

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

OPERE SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER

Dr. Özge ŞAFAK KOŞAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ülkü YILMAZ

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR



Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Özge ŞAFAK KOŞAN
Ankara, 2017

ÖZET

Dünya genelinde akciğer kanseri, kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Akciğer kanseri oluşumunda en önemli etyolojik faktör sigaradır. Tanı konulduktan sonra tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi için evreleme yapılmalıdır. Hastalığın evresine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi veya bu modalitelerin kombinasyonu tedavide uygulanır. Tedavi yöntemlerinin seçiminde hastalığın evresi, histopatolojik tanısı ve hastanın genel durumu etkilidir. Uygun tedavi seçimine rağmen hastaların önemli bir bölümünde nüks ve akciğer kanseri nedeniyle ölüm görülür.

Çalışmamızda 2009-2015 yılları arasında skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile hastanemizde opere edilmiş hastalar rektospektif olarak taranmıştır. Tanı anında yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti, asbest maruziyeti, Charlson komorbidite indeksi üzerinden ek hastalık varlığı, KOAH varlığı, akciğer parankiminde bül/amfizem varlığı, tümör yerleşimi, patoloji alt tipi, klinik ve patolojik evre (7. ve 8. TNM evreleme sistemine göre ayrı ayrı evrelenmiştir.), tedavi yaklaşımı, cerrahi sınır pozitifliği, visseral plevra invazyonu, vasküler invazyon, intravasküler tümör embolisi ve intraalveoler yayılım parametreleri incelenmiştir. Bu parametrelerin sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle elde edilmiştir. Sağkalım eğrileri Log Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizler için Cox proportional hazard modeli kullanılmıştır. Çalışmamızda evre, yaş, Charlson komorbidite indeksi, visseral plevra invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği opere skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatürde akciğer kanserinde sağkalımı etkileyebilecek faktörleri inceleyen birçok araştırma ile uyumlu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Skuamöz hücreli akciğer kanseri, sağkalım.

ABSTRACT



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
ABSTRACT	3
KISALTMALAR	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	9
1. GİRİŞ ve AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Epidemiyoloji.....	13
2.2. Etyoloji	14
2.2.1. Sigara	14
2.2.2. Asbest	15
2.2.3. Meslek	15
2.2.4. Akciğer Dokusunda Fibrozis Ve Skar Gelişimi İle Seyreden Hastalıklar	16
2.2.5. Radyasyon.....	16
2.2.6. Hava kirliliği.....	16
2.2.7. Genetik yatkınlık.....	17
2.2.8. Diyet ve Yaşam tarzı	17
2.3. Patoloji	18
2.3.1. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	22
2.3.2. Adenokarsinom	22
2.3.3. Nöroendokrin Tümörler.....	22
2.4. Klinik Bulgular.....	23
2.5. Tanı.....	25
2.5.1. Akciğer grafisi	26
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	26
2.5.3. Manyetik Rezonans (MR)	26

2.5.4.	Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	26
2.5.5.	Balgam sitolojisi	27
2.5.6.	Bronkoskopi.....	27
2.5.7.	Transtorasik iğne aspirasyonu.....	28
2.5.8.	Torasentez ve plevra biyopsisi:	28
2.5.9.	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)	29
2.5.10.	Medistinoskopi ve Torakotomi	29
2.6.	Evreleme	29
2.7.	Tedavi.....	35
2.8.	Tarama.....	39
2.9.	Prognoz ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1.	Hasta Seçimi	43
3.2.	İstatiksel Analiz.....	43
4.	BULGULAR.....	44
5.	TARTIŞMA	75
6.	SONUÇ.....	79
7.	KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADH:	Anti Diüretik Hormon
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ALK:	Anaplastik Lenfoma Kinaz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DDBT:	Düşük Doz Toraks BT
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
EBUS:	Endobronşial Ultrasonografi
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EML4:	Echinoderm Microtubule-Associated Protein-like 4
GOLD:	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
FDG:	Florodeoksiglukoz
FEV1:	1.Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MR:	Manyetik Rezonans
NLST:	National Lung Cancer Screening Trial
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PD-1:	Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü 1
PD-L1:	Programlanmış Ölüm Ligandı 1
ROS1:	C-Ros Onkogen 1 Reseptörü
SABR:	Stereotaktik Ablatif Radyoterapi
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SS:	Standart Sapma
SUV:	Standart Uptake Değeri
TBAB:	Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi
TBİA:	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

T.C: Türkiye Cumhuriyeti

TNM: Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaz

UICC: The International Union Against Cancer

VAM: Video Yardımlı Mediastinoskopi

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: 7. TNM Evreleme Sistemi	30
Tablo 2: Yeni Patolojik Lenf Bezi Evrelemesi	32
Tablo 3: 8. TNM Evreleme Sistemi	33
Tablo 4: Charlson İndeksine Göre Komorbidite Değerlendirme Çizelgesi	41
Tablo 5: FEV1 Değerine Göre KOAH Şiddeti	42
Tablo 6: 7. TNM Evreleme Sisteminde Klinik ve Patolojik Evrelemenin Hasta Sayı ve Oranları	45
Tablo 7: Patolojik Eski ve Yeni N Evreleme Sayı ve Oranları	46
Tablo 8: Hastaların Özellikleri.....	47
Tablo 9: Sağkalım Tablosu	49
Tablo 10: Klinik Evreleme Gruplarının Sağkalıma Etkisi	51
Tablo 11: Patolojik Evreleme Gruplarının Sağkalıma Etkisi.....	53
Tablo 12: Klinik Evrelemede T Parametresinin Sağkalım Analizi.....	55
Tablo 13: Patolojik Evrelemede T Parametresinin Sağkalım Analizi	57
Tablo 14: Yeni N Evreleme İle Sağkalım İlişkisi	62
Tablo 15: Klinik Evreleme Gruplarına Göre Nüksüz Sağkalım.....	65
Tablo 16: Patolojik Evreleme Gruplarına Göre Nüksüz Sağkalım	67
Tablo 17: Nüks Bölgesine Göre Sağkalım.....	73
Tablo 18: Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Cox Orantısal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları).....	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:7. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi.....	50
Şekil 2: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi.....	51
Şekil 3: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	52
Şekil 4: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	53
Şekil 5: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi.	54
Şekil 6: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi.	55
Şekil 7: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	56
Şekil 8: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	57
Şekil 9: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	58
Şekil 10: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	59
Şekil 11: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	60
Şekil 12: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi	61
Şekil 13: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Yeni N Evrelemesinin Genel Sağkalıma Etkisi	62
Şekil 14: Nüksüz Sağkalım Grafiği	63
Şekil 15: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	64
Şekil 16: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	65
Şekil 17: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi ..	66
Şekil 18: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi ..	67
Şekil 19: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	68
Şekil 20: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	69
Şekil 21: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	70
Şekil 22:TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nükssüz Sağkalıma Etkisi	71
Şekil 23: Nüks Sonrası Sağkalım Grafiği	72

Şekil 24: Nüks Bölgesine Göre Nüks Sonrası Sağkalım Grafiği	73
---	----



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir (1). 20. yüzyılın başında çok düşük olan akciğer kanseri insidansı giderek artmaktadır (2). GLOBOCAN 2012 raporuna göre; 2012 yılında dünya genelinde 1,8 milyon insan akciğer kanseri tanısı almıştır (3). Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2012 yılında dünya genelinde akciğer kanseri 1,59 milyon insanın ölümüne neden olmuştur (4). Akciğer kanseri tanısı alanların yarısından fazlası ilk 1 yıl içerisinde ölmektedir ve 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %17,8'dır (5).

Akciğer kanseri oluşumunda en önemli etyolojik faktör sigaradır. Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlasında sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Endüstriyel veya çevresel asbest maruziyeti, silisyum maruziyetine bağlı akciğerde skar dokusu gelişimi, radyasyon, atmosferik hava kirliliği, genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve antioksidanlardan fakir diyet ile beslenme akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdir (6).

Tanı konulduktan sonra prognozun ve tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi için evreleme yapılmalıdır. 1943-1952 yılları arasında Pierre Denoix tarafından tanıtilan tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sisteminde, akciğer kanseri evrelemesi açısından önemli değişiklikler yapılmıştır (7). Ocak 2010'da kullanılmaya başlanan 7. TNM evreleme sistemi güncellenmiştir ve Ocak 2017'den itibaren 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaya başlanmıştır.

Hastalığın evresine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi veya bu modalitelerin kombinasyonu tedavide uygulanır (8, 9). Erken evre akciğer kanserinin tedavisi cerrahidir. Optimal cerrahiye rağmen, erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların önemli bir bölümünde nüks ve akciğer kanseri nedeniyle ölüm görülür (10).

Opere skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörler isimli çalışmamızda 2009-2015 yılları arasında hastanemizde skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile opere olmuş hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların tanı anında yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti, asbest maruziyeti, Charlson komorbidite indeksi üzerinden ek hastalıkların varlığı, KOAH varlığı, akciğer parankiminde bül/amfizem varlığı, tümör yerleşimi, tümör alt tipi, klinik ve patolojik

evre (7. ve 8. TNM evreleme sistemine göre ayrı ayrı evrenmiştir.), tedavi yaklaşımı, cerrahi sınır pozitifliği, visseral plevra invazyonu, vasküler invazyon, intravasküler tümör embolisi, intraalveoler yayılım, sağkalımın hafta cinsinden süresi parametreleri incelenmiştir. Bu parametrelerin sağkalım süreleri ile ilişkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kanser, tüm dünyada önde gelen ölüm sebeplerindendir. Dünya nüfusunun yaklaşık %82'sini oluşturan az gelişmiş ülkelerde, nüfusun ve yaşlı nüfusun giderek büyümesinin kansere bağlı ölümlerde artışa yol açacağı tahmin edilmektedir. Sigara içme, yanlış beslenme, fiziksel inaktivite gibi kanser riskini artırdığı bilinen yaşam tarzı davranışlarının benimsenmesi bu durumun gelişiminde etkili olacaktır (11).

GLOBOCAN 2012 raporuna göre; 2012 yılında dünya genelinde 1,8 milyon insan akciğer kanseri tanısı almıştır, bu sayı tüm kanser tanısı alanların yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır (3). Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2012 yılında dünya genelinde akciğer kanseri 1,59 milyon insanın ölümüne neden olmuştur (4). GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada tüm kanserler içinde akciğer kanseri erkeklerde birinci sırada görülürken, kadınlarda meme kanseri ve kolon/rektum kanserinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri insidans oranı Avrupa, Doğu Asya ve Kuzey Amerika'da yüksek, Sahra altı Afrika'da düşüktür. Kadınlarda Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya/Yeni Zellanda ve Doğu Asya insidansın yüksek olduğu bölgelerdir. Düşük sigara içme oranına rağmen Çinli kadınlarda bazı Avrupa ülkelerine göre daha yüksek oranda akciğer kanseri görülmektedir. Bu durumun nedeninin iyi havalandırılmayan ortamlarda solunan biyoyakıt ve pişirme dumanları olduğu düşünülmektedir. Akciğer kanseri için diğer bilinen risk faktörleri; asbest, arsenik, radon ve polisiklik aromatik hidrokarbon gibi mesleki ve çevresel karsinojenlere maruziyettir. Son çalışmalarda dış ortam hava kirliliğinin de akciğer kanserine yol açabildiği saptanmıştır. Dünyada kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanseri erkeklerde birinci sırada iken, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (11). Akciğer kanseri tanısı alanların yarısından fazlası ilk 1 yıl içerisinde ölmektedir ve 5 yıllık ortalama sağkalım oranları %17,8'dir (5).

Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Akciğer kanseri görülme sıklığı son yıllarda erkeklerde azalma eğiliminde iken, kadınlarda sigara kullanma alışkanlığındaki artışa bağlı olarak artma eğilimindedir. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 60 ve 70'li yaşlarda pik yapmaktadır. 25 yaş altındaki yaş gruplarında düşük iken 45 yaşından sonra

yükselmektedir (12). Akciğer kanseri yoksul ve eğitim seviyesi düşük toplumlarda daha çok görülür. Sigara içme eğilimi gelir, eğitim ve meslek gibi sosyoekonomik göstergeler ile ilişkilidir (13).

Türkiye’de 2013 yılı kanser insidansı yüz binde 227,2’dir ve 174 bin kişiye kanser teşhisi konulmuştur. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Ülkemizde 2013 yılı kanser istatistik verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserlerinden sonra 4. sıklıkta görülür (14). Pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre ülkemizde akciğer kanseri insidansı 11,5/100000’dir (15). Türkiye İstatistik Kurumu 2016 yılı ölüm nedeni verileri incelendiğinde kansere bağlı ölümlerin dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada bulunduğu görülmektedir. 2016 yılında kanser ölümleri içinde ilk sırada olan solunum sistemi malignitelerinin, %31,1 oranla 24558 kişinin ölümüne neden olduğu saptanmıştır (16).

2.2. Etyoloji

Akciğer kanseri oluşumunda en önemli etyolojik faktör sigara içimidir. Endüstriyel veya çevresel asbest maruziyeti, mesleki toz ve partikül maruziyeti, akciğer dokusunda fibrozis ve skar gelişimi ile seyreden hastalıklar, radyasyon, iç veya dış ortam hava kirliliği, genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve antioksidanlardan fakir diyet ile beslenme akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdir (6).

2.2.1. Sigara

Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (17). 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. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (18).

Sigara dumanında 4000’den fazla kimyasal madde bulunur. Bu kimyasalların 60’ından fazlasının kanıtlanmış karsinojen özelliği vardır. Polisiklik hidrakarbonlar ve N-nitrozamin en önemli karsinojenlerdir. Sigarada bulunan kimyasalların bir kısmı (radon, kurşun, bizmut ve polonyum gibi) radyoaktif özelliktedir (19). Akciğer

kanserinin 4 majör tipi adenokarsinoma, skuamöz hücreli karsinoma, büyük hücreli karsinoma ve küçük hücreli karsinomadır ve bu 4 tipin de oluşumundan sigara sorumludur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen akciğer kanseri tipi skuamöz hücreli karsinom iken, son 50 yıl içinde içilen sigaranın cinsinin değişmesi ve derin inhalasyonla daha periferik bölgelere ulaşan karsinogenlerin etkisi ile adenokarsinom daha sık görülmeye başlanmıştır (13). Gelişmiş ülkelerde sigara içme oranı kadınlarda % 20-40, erkeklerde % 30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60'dır (20). Türkiye İstatistik Kurumunun 2012 yılında yaptığı Küresel Yetişkin Tütün Araştırmasında tütün ve tütün mamülü kullananların oranı erkeklerde % 41,4, kadınlarda % 13,1 saptanmıştır. 20 yıldan daha az sigara içenlerde sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra akciğer kanseri gelişme riski azalır ve 10-15 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı düzeye iner (19).

2.2.2. Asbest

Asbest hem mesleki (otomotiv, gemi ve uçak sanayileri, inşaat sektörü, ısı ve ses izolasyonu gibi) hem de çevresel maruziyet sonucunda akciğer kanseri gelişiminde rol oynar. Ülkemizde çevresel temasın en yoğun olan yerler; Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır illeridir. Asbest kırsal alanda sıva ve boya amacıyla kullanılmaktadır (21). Asbest ilişkili akciğer kanserleri sigara içimine bağlı gelişen kanserler ve normal kişilerde gelişen kanserlerden tip, natür ve lokalizasyon açısından ayırt edilemezler. Tüm histolojik tipler gözlenmekle birlikte, adenokanser gelişim sıklığı artmıştır (22). Asbest maruziyetine bağlı akciğer kanseri görülme riski normal popülasyona göre 5 kat artmışken, sigara ile birlikte maruziyet olduğunda risk 50-100 kat artar (23).

2.2.3. Meslek

Endüstriyel ortamlarda iyi izole edilemeyen nikel, nikel bileşenleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, berilyum, kadmiyum, alüminyum, formaldehid, radon, silika gibi maddelerin duman ve partiküllerine maruziyetin kanserojen etkisi olduğu bildirilmiştir.

Mesleksel radon maruziyetinde akciğer kanseri gelişme riski 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin % 10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (24).

2.2.4. Akciğer Dokusunda Fibrozis Ve Skar Gelişimi İle Seyreden Hastalıklar

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 (25). Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 0,3'ünde idiyopatik pulmoner fibrozis ve %2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (26).

2.2.5. Radyasyon

Radyasyon maruziyeti önemli bir karsinojen nedendir. İki tip radyasyon maruziyeti vardır. Bunlardan ilki olan, X ya da gama ışınlarına medikal tanı veya tedavi sırasında ya da atom bombası patlaması sonrasında gerçekleşen maruziyete düşük lineer enerji transferi adı verilir, düşük doz maruziyette kanser gelişme riski az iken yüksek dozlarda risk artar. Yüksek lineer enerji transferi şeklinde olan ikinci radyasyon maruziyeti ise uranyum madenlerinde ya da evlerde topraktan kaynaklan radon gazı ile gerçekleşir ve bu tip maruziyette kanser gelişme riski çok yüksektir (6). Amerika Birleşik Devletlerinde akciğer kanserinin ikinci en sık nedeni radondur ve her yıl 6000-360000 akciğer kanseri ölümünden sorumludur. Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Solunum sistemine inhale edildikleri ve pulmoner epitel veya diğer hücreler ile direkt etkileştiklerinde kansere neden olurlar. İyi havalandırılmayan ev ve işyerlerinde radon miktarı yüksektir (27). Kadınlarda meme kanseri tedavisinde verilen radyoterapi sonucunda, uygulanan tarafta akciğer kanseri gelişme riski 2 kat artmıştır ve bu risk radyoterapiden 10 yıl sonra başlamaktadır. Hasta sigara içiyorsa risk 40 kat kadar artmaktadır (28). Non-Hodgkin lenfoma hastalarında da akciğer kanser sıklığı radyoterapiden 5 yıl sonra başlayarak 1,5 kat artmıştır. Hodgkin lenfoma hastalarının 30 yıl izlendiği çalışmada akciğer kanseri riskinin 2,9 kat artmış olduğu bulunmuştur (29).

2.2.6. Hava kirliliği

Hava kirliliği Avrupa ve tüm dünyada sağlığa yönelik önemli bir risk faktörüdür. Hastalıklarla ilgili yakın tarihli küresel düzeyde bir araştırma, hava kirliliğinin tüm dünyada sağlığa yönelik ilk on risk faktöründen biri olduğunu ortaya

koymuştur. Dünya genelinde yaklaşık 7 milyon kişi hava kirliliği nedeniyle erken ölmektedir. Avrupa Birliği  lkelerinde ise 400000 kişi erken  l me maruz kalmaktadır (30).

Atmosferik hava kirliliği büyük şehirlerde önemli bir kanserojen kaynağıdır. Yanmış petrol ürünlerinden ortaya çıkan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile krom, arsenik, civa gibi ağır metalleri solumak akciğer kanserine yol açmaktadır. Ayrıca sigara dumanı, yemek pişirme ya da ısınma sırasında ortaya çıkan duman, ev yapımında kullanılan materyallerden kaynaklanan kanserojenler (asbest ya da radon gazı gibi) de ev içi hava kirliliğine yol açmaktadır (6).

2.2.7. Genetik yatkınlık

Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde, sigara i meseler de akciğer kanser riski en az 2 kat artmaktadır. Ancak bu durumun tamamen genetik faktörlerle ilişkili olmayabileceği, aynı ortamın paylaşılmasının da etkili olabileceği unutulmamalıdır (6). Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (24).

Kronik karsinojen maruziyeti bronş epitelinde ve genetik yapıda hasara neden olur. Hücreyi kanserleşmeye götüren hasarın temelinde hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklikler yatar. Mutasyon iki ana gen sınıfını hedef alır. Bunlar; hücre çoğalmasını uyaran genler (onkogenler) ve tümör baskılayıcı genlerdir. Tümör baskılayıcı genler DNA hasarı oluşmuş hücrelerin, programlı hücre ölümü olan apoptozis sürecine girmesini sağlar. Tümör baskılayıcı genlerde karsinojen maruziyeti sonucu oluşan mutasyon, bu genlerde fonksiyon kaybına neden olur. Tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybı baskılayıcı/uyaran gen dengesini bozar ve bu durum kritik onkogenlerin etkinliğinin iyice artmasına neden olur. Bunun sonucunda da kontrolsüz hücre çoğalması yani kanserojen süreç başlar (6). Akciğer kanseri ile ilgili aktive onkogenlerin 6 familyası vardır; en önemlileri ras (H-ras, K-ras, N-ras) ve myc (N-myc, C-myc, L-myc)'dir (27).

2.2.8. Diyet ve Yaşam tarzı

Antioksidandan zengin diyet oksidatif DNA hasarını engelleyerek kansere karşı koruyucu etki sağlar. Antioksidan maddeler meyve ve sebzelerde bolca bulunur. Vitamin A ve  -karotenden fakir diyet ile beslenmenin akciğer kanseri

gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Vitamin E ve selenyum antioksidan etki göstererek kanser gelişme riskini azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen ve sigara kullanan kişilerde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (23). Beslenmenin etkisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte, meyve ve sebzeden zengin beslenenlerde akciğer kanserinin daha az görüldüğünü gözlemleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak sigara tüketiliyorsa meyve sebzeden zengin beslenmek akciğer kanserinden korumada yetersiz kalmaktadır. Fiziksel olarak aktif yaşam tarzı olanlarda, sedanter olanlara göre akciğer kanseri gelişme riski daha azdır (6).

2.3. Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılında akciğer, plevra, timüs ve kalp tümörleri sınıflamasını güncellemiştir. Histolojik tip ve subtiplerine göre akciğer tümörlerinin sınıflanması;

1)EPİTELYAL TÜMÖRLER

A)Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom

Solid adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

- Mikst invaziv müsinöz adenokarsinom
- Non müsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fötal adenokarsinom

Enterik adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom

- Non müsinöz

- Müsinöz

Preinvaziv lezyonlar

- Atipik adenomatöz hiperplazi
- Adenokarsinoma in situ

Müsinöz

Non müsinöz

B) Skuamöz hücreli karsinom

Keratinize skuamöz hücreli karsinom

Non keratinize skuamöz hücreli karsinom

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Preinvaziv lezyon

- Skuamöz hücreli karsinoma in situ

C)Nöroendokrin tümörler

Küçük hücreli karsinom

- Kombine küçük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

- Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Karsinoid tümörler

- Tipik karsinoid tümör
- Atipik karsinoid tümör

Preinvaziv lezyonlar

- Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

Büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomoid karsinom

- Pleomorfik karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Dev hücreli karsinom
- Karsinosarkom
- Pulmoner blastom

Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar

- Lenfoepiteliyoma benzeri karsinom
- NUT karsinom

Tükrük bezi tipi tümörler

- Mukoepidermoid tip karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal myoepitelyal karsinom
- Pleomorfik adenom

Papillomlar

- Skuamöz hücreli papillom
- Glandular papillom
- Mixed skuamöz hücreli ve glanduler papillom

Adenomlar

- Sklerozan pnömositom
- Alveolar adenom
- Papiller adenom
- Müsinöz kistadenom
- Müsinöz gland adenom

2) MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Pulmoner hamartom

Kondrom

PEComatous tümörler

- Lenfanjiioleiomiyomatozis
- PEComa benign (Clear cell tümör)
- PEComa malign

Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis

İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Epiteloid hemanjiioendotelyoma

Plöropulmoner blastom

Sinovial sarkom

Pulmoner arter intimal sarkom

EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom

Myoepitelyal tümörler

- Myoepitelyoma
- Myoepitelyal karsinom

3)LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER

Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstra nodal marjinal zon lenfoması

(MALT lenfoma)

Diffüz büyük hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomatozis

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis

Erdheim-Chester disease

4)EKTOPIK ORİJİNLİ TÜMÖRLER

Germ hücreli tümörler

- Teratom (Matür, immatür)

İntrapulmoner timoma

Melenom

Menengioma, NOS

5)METASTATİK TÜMÖRLER

Sık görülen akciğer kanser tipleri;

2.3.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %25-40'ını skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Hastaların %90'ında sigara kullanım öyküsü mevcuttur (17). Genellikle santral yerleşimlidir, ancak periferik de yerleşebilir (31). Kaviteleşimin en sık görüldüğü tümördür. Değişik derecelerde keratinizasyon ve hücresel bağlantılar oluşturan epitelyal hücrelerin oluşturduğu malign bir tümördür. Çevre dokuda in situ skuamöz hücreli karsinom görülebilir (32). Skuamöz hücreli karsinomlar iyi, orta, az diferansiye olarak derecelendirilir. Az diferansiye tümörlerin indiferansiye olanlardan ayırımı fokal ve hücresel düzeydeki diferansiyasyona bakılarak yapılır. Skuamöz hücreli karsinom, diğer tiplere göre daha geç metastaz yapar, genellikle lokal yayılma eğilimindedir (33).

2.3.2. Adenokarsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %25-40'ını adenokarsinomlar oluşturur. Glandüler diferansiyasyon veya müsin üretimi içeren epitelyal bir tümördür. Son yıllarda adenokarsinom görülme oranı yükselerek skuamöz hücreli karsinomaya yaklaşmıştır. Sigara içiminin adenokarsinom ile ilişkisi diğer tiplere göre daha azdır. Ancak son yıllarda düşük katranlı sigaraların daha derin inspirasyonu ile oluşan etkinin adenokarsinom görülme oranını arttırdığı düşünülmektedir. Sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür. Genellikle periferik yerleşimlidir. Plevrada fibrin birikimi, fibrozis ve çekinti oluşturabilir. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu diğer tiplere göre daha sık görülür (33).

2.3.3. Nöroendokrin Tümörler

Primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Nöroendokrin tümörler; iyi diferansiye düşük dereceli tipik karsinoidler (%2), iyi diferansiye orta

dereceli atipik karsinoidler (<%1), kötü diferansiye yüksek dereceli büyük hücreli nöroendokrin karsinom (%3) ve kötü diferansiye yüksek dereceli küçük hücreli akciğer karsinom (%20) olarak sınıflandırılabilir. Kötü diferansiye nöroendokrin tümörler (örnek, küçük hücreli karsinoma) ile sigara içimi arasında yüksek ilişki olmasına rağmen, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ile sigara içimi arasında ilişki gösterilememiştir (34).

2.4. Klinik Bulgular

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli faktör tanı anındaki evredir ve erken evrede tanı konulan hastaların uygun tedavi sonrasında sağkalımları daha iyi olur. Asemptomatikken tesadüfen tanı konulan hastaların sağkalımları, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı alan hastalara göre daha uzundur. Ancak diğer solid organ tümörleri gibi akciğer kanseri de genellikle geç tanı alır. İtalya’da G. Buccheri ve D. Ferringo tarafında yapılan ve European Respiratory Journal dergisinde yayınlanan bir çalışmada hastaların %12,4’ü asemptomatik saptanmıştır. Semptomatik olan hastalarda sık görülen semptomlar; öksürük (%50), sistemik semptomlar (%49,3), nefes darlığı (%33,9), göğüs ağrısı (%31,5), kanlı balgam (%29,8), lokal veya uzak yayılıma bağlı semptomlar (%23,3), akciğer enfeksiyonu (%19,7) olarak tespit edilmiştir (35).

Akciğer kanseri olan hastalarda saptanan semptomlar, bulgular ve laboratuvar parametrelerindeki anormal değerler dört başlık altında sınıflandırılabilir;

1)Primer lezyon ile ilişkili olanlar:

Öksürük: En sık görülen semptomdur. Santral yerleşim gösteren tümörlerin neden olduğu postobstruktif pnömoniye veya büyüyen lenf nodlarının basısına bağlı olabilir.

Nefes darlığı: Genellikle öksürük ve balgam artışına bağlı olarak artar. Eğer tümör ana hava yollarına yerleşmişse nefes darlığına ve muayenede tek taraflı wheezing duyulmasına neden olabilir.

Kanlı balgam: Nadiren ciddi miktarlara ulaşır, genellikle balgam içinde çizgi şeklinde kan vardır.

Göğüs ağrısı: Genellikle iyi tanımlanamaz ve ara ara olur. Plevral yüzeye direkt yayılım yapan tümörlerde keskin plöritik tarzda ağrı olabilir.

2)İntratorasik yayılım ile ilişkili olanlar:

Sinir dokusuna (örneğin; rekürren laringeal sinir, frenik sinir, brakial pleksus gibi), göğüs duvarı ve plevraya, vasküler yapılara (örneğin; superior vena kava, perikard ve kalp gibi) ve visseral yapılara (örneğin; özefagus gibi) tümörün direkt veya lenfatik yayılımına bağlı çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkar.

Rekürren laringeal sinir felci: Hastaların %2-18'inde saptanır. Soldaki sinirin yerleşimi nedeniyle sol taraf tümörlerinde sıktır ve ses kısıklığına yol açar.

Frenik sinir paralizi: Akciğer grafisinde tek taraflı yüksek yerleşimli diyafram saptanır. Hastalarda nefes darlığı olabilir.

Pancoast tümörü: Superior sulkus tümörü olarak da adlandırılır. Brakial pleksus komşuluğunda, üst lob apeksin posteriorunda yerleşim gösterir ve sekizinci servikal ile birinci, ikinci torakal sinir köklerini invaze eder.

Horner sendromu: Sempatik zincir tutulumuna bağlı tek taraflı gözde enoftalmus, ptozis, miyozis ve yüzde tek taraflı terleme azlığı ile seyreder.

Göğüs duvarı tutulumu: Akciğer kanserinin seyri boyunca hastaların yarısından fazlasında göğüs ağrısı şikayeti olur. Ağrı genellikle tekrarlayan, iyi lokalize edilemeyen ve nefes almakla veya öksürükle vasfı değişmeyen özelliktedir. Şiddetli ve iyi lokalize edilebilen ağrı, tümör göğüs duvarı veya plevra invazyonu yaptığına ya da kot metastazında görülür.

Plevra tutulumu: Akciğer kanserli hastaların %8-15'inde görülür. Plöritik göğüs ağrısı plevra invazyonunda veya efüzyon ortaya çıktığında saptanır.

Superior vena kava obstrüksiyonu: Tüm akciğer kanserleri içinde superior vena kava obstrüksiyonu ile en çok ilişkisi olan küçük hücreli akciğer kanseridir. Tümörün direkt invazyonu veya büyüyen metastatik sağ paratrakeal lenf nodunun basısına bağlı olarak oluşur.

Kalp ve perikard tutulumu: Genellikle direkt lenfatik yayılım ile olur. Otopsi serilerinde hastaların %15'inde izlenir, ancak çok az bir kısmında tamponant gelişir.

Özefagus tutulumu: Hiler ya da mediastinal metastatik lenf nodları bası yaparak yutma güçlüğüne neden olabilir.

3)Uzak metastaz ile ilişkili olanlar:

Hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastazların neden olduğu semptomlar ile başvururlar. Akciğer kanseri en sık kemik, karaciğer, adrenal glandlar, intraabdominal lenf nodları, beyin, spinal kord, lenf nodları ve cilde metastaz yapar.

4)Paraneoplastik sendromlar ile ilişkili olanlar:

Hastaların yaklaşık %10'unda saptanır. Paraneoplastik sendromların derecesi tümörün büyüklüğünden bağımsızdır ve bazı olgularda başlangıç semptomu olarak görülebilir. Sık görülen sendromlar;

Hiperkalsemi: Genellikle kemik metastazına bağlı görülür. Paratiroid hormon ilişkili peptit üretimine bağlı da görülebilir. En sık skuamöz hücreli karsinom ile görülür. Bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susama, dehidratasyon, konfüzyon ve irritasyon görülebilir.

Uygunsuz ADH sendromu: Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri ile görülür. Aşırı antidiüretik hormon üretimine bağlı olarak serum sodyum değeri düşer, düşük plazma osmolaritesi, artmış uygunsuz idrar osmolaritesi ve idrar sodyumunda artış görülür.

Cushing sendromu: ACTH (Adrenokortikotropik hormon), akciğer kanserinde ektopik olarak sıklıkla üretilir. Ancak Cushing sendromu nadiren görülür. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir. Halsizlik, kas güçsüzlüğü, baş dönmesi, konfüzyon ve psikoz görülebilir.

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati: Tüm akciğer kanseri tipleri ile görülebilir ancak en sık skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ile birlikte görülür.

Nörolojik sendromlar: Hastaların %4-5'inde görülür. Akciğer kanseri ile ilişkili nörolojik sendromlar otoimmün mekanizmalar ile oluşur. Küçük hücreli akciğer kanseri, paraneoplastik otoimmün nörolojik sendromlar ile en sık birliktelik gösteren türdür. Subakut duyuşal nöropati, mononöritis multipleks, gastrointestinal pseudoobstruksiyon, Eaton-Lambert sendromu, ensefalomiyelit, akut nekrotizan miyopati, kanser ilişkili retinopati bu sendromlar arasındadır (36).

2.5. Tanı

Akciğer kanseri tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayene sonrasında radyolojik görüntüleme ve doku, hücre örnekleme ile konur. Burada amaç gereksiz invaziv tetkiklere başvurmadan, hem tanı hem de evrelemeyi tamamlayacak yöntemleri belirlemektir.

Akciğer kanseri tanısında kullanılan radyolojik yöntemler;

2.5.1. Akciğer grafisi

İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Parankimal yerleşimli spiküle sınırlı nodül ya da kitle, bronşiyal tıkanma varlığında pnömoni benzeri konsolidasyon ya da periferik kollaps, santral kitleye bağlı hiler büyüme, mediastinal lenf nodlarına bağlı mediastinal genişleme ve/veya bronşial hava sütununda kesinti en sık saptanan bulgulardır (37).

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer grafisinde kitle lezyonu olan her hastaya çekilmelidir. Primer akciğer kitlesinin anatomik evrelemesinin yapılmasını, nodal ve uzak metastazların varlığının gösterilmesini sağlar. Kontrast madde verilerek çekilmesi önerilir. Histopatolojik örnekleme için kullanılacak olan yöntemin seçilmesine yol gösterir (37).

2.5.3. Manyetik Rezonans (MR)

Tanıda BT'ye alternatif bir görüntüleme yöntemi değildir, rutin önerilmez. Ancak belli endikasyonlarda kullanılır. Bu endikasyonlar; mediasten ve ana vasküler yapılar, toraks duvarı ve superior sulkus komşuluğundaki yumuşak dokular ile kitle ilişkisinin gösterilmesidir. Özellikle superior sulkus tümörlerinde, nöral foramen, spinal kanal ve brakial plexusun değerlendirilmesinde MR incelemesinden yararlanılmaktadır (37). Akciğer kanseri evrelemesi için yapılan kranial taramada BT'ye göre daha duyarlıdır, MR daha küçük lezyonları yakalar (12).

2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Mediastinal evreleme ve uzak metastazların saptanmasında kullanılır. PET-BT adı verilen yöntem pozitron emisyon tomografisi ve toraks BT kombinasyonudur. Bu yöntemle lenf bezleri hem anatomik hem de metabolik olarak değerlendirilir. F-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG) farmakositiğinin tümör hücrelerindeki aktivitesi ölçülür (6). Yöntem, tümör hücreleri gibi yüksek glukoz tüketimi olan hücrelerin bu maddeyi tutmaları esasına dayanmaktadır. Standart uptake değeri olarak 2,5'in üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir. Tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir (38). Soliter pulmoner nodül ve kitle lezyonlarının malignite riskini araştıran PET çalışmalarının gözden geçirildiği bir metaanaliz çalışmada, PET'in duyarlılığı %96,8 ve özgüllüğü %77,8 bulunmuştur. Bununla birlikte 1 cm'nin altındaki lezyonlarda, karsinoid tümörde, bronkoalveolar karsinomda PET'in yararı düşüktür. Ayrıca tüberküloz, histoplazmozis ve romatoid

nodül gibi enfeksiyöz ve enflamatuvar lezyonlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (23).

Akciğer kanseri tanısında kullanılan histopatolojik yöntemler:

2.5.5. Balgam sitolojisi

Duyarlılığı ve tanı değeri çok düşüktür. Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda yapılan balgam sitolojisi sonucu negatif bulunsa bile, tanı için daha ileri testler yapılması önerilir (86). İnvaziv yöntemlerin kullanılmadığı ileri evre hastalarda kullanılabilir ve doğru sonuç için 3 kere tekrarlanmalıdır (39).

2.5.6. Bronkoskopi

Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılır. Rijid bronkoskobun görüş alanı trakea, ana bronşlar ve lob bronşlar ile sınırlı iken, fiberoptik bronkoskopla segment ve subsegment bronşlarında bulunan lezyonlar değerlendirilebilir (39). Santral yerleşen, endobronşial komponent barındıran tümörlerde tanı değeri %90'ın üzerindedir. Periferik yerleşen tümörlerde ise tanı oranı düşer. Bronkoskopide tümörler yüzeyi nekrotik veya ileri derecede vasküler, kanamalı endobronşial lezyonlar veya mukozal infiltrasyonlar şeklinde görülür. Direkt tümör görülmeden bronşa yapılan bası ya da submukozal tümörün yaptığı mukozal ödem indirekt tümör bulguları olarak adlandırılır (6). İşlem sırasında endobronşial bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi yöntemler ile örnek alınabilir.

EBUS (Endobronşial ultrasonografi), hava yollarını ve bitiştiğindeki yapıları bronkoskopi ve ultrasonografi eşliğinde görüntüleyen yöntemdir. Günümüzde akciğer kanseri evrelemesinde, mediastinal lenf nodları ve lezyonların değerlendirilmesinde invaziv yöntemlerin yerine tercih edilmektedir (40). EBUS ile sol ve sağ 2 ve 4 numaralı istasyonlardan, subkarinal 7 numaralı istasyondan, sol ve sağ ana bronş etrafındaki hiler lenf nodlarından (10 numaralı), interlober ve lobar 11 ve 12 numaralı istasyonlardan iğne aspirasyonu yapılabilir. EBUS ile negatif sonuç elde edilmişse invaziv mediastinal evreleme gereklidir (88).

Son yıllarda periferik lezyonlara ulaşılabilirliğin sağlanması için elektromanyetik navigasyon gibi birçok tamamlayıcı araç bronkoskopiye eklenmiştir. Böylece periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanı koyma duyarlılığı artmıştır ve

TBAB sonrasında oluşabilen pnömotoraks gibi komplikasyonlar azalmıştır. Ama yine de tüm yöntemlerin yanlış negatif tanı koyma ihtimali vardır (86).

Az sayıda hastada yüksek dereceli displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanserin küçük odakları gibi yüzeysel neoplastik lezyonlar mevcuttur. Otofloresan bronkoskopi bu tip lezyonların saptanmasında daha hassastır (86).

2.5.7. Transtorasik iğne aspirasyonu

Periferik tümörlerde BT ya da ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu tanı için etkili bir yöntemdir. Aspirasyon biyopsisi yerine kesici iğne (trucut) biyopsisi yapıldığında tanı oranı artmaktadır (39).

2.5.8. Torasentez ve plevra biyopsisi:

Akciğer kanserine yaklaşık %10-15 oranında plevral efüzyon eşlik eder. Sıvı toplanması metastaza bağlı olabileceği gibi pnömoniye, atelektaziye veya hipoproteinemiye bağlı olarak da gelişebilir (6). Bu durumun aydınlatılabilmesi için plevra sıvısından örnek alınıp analiz yapılmalıdır. Sitolojik inceleme malign plevral efüzyonlar için en değerli tanı yöntemidir. Sitolojik inceleme, metastatik adenokanserlerde en yüksek tanı oranına sahiptir. Skuamöz hücreli kanser, mezotelyoma ve lenfomada tanı oranları daha düşüktür. Torasentez işlemi üç kere tekrarlandığında tanı oranı artar. Malign efüzyonlarda sitolojinin tanı değeri ortalama % 57-62'dir (41). Ultrasonografi eşliğinde yapılan torasentezde tanı oranı daha yüksektir ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar daha az görülür. Bu nedenle torasentezin ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilir (86).

Plevra biyopsisi plevral hastalıkların tanısında pariyetal plevradan örnek alınarak değerlendirme işlemidir. Bu işlem kapalı ve açık olmak üzere 2 şekilde yapılabilir. Açık plevra biyopsisi, torakotomi veya torakoskopik yöntemle yapılabilir. Tanı değeri çok daha yüksektir, pariyetal ve visseral plevra örneklenir. Fakat bu işlem ameliyathane ortamında çoğunlukla genel anestezi ile yapılır. Kapalı plevra biyopsisi tanı değeri daha düşüktür ancak uygulanması daha pratiktir. Lokal anestezi ile yatak başında yapılabilir. Abrams ve Cope iğneleri en çok kullanılır (42). Plevral efüzyonun etyolojisini belirlemede kapalı plevra biyopsisi %39-75, torasentez %40-87, VATS %100 oranında başarılıdır (43). Tanı oranı invaze olan pariyetal plevra alanı genişledikçe artar. Biyopsi sonucu sitolojik inceleme ile birlikte değerlendirilirse tanı şansı artar (39).

2.5.9. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

VATS önceleri torakotomi ve sternotomi yapılmasını gerektiren torasik hastalıkların tanı ve tedavisinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Postoperatif ağrının azlığı, hastane yatış süresinin kısa olması, komplikasyon oranının düşük olması ve daha az maliyetli olması nedeniyle diğer açık cerrahi tiplerine göre avantajlıdır (44). Akciğer kanserinde diğer yöntemleri ile tanı konulamayan, özellikle de soliter pulmoner tümörlerin tanısında kