 194'ü (%7) kadın olarak saptanmış (Küçük hücreli tip dahil)(198). Bizim araştırmamızda da benzer şekilde %95 erkek, %5 kadın olarak saptandı. Yaşa göre 2709 hastanın 1715'i (%63.3) 45-64 yaş arasında

saptanmış (Küçük hücreli tip dahil) (198). Bizim araştırmamızda ortalama yaş benzer şekilde 61.09 ± 8.06 olarak saptandı.

Yine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların epidemiyolojik özellikler ile ilgili çalışma 2007 yılında Solunum Hastalıkları Dergisi'nde yayınlanmış olup 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2004 tarihleri arası klinikte yatan hastalar değerlendirilmiş. Hastaların ortalama yaşları $60+9.1$ yıl, erkek/kadın oranı 20/1, histolojik alt tiplere göre squamöz hücreli karsinom %70.4, adenokarsinom %20.6, bronkoalveolar karsinom %0.5, tiplendirilemeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri ise %8.5 olarak saptanmış (199).

Küçük Hücreli Dışı (KHD) akciğer kanserinde en önemli prognoz belirleyicisi TNM evrelemesidir. 1996 yılında Uluslararası akciğer kanseri çalışma grubunun bir çalışmasında 31000 olgunun verilerine dayanarak TNM evreleme sistemi oluşturulmuştur. Bu çalışmaya göre hastalığı evresi arttıkça prognozu kötüleşmektedir. Örneğin evre I akciğer kanserinde ortalama yaşam süresi 59 ay olarak hesaplanmışken evre IV akciğer kanserinde bu süre 4 aya kadar düşmektedir (165). Beş 5 yıllık sağkalım oranları evre I, evre II ve evre IIIA hastalık için sırasıyla %60-70, %40-50 ve %15-30'dur (94).

Yapılan çalışmalarla T3N2M0 olguların T1-2N2M0 olgulara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (200). Bizim araştırmamızda hastaların %57'si 48 aylık süreye ulaştılar. Ayrıca evre/yaşam süresi ilişkisi açısından evre 3a küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalar kendi içinde de yaşam süresi olarak bu duruma paralellik gösterdiler. T2N2M0 ve T3N2M0 evreleri arasında karşılaştırma yapıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa da T2N2M0 evresine sahip hastalarda ortalama yaşam süresi 56.91 ± 4.58 ay, T3N2M0 evresine sahip hastalarda ortalama yaşam süresi 50.52 ± 4.89 ay olarak belirlendi.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Patoloji ve Halk Sağlığı Anabilim Dalleri tarafından Türk Toraks Dergisi Ağustos 2001 de gönderilen bir yayında İstanbul Tıp Fakültesi

Genel/Göğüs Cerrahi servisinde Ocak 1990 ile Aralık 1999 tarihleri arasında bronş kanseri nedeniyle komplet rezeksiyon uygulanan 385 hasta içinden patolojik N2'si olan 51 hastada cerrahi sonuçlar ve prognostik faktörler araştırılmış. Sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom histolojik tipindeki hastalar arasında fark saptanmamış. Kırk dokuz olgunun kümülatif bir yıl yaşama şansı %79, iki yıl %34, üç yıl %32,4 yıl %25 olarak saptanmış (201).

Bizim araştırmamızda da Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom histolojik gruplarına göre karşılaştırma yapıldı. Adenokarsinom alt tipine sahip hastalarda ortalama yaşam süresi 46.94 ± 5.38 ay, skuamöz hücreli karsinom alt tipine sahip hastalarda ortalama yaşam süresi 60.82 ± 4.97 olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiki olarak bu çalışmaya benzer şekilde fark olmadığı gösterildi ($p=0.238$).

Yine bizim araştırmamızda konsey sonrası 12 aylık yaşam %97.9, 24 aylık yaşam %90.7, 36 aylık yaşam %75.8, 48 aylık yaşam %57.2 olarak belirlendi. Bu da akciğer kanserinde multidisipliner yaklaşımın ve yeni metodların faydalı olduğunu gösteren bir kanıttır.

