

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

**YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
İKİNCİ SERİDE KULLANILAN KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. OĞUZHAN YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

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

**YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
İKİNCİ SERİDE KULLANILAN KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. OĞUZHAN YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA KARAAĞAÇ

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen ve asistanlık sürecimin sonunda tez konumun belirlenmesi, planlanması ve tez sürecinde ortaya çıkan tüm problemlerin çözülmesi konusunda ilgisini, bilgisini, vaktini hiçbir şekilde esirgmeden benimle paylaşan, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KARAAĞAÇ' a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım uzman doktor, asistan doktor, hemşire, sekreter, hasta bakıcı çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan her zaman arkamda duran aileme, tez sürecinde ve hayatımın her anında yaşadığım her zorlukta desteğini, ilgisini, sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Nurgül' e ve biricik kızım Elif' e teşekkür ederim.

ÖZET

Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında İkinci Seride Kullanılan Kemoterapi Rejimlerinin Karşılaştırılması

Dr. Oğuzhan Yıldız, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Amaç: Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (YE-KHAK) küçük hücreli olmayan alt tiplere göre daha az görülmekle birlikte, daha agresif seyreder ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir. YE-KHAK' nin birinci seri tedavisi platin tabanlı rejimlerden oluşmaktadır. İkinci seri tedavide ise standart yaklaşımın ne olacağı belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen YE-KHAK hastalarımızın ikinci seri kemoterapi alanlarında tedavi rejimleri ile elde edilen tedaviye cevap oranlarının, bu cevabı etkileyen faktörlerin, tedavi ile sağlanan progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sürelerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: YE-KHAK tanısı olan ve ikinci seri kemoterapi alan hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, aldıkları ikinci seri tedavi rejimleri ve tedaviler ile elde edilen etkinlik verileri ortalama±standart sapma olarak hesaplandı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier ve Log-Rank testi kullanılarak yapıldı ve değişken verilerin hastaların sağ kalım sürelerine olan etkileri analiz edildi. $p<0.05$ olduğunda istatistiksel anlamda olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 89 hasta yer aldı. Tanı anındaki yaş ortalaması 58.03 yıl olarak bulundu (30-79). Hastaların tamamı ikinci seri tedavi almışlardı. İkinci seri tedavi ile 41 hasta (%46.1) tedaviye yanıtı kabul edildi. İkinci seride objektif yanıt oranı ise %19.1 olarak saptandı. Tüm hastalarda ikinci seri tedavi ile elde edilen medyan PFS (mPFS) 4.5 ay, medyan OS (mOS) 9 ay olarak belirlendi. İkinci seride verilen tedavi rejimleri arasında mPFS ve mOS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Hastalarımızda ikinci seri tedavide siklofosfamid, adriamisin, vinkristin içeren kombinasyon tedavisinin (CAVi rejimi) monoterapi topotekan tedavisinden daha sık kullanıldığı belirlendi. CAVi rejimi alan hastalarda mPFS 5.3 ay, mOS 10.8 ay, monoterapi topotekan alan hastalarda ise mPFS 3.3 ay, mOS 6.7 ay olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte rakamsal olarak CAVi rejimi mPFS ve mOS açısından topotekana üstün bulundu. Ek komorbid hastalığı olanlarda mPFS 3.3 ay, mOS 7.2 ay olarak; ek komorbid hastalığı olmayanlarda ise mPFS 5.1 ay, mOS 10.2 ay olarak belirlendi. Ek komorbid hastalığı olanlarda sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ($p=0.044$).

Sonuç: Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da rakamsal olarak CAVi rejimi mPFS ve mOS açısından topotekana üstündür. Ek komorbid hastalığa sahip olmak sağkalım üzerinde olumsuz bir bağımsız faktördür. Bu sonuçların daha geniş sayıda hastanın yer aldığı prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, ikinci seri kemoterapi, yanıt, sağkalım

ABSTRACT

Comparison of Chemotherapy Regimens Used in the Second Series in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Patients

Dr. Oğuzhan YILDIZ, Specialty Thesis, Konya, 2020

Objective: Although extensive stage-small cell lung cancer (ES-SCLC) is less common than non-small cell subtypes, it progresses more aggressively and is associated with shorter survival time. The first-line treatment of ES-SCLC consists of platinum-based regimens. In the second-line of treatment, the standard approach remains uncertain. In this study, we aimed to investigate the response rates, the factors affecting this response, the progression-free survival (PFS) and the overall survival (OS) achieved by the treatment regimens used in the second-line in patients with ES-SCLC who treated in our clinic.

Material and methods: The data of the patients who were diagnosed as ES-SCLC and who received second-line chemotherapy were analyzed retrospectively. The demographic data of the patients, chemotherapy regimens used in the second-line treatment, and the efficacy data obtained with the treatments were calculated as mean $\pm$ standard deviation. Survival analyses were performed using the Kaplan Meier and Log-Rank test, and the effects of variable data on patients' survival times were analyzed. When p value <0.05 it was considered statistically significant.

Results: A total of 89 patients were assessed in our study. The median age at the time of diagnosis was 58.03 years (30-79). All of the patients received second-line treatment. By the second-line chemotherapy, 41 patients (46.1%) were responders to the treatment, and the objective response rate was 19.1%. In all of the study population, median PFS (mPFS) obtained by second-line treatment was 4.5 months, and median OS (mOS) was 9 months. No statistically significant difference was found between chemotherapy regimens used in

the second-line treatment in terms of mPFS and mOS. In the second-line treatment in our cohort, it was determined that combination therapy (CAVi regimen) containing cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine was used more frequently than monotherapy topotecan treatment. In patients who received the CAVi regimen, mPFS and mOS were calculated as 5.3 months and 10.8 months, respectively. And in patients who received monotherapy topotecan, mPFS and mOS were calculated as 3.3 months and 6.7 months, respectively. Although there was no statistically significant difference, the CAVi regimen was superior to monotherapy topotecan in terms of mPFS and mOS. In patients with additional comorbid disease, mPFS was 3.3 months and mOS was 7.2 months, whereas in patients with no additional comorbid disease, mPFS was determined as 5.1 months and mOS as 10.2 months. A statistically significant decrease in survival was found in those with additional comorbid disease ($p = 0.044$).

Conclusions: Although not statistically significant, the CAVi regimen is superior to monotherapy topotecan in terms of mPFS and mOS. Having an additional comorbid disease is a negative independent prognostic factor on survival. These results here we presented should be supported by prospective studies involving a larger number of patients.

Keywords: Small cell lung cancer, second-line chemotherapy, response, survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Akciğer Kanseri.....	2
2.2 Epidemiyoloji.....	2
2.3 Etiyoloji	3
2.4 Akciğer Kanserlerinin Sınıflandırılması	6
2.5 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	6
2.6 Klinik	7
2.7 Paraneoplastik Sendromlar	7
2.8 Tarama ve Erken Tanı	8
2.9 Tanı	9
2.10 Evreleme	10
2.11 Prognostik Faktörler	12
2.12 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi	14
2.12.1 Sınırlı Evre Hastalık Tedavisi	14
2.12.2 Yaygın Evre Hastalık Tedavisi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. İstatistiksel analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA.....	30

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. REFERANSLAR	39



TABLÖLAR

Tablo 1 T-N-M Sistemi.....	11
Tablo 2: TNM Evrelemesi.....	12
Tablo 3: ECOG-Karnofsky Skalaları.....	13
Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	19
Tablo 5: Hastaların primer cerrahi ve kemoradyoterapi öyküsü.....	20
Tablo 6: Hastalara uygulanan birinci seri kemoterapi protokolleri	20
Tablo 7: Birinci seri kemoterapiyle elde edilen yanıtlar.....	21
Tablo 8: Hastalara uygulanan ikinci seri kemoterapi protokolleri	21
Tablo 9: İkinci seri kemoterapiyle elde edilen yanıtlar.....	22
Tablo 10: Komorbid hastalık varlığı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	23
Tablo 11: 65 yaş üzeri olma ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	23
Tablo 12: Hastanın tanıdaki performansı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	24
Tablo 13: Tanıdaki evre ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	24
Tablo 14: Definitif KRT ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	25
Tablo 15: İzole/Multipl metastaz ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	25
Tablo 16: Beyin metastaz varlığı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	26
Tablo 17: Birinci seri tedavi ile PFS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	26
Tablo 18: İkinci seri tedavi ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	27
Tablo 19: 2.seride oluşturulan gruplar ile PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi-1	28
Tablo 20: 2.seride oluşturulan gruplar ile PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi-2	28
Tablo 21: 2.seride CAVi ve Topotekan alanların PFS ve OS ilişkisinin karşılaştırılması	29

Tablo 22: 2.seride CAVi-Topotekan/İrinotekan PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi	30
Tablo 23: 2.seride CAVi-Topoizomeraz inh. PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi	30



KISALTMALAR

BT	: <i>Bilgisayarlı Tomografi</i>
CAVi	: <i>Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin</i>
CR	: <i>Radyolojik Tam Yanıt</i>
ECOG-PS	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Perfomans Skoru</i>
EP	: <i>Cisplatin + Etoposid</i>
FDG-PET	: <i>F18-Fluorodeoksiglukoz - Pozitron Emisyon Tomografi</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
KHAK	: <i>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</i>
KHDAK	: <i>Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri</i>
KRT	: <i>Kemoradyoterapi</i>
mOS	: <i>Medyan Tüm Sağkalım</i>
mPFS	: <i>Medyan Progresyonsuz Sağkalım</i>
ORR	: <i>Objektif Yanıt Oranı</i>
OS	: <i>Tüm Sağkalım</i>
PD	: <i>Progresif Hastalık</i>
PD-L1	: <i>Programlanmış Ölüm Ligandı</i>
PFS	: <i>Progresyonsuz Sağkalım</i>
PKI	: <i>Profilaktik Kranial Işınlama</i>
PR	: <i>Radyolojik Kısmi Yanıt</i>
SD	: <i>Stabil Hastalık</i>
UADHS:	: <i>Uygunsuz Anti-Diüretik Hormon Sendromu</i>
YE-KHAK	: <i>Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</i>

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür ve yeni tanı konulan tüm kanser vakalarının yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır. Görülme sıklığı açısından cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda meme kanserinden sonra, erkeklerde ise prostat kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Kansere bağlı ölümlerin hem kadınlarda hem erkeklerde en önemli nedeni akciğer kanseridir [1]. Tümör hücrelerinin morfolojisine göre akciğer kanseri temelde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ayrı gruba ayrılır. KHDAK vakaları tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık 6/7'sini oluştururken, vakaların kalan 1/7'si ise KHAK alt tipine sahiptir. KHAK, küçük hücreli olmayan alt tiplere göre daha az görülmekle birlikte, daha agresif seyreder ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir [2].

Hastalığın yaygınlığı tüm kanser türlerinin tedavisinde önemli bir unsur olup, KHAK genel olarak sınırlı evre hastalık ve yaygın evre hastalık olarak gruplandırılır. Göğüs kafesi dışında başka bir alana yayılmamış hastalık sınırlı evre KHAK, göğüs kafesinden daha uzak alanlara ilerlemiş hastalık ise yaygın evre KHAK (YE-KHAK) olarak adlandırılır. Her ne kadar günümüzde tedaviye immünoterapi ilaçları eklenmeye başlanmışsa da halen daha YE-KHAK tedavisinin esasını konvansiyonel kemoterapi oluşturmaktadır [3,4]. YE-KHAK hastalarının çoğunluğu ancak iki basamak tedavi alabilmekte olup, üçüncü ve sonraki basamak tedaviler tartışmalıdır [5]. YE-KHAK'ın birinci seri tedavisi çoğunlukla platin tabanlı rejimlerden oluşmaktadır [6]. İkinci seri tedavide ise yakın zamana kadar, siklofosfamid, adriamisin ve vinkristin içeren kombinasyon (CAVi rejimi) standart tedavi olarak kullanılmaktaydı. Son dönemde ise ağırlıklı olarak, görece daha az toksik olan, monoterapi topotekan rejimi ikinci seri

tedavide kullanılmaya başlandı [7]. Bununla birlikte YE-KHAK tedavisinde ikinci seride standart yaklaşımın ne olacağı belirsizliğini korumaktadır [8, 9].

Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen YE-KHAK hastalarımızın 2. seri kemoterapi alanlarında tedavi rejimleri ile elde edilen tedaviye cevap oranlarının, bu cevabı etkileyen faktörlerin, tedavi ile sağlanan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin incelenmesi amaçlandı.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri cinsiyetten bağımsız olarak en sık görülen olan kanser türüdür. Hem kadınlarda hem erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir [1]. Kansere bağlı ölümlerde en önemli unsur metastazlara bağlı ortaya çıkan tümör yüküdür. KHAK hastalarının 2/3' lük kısmında ilk başvuru anında metastataz gelişmiş olup yaygın evrede iken saptanırlar ve bu hastaların çoğunda metastatik odak sayısı birden fazladır. Bu durum da hastalığın kötü seyretmesine ve kısa sağkalım sürelerine yol açmaktadır [10].

2.2 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri 1953 yılından itibaren erkeklerde, 1985 yılından itibaren de kadınlarda kanser ölümlerinin en yaygın nedeni haline geldi [11]. KHAK, 1980' li yıllarda tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %17' sini oluştururken, bu oran 2000' li yılların başına gelindiğinde neredeyse %12 seviyesine kadar geriledi. Bu gerilemenin en önemli nedeni olarak sigara kullanımının giderek azalması gösterilmektedir [12]. KHAK'nin görülme

sıklığı bölgelere ve coğrafyalara göre de değişiklik göstermektedir. Dünyada erkeklerde en sık Avrupa’da görülmektedir. Avrupa’yı sırasıyla Kuzey Amerika, Çin, Avustralya takip etmektedir. Kadınlarda ise en yüksek görülme oranı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’dadır. KHAK insidansı cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde en düşük insidans Asya ve Afrika ülkelerindedir [13].

2.3 Etiyoloji

KHAK, 1980’ li yıllarda tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %17’ sini oluştururken, bu oran 2000’li yılların başına gelindiğinde sigara kullanımının giderek azalması ile birlikte neredeyse % 12 seviyesine kadar geriledi. Bununla birlikte halen daha sigara akciğer kanser etyolojisindeki en önemli etken olarak bilinmektedir [12]. Tüm akciğer kanserlerinin gelişiminin birincil risk faktörü sigara içilmesidir [14]. KHAK tanısı konulan hastaların %90’dan fazlası aktif sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalardır. KHAK sigara içimi ile tipik olarak ilişkili olup sigara içme sıklığı ve süresi arttıkça risk artmaktadır [15].

Tarihte ilk olarak 1912 yılında Alman bilim insanı Adler yazdığı kitabında akciğer kanseri ile sigara içimi arasında bağlantı olabileceğini bildirdi [16]. 40 yıl boyunca günlük bir paket sigara içenler ile hiç sigara içmemişler kıyaslandığında akciğer kanseri gelişme riski, içen kişilerde yaklaşık 20 kat artmıştır. Bu nedenle, akciğer kanseri gelişiminin önlenmesindeki en önemli unsurlar insanların sigaraya başlamasını önlemek, içenlerde ise sigara içimini azaltmak ve bu kişilerin sigarayı terk etmesini sağlamaktır. Sigarayı bırakanlarda mevcut içenlere oranla akciğer kanseri gelişme riski düşmektedir. Ek olarak, 30 yaş altında sigarayı bırakmanın akciğer kanserinin önlenmesinde oldukça faydalı olduğu gösterildi [17].

Sigara dumanında binlerce farklı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu kimyasal maddelerden elli kadarı kanserojen olduğu bilinen maddelerdir. Nikotin ise toksik etkili bir madde olup bağımlılık yapıcı etkisi baskındır [18]. Yakın yıllara kadar sigara ile akciğer kanseri arasındaki bağlantı epidemiyolojik bağlantılara dayandırılıyordu. Ancak sigara dumanında tespit edilen benzopren metabolitinin bir tümör süpresör gen olan p53 geninin üzerindeki spesifik bölgelere hasar verdiği belirlendi ve bunun akciğer kanseri gelişimiyle direkt olarak bağlantılı olduğu ortaya konuldu [19].

Akciğer kanseri gelişmesinde çevresel faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında en çok ikinci el duman (pasif içicilik), radon, asbest, metaller (krom, arsenik ve nikel), ve polisiklik aromatik hidrokarbon, iyonlaştırıcı radyasyonlara maruziyet bulunmaktadır. Mesleki olarak asbest maruziyetinde akciğer kanseri gelişme riski doza bağımlıdır, ancak bu durum asbest lifinin tipine göre de değişkenlik gösterir. Belirli bir maruziyet sonucunda, amfibol liflerine maruz kalanlarda krizotil liflere maruz kalanlar kıyaslandığında, amfibol liflere maruz kalanlarda risk oldukça yüksek bulundu [20]. Oda ortamında artan radon gazı konsantrasyonları ile akciğer kanseri riskinde küçük, ancak istatistiksel olarak önemli bir artış saptanmıştır. Mesleki olarak bu ürünlere maruz kalan yeraltı uranyum madencilerinde akciğer kanseri riski artmış bulundu [21]. Odun, kömür gibi işlenmemiş yakıtların, ısınmak ve yemek pişirmek için iç mekanda yakılması yaygın olarak kullanılan bir metoddur. Bu tür hava kirliliği, bir çok solunum problemi ile beraber akciğer kanseri insidansında artışa neden olmaktadır ve iç mekanda olan hava kirliliğinin akciğer kanser riskini arttırdığı gösterildi [22]. Şili ve Tayvan'ın bazı bölgelerinde içme suyunun arsenik ile kirlendiği ve inhale edilmese dahi arsenikin bir akciğer kanseri nedeni olduğu bulundu [23]. Arsenik maruziyeti olan ve sigara hiç içmeyen hastada akciğer kanserinin gelişimi tüm genom dizilimini etkileyebilen, bir tümör proteini p53 mutasyonu ile açıklandı ve tanı anlamında farklı bir model ortaya konuldu [24].

Bitümlü kömürün ömür boyu kullanılmasıyla ortaya çıkan duman, antrasit (dumansız) kömür kullanan kişilerle kıyaslandığında akciğer kanser insidansında önemli bir artışa neden olduğu gösterildi [25]. Dünyada yapılan birçok çalışmada dizel egzozuna maruziyet ile akciğer kanseri riskinde artış tespit edildi. Bu oluşan risk, maruziyetin miktar ve derecesi ile doğru orantılı olup bu kıyaslamada sigaraya oluşabilecek karışıklıklar ekarte edilerek değerlendirildi [26]. Beslenme alışkanlıklarının da akciğer kanser gelişimi üzerine etkili olduğu belirtilmektedir. Yüksek miktarda et, özellikle iyi işlenmiş veya kızartılmış kırmızı et, akciğer kanseri riskini artırabilir ve bu pişirme sırasında nitrozamin oluşumuyla ilişkili olabilir [27]. Radyoterapi tedavisi alan hastalarda 100 cGy' yi aşan kümülatif maruziyetin risk olduğu bildirildi [28]. Meme kanseri, hodgkin lenfoma gibi nedenlerle göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar ile radyoterapi uygulanmayan hastalar kıyaslandığında, radyoterapi uygulananlarda akciğer kanseri görülme sıklığında artış belirlendi [29].

Sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri oluşumu incelendiğinde ise dünya genelinde erkek vakaların % 15-20' sini, kadınlarda ise % 50' den fazlasını hiç sigara içmeyen hastalar oluşturmaktadır [30]. Hiç sigara içmeyen kişilerde, KHDAK' ne kıyasla KHAK insidansı son derecede azdır ve bu hastaların çoğunu adenokarsinom olguları oluşturmaktadır [31]. Bazı akciğer kanser vakalarında özellikle human papillomavirüs (HPV) başta olmak üzere viral nedenli patogenezin varlığı üzerine araştırmalar yapılmaktadır [32]. Tayvanda yapılan bir çalışmada HPV serotipleri olan 16 ve 18 pozitifliğinin kanser vakalarında anlamlı olarak daha yaygın olduğu saptandı ve bu pozitiflik sigara içmeyen yaşlı kadın hastalarda daha belirgindi [33].

Akciğer kanserinde genetik faktörler de rol almaktadır. Yıllar içinde sigara ve diğer kanserojenlere maruz kalmaya bağlı olarak oluşan mutasyonlar hem KHDAK' nin hem de KHAK' nin gelişiminde rol oynayabilmekte olup, akciğer kanseri ile ilişkili birçok genetik

mutasyon tespit edildi [34]. KHAK hastalarında p53 mutasyonu hemen hemen vakaların hepsinde saptandı [35]. Retinoblastom genindeki fonksiyon kaybı da KHAK' nin neredeyse tamamında görülür [36]. Transforme Edici Büyüme Faktörü- β , Fibroblast Büyüme Faktörü, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Matriks Metalloproteinazların da kanser gelişiminde rolü birçok çalışmada gösterildi. Ayrıca, KHDAK hastalarının %80' inde Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü aşırı ekspresyonu görülürken, KHAK' nde bu sıklıkta bir benzerlik henüz gösterilmedi [37].

Ras transmembran bir G proteinidir ve sinyal iletiminde rol oynar. K-ras mutasyonu sigara içimiyle yakından ilişkili olup KHDAK hastalarında görülmektedir. Myc ise transkripsiyonda rol oynayan proteinleri kodlayan bir onkogen ailesi olup, KHAK' de %18-31 oranında myc aktivasyonu görülmektedir [38].

2.4 Akciğer Kanserlerinin Sınıflandırılması

Akciğer kanserlerinin histolojik sınıflandırması ilk olarak 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapıldı. Bu sınıflandırmayı yaparken genetik parametreler ilk kez kullanıldı. Bu sınıflamada birçok tip ortaya çıkmasına rağmen genel pratikte dört tipe ayrıldı. Bunlar; küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinomdur [39].

2.5 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli karsinom hücreleri hiperkromatik nükleuslu dar sitoplazmalı lenfositten büyük bol mitoz özelliği olan ve yaygın nekroz içeren hücrelerdir. Nekrotik alanlarda damarların bazofilik boyanması görülür. Azzoperdi efekti görülür, bu da damar duvarlarının hematoksisilik kabuklanması ile oluşan sık bir bulgudur. Sitolojik olarak sitoplazması dar, organelden fakirdir. Sitoplazmasında yoğun granüller bulunur ve bu

granüllerin nöroendokrin salgı özelliği mevcuttur. Bu bilgiler ışığında KHAK' nin bronş mukozasında bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünüldü [40].

KHAK' nde birden fazla nöroendokrin farklılaşma markeri bulunabilir. Bu markerlar hastaların yaklaşık %75' inde pozitif bulunabilir. Tanı koymada yaygın olarak kullanılan markerlar arasında sinaptofisin, kromogranin ve CD56 bulunur. Küçük hücreli akciğer kanserinde dopa dekarboksilaz, kalsitonin, nörona özgü enolaz, gastrin salan peptide ve insülin benzeri büyüme faktörü-I ekspresyonu da yaygın olarak gözlemlendi [41].

2.6 Klinik

KHAK' nde semptomların başlangıcı hızlıdır. %90'ında tanı konulduğu dönemde, tümörün lokal, bölgesel ve metastatik etkilerine hatta paraneoplastik sendromlara bağlı olan semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. KHAK santral yerleşimli hızlı ilerleyen özellikte olduğu için genellikle obstruksiyon bulguları görülür. Bundan dolayı çoğu hastanın lokal semptomları olan öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı tanı anında mevcuttur [42,43]. Santral yerleşimli KHAK, kan damarlarına invazyon yaparak hemoptizi ile karşımıza gelebilir. Bu durum akciğer kanser vakalarının ileri evre olduğunu göstermez, hemoptizi genelde hafiftir, çok nadiren kanamalar fatal seyredebilir [44].

2.7 Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar; tümörün lokal veya metastatik etkisine bağlı olmaksızın, sitokinlerin, antikorların etkisi veya immün sistemin tümöre karşı oluşturduğu immün reaksiyon sonucuyla meydana gelen klinik durumlardır. Paraneoplastik sendrom ile tümörün boyutu evresi arasında bir oran bulunmaktadır. Erken evre hastalıkta da ortaya çıkabilmektedir [45]. KHAK paraneoplastik sendromların en sık sebebidir [46]. Uygunsuz Anti-Diüretik Hormon Sendromu (UADHS) KHAK vakalarının %10' unda görülen sık bir bulgudur. KHAK' ne bağlı gelişenler, malignitelere bağlı gelişen tüm UADHS' nun %75'

ini kapsamaktadır [47]. KHAK' nde ektopik kortikotropin salınımına bağlı gelişen Cushing Sendromu da sık olarak görülmektedir [48]. Dermatomyozit, hipoglisemi, hiperkalsemi, jinekomasti daha nadir olarak görülebilir. Küçük hücreli akciğer kanserine bağlı olarak serumda birçok farklı antikor ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında sinir sisteminin bileşenlerine özgü otoantikorlar ve T lenfositlerin oluşumu nedeniyle ortaya nörolojik semptomlar çıkabilir. Lambert-Eaton Sendromu da, presinaptik sinir uçta bulunan P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı oluşan, küçük hücreli akciğer kanser hücreleri tarafından eksprese edilen antikorlardan kaynaklanan nöromüsküler bileşkenin hastalığıdır [49]. KHAK' nin hematolojik sistem üzerine etkileri sonucunda hastada anemi, lökositoz, trombositoz, hiperkoagülopati görülebilmektedir [45].

2.8 Tarama ve Erken Tanı

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada ilk değerlendirmede yapılması gereken öncelikle anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez ve fizik muayenenin yanında tam kan sayımı, alkalenfosfataz, kalsiyum, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer transaminazları ve iki yönlü akciğer grafisi istenmelidir [50]. Ancak posterior-anterior akciğer grafisinin 2 cm' den küçük nodüllerin saptanmasında yeteri kadar duyarlı olmaması nedeniyle pulmoner nodüllerin yarısından fazlası düz grafide gözden kaçmaktadır.

Posterior-anterior akciğer grafisi ile saptanan akciğer kanserlerinde nodüllerin ortalama büyüklüğü 3 cm iken, düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanseri olgularında nodüllerin ortalama büyüklüğü 1.5 cm' dir [51]. Bununla birlikte BT taraması ile tespit edilen akciğer kanserinin büyük çoğunluğu iyi prognoza sahip erken evre tümörlerdir [52]. Bu bulgulardan sonra posterior-anterior akciğer grafisi ile BT' yi karşılaştıran bir çalışmada üç yıl boyunca yoğun sigara içicileri her yıl tarandı ve bilgisayarlı tomografi ile tarananlarda akciğer kanser mortalitesinde %20 düşüş olduğu

görüldü. Akabinde, akciğer kanseri için risk altındakilere düşük doz BT ile tarama önerilmeye başlandı [53].

2.9 Tanı

Asemptomatik hastalar, tarama sırasında veya tesadüfen görüntüleme sırasında saptanabilir. Primer veya metastatik akciğer kanserini düşündüren semptomları olan hastalar, göğüs radyografisi ile ilk olarak değerlendirilmelidir. Görüntülemelerde tespit edilen anormalliklerin ne zamandır olduğu ve büyüme hızını belirlemek için varsa önceki göğüs görüntüleme çalışmalarını elde etmek ve gözden geçirmek ilk amaç olmalıdır. Görüntülemelerde en az iki yıldır olduğu anlaşılan ve stabil seyreden, büyüme olmayan solid karakterli lezyonda akciğer karsinomunu olma ihtimali düşüktür [54].

Ayrıntılı muayeneyi takiben, tam kan sayımı, kalsiyum, alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları, kreatinin, elektrolitler görüntülemelere ek olarak istenebilir. Böylelikle metastaz olasılığı öngörülebilir. Gelişen teknoloji ile birlikte akciğerdeki kitlenin varlığını, lokal yayılımını, uzak metastaz yapıp yapmadığı hızlı bir şekilde güncel görüntüleme ve girişimsel işlemlerle hızlı şekilde tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Tanının hızlı konulması, tedavinin olabildiğince erken başlanmasıyla ilgili bu hastalıkta önemli katkı sağlayabilir [55].

Akciğer kanserinden şüphelenilen olgularda Toraks BT mediastinal lenf nodu tutulumunu belirlemede faydalı olsa da Toraks BT'nin malign pulmoner nodulleri ve lenf nodlarının malignlerini benignlerden ayırma kabiliyeti sınırlıdır. 18-Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) taraması mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemede daha yararlıdır. PET/BT ayrıca beyin metastazı hariç, uzak metastazların belirlenmesinde de daha duyarlıdır [56]. Günümüzde malignitelerde PET/BT çekilemeyen anlarda kemik metastazı taramasında kemik sintigrafi kullanılmaktadır [57].

BT ve PET/BT ile tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve intra veya ekstra torasik metastazların non-invaziv şekilde değerlendirilmesi sağlanır. Her ne kadar sonraki süreçte primer doku tanısı gerekse de bu yöntemler tanının temelini oluşturmaktadır. Bu görüntülemeler sayesinde klinisyene doku tanısının nereden ve ne şekilde alınması gerektiğinin yolu gösterilir [58].

Fleksible bronkoskopinin santral yerleşimli, endobronşial komponenti olan KHAK’nde tanı değeri %90 iken, periferik yerleşimli olanlarda tanı değeri %40’ lardadır. Fleksible bronkoskopi sayesinde bronş içindeki lezyondan direkt olarak biyopsi alınabilir, bronş içi yıkama ve fırçalama sayesinde de direkt tümör hücresi elde edilebilir ve ayrıca transbronşial biyopsi sayesinde parankim içi kitleden doku alınabilir. Günümüzde endobronşial ultrasonografi, otofloserasan endoskopi, videobronkoskopi, elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi gibi tipleri de kullanılmaktadır [59].

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de son dönemde önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır [60]. Minimal invazif işlemlerle tanı konulamayan hastalarda torakotomi ile direkt biyopsi alınarak da tanı konulabilir [61].

2.10 Evreleme

KHAK evrelemesi ilk olarak 1950 yıllarında “theVeterans Administration Lung Study Group (VALSG)” tarafından “sınırlı evre” ve “yaygın evre” olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Tek bir hemitoraksa sınırlı ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı dışında ekstratorasik metastazı olmayan ve primer tümör ile tek radyolojik alana girebilenler “sınırlı evre” olarak, bunun ötesindekiler ise “yaygın evre” olarak tanımlanmıştır.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Derneği (IASLC) tarafından revize edilen akciğer kanseri sınıflama sistemi olan TNM Evrelemesi; hastalığın primer tümör büyüklüğünü, lokalizasyonunu ve kapsamını (T), lenf nodu tutulum varlığı ve yerini(N), uzak metastazın varlığını veya yokluğunu (M) belirler. Bu evreleme ile oluşturulan subgruplar arasında sağkalımların belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar da evreleme sistemindeki gelişmeleri ve artan etkinliği göstermektedir [62].

Tablo 1 T-N-M Sistemi

T:Primer Tümör

<i>Tx: Primer tümör değerlendirilmiyor veya balgam ya da bronş lavajında malign hücreler tespit edilmekle birlikte görüntüleme teknikleri ya da bronkoscopi ile tümör gösterilemiyor.</i>
<i>T0: Primer tümör kanıtı yok</i> <i>Tis: Karsinoma in situ</i>
<i>T1: Tümör en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronşunda daha proksimaline (ana bronşa) invazyon göstermiyor</i> <i>T1a: Tümör en geniş çapı ≤ 1 cm</i> <i>T1b: Tümör en geniş çapı > 1 cm, ancak 2 cm'den büyük değil</i> <i>T1c: Tümör en geniş çapı > 2 cm, ancak 3 cm'den büyük değil</i>
<i>T2: Tümör > 3 cm ancak 5 cm'den büyük değil; veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip:</i> <i>*Ana bronş tutulumu var, karinaya uzaklıktan bağımsız</i> <i>*Visseral plevra invazyonu var</i> <i>*Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsayan ateletazi ya da obstrüktif pnömoni</i>
<i>T2a: Tümör en büyük çapı > 3 cm, ancak 4 cm'den büyük değil</i> <i>T2b: Tümör en büyük çapı > 4 cm, ancak 5 cm'den büyük değil</i>
<i>T3: Tümör > 5 cm ancak ≤ 7 cm olması veya primer tümörle aynı lobda tümör nodülleri veya aşağıdakilerden herhangi birine direkt invazyon gösteriyor: göğüs duvarı(süperiorsulkus tümörleri dahil), frenik sinir, mediastinal parietal perikard</i>
<i>T4: Tümör en büyük çapı > 7 cm veya primer tümörden farklı olarak ipsilateral tarafta tümör nodülleri veya aşağıdakilerden herhangi birine direkt invazyon gösteriyor: diyafram, mediastinum, kalp, büyük damar , trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus ,vertebra ve karina</i>

N:Lenf Nodu Tutulumu

<i>Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor</i>
--

<i>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</i>
<i>N1: Direkt yayılım yoluyla tutulum dahil, ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve intrapulmoner nodlara metastaz</i>
<i>N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz</i>
<i>N3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı</i>

M:Uzak Metastaz

<i>M0: Uzak metastaz yok</i>
<i>M1: Uzak Metastaz var</i>
<i>M1a: Kontralateral lobda tümör nodülü ,plevral veya perikardiyal nodül ve malign plevral veya perikardiyal efüzyon</i>
<i>M1b: Tek ekstratorasik metastaz</i>
<i>M1c: Bir ve birden fazla organda multipl ekstratorasik metastaz</i>

Tablo 2: TNM Evrelemesi

	<u>N0</u>	<u>N1</u>	<u>N2</u>	<u>N3</u>	<u>M1a</u>	<u>M1b</u>	<u>M1c</u>
<u>T1a</u>	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<u>T1b</u>	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<u>T1c</u>	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<u>T2a</u>	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<u>T2b</u>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<u>T3</u>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
<u>T4</u>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

[62]

2.11 Prognostik Faktörler

KHAK hastalarında çok sayıda prognostik faktör tanımlandı. Bunlar hastaya bağlı olanlar ve tümöre bağlı olanlar olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir. Hastaya

bağlı olanlar yaş cinsiyet ırk gibi faktörlerken, tümöre bağlı prognostik faktörler ise tümörün yeri, odak sayısı, evresi ve metastaz yapıp yapmadığıdır.

KHAK hastalarında en önemli prognostik faktörün hastalığın evresi olduğu gösterildi. KHAK hastalarının sadece %5' i erken evrede tespit edilmektedir [63]. Erken evre KHAK insidansının düşük olması, tümörün yüksek dereceli bölünebilme özelliğine sahip olmasından, hızlı büyümesinden, erken evrede semptomların belirgin olmamasından ve tarama programlarının yeterli seviyede olmamasından kaynaklanmaktadır [64].

KHAK hastalarında en önemli prognostik faktörlerden birisi de hastaların performans durumlarıdır. Hastaların performans durumlarını değerlendirmek için belli standartlar belirlendi. En sık kullanılan skalalar Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalalarıdır [65].

Tablo 3: ECOG-Karnofsky Skalaları

<u>ECOG</u>		<i>Karnofsky</i>
<u>0</u>	<i>Tamamen aktif. Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor</i>	<i>%90-100</i>
<u>1</u>	<i>Yorucu fiziksel aktivite sınırlı Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor</i>	<i>%70-80</i>
<u>2</u>	<i>Özbakımını kendisi sağlayabiliyor Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatak dışında geçirebiliyor</i>	<i>%50-60</i>
<u>3</u>	<i>Özbakımı sınırlı Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatakta geçiriyor</i>	<i>%30-40</i>
<u>4</u>	<i>Tamamen engelli Özbakım yapamaz Yatağa ve sandalyeye bağımlı</i>	<i>%10-20</i>

KHAK' nde hiçbir histolojik veya moleküler özelliğin prognoz üzerinde etkisi yoktur [39]. Paraneoplastik sendromlar sınırlı evre hastalıkta, yaygın evreli olanlara göre daha sık görülmekle birlikte bunların prognoz üzerine anlamlı bir etkisi yoktur [49].

2.12 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi

KHAK hastalarının tanı anında %30' u sınırlı hastalık iken, %70' i uzak metastazların olduğu yaygın evre hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın yaygınlığının çok olması kısa sağkalım süreleri ile ilişkilidir. Ancak, yaygın evre hastalık dahi olsa, multipl metastaz olmayıp tek odak metastaz veya oligometastatik olarak tespit edilen hastalarda tedavilere daha iyi yanıtlar görülmüştür. Ve bu duruma bağlı olarak artmış sağkalım süreleri bildirilmektedir [66].

2.12.1 Sınırlı Evre Hastalık Tedavisi

Sınırlı evre KHAK hastalarında esas tedavi kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonudur. Radyoterapi konusunda bir çok randomize çalışma yapılmış olup kemoterapi alan hastaların incelendiği kapsamlı bir araştırmada radyoterapi tedavisi alan hastalarda 2 yıllık sağ kalımda %5.4' lük artış olduğu gösterildi [67].

KHAK' nde kemoterapi tedavisi yıllar içinde gelişmeler ve değişimler göstermiştir. 1970'lerde CAVi rejiminin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterildi ve o dönemde KHAK' nde standart tedavi olarak kullanıldı [68]. 1980'li yıllarda preklinik modellerde sinerjistik bir etki gösteren sisplatin ve etoposid kombinasyonu (EP rejimi) KHAK tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaya başlandı [69]. EP rejimine, CAVi ile indüksiyon kemoterapisine yanıt vermeyen veya tedavi sonrası nükseden sınırlı evre hastalıklarda %63 oranında yanıt alındığı görüldü [70]. Ek olarak, daha önce tedavi almamış hastalarda EP rejimi ile %40 oranında tam yanıt alındı ve bu tedavi ile ortalama sağ kalım 14 ay düzeyine yükseldi [71]. Sonraki dönemlerde EP rejimi ile CAVi rejimini kıyaslayan çalışmalar yapıldı ve sonuçta EP rejimi ile daha iyi sağ kalım süreleri elde edildi ve daha az hematolojik toksisite gözlemlendi. Geçen sürede ve çalışmalara bağlı olarak

EP rejimi KHAK tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi rejimi haline geldi ve birinci seri tedavide CAVi rejiminin yerini aldı [69,71].

Bunların yanı sıra sınırlı evre KHAK'da platin bazlı ilk seri kemoterapiyi göğüs radyoterapisi ile kombine etmenin değerli olduğu yapılan çalışmalarda gösterildi. Göğüs radyoterapisi ve kemoterapi ile yapılan kombine tedavi (KRT) sonucunda torakal nüksler azaldı. Ancak bu azalmayla birlikte beyin metastazı hasta takiplerinde ana nüks yerlerinden biri haline geldi. Bu konu üzerinde yapılan çalışmalarda hastalarda iki yıllık takip sonucunda beyin metastazı insidansının %50' nin üzerinde olduğu tespit edildi [72]. İlk olarak 1970'li yılların başında profilaktik kranial ışınlamanın (PKI) beyin metastazını önleyebileceği öne sürüldü. PKI ile nöropsikolojik komplikasyonlarda artışa sebep olmadan beyin metastaz insidansında belirgin azalma sağlandığı ve sağkalım süresinde belirgin artış elde edildiği görüldü [73]. Sonuç olarak, iyi performans durumunda olan hastalara en hızlı şekilde uygulanan EP rejimine ilaveten göğüs radyoterapisi standart tedavi olarak kullanılmaya başlandı. Bunun akabinde, tümör yanıtı olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda PKI uygulanması sonrası objektif yanıt oranı %80 civarında görüldü [74].

2.12.2 Yaygın Evre Hastalık Tedavisi

YE-KHAK hastalarında standart tedavi kemoterapidir ve tedavi palyatif amaçla verilmektedir [58]. Bu hastalarda en sık kullanılan rejimler EP rejimi veya sisplatin uygun olmayan hastalarda karboplatin ve etoposid kombinasyonu, CAVi rejimi ve monoterapi topotekandır. Kemoterapi tedavisi sonrasında tedavi yanıtı olanlarda profilaktik kranial ışınlanma ve semptomatik olgularda palyatif radyoterapi standart tedavi yöntemi oldu. [75]. Bu tedavilere rağmen bu hastalarda nüks kaçınılmaz olmaktadır ve progresyonsuz geçen süre ortalama 4-6 ay, ortalama sağ kalım süresi de sadece 8-10 aylarda kalmaktadır. Ne

yazık ki yeniden nüks sonrası tedavi başarı oranları oldukça düşük olmaktadır [76]. Nüks sonrasında ikinci seri tedavi uygulaması öncesinde bir takım handikaplar bulunmaktadır. Bunların en önemlileri; hasta performansı, ek komorbid hastalık, ileri yaş ve ilk kemoterapiye bağlı oluşan yan etkilerdir. Nüks eden hastalarda standartize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Yakın dönemde bu hastalarda EP rejimi ile reindüksiyon tedavisi, CAVi protokolü veya monoterapi topotekan tedavileri sık kullanılmaya başlanmıştır [77]. Son zamanlarda ise geleneksel kemoterapiye ait çalışmaların yerini immünoterapilere ait çalışmalar almaktadır. Bu immünmodülatör tedaviye örnek olarak kemoterapilerle kombine edilen atezolizumab ve durvalumab gibi programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) monoklonal antikorları gösterilebilir [78].

Son dönemde yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde beyin metastazı olan hastalara ek olarak tüm beyine radyoterapi tedavisi uygulanması ve hastalara ilk olarak PD-L1 antikoruna ile birlikte 4-6 kür EP tedavisi verilmektedir. Sonrasında yapılan kontrollerde stabil seyreden hastalara PD-L1 antikor tedavisinin progresyona kadar devam edilmesi; progresyon saptanan hastalara tek ajan kemoterapi tedavisi verilmesi önerilmekte, tedavi yanıtı olan hastalarda akciğerde rezidüel doku kalmıyorsa PD-L1 tedavisi ile birlikte torasik radyoterapi verilmesi ve PKI tedavisi verilmesi tavsiye edilmektedir [79].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma bir iç hastalıkları uzmanlık tez çalışmasıdır. Çalışmaya başlamadan önce, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/05/2019 tarih ve 2019/1849 karar sayılı onay alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirildi. Bu çalışma bir

retrospektif, kesitsel, kohort çalışması olup, hasta dosyalarının geriye doğru taranması yoluyla gerçekleştirildiğinden hasta veya hasta yakınlarının onamları gerekmedi. 1 Şubat 2009 - 1 Aralık 2019 tarihleri arasındaki yaklaşık 10 yıllık süre diliminde kliniğimiz bünyesinde, KHAK tanısı ile takip edilmekte olan ve ikinci seri kemoterapi uygulanmış olan 84 hastanın dosyası istisnasız olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların evrelemeleri için “American Joint Committee on Cancer staging system, 7th edition” evreleme sistemine başvuruldu. Hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi için ise “the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1” kullanıldı. RECIST’ e uygun olarak; tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) ve stabil yanıt (SD) elde edilen hastalar “yanıtlı” olarak değerlendirilirken, hastalık ilerlemesi (PD) saptanan hastalar “yanıtsız” olarak değerlendirildi. Objektif yanıt oranı (ORR) hesaplanmasında ise yalnızca CR ve PR elde edilenler dahil edildi. Hastaların performans skorlarının belirlenmesinde ECOG performans skoru (ECOG-PS) kullanıldı. ECOG-PS ≤ 2 “iyi performans”, ECOG-PS ≥ 3 ise “kötü performans” olarak adlandırıldı.

Sağ kalım ve progresyon tanımlamaları ise tüm sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalımdan (PFS) oluşmaktadır. OS, ikinci seri tedavi başından ölüme/çalışmanın tamamlandığı andaki son duruma kadar geçen süreyi, PFS ise ikinci seri tedavi başından tedaviye rağmen progresyonun geliştiği ana/progresyon gelişmedi ise çalışmanın tamamlandığı ana kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Tüm hastalara OS ve PFS analizleri gerçekleştirildi.

3.1. İstatistiksel analiz

Verilerin kaydedilmesi ve işlenmesi için SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL) istatistik yazılımı kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için p değerinin <0.05 olması şartı arandı. Primer istatistiksel analizler tanımlayıcı verileri içermekte olup, oran ve medyan değerleri

olarak hesaplanmışlardır. Sağkalım sürelerinin tayininde Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Farklı grupların karşılaştırılmasında ise Log-Rank yönteminden yararlanıldı. Sağ kalım sürelerini etkileyen univariate ve multivariate parametrelerin belirlenmesinde Cox regresyon metodu kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada, KHAK tanısı alan 89 hastanın verileri incelendi. 85 (%95.5) hasta erkek iken, yalnızca 4(%4.5) hasta kadın idi. Hastaların ortalama tanı yaşları 58.03 yıl (30-79) olarak hesaplandı. Hastaların sigara içme durumu; 77' si (%86.5) aktif sigara içicisi, 8' i (%9) sigara kullanıp bırakmış, sadece 4'ü (%4.5) sigara hiç içmemiş idi. Hastaların 76' sı (%85.4) iyi performansa sahip iken, 13' ü (%14.6) kötü performansa sahipti. Hastaların 32'si (%36) diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ek malignite, gibi komorbid hastalıklardan en az birine sahip iken, 57' sinin (%64) komorbid hastalığı bulunmamaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 79' u (%88.8) tanı anında evre-4 iken, sadece 10' u (%11.2) tanı anında evre-3 hastalığa sahipti. Tanı anında kemik metastazı bulunan hasta sayısı 34 iken (%38.2), kemik metastazı bulunmayan hasta sayısı 55 idi (%61.8). Tanı anında karaciğer metastazı bulunan hasta sayısı 23 (%25.8), karaciğer metastazı bulunmayan hasta sayısı ise 66 (%74.2) olarak belirlendi. Tanı anında sürrenal metastazı bulunan hasta sayısı 19 iken (%21,3), sürrenal metastazı bulunmayan hasta sayısı 70 idi (%78.7). Tanı anında beyin metastazı bulunan hasta sayısı 29 iken (%32.6), tanı anında beyin metastazı bulunmayan hasta sayısı 60 (%67.4) idi. Tanı anında 60 (%67.4) hastanın

ise birden fazla organ/sistem metastazı bulunmaktaydı. Tablo 4 hastaların demografik ve klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	<i>n, 89</i>	<i>%, 100,0</i>
Tanı yaşı		
<i>minimum</i>	30,00	
<i>maksimum</i>	79,00	
<i>ortalama</i>	58,03	
Cinsiyet		
<i>kadın</i>	4	4,5
<i>erkek</i>	85	95,5
Sigara		
<i>hiç içmemiş</i>	4	4,5
<i>terk</i>	8	9,0
<i>aktif</i>	77	86,5
Performans durumu		
<i>ECOG-PS:1-2</i>	76	85,4
<i>ECOG-PS:3-4</i>	13	14,6
Evre		
<i>evre-1</i>	0	0
<i>evre-2</i>	0	0
<i>evre-3</i>	10	11,2
<i>evre-4</i>	79	88,8
Metastaz alanları		
<i>birden çok alan</i>	60	67,4
<i>Sadece kemik</i>	6	6,7
<i>Sadece karaciğer</i>	2	2,2
<i>Sadece beyin</i>	11	12,4
<i>Sadece sürrenal</i>	2	2,2
Ek hastalık varlığı		
<i>Var</i>	32	36
<i>Yok</i>	57	64
Son durum		
<i>exitus</i>	87	97,8
<i>yaşıyor</i>	2	2,2
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performans skoru		

Hastalarının 88' ine (%98.9) tanı sonrasında cerrahi tedavi uygulanamamış iken, sadece 1(%1.1) tanesine primer tanı/tedavi amaçlı cerrahi uygulanmıştı. Hastaların 78' i

(%87.6) tedavi süresince KRT almamışken, sadece 11' inin (%12.4) KRT tedavisi aldığı belirlendi (bakınız Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların primer cerrahi ve kemoradyoterapi öyküsü

	<i>n, 89</i>	<i>%, 100,0</i>
Primer Cerrahi Tedavi		
Var	1	1,1
Yok	88	88,9
Definitif kemoradyoterapi		
Var	11	12,4
Yok	78	87,6

Hastaların birinci seri tedavide 71' inin (%79.8) EP rejimini, 17' sinin (%19.1) 'karboplatin+etoposid' kombinasyonun ve sadece 1' inin (%1.1) CAVi rejimini aldığı belirlendi (bakınız Tablo 6).

Tablo 6: Hastalara uygulanan birinci seri kemoterapi protokolleri

	<i>n, 89</i>	<i>%, 100,0</i>
1.seri kemoterapi		
Cisplatin+Etoposid	71	79,8
Karboplatin+Etoposid	17	19,1
CAVi	1	1,1

Çalışmaya katılan hastalarda birinci seri tedavi ile alınan en iyi yanıtlar değerlendirildiğinde; 60' ında (%67.4) PR, 18'inde (%20.2) SD, 11'inde (%12.4) PD saptandı. Bu değerlendirme neticesinde hastalarımızın birinci seri tedaviye 78'i (%87.6) yanıtı kabul edilirken, 11 tanesi yanıtı kabul edilmedi. Birinci seride ORR ise %67.4 olarak hesaplandı (bakınız Tablo 7).

Tablo 7: Birinci seri kemoterapi ile elde edilen yanıtlar

	<i>n, 89</i>	<i>%, 100,0</i>
1.seri tedavi en iyi Yanıt		
<i>Radyolojik Kısmi Yanıt</i>	60	67,4
<i>Radyolojik Stabil Hastalık</i>	18	20,2
<i>Progresyon</i>	11	12,4
Yanıt		
<i>Var</i>	78	87,6
<i>Yok</i>	11	12,4

Hastaların tamamında birinci seri tedaviye rağmen progresyon gelişti ve bu nedenle ikinci seri tedavi aldılar. İkinci seride hastaların 35' i (%39.3) CAVi rejimi, 24' ü (%27) monoterapi topotekan, 5' i (%5.6) EP rejimi, 5' i (%5.6) cisplatin+irinotekan, 5' i (%5.6) eteoposid+siklofosfamid, 5' i monoterapi irinotekan, 5' i (%5.6), 3' ü (%3.4) karboplatin+paklitaksel, 2 'si (%2.2) karbopatin+etoposid, 2' si (%2.2) monoterapi etoposid, 1' i (%1.1) kapesitabin+temozolamid, 1' i (%1.1) monoterapi gemsitabin, 1' i (%1.1) paklitaksel aldı (bakınız Tablo 8).

Tablo 8: Hastalara uygulanan ikinci seri kemoterapi protokolleri

	<i>n, 89</i>	<i>%,100,0</i>
2.seri kemoterapi		
<i>CAVi</i>	35	39,3
<i>Monoterapi Topotekan</i>	24	27
<i>Cisplatin+Etoposid</i>	5	5,6
<i>Cisplatin+İrinotekan</i>	5	5,6
<i>Etoposid+Siklofosfamid</i>	5	5,6
<i>Monoterapi İrinotekan</i>	5	5,6
<i>Karboplatin+Paklitaksel</i>	3	3,4
<i>Karboplatin+Etoposid</i>	2	2,2
<i>Monoterapi Etoposid</i>	2	2,2
<i>Kapesitabin+Temozolamid</i>	1	1,1
<i>Gemsitabin</i>	1	1,1
<i>Paklitaksel</i>	1	1,1

Çalışmamızdaki hastalarda ikinci seri tedavi ile alınan en iyi yanıtlar değerlendirildiğinde; 17' sinde (%19.1) PR, 24' ünde (%27) SD, 48' inde (%53.9) PD saptandı. Bu değerlendirme neticesinde küçük hücreli akciğer kanseri tanısı ile takipli hastaların 41' i (%46.1) yanıtla kabul edilirken, 48' i (%53.9) yanıtızsız hasta olarak belirlendi (bakınız Tablo 9). İkinci seride ORR ise %19.1 olarak hesaplandı. 89 hastanın 87' sinde (%97.8) ikinci seri tedavi altında progresyon geliştiği saptandığı halde, sadece 2'sinde (%2.2) çalışmanın sonunda halen daha progresyon gelişmemişti.

Tablo 9: İkinci seri kemoterapi ile elde edilen yanıtlar

	<i>n, 89</i>	<i>%, 100,0</i>
2.seri tedavi en iyi Yanıt		
<i>Radyolojik Kısmi Yanıt</i>	17	19,1
<i>Stabil Hastalık</i>	24	27,0
<i>Progresyon</i>	48	53,9
Yanıt		
<i>Var</i>	41	46,1
<i>Yok</i>	48	53,9

Bu çalışmada medyan PFS (mPFS) 4.5 ay, medyan OS (mOS) ise 9 ay olarak belirlendi. Hastalardan ek komorbid hastalığı olan 32 hastada mPFS 3.3 ay iken, ek komorbid hastalığı olmayan 57 hastada mPFS 5.1; ek komorbid hastalığı olan 32 hastada mOS 7.2 ay iken, ek komorbid hastalığı olmayan 57 hastada mOS 10.2 ay olarak belirlendi. Komorbid hastalık varlığında oluşan PFS farkı hem rakamsal olarak hem de istatistiksel olarak anlamlıydı; ancak OS yönünden iki grup arasında fark bulunamadı (bakınız Tablo 10).

Tablo 10: Komorbid hastalık varlığı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>Ek komorbid hastalık</i>		<i>P: 0,224</i>	<i>P: 0,044</i>
<i>Var</i>	32	7,2	3,3
<i>Yok</i>	57	10,2	5,1

İkinci seri tedavi alan hastaların 20'si 65 yaş üzeri , 69' u 64 yaş ve altı idi. Hastalar bu şekilde iki ayrı gruba ayrılarak PFS ve OS 'leri hesaplandı. 65 yaş ve üzerinde olanlarda mPFS 4.3 ay, 64 yaş ve altında olanlarda ise mPFS 4.9 ay olarak hesaplandı. 65 yaş ve üzerinde olanlarda mOS 7.1 ay, 64 yaş ve altında olanlarda mOS 9.5 ay olarak belirlendi. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 11).

Tablo 11: 65 yaş ve üzeri olma ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>65 yaş ve üzeri olma</i>		<i>P: 0,578</i>	<i>P: 0,427</i>
<i>65yaş üzeri</i>	20	7.1	4,3
<i>64yaş ve altı</i>	69	9.5	4,9

İkinci seri tedavi alan hastaların 76'sında tanı anında iyi performans, 13' ünde kötü performans vardı. Tanı anında iyi performansa sahip olanlarda mPFS 4.5 ay, kötü performansa sahip olanlarda ise mPFS 4.55 ay; tanı esnasında iyi performansa sahip olanlarda mOS 9.6 ay, kötü performansa sahip olanlarda ise mOS 6.9 ay olarak belirlendi. Bu iki grup arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların tanıdaki performansı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
Tanıdaki performans		<i>P:0,328</i>	<i>P:0,618</i>
<i>ECOG PS:1-2(iyi)</i>	76	9.6	4,50
<i>ECOG PS:3-4(kötü)</i>	13	6.9	4,55

Hastaların 10'u tanı anında evre 3, 79'u tanı anında evre 4 idi. Tanı anında evre 3 olanlarda mPFS 5.4 ay, evre 4 olanlarda mPFS 4.3 ay; tanı anında evre 3 olanlarda mOS 9.3 ay, evre 4 olanlarda mOS 9.1 ay olarak saptandı. Bu iki grup arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 13).

Tablo 13: Tanıdaki evre ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
Evre		<i>P: 0,624</i>	<i>P: 0,297</i>
<i>Evre 3</i>	10	9.3	5,4
<i>Evre 4</i>	79	9.1	4,3

KRT uygulanmış olan hastalar ile uygulanmamış olan hastalar kıyaslandığında, KRT uygulananlarda mPFS 6.4 ay, uygulanmayanlarda mPFS 4.2 ay; mOS ise sırasıyla 12.2 ay ve 8.8 ay olarak belirlendi. Ancak, bu iki grup arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 14).

Tablo 14: Definitif KRT ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>Definitif KRT</i>		<i>P: 0,624</i>	<i>P: 0,136</i>
<i>Alanlar</i>	<i>11</i>	<i>12.2</i>	<i>6.4</i>
<i>Almayanlar</i>	<i>78</i>	<i>8.8</i>	<i>4.2</i>

Tanı anında birden fazla organ/sistem metastazı olanlar ile tek izole metastazı olan hastalar PFS ve OS açısından karşılaştırıldı. 29 hastanın izole tek odak metastazı, 60 hastanın birden fazla organ/sistem metastazı bulunmaktaydı. İzole metastazı olanlarda mPFS 4.9 ay, birden fazla organ/sistem metastazı olanlarda ise mPFS 4.2 ay; mOS ise sırasıyla 9.9 ay ve 8.7 ay olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 15).

Tablo 15: İzole/Multipl metastaz ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>İzole/ multipl metastaz varlığı</i>			<i>P: 0,286</i>
<i>İzole</i>	<i>29</i>	<i>9,9</i>	<i>4.9</i>
<i>Multipl</i>	<i>60</i>	<i>8,7</i>	<i>4.2</i>

29 hastanın tanı anında beyin metastazı var iken 60 hastada beyin metastazı bulunmamaktaydı. Tanı anında beyin metastazı olanlar ile beyin metastazı olmayanlar PFS ve OS açısından karşılaştırıldı. Beyin metastazı olanlarda mPFS 4.4 ay, beyin metastazı olmayanlarda ise mPFS 4.5 ay olarak hesaplanırken, mOS sırasıyla 9.7 ay ve 8.9 ay olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 16).

Tablo 16: Beyin metastaz varlığı ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n,89</i>	<i>OS,ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>Beyin Metastazı</i>			<i>P:</i>
			<i>,934</i>
<i>Var</i>	29	9,7	4.4
<i>Yok</i>	60	8,9	4.5

Hastalarda birinci seride uygulanan kemoterapi tedavisinin PFS ve OS üzerine etkisini değerlendirildiğinde EP rejimi alanlarda mPFS 4.8 ay, karboplatin+etoposid alanlarda mPFS 3.1 ay ve CAVi rejimi alanda ise mPFS 4.7 ay olarak belirlenirken, mOS sırasıyla 9.3 ay, 8.5 ay ve 11.5 ay olarak hesaplandı. Hastaların birinci seri tedavide aldığı kemoterapilerin PFS ve OS üzerine etkisi yönünden istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu (bakınız Tablo 17).

Tablo 17: Birinci seri tedaviler ile PFS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
<i>1.seri kemoterapi</i>		<i>P:0,930</i>	<i>P:</i>
			<i>0,151</i>
<i>Cisplatin+ Etoposid</i>	71	9.3	4.8
<i>Karboplatin+Etoposid</i>	17	8.5	3.1
<i>CAVi</i>	1	11.5	4.7

Hastalarda ikinci seride verilen kemoterapilerin sağkalım üzerine etkileri incelendiğinde ise mPFS CAVi rejimi alanlarda 5.3 ay, monoterapi topotekan alanlarda 3.3ay, EP rejimi alanlarda 6.2 ay, cisplatin+irinotekan alanlarda 5.1 ay, etoposid+siklofosfamid alanlarda 5.2 ay, monoterapi irinotekan alanlarda 3.0 ay, karboplatin+paklitaksel alanlarda 2.5 ay, karboplatin+etoposid alanlarda 4.4 ay, monoterapi etoposid alanlarda 4.1 ay, kapesitabin+temozolamid alanda 3.5 ay, monoterapi gemesitabin alanda 4.0 ay, monoterapi paklitaksel alanda ise 1.7 ay olarak belirlenirken, m

OS değerleri sırasıyla 10.9 ay, 6.7 ay, 12.3 ay, 7.4 ay, 9.8 ay, 6.6 ay, 5.9 ay, 7.5 ay, 18.6 ay, 3.5 ay, 4.1 ay, ve 6.6 ay olarak hesaplandı. Hastaların ikinci seri tedavide aldığı kemoterapi tedavilerinin PFS ve OS üzerine istatistiksel anlamda bir farklılığı yoktu (bakınız Tablo 18).

Tablo 18: İkinci seri tedaviler ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>n</i> , 89	<i>OS</i> , ay <i>P</i> :0,632	<i>PFS</i> , ay <i>P</i> :0,358
2.seri kemoterapi			
<i>CAVi</i>	35	10,9	5,3
<i>Monoterapi Topotekan</i>	24	6,7	3,3
<i>Cisplatin+Etoposid</i>	5	12,3	6,2
<i>Cisplatin+İrinotekan</i>	5	7,4	5,1
<i>Etoposid+Siklofosfamid</i>	5	9,8	5,2
<i>Monoterapi İrinotekan</i>	5	6,6	3,0
<i>Karboplatin+Paklitaksel</i>	3	5,9	2,5
<i>Karboplatin+Etoposid</i>	2	7,5	4,4
<i>Monoterapi Etoposid</i>	2	18,6	4,1
<i>Kapesitabin+Temozolamid</i>	1	3,5	3,5
<i>Gemsitabin</i>	1	4,1	4,0
<i>Paklitaksel</i>	1	6,6	1,7

Hastaların ikinci seri tedavide aldığı kemoterapi rejimlerinin bazıları daha sık olarak kullanılmakta idi. Hastalarda tedavilerin PFS ve OS üzerine etkilerini daha net değerlendirilebilmek için tedavileri ana gruplara ayırarak değerlendirmeler yaptık.

İkinci seri kemoterapide hastaların 35'i CAVi rejimi, 24'ü monoterapi topotekan, 30 kişi de bu iki tedavi dışında kalan kemoterapi protokollerinin kullanmışlardı. CAVi rejimi alan hastalarda mPFS 5.3 ay, monoterapi topotekan alan hastalarda mPFS 3.3 ay, diğerlerinde ise mPFS 4.4 ay olarak belirlenirken, mOS sırasıyla 10.8 ay, 6.7 ay, ve 9.0 ay olarak belirlendi. 3 grup arasında PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (bakınız Tablo 19).

Tablo 19: İkinci seride oluşturulan gruplar ile PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi-1

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
2.seri kemoterapi		<i>P: 0,286</i>	<i>P: 0,195</i>
<i>CAVi</i>	35	10.8	5.3
<i>Monoterapi</i>	24	6.7	3.3
<i>Topotekan</i>	30	9.0	4.4
<i>Diğerleri</i>			

Diğer bir gruplandırma ise ikinci seri kemoterapide CAVi rejimi alanlarlar, topoziomeraz-1 inhibitörü olan irinotekan veya topotekan alanlar, platin tabanlı tedavi alanlar ve diğerleri olarak dörtgruba ayrılarak PFS ve OS üzerine etkileri karşılaştırıldı. Hastaların 35' i CAVi rejimi, 29' u monoterapi topotekan veya irinotekan, 15' i platin tabanlı tedavi, 10 kişi de bu iki grup tedavi dışında kalan kemoterapi protokollerini kullanmışlardı. mPFS sırasıyla 5.3 ay, 3.2 ay, 4.9 ay, ve 4.3 ay olarak belirlendi aynı gruplarda mOS sırasıyla 10.8 ay, 6.7 ay, 8.8 ay ve 10 ay olarak belirlendi. Bu dört grup karşılaştırıldığında, PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (bakınız Tablo 20).

Tablo 20: İkinci seride oluşturulan gruplar ile PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi-2

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
2.seri kemoterapi		<i>P: 0,358</i>	<i>P: 0,191</i>
<i>CAVi</i>	35	10.8	5.3
<i>Monoterapi Topotekan</i>	24	6.7	3.2
<i>Platin Tabanlı</i>	15	8.8	4.9
<i>Diğerleri</i>	10	10	4.3

Hastalar ikinci seride uygulanan kemoterapi rejimlerine göre yukarıda bahsedildiği şekilde gruplara ayrılarak PFS ve OS açısından kıyaslandıktan sonra, kemoterapi kürleri tek tek olarak birbiri ile PFS ve OS açısından karşılaştırıldı. Buna göre; CAVi alanlar ile monoterapi topotekan alanlar karşılaştırıldığında. mPFS sırasıyla 5.3 ay ve 3.3 ay, mOS ise sırasıyla 10.8ay ve OS 6.7 ay olarak belirlendi. İki grup arasında hem PFS hem de OS açısından rakamsal olarak belirgin bir fark saptanmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (bakınız Tablo 21).

Tablo 21: İkinci seride CAVi ve Topotekan alanların PFS ve OS ilişkisinin karşılaştırılması

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
2.seri kemoterapi		P: 0,112	P:0,077
CAVi	35	10.8	5.3
Monoterapi Topotekan	24	6.7	3.3

Yine benzer şekilde ikinci seri tedavide CAVi alanlar ile monoterapi topotekan veya irinotekan alanlar, PFS ve OS açısından karşılaştırıldı. CAVi alanlarda mPFS 5.3 ay, monoterapi topotekan veya irinotekan alanlarda mPFS 3.2 ay; CAVi alanlarda mOS 10.8 ay, monoterapi topotekan veya irinotekan alanlarda mOS 6.7 ay belirlendi. İki grup arasında PFS ve OS açısından rakamsal olarak belirgin fark saptanmakla birlikte. istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (bakınız Tablo 22).

Tablo 22: İkinci seride CAVi-Topotekan/İrinotekan PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi

	<i>n, 89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
2.seri kemoterapi		<i>P: 0,092</i>	<i>P: 0,059</i>
CAVi	35	10.8	5.3
Topotekan/İrinotekan	29	6.7	3.2

İkinci seride tedavide CAVi alanlar ile topoizomerez inhibitörü kemoterapisi alanlar, PFS ve OS açısından karşılaştırıldı. mPFS; CAVi alanlarda 5.3 ay, topoizomerez inhibitörü alanlarda 3.6 ay olarak belirlendi. mOS ise CAVi alanlarda 10.8 ay, topoizomerez inhibitörü alanlarda 7.7 ay olarak saptandı. İki grup arasında hem PFS hem de OS açısından rakamsal olarak belirgin bir fark saptanmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (bakınız Tablo 23).

Tablo 23: İkinci seride CAVi-Topoizomerez inhibitörü PFS ve OS ilişkisinin değerlendirilmesi

	<i>n,89</i>	<i>OS, ay</i>	<i>PFS, ay</i>
2.seri kemoterapi		<i>P: 0,197</i>	<i>P: 0,101</i>
CAVi	35	10.8	5.3
Topoizomerez inhibitörü	36	7.7	3.6

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda YE-KHAK hastalarının ikinci seri kemoterapi alanlarının retrospektif olarak incelenmesi ile tedavi rejimleri ile elde edilen tedaviye cevap oranlarının, bu cevabı etkileyen faktörlerin, tedavi ile sağlanan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu çalışma, ülkemizde son dekatta

yapılmış olan ikinci seri kemoterapi alan YE-KHAK hastalar ile ilgili nadir çalışmalardan biridir. Güncel gerçek yaşam verilerini ortaya koyması nedeniyle de önemli bir çalışmadır.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların tanı anındaki yaşının progresyon ve sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmek için hastalarımızı 65yaş ve üzeri olanlar ile 64 yaş ve altı olanlar olarak iki gruba ayırdık. Fakat iki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu. Literatürde Siu ve arkadaşlarının 608 KHAK hastasını kapsayan bir çalışmada, prognostik olarak yaşın öneminin olmadığı gösterildi [80]. Çalışmamızın bulguları bu anlamda literatür ile uyumluydu.

KHAK vakalarının neredeyse tamamı sigara içen kişilerdir ve ağır sigara içicilerinde KHAK daha sık görülmektedir [42]. Bizim çalışmamızda da 89 hastanın 85'i sigara kullanmaktaydı. Sadece 4 hastamız hiç sigara kullanmamış idi. Bu açıdan çalışmamızın bulguları literatüre uygundu. Son dönemlerde, sigara içmenin özellikle gelişmiş toplumlarda genel kullanımdaki azalmasına karşın, kadınlarda sigara kullanımının artmasına bağlı olarak genç kadınlarda küçük hücreli akciğer kanser insidansı giderek artmaktadır [81]. Bizim çalışmamızdaki kadın sayısının epidemiyolojik çalışmalardakine benzer şekilde az olmasının nedeni toplumumuzdaki sigara içen kadın oranının düşüklüğüne bağlı olabilir [82,83].

Hastalarımızın tanı anında önemli bir kısmının yaygın evrede olduğu, çoğunluğunda da birden fazla organ sisteminde metastazların gelişmiş olduğu belirlendi. Literatürde de benzer şekilde KHAK hastalarının çoğunluğunun tanı anında aşikar metastatik olduğu vurgulanmaktadır [84].

Bu çalışmamızda esesen tanı amacıyla da olsa bir (%1.1) hastamızda primer cerrahi tedavi uygulandığını saptadık. Literatürde Uluslararası Akciğer Derneğinin 8000 hastayı kapsayan çalışmasında cerrahi olabilen hastaların sayısı %4 olarak belirtilmişti [85]. Her

iki çalışma göz önüne alındığında hasta sayısının çalışmamızda az olması bu farkı ortaya çıkarmış olabilir.

Literatürde sınırlı evre hastalıkta tedavide KRT kullanılmış olup, KRT' ye yanıt oranı %80-90 olarak gösterilmiştir [86]. Bu çalışmamızda yaygın evre olmayan hastalarımız ile KRT alan hastalar arasında doğru orantı olduğu, yaygın evre olmayan hastalarımız az olmasına rağmen tamamına yakınının KRT aldığı belirlendi. Fakat bu sayı güvenilir analiz yapmak için yeterli değildi.

Kohortumuzun birinci seride aldığı tedaviler değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğu EP rejimi almıştı. Literatüre de bakıldığında ilk basamakta en sık kullanılan kemoterapi rejimi EP rejimiydi [69]. Ayrıca hastalarımızın tedavilere verdiği yanıt oranları, tedavilere yanıt alınmasına rağmen sürdürülebilir yanıtın olmaması, hastalarda ilerleyen zamanlarda progresyonun kaçınılmaz olması da literatür ile örtüştü [76].

Hastalarımızın ikinci seride aldığı tedaviler değerlendirildiğinde çoğunluğunda CAVi rejimi veya monoterapi topotekan tedavisi kullanılmıştı. Literatüre bakıldığında son dönemde bu hastalarda ikinci seri tedavide EP ile reindüksiyon tedavisi, CAVi protokolü veya monoterapi topotekan tedavileri sıkça tercih edildiği görülmektedir Bu açıdan bizim çalışmamızın bulguları literatürle uyumluydu. Ayrıca, çalışmamızda saptanan ikinci seri ile alınan yanıt oranları literatürle uyumluydu [77].

Çalışmamızda ikinci seri kemoterapi ile elde edilen 4.5 aylık mPFS ve 9 aylık mOS süreleri, Von Pawel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada elde edilen 3.1 aylık mPFS ve 6.1 aylık mOS değerlerinden daha uzun olarak bulundu [87]. Son yıllarda dünya genelinde topotekan daha fazla kullanılmaya başlanmış idi. Ancak kliniğimizde hastalarda daha çok CAVi rejiminin tercih edildiği belirlendi. Ayrıca bizim kohortumuzda CAVi' nin monoterapi topotekana göre istatistiksel olarak olmasa bile rakamsal olarak hem PFS hem

de OS anlamında üstün olduğu belirlendi. Çalışmamızdaki hastaların medyan sağkalım değerlerinin literatürden %50 daha uzun olmasının buna bağlı olabileceği düşünüldü.

Bizim hastalarımızda ek komorbid hastalık varlığının daha kısa PFS ile ilişkili olduğu belirlendi. Ek komorbid hastalığı olmayan hastalarda progresyon daha geç ortaya çıksa da, ek komorbid hastalık varlığının OS üzerine istatistiksel olarak olumsuz etkisi yoktu. Son dekada kadar birinci seri kemoterapi sonrası kemoterapi toksisitelerine bağlı, performans düşüklüğüne bağlı olarak, ek komorbid hastalığı olan hastalarda geçmişte ikinci seri tedavi daha az kullanıldığı görüldü. Geçmiş zaman şartlarında ek komorbid hastalık varlığı ile progresyon ve sağkalım arasındaki ilişkinini değerlendirildiği çalışma bulunmamaktaydı. Bundan dolayı çalışmamızın bulgularını literatür çalışmaları ile kıyaslayamadık.

Çalışmamızda ikinci seri tedavi alan hastaların tanı anında sınırlı evrede veya yaygın evrede olması açısından bakıldığında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu. Oysaki, sınırlı evre hastalığı olanlarda, daha iyi tedavi yanıtları ve sağkalım süreleri elde edilebileceği bildirilmektedir [88,89]. Kohortumuzda sınırlı evredeki hastaların sayısının az olması çalışmamızdaki bu sonuçlar ile literatürün uyumsuz olmasının nedeni olabilir.

Hastalarımızda tedavi sürecinde, definitif KRT alanlar ve almayanlar arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu. Ancak rakamsal olarak KRT alan hastalarda hem sağkalımda uzama hem de progresyon zamanında gecikme belirlendi. Literatürde de kemoterapi tedavisine radyoterapi ilavesiyle sadece kemoterapi alanlara göre sağkalımda belirgin iyileşme görülmekteydi [58]. Bu açıdan bizim çalışmamızın rakamsal bulguları literatürle uyumluydu.

İkinci seri tedavi alan hastalarımızda tanı anında izole metastazı olanlarda multiple metastazı olanlara göre PFS ve OS açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu. Ancak izole metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamda farklılık olmasa dahi rakamsal olarak hem PFS hem de OS açısından daha iyi yanıt olduğu belirlendi. Literatürde de sınırlı evre hastalığın yanı sıra, yaygın evre hastalıkta dahi, tanı anında oligometastatik olarak tespit edildiğinde daha iyi tedavi yanıtları ve sağkalım süreleri elde edilebileceği bildirilmektedir [89]. Bu açıdan bizim çalışmamızın rakamsal bulguları literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda beyin metastazı olan hastalarla olmayan hastalar arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu. Ancak beyin metastazı olan hastalarımızda rakamsal olarak sağkalımın daha uzun olduğu belirlendi. Takahashi ve ark.'nın Japonya'da yaptığı bir çalışmada PKI ile sağkalım ve beyin metastazı insidansının değerlendirildiği bir çalışmada PKI yapılan hastalarda beyin metastaz insidansının azaldığı ancak sağkalım anlamında daha kısa sağkalım olduğu gösterilmiştir [90]. Slotman ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada PKI sonucunda hem sağkalımda artış hem de beyin metastaz insidansında azalma görülmektedir [91]. Bu çalışmalar neticesinde PKI' nın beyin metastazını azalttığı ancak sağkalım üzerine etkisinin net olarak gösterilemediği ortaya konmuştur. Çalışmamızda da beyin metastazı olan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Hastalarımızın birinci seri tedavide aldığı kemoterapi rejimleri arasında, ikinci seri tedaviyle elde edilen PFS ve OS üzerine etkisi açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda EP rejimi verilmişti. Rossi ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı randomize çalışmada sisplatin+etoposid alanlarda mPFS 5.5 ay, mOS 9.6 ay olarak; karboplatin+etoposid alanlarda ise mPFS 5.3 ay ve mOS 9.4 ay olarak bulunmuştu [92]. Çalışmamızda kemoterapi rejimleri ile rakamsal

olarak progresyon zamanları üzerine etkileri daha kısa olarak belirlense de sağ kalım üzerine etkileri literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastalarda ikinci seri kemoterapide verilen tedavi rejimleri birbirleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Farklı gruplandırma kurguları ile ayrı ayrı yapılan değerlendirmeler neticesinde kemoterapi rejimleri arasında ikinci seri tedavide sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamı bir farklılık yoktu. Literatürde son dönemde yapılan çalışmalarda monoterapi topotekanın en iyi bakım tedavisi ile kıyaslandığında sağ kalım üzerine etkisinin belirgin olduğu ve kombinasyon tedavilere göre daha kontrol edilebilir yan etkilere sahip olduğu bildirildi [93]. Ancak çalışmamızda monoterapi topotekan alanlara kıyasla, CAVi kemoterapisi alan hastalarda istatistiksel olarak olmasa bile rakamsal olarak hem daha uzun mPFS hem de daha uzun mOS belirlendi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yan etkilerden dolayı CAVi yerine topotekan kullanımı yaygınlaşmasına rağmen CAVi kemoterapisinin tedavide topotekana üstünlüğü rakamsal olarak gösterildi. İstatistiksel anlamda farklılık bulunmama nedeni olarak hasta sayımızın az olması gösterilebilir. Belki de hasta sayısının genişletildiği bir çalışmada CAVi rejiminin üstünlüğü istatistiksel anlamda da belirlenebilir.

Ek olarak çalışmamız ilk tasarlanırken ikinci seride uygulanan tedavi rejimleri ile elde edilen yanıtların yanı sıra, ortaya çıkan yan etkilerin de analiz edilmesi planlanmıştı. Fakat dosya verilerinin kaydedildiği süreçte, yan etki verilerinin çoğunun hasta dosyalarında kaydedilmediği ve kayıtlı olan kısıtlı sayıdaki verinin de güvenilir olmadığı belirlendi. Bu nedenle herhangi bir biasa yol açmamak adına yan etki verileri analiz edilmedi.

Çalışmamızın en önemli handikapı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Çalışmamızın diğer handikaplı yönleri olarak; görece olarak az sayıda hastamızın olmasını,

randomizasyonun olmamasını, çok merkezli olmamasını, tedavi sürecinde ortaya çıkan yan etki verilerinin olmayışını gösterebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda YE-KHAK hastalarında

- Tanı anındaki yaş ortalaması 58.03 olarak bulundu. En genç hastamız 30, en yaşlı hastamız 79 yaşında idi. Ancak literatürde olduğu gibi çalışmamızda da prognostik olarak yaşın önemli olmadığı gösterildi.
- Erkek hasta sayısı 85 (%95.5), kadın hasta sayısı ise 4(%4.5) idi.
- Hastaların 77' si (%86.5) sigara kullanmakta, 8' i (%9) sigara kullanmayı bırakmış, 4 hasta (%4.5) hiç sigara içmemişti. Toplamda hastaların %95.5' i sigara kullanmıştı. Bu durum literatür ile uyumluydu.
- Tanı anında 76 hasta (%85.4) iyi performansa sahip iken, 13 hasta (%14.6) kötü performansa sahipti.
- Tanı anında 10 hasta (%11.2) evre-3, 79 hasta (%88.8) evre-4 idi. Tanı anında hastaların büyük çoğunluğunun metastatik olması literatür ile uyumlu bir bulguydu.
- Tanı anında 60 hastanın (%67.4) birden fazla organ/sistem metastazı mevcuttu.
- Tanı anında 32' sinde (%36) komorbid hastalık mevcut iken, 57 hastada (%64) ek komorbid hastalık bulunmamaktaydı.
- Çalışmadaki hastaların sadece 1'i (%1.1) primer cerrahi tedavi olmuştu. Bu oran literatüre göre düşük bulundu.
- Hastaların 11' i (%12.4) definitif KRT almıştı. Yaygın evre olmayan hasta sayısı ile KRT alan hastaların sayısı uyumlu idi. Bu da hastalara sınırlı evrede standart hale gelen KRT' nin uygulandığını göstermekteydi.

- Hastalar birinci seri tedavide en çok EP rejimi almıştı (%79.8). Bu oran literatür ile uyumluydu.
- Birinci seri tedavi sonrasında toplamda 78 hasta (%87.6) birinci seri tedaviye yanıtı kabul edilmişti. ORR de %67.4 olarak hesaplandı. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.
- İkinci seri tedavide CAVi rejiminin monoterapi topotekan tedavisinden daha sık kullanıldığı belirlendi. Son yıllarda kontrol edilebilir yan etkileri olması nedeniyle topotekan yaygınlaşmasına rağmen çalışmamızda ikinci seride hastalarımıza daha çok CAVi tedavisi verildiği belirlendi.
- İkinci seri tedavi sonrasında toplamda 41 hasta (%46.1) tedaviye yanıtı kabul edildi. İkinci seride ORR ise %19.1 olarak saptandı.
- mPFS 4.5 ay, mOS 9 ay olarak belirlendi. Literatüre göre bu süre %50 oranında daha fazla idi. Bu durumun çalışmamızdaki hastaların ikinci seri tedavide çoğunlukla CAVi almasına bağlı olabileceği düşünüldü.
- Ek komorbid hastalığı olanlarda mPFS 3.3 ay, mOS 7.2 ay olarak; ek komorbid hastalığı olmayanlarda ise mPFS 5.1 ay, mOS 10.2 ay olarak belirlendi. Ek komorbid hastalığı olanlarda sağkalımda azalma olduğu belirlendi.
- 65 yaş ve üzerinde olanlarda mPFS 4.3ay, mOS 7.1ay; 64 yaş ve altında olanlarda ise mPFS 4.9 ay, mOS 9.5 ay olarak belirlendi.
- İyi performansa sahip olanlarda mPFS 4.5ay, mOS 9.6 ay; kötü performansa sahip olanlarda ise mPFS 4.55 ay, mOS 6.9 ay olarak belirlendi.
- Tanı anında evre-3 olanlarda mPFS 5.4 ay, mOS 9.3 ay; tanı anında evre-4 olanlarda ise mPFS 4.3ay, mOS 9.1ay olarak belirlendi.
- Definitif KRT uygulananlarda mPFS 6.4 ay, mOS 12.2 ay; definitif KRT uygulanmayanlarda ise mPFS 4.2ay, mOS 8.8 ay olarak belirlendi.

- İzole metastazı olanlarda mPFS 4.9 ay, mOS 9.9 ay; multipl metastazı olanlarda ise mPFS 4.2 ay, mOS 8.7 ay olarak belirlendi.
- Beyin metastazı olanlarda mPFS 4.4 ay, mOS 9.7 ay; beyin metastazı olmayanlarda ise mPFS 4.5 ay, mOS 8.9 ay olarak belirlendi.
- Birinci seri tedavide EP rejimi alanlarda mPFS 4.8 ay, mOS 9.3 ay; karboplatin+etoposid alanlarda ise mPFS 3.1 ay, mOS 8.5 ay; CAVi rejimi alanlarda ise mPFS 4.7 ay, mOS 11.5 ay olarak belirlendi.
- İkinci seride verilen CAVi rejimi, monoterapi topotekan, EP rejimi, cisplatin+irinotekan, etoposid+siklofosfamid, monoterapi irinotekan, karboplatin+paklitaksel, karbopatin+etoposid, monoterapi etoposid, kapesitabin+temozolamid, monoterapi gemesitabin, monoterapi paklitaksel tedavileri arasında PFS ve OS üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi.
- İkinci seri tedavide en yaygın kullanılan CAVi rejimi ve monoterapi topotekan tedavisiydi. CAVi rejimi alan hastalarda mPFS 5.3 ay, mOS 10.8 ay, monoterapi topotekan alan hastalarda ise mPFS 3.3 ay, mOS 6.7 ay olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte rakamsal olarak CAVi rejimi PFS ve OS açısından topotekana üstün bulundu. Çalışmamızda hasta sayısının az olması istatistiksel anlamda farklılık çıkmamasının nedeni olabilir.
- Sonuç olarak, YE-KHAK tedavisiz kaldığında haftalar aylar içerisinde ölüme neden olabilecek bir kanserdir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da rakamsal olarak CAVi rejimi mPFS ve mOS açısından topotekana üstün bulundu. Ek komorbid hastalığa sahip olmak sağkalım üzerinde olumsuz bir bağımsız faktördür. Bu sonuçların daha geniş sayıda hastanın yer aldığı prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

7. REFERANSLAR

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. **69**(1): p. 7-34.
2. Inamura, K., *Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification*. Frontiers in oncology, 2017. **7**: p. 193.
3. Demedts, I., K. Vermaelen, and J. Van Meerbeeck, *Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects*. European Respiratory Journal, 2010. **35**(1): p. 202-215.
4. Waqar, S.N. and D. Morgensztern, *Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC)*. Pharmacology & therapeutics, 2017. **180**: p. 16-23.
5. Simos, D., et al., *Third-line chemotherapy in small-cell lung cancer: an international analysis*. Clinical lung cancer, 2014. **15**(2): p. 110-118.
6. Bernhardt, E.B. and S.I. Jalal, *Small cell lung cancer*, in *Lung Cancer*. 2016, Springer. p. 301-322.
7. Hurwitz, J.L., et al., *New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer*. Oncologist, 2009. **14**(10).
8. Bittoni, M.A., et al., *Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With First-line Therapies for Medicare Patients 65 Years and Older With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Study*. Clinical lung cancer, 2018. **19**(5): p. e629-e645.
9. Goto, K., et al., *Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(8): p. 1147-1157.
10. Byers, L.A. and C.M. Rudin, *Small cell lung cancer: where do we go from here?* Cancer, 2015. **121**(5): p. 664-672.
11. Jemal, A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)–associated cancers and HPV vaccination coverage levels*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(3): p. 175-201.
12. Govindan, R., et al., *Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(28): p. 4539-4544.
13. Ferlay, J., et al., *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Annals of oncology, 2007. **18**(3): p. 581-592.
14. Alberg, A.J. and J.M. Samet, *Epidemiology of lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1): p. 21S-49S.
15. Devesa, S.S., et al., *International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising*. International journal of cancer, 2005. **117**(2): p. 294-299.

16. Adler, I., *Primary malignant growths of the lungs and bronchi*. 1912: Longmans, Green, and Company.
17. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. Bmj, 2004. **328**(7455): p. 1519.
18. Wynder, E.L. and D. Hoffmann, *Tobacco and tobacco smoke; studies in experimental carcinogenesis*. 1967.
19. Denissenko, M.F., et al., *Preferential formation of benzo [a] pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53*. Science, 1996. **274**(5286): p. 430-432.
20. King, T., *Asbestos-related pleuropulmonary disease*. UpToDate.(Accessed on July 07, 2017). Available in: <http://www.uptodate.com/contents/asbestos-related-pleuropulmonary-disease>.
21. Grosche, B., et al., *Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998*. British journal of cancer, 2006. **95**(9): p. 1280-1287.
22. Barone-Adesi, F., et al., *Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study*. Bmj, 2012. **345**.
23. Chen, C.-L., et al., *Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan*. Jama, 2004. **292**(24): p. 2984-2990.
24. Martinez, V.D., et al., *Whole-genome sequencing analysis identifies a distinctive mutational spectrum in an arsenic-related lung tumor*. Journal of thoracic oncology, 2013. **8**(11): p. 1451-1455.
25. Arrieta, O., 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*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(8): p. 887-893.
26. Olsson, A.C., et al., *Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. **183**(7): p. 941-948.
27. Sinha, R., et al., *Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women*. Cancer research, 2000. **60**(14): p. 3753-3756.
28. Blot, W. and J. Fraumeni, *Cancers of lung and pleura in cancer epidemiology and prevention*. 1996, New York: Oxford University Press.
29. Kaufman, E.L., et al., *Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(3): p. 392-398.
30. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians, 2005. **55**(2): p. 74-108.
31. Kurahara, Y., et al., *Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke*. Clinical lung cancer, 2012. **13**(1): p. 75-79.
32. Ciotti, M., et al., *Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer*. Oncology reports, 2006. **16**(1): p. 183-189.

33. Cheng, Y.-W., et al., *The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women*. Cancer research, 2001. **61**(7): p. 2799-2803.
34. Wistuba, I.I., A.F. Gazdar, and J.D. Minna. *Molecular genetics of small cell lung carcinoma*. in *Seminars in oncology*. 2001. Elsevier.
35. Miller, C.W., et al., *p53 mutations in human lung tumors*. Cancer research, 1992. **52**(7): p. 1695-1698.
36. Helin, K., et al., *Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997. **94**(13): p. 6933-6938.
37. Köktürk N., *Akciğer kanseri moleküler biyolojisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine, 2004. **2**(3): p. 177-182.
38. Fong, K.M., Y. Sekido, and J.D. Minna, *Molecular pathogenesis of lung cancer*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1999. **118**(6): p. 1136-1152.
39. Nicholson, S.A., et al., *Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(9): p. 1184-1197.
40. Iglehart, J.D., et al., *Electron microscopy in selection of patients with small cell carcinoma of the lung for medical versus surgical therapy*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1985. **90**(3): p. 351-360.
41. Guinee Jr, D.G., et al., *The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies*. American journal of clinical pathology, 1994. **102**(4): p. 406-414.
42. Ettinger, D.S. and J. Aisner, *Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact*. 2006, American Society of Clinical Oncology.
43. Grippi, M.A. *Clinical aspects of lung cancer*. in *Seminars in roentgenology*. 1990. Elsevier.
44. Hirshberg, B., et al., *Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital*. Chest, 1997. **112**(2): p. 440-444.
45. Jackman, D., Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet, 2005. **366**: p. 1385-1396.
46. Gandhi, L. and B.E. Johnson, *Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2006. **4**(6): p. 631-638.
47. List, A.F., et al., *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1986. **4**(8): p. 1191-1198.
48. Terzolo, M., et al., *Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity*. Annals of oncology, 2001. **12**(suppl_2): p. S83-S87.
49. Maddison, P. and J. Newsom-Davis, *Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma*. The Lancet, 1999. **353**(9147): p. 117-118.
50. Rivera, M.P., A.C. Mehta, and M.M. Wahidi, *Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest*

- Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e142S-e165S.
51. Sobue, T., et al., *Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(4): p. 911-920.
 52. Team, N.L.S.T.R., Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM and Sicks JD: *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**: p. 395-409.
 53. Humphrey, L.L., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*. Annals of internal medicine, 2013. **159**(6): p. 411-420.
 54. Gould, M.K., et al., *Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e93S-e120S.
 55. Silvestri, G.A., B. Littenberg, and G.L. Colice, *The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(1): p. 225-230.
 56. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e211S-e250S.
 57. Eustace, S., et al., *A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases*. AJR. American journal of roentgenology, 1997. **169**(6): p. 1655-1661.
 58. Pignon, J.-P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(23): p. 1618-1624.
 59. Almeida, F.A., *Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer*. Cleve Clin J Med, 2012. **79**(Electronic Suppl 1): p. eS11-eS16.
 60. E. Dahlstrom, G.M.L.-S., Daniel T. James, Jane, *Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test*. Pathology, 2001. **33**(1): p. 13-16.
 61. Papiashvilli, M., et al., *Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy*. Innovations, 2012. **7**(1): p. 15-22.
 62. Goldstraw, P., *International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours*. J Thorac Oncol, 2007. **2**: p. 706-714.
 63. Varlotto, J.M., et al., *Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011. **142**(3): p. 538-546.

64. Jeremić, B., Ž. Dobrić, and F. Casas, *Limited-disease small-cell lung cancer*, in *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. 2011, Springer. p. 491-504.
65. Bridges, K., et al., *Quality of life and mental health services*. 2005: Routledge.
66. Jhun, B.W., et al., *Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system*. Lung cancer, 2013. **81**(1): p. 65-70.
67. Warde, P. and D. Payne, *Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis*. Journal of Clinical Oncology, 1992. **10**(6): p. 890-895.
68. Seifter, E. and D. Ihde. *Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research*. in *Seminars in oncology*. 1988.
69. Johnson, D.H., *Management of small cell lung cancer: current state of the art*. Chest, 1999. **116**: p. 525S-530S.
70. Evans, W., et al., *Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1985. **3**(1): p. 65-71.
71. Sierocki, J., et al., *cis-Dichlorodiammineplatinum (II) and VP-16-213: an active induction regimen for small cell carcinoma of the lung*. Cancer treatment reports, 1979. **63**(9-10): p. 1593-1597.
72. Hirsch, F.A., et al., *Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung. Correlation of clinical and autopsy findings*. Cancer, 1982. **50**(11): p. 2433-2437.
73. Arriagada, R., et al., *Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(3): p. 183-190.
74. Stahel, R., et al., *1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer*. Annals of Oncology, 2011. **22**(9): p. 1973-1980.
75. Thatcher, N., et al., *Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial*. Journal of clinical oncology, 2000. **18**(2): p. 395-395.
76. Slotman, B.J. and H. van Tinteren, *Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy?* Translational lung cancer research, 2015. **4**(3): p. 292.
77. Joos, G., et al., *Paclitaxel (PTX) as second line treatment in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) refractory to carboplatin-etoposide: a multicenter phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(14_suppl): p. 7211-7211.
78. Horn, L., et al., *First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(23): p. 2220-2229.
79. Kelly, K. and S.E. Schild, *Extensive-stage small cell lung cancer: Initial management*.

80. Siu, L.L., et al., *Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology, 1996. **14**(3): p. 821-828.
81. Jemal, A., et al., *Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(21): p. 1999-2009.
82. Doğanay, S., et al., *Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor?* Türkiye Halk Sağlığı Dergisi, 2012. **10**(2): p. 93-115.
83. Muscat, J.E. and E.L. Wynder, *Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers*. Cancer letters, 1995. **88**(1): p. 1-5.
84. Glisson, B.S., L.A. Byers, and A. Nicholson, *Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung*. UpToDate. com. May, 2013.
85. Vallieres, E., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer*. Journal of thoracic oncology, 2009. **4**(9): p. 1049-1059.
86. Gaspar, L.E., et al., *Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base*. Clinical lung cancer, 2005. **6**(6): p. 355-360.
87. Von Pawel, J., et al., *Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(2): p. 658-658.
88. Hatfield, L.A., H.A. Huskamp, and E.B. Lamont, *Survival and toxicity after cisplatin plus etoposide versus carboplatin plus etoposide for extensive-stage small-cell lung cancer in elderly patients*. Journal of oncology practice, 2016. **12**(7): p. 666-673.
89. Shirasawa, M., et al., *Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic extensive disease-small cell lung cancer*. PloS one, 2019. **14**(4).
90. Takahashi, T., et al., *Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(5): p. 663-671.
91. Fahim, A., *Prophylactic cranial irradiation can reduce symptomatic brain metastasis in extensive SCLC*. Thorax, 2007. **62**(12): p. 1109-1109.
92. Rossi, A., et al., *Carboplatin-or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data*, in *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2012, Centre for Reviews and Dissemination (UK).
93. O'Brien, M.E., et al., *Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(34): p. 5441-5447.