Akciğer kanserinde kür hemen daima cerrahi rezeksiyona bağlıdır. Klinik N2 varlığında standart tedavi definitif kemoradyoterapidir. Bununla birlikte, cerrahi morbidite ve mortalite düşük düzeyde tutulursa, bazı klinik N2'li hastalarda indüksiyon kemoradyoterapi sonrasında cerrahinin iyi sağkalımla sonuçlanması muhtemeldir (94).

Bizim araştırmamızda da istatistiksel gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir ($p=0.351$) yeni tanı olarak konseye sunulan hastalarda ortalama yaşam süresi 49.29 ± 7.14 ay, operasyon sonrası konseye sunulan hastalarda ortalama yaşam süresi 56.14 ± 3.57 ay, kemoradyoterapi sonrası ortalama yaşam süresi 49.2 ± 8.87 ay, nüks veya progresyon sonrası konseye sunulan hastalarda ortalama yaşam süresi 46 ay olarak belirlendi. Yani cerrahi yapılan hastalarda yaşam süresi daha uzundu.

Aggarwal C ve ark. Ocak 2014'te yaptığı çalışmada N2 lenf nodu tutulumlu evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri kemoradyoterapi sonrası lobektominin kemoradyoterapiye üstünlüğü saptanmamış (202).

Rosell R ve ark. Haziran 1994'te yaptığı çalışmada mitomisin/fosfomid/cisplatin + cerrahi tek başına cerrahi ile karşılaştırılmış. Ortalama yaşam kemoterapi alan grupta (26 ay/8 ay) önemli derecede yüksek bulunmuş (203).

Bozcuk H ve ark. 2010 yılında yaptığı bir çalışmada Evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan kemoterapi 5 yıllık sağkalımda %7'lik artış sağlar ve tümörün evresinin gerileme (downstaging) oranı %60'dır (204).

Bizim araştırmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0.640$) konsey kararı uygulanan hastaların yaşam süreleri ortalama 55.51 ± 3.95 ay, uygulanmayan hastaların yaşam süreleri ortalama 49.75 ± 10.56 ay olarak belirlendi.

Dichoff C ve ve ark. Ağustos 2014'te yaptığı çalışmada evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserli kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda kabul edilebilir kısa dönem mortalite ile uzun dönem yaşam süresinin daha tatminkar olduğu tespit edilmiş (205).

Yine bizim araştırmamızda konseyde 100 hastaya alınan 59 kararın detaylarına bakıldığında yalnız kemoterapi 8, kemoterapi + radyoterapi 32, kemoterapi + radyoterapi + cerrahi ise 19 hastaya tedavi seçeneği olarak sunuldu.

Chen F ve ark. Aralık 2012'de yaptığı çalışmada N2 lenf nodu tutulumlu Evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda 3 siklus indüksiyon kemoterapisi ile hiperfraksiyone radyasyonun etkili ve tolere edilebilir olduğu saptanmış (206).

Ancak Shah AA ve ark. Haziran 2012'de yaptığı çalışmada evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde indüksiyon rejiminde radyoterapi kullanımı desteklenmemiş (207).

Bizim araştırmamızda konsey kararlarının 15 gün ve daha öncesinde uygulandığı hasta grubunda ortalama yaşam süresi 55.01 ± 6.18 ay, 15 günden sonra uygulandığı hasta grubunda yaşam süresi 48.86 ± 3.4 ay olarak belirlendi. Bu iki hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0.872$).

Bizim araştırmamızda konsey sonrası stabil kalan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 57.43±4.04 ay, progrese olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 41.11±7.17 ay olarak belirlendi. Bu karşılaştırmada konsey sonrası stabil kalan hasta grubundaki yaşam süresi progrese olan hasta grubundaki yaşam süresine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.031).

Yapılan bu çalışmada akciğer hasta sayısının az olması, hastaların takipten çıkması ve retrospektif olması böyle bir sonucu ortaya çıkarmış olabileceğinden daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüldü.

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. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:116-96.
3. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics,2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
5. Celik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K,Ozyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti.; 2001:50-56.
6. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; eds: Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Companies; 1998:1707-19.
7. Türkiye'de Kanser Kontrolü 2004-2009. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın no: 777, Ankara 2009.
8. Eser S, Ozalan S, Yakut C, Nazlı T Cancer incidence in Izmir (1998-2002). In; Curado. M. P., Edwards, B., Shin H.R., et al. eds (2007) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX , IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
9. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Ozturk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22.
10. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In:Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
11. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203-11.
12. Cırac K, Tatar D, Ozacar R, Halilcolar H. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Turk Tuberkuloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-22.
13. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27:107-18.
14. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
15. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1997;17:219-30.
16. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Ozyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001:35-8.

17. Tatar D, Kılinc O, Yorgancıoğlu A, ve ark. Akciğer tumoru ve akciğer tuberkulozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
18. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. New York: Longmans-Green; 1912.
19. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950;2:739-748.
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;274:430-432.
21. Dr. Turhan Ece, Dr. Nil Molinas Mandel. Ulusal Akciğer Kanseri Kongre Kitabı;2013.
22. 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.
23. Becket WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:1-16.
24. Wild P, Perdrix A, Romazini S, et al. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000;57:568-73.
25. 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.
26. Warnock ML. Asbestos burden and the pathology of lung cancer. Results of a prospective mortality study. *Chest* 1986;89:20-6.
27. 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.
28. Hughes JM, Weil H. Asbestos and man-made fibers *Epidemiology of Lung Cancer*, Marcel Dekker, New York:1994:185-194.
29. 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.
30. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:745-57.
31. Darby S, Hill D, Auvien A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer. Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:223-7.
32. 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.
33. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, et al. Woodsmoke health effect: a review. *Inhal Toxicol* 2007;19:67-106.
34. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:1006-130.
35. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, et al. Diet and cancer. *Acta Biomed* 2006;77:118-23.
36. Smith TJ, Yang G, Seril ND, et al. Inhibition of 4-(methylnitrosamine)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 1998;19:703-6.

37. The Top 10 Causes of Death. Programmes and projects in World Health Organization (WHO).
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html Date last accessed: September 9,2011.
38. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:913–9.
39. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, et al. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
40. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2th edition). *Chest* 2007;132:29-55.
41. Tosun Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004;52(2):130-6.
42. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer an, cigarette smoking in Europe: an update of risk estimatesandan assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87.
43. Devereux TR, Taylor JA, Barrett JC. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Giles F. Filey Lecture . *Chest* 1996; 09:14-9.
44. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 2001;61:612-5.
45. Ohata H, Emi M, Fujiwara Y, et al. Deletion mapping of the short arm of chromosome 8 in non-small cell lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7:85-8.
46. Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2001;61:1309-13.
47. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
48. 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.
49. European Respiratory Monograph 2001;17:86-98.
50. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review.Continuing medical education course syllabus, USA, 2002;35-5
51. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G, et al. Superior sulcus tumors:Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11-15, Tokyo, Japan ,2000.
52. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In:Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000:1056-70.
53. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In:Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Unversitesi Basımevi; 2000:165-73.

54. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000:521-34.
55. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lungcancer. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:320-32.
56. Cildağ O, Zamani A, Celik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar.In: Akkoclu A, Ozturk C; eds. Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999;1:38-43.
57. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
58. World Health OrganisationdWHO. Cancer. 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (accessed 18 Feb 2013).
59. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr>. 2009.
60. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
61. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 1984;130:561-5.
62. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 1984;86:44-53.
63. 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.
64. Lung cancer screening: recommendation statement. Ann Intern Med 2004;140:738-9.
65. Manser RL, Irving LB, Stone C, et al. Screening for lung cancer. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2004: CD001991.
66. Manser RL, Lethaby A, Irving LB, et al Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 21;6:CD001991.
67. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer 1991;67:1155-64.
68. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. Cancer Res 1996;56:4673-8.
69. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. Eur Respir J 1994;7;186-97.
70. Lung cancer screening: recommendation statement. Ann Intern Med 2004;140:738-9.
71. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest 1998;113:696-702.
72. Kurie JM, Lee JS, Morice RC, et al. Autofluorescence bronchoscopyin the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. J Natl Cancer Inst 1998;1-7-90:991-5.

73. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-6.
74. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-51.
75. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991;114:271-6.
76. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:992-5.
77. Murthy S. Video assisted thoracoscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012;79(1):23-5.
78. Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for non-small cell lung cancer: differences in morbidity and mortality between thoracotomy and thoracoscopy. *Innovations (Phila)* 2012;7(1):15-22.
79. Rami-Porta, Crowley J, Goldstraw P. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:81-9.
80. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue T. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136:260-271.
81. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;8:694-705.
82. Beyreuther H. Multiple von Carcinomen bei einem Fall von sog. 2 schenkeberger' Lungenkrebs mit Tuberkulose. *Virchows Arch* 1924;250:230-43.
83. Waren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-403.
84. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:606-12.
85. Ichinose Y, Ibara N, Ohta M. Synchronous lung cancers defined by deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:418-24.
86. van Rens MT, Eijken EJ, Elbers JR, et al. p53 mutation analysis for definite diagnosis of multiple primary lung carcinoma. *Cancer* 2002; 94:188-96.
87. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special treatment issues. *Chest* 2003;123:244-58.
88. Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK, et al. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. *Clin Radiol* 1993;48: 94-6.
89. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:836-40.
90. Aziz TM, Rasheed AS, Glasser J, et al. The management of second lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:527-33.

91. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancer results of surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:769-78.
92. Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:502-10.
93. Rens MTM, Zanen P, de la Rivie're AB, et al. Survival after resection of metachronous non-small cell lung cancer in 127 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:309-13.
94. Gibbons D, Pisters KM, Johnson F, Eapen GA. Non small cell lung cancer. In *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. Eds: Kantarjian HM, Wolff R, Koller CA. Second ed. McGraw-Hill Companies, Inc. China 2011;pp: 346-81.
95. Blum RH. Adjuvant chemotherapy for lung cancer-A new standard of care. *N Engl J Med* 2004;350:4-5.
96. 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. *Br Med J* 1995;311:899-909.
97. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
98. Douillard JY, Rossel R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patient with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9): 719-27.
99. Pignon JP, Tribodet E, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21): 3552-9.
100. Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-smallcell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26: 5043-51.
101. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Collaborative Group. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-60.
102. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
103. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
104. Seeve P, Isaac S, Tredan O, et al. Expression of class III (beta) tubulin is predictive of patient outcome in patients with nonsmall cell lung cancer receiving vinorelbine based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(15): 5481-6.

105. Reiman T, Lai R, Veillard AS, et al for the LACE-Bio group. Crossvalidation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2012;23:86-93.
106. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
107. Tang H, Xiao G, Behrens C, et al. 12-Gene Set Predicts Survival Benefits from Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2013 Mar 15;19(6):1577-86.
108. Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thoracic Oncol* 2011;6(3): 569-75.
109. Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010;28(18):ABSTR LBA7005.
110. Neal JW, Pennell NA, Govindan R, et al. The SELECT study: A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 7010.
111. Crino C, Weder W, van Meerbeeck J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5):103-15.
112. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
113. NCCN Clinical Practice Guidelines, NCCN Guidelines, lung cancer, screening, LDCT, smoking, carcinogen, tobacco JNCCN 2012;10:240-65)
114. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable nonsmall cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4(11):1380-8.
115. Albain KS, Swann S, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage 3 nonsmall cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86, 2009.
116. Burdett SS, *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD006157.
117. Gilligan D, *Lancet.* 2007;369(9577):1929-37.
118. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:510-6.
119. Bozcuk H, Abali H, Coskun S; Lung Cancer Committee of Turkish Oncology Group. The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a metaregression analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2012;10:161-6.

120. Auperin A, Pichoux CL, Rolland F, et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181- 90.
- 121.van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-50.
- 122.Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M. Correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach with meta-regression analysis. *J BUON*. 2010;15(1):43-50.
- 123.Aydiner A, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı - Tedavi – Takip İstanbul Konsensusu 2006.
- 124.Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for Stage III(p,N2) non-small cell lung cancer:Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Lancet* 2009;374:379-86.
- 125.Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60.
- 126.Dillman Ro, Seagren SI, Herndon J Eaton WI Green MR Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year followup of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J NCI* 1996;88:1210-5.
- 127.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(8):1880-92.
- 128.Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non–small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26:2450-56.
- 129.Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2007;57(1): 43-66.
- 130.Crino L, Weder, W, vanMeerbeeck J, Felip E Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010 May;21 Suppl 5: 103-15.
- 131.Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311: 899–909.
- 132.Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa nonsmall- cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–27.

133. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9.
134. Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, et al. on behalf of the NSCLC Collaborative Group. Surgery and Adjuvant Chemotherapy compared to surgery alone in non-small cell lung cancer: meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized clinical trial (RCT). *J Clin Oncol* 2007;25:397s, abstr 7552.
135. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non smallcell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
136. 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.
137. Felip E, Massutti B, Alonso G, et al. Surgery alone, or surgery followed by adjuvant (adj) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy (CT) or preoperative (preop) PC followed by surgery, in early stage non-small cell lung cancer: results of the multicenter, randomized, phase III NATCH trial. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl):382 (Abstr 7500).
138. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J* 2005;26(2):192-7.
139. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Oncol*, 2004;22:3860–7.
140. Burdett S, Stewart L, Ryzdzewska L. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006;1:611-21.
141. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol*, 2000;18:2658-64.
142. 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.
143. Biesma B, Manegold C, Smit HJM, et al. Docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in patients with pathologically-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 08984) . *Eur J Cancer*, 2006;42:1399-1406.
144. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non–small-cell lung cancer: A phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clinical Lung Cancer*, 2006;8:116-21.
145. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with

cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol*, 2012;23:1730-8.

146.Kawaguchi T, Takada M, Ando M, et al. A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:672-7.

147.Crino L, Weder, W, vanMeerbeek J, Felip E Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21 (Suppl 5):103-15.

148.Goldstarw P. Staging manual in thoracic oncology. International Association for the study of lung cancer. Florida, 2009;57:16-29.

149.Foucault C, Mordant P, Grand B, et al. Unexpected extensions of non-smallcell lung cancer diagnosed during surgery: revisiting exploratory thoracotomies and incomplete resections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(5):667-72.

150.Kutlu CA, Olgac G. How does definition of 'complete resection' conduct surgical management of non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5(5):643-9.

151.Complete Resection Subcommittee of the IASLC Staging Committee. Complete Resection In Lung Cancer Surgery: Proposed Definition. *Lung Cancer* 2005;49(1):25-32.

152.Bernard A, Risk analysis and long term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:344-50.

153.Tasci E, Tezel C, Orki A, et al. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):200-7.

154.Reed CE, Silvestri GA Diagnosis and staging of lung cancer. Shields TW. Ed. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia, pp. 2009;7:1375-86.

155.Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.

156.Fidias PM1, Dakhil SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591-8.

157.Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.

158.Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521-9.

159.Johnson BE, Kabbinavar F, Miller V. ATLAS: randomized, double blind, placebo controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for

- first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3926-34.
- 160.Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.
- 161.Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NC#704865) in patients with advanced nonsquamous non-small lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. ASCO Annual Meeting. Abstract LBA4, 2005.
- 162.Daniel R. Gomez DR, Niibe Y, Chang JY. Oligometastatic disease at presentation or recurrence for nonsmall cell lung cancer. *Pulmonary Medicine* 2012;Article ID 396592:1-6
- 163.Villarreal-Garza C, de la Mata D, Zavala DG, Macedo-Perez EO, Arrieta O Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases. *Clin Lung Cancer* 2013;14:6-13.
- 164.Liza C. Villaruz LC, Kubicek GJ, Socinski MA. Management of Non Small Cell Lung Cancer With Oligometastasis. *Curr Oncol Rep* 2012;14:333-41.
- 165.Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. IASLC0 International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. 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;2:694-705.
- 166.Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R; IASLC Staging Committee and Participating Institutions. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:315-21.
- 167.Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
- 168.Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2010;5:620-30.
- 169.Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-66.
- 170.Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, et al. Outcomes among African-American/non-African American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:284-90.

171. The Lung Cancer Study Group. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:349-54.
172. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2000;74:53-60.
173. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol* 1998;16:2468-77.
174. Naito Y, Goto K, Nagai K, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non small cell lung cancer. *Chest* 2010;138:1411-17.
175. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4313-9.
176. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1088-93.
177. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. Prognostic impact and initial recurrence site of lymphovascular and visceral pleural invasion in surgically resected stage I non small-cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:612-8.
178. Oyama M, Miyagi Maeshima A, et al. Prognostic impact of pleural invasion in 1488 patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:540-6.
179. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al. Distinct clinical course of EGFR mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1815-22.
180. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010;5:612-9.
181. Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1473-9.
182. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, et al. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:255-61.
183. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-66.

- 184.Sorensen M, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:41-2.
- 185.Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007;2:348-54.
- 186.Handy JR Jr, Child AI, Grunkemeier GL, et al. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1855-9.
- 187.Toraks Derneği Akciğer Kanseri tanı ve tedavi klavuzu. 2006.
- 188.Rubins J, Unger M, Colice GL; American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007;132:355-67.
- 189.Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1079-86.
- 190.Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg* 2004;77:260-5.
- 191.Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:123-7.
- 192.Sagman U, Lishner M, Maki E, et al. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1525-33.
- 193.Smythe WR, Estrera AL, Swisher SG, et al. Surgical resection of non small cell carcinoma after treatment for small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001;71:962-6.
- 194.Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, et al. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:255-61.
- 195.Benamore R, Shepherd FA, Leighl N, et al. Does intensive follow-up alter outcome in patients with advanced lung cancer? *J Thorac Oncol* 2007;2:273-81.
- 196.Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:78-98.
- 197.Crino C, Weder W, van Meerbeeck J, et al. Early stage and locally advanced (non metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (5): 103-15.
- 198.Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye'de Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisindeki Değişiklikler ve Histolojik Tiplerin Mesleklerle İlişkisi. Türk Toraks Derneği 12. Yıllık Kongresi.
199. Özkaya Ş, Fındık S, Uzun O, Atıcı AG, Erkan L, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarımızın Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri. *Solunum Hastalıkları* 2007;18:47-52.

- 200.Jasem J, Skowski J, Dziadziuszko R. et al. Result of surgical treatment of non- small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologicTNM classification. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:1141-6
- 201.Kılıçaslan Z, Kalaycı G, Yılmazbayhan D, İşsever H, Ece T, Dilege Ş, Tabak L Patolojik N2'li Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Cerrahi Sonuçlar ve Prognostik Faktörler. Türk Toraks Dergisi 2001;2:9-12.
- 202.Aggarwal C, Li L, Borghaei H, et al. Multidisciplinary therapy of stage IIIA non small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery. Cancer Control 2014;21(1):57-62.
- 203.Rosell R, Maestre J, Font A, randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1994;21:28-33.
- 204.Bozcuk H, Abali H, Coskun S; Lung Cancer Coittee of Turkish Oncology Group. The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a metaregression analysis. World J Surg Oncol 2012;10(1):161-6.
- 205.Dickhoff C, Hartemink KJ, van de Ven PM, et al. Trimodality therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer: benchmarking multi-disciplinary team decision-making and function. Lung Cancer 2014;85(2):218-23.
- 206.Chen F, Okubo K, Sonobe M, et al. Hyperfractionated irradiation with 3 cycles of induction chemotherapy in stage IIIA-N2 lung cancer. World J Surg 2012;36(12):2858-64.
- 207.Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, D'Amico TA. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. Ann Thorac Surg 2012;93(6):1807-12.

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime destek olan, bilimsel, objektif ve Őefkatli bir hekim olmamda mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta İç Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyeleri olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nin tüm öğretim üyelerine,

Tezimi tamamlamamda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Türkkan Evrensel'e,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum ve dost olarak kazandığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünleri görmeyi çok isteyen ancak genç yaŐta kaybettiğim babama,

Maddi ve manevi desteği ile hayatımın her aşamasında yanımda olan annem ve abime,

Hayatıma girdiğinden beri sevgi, saygı ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eŐim Őeyma'ya,

TeŐekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kırşehir’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul’da tamamladım. 2002 yılında başladığım Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2008 yılında mezun oldum. Temmuz 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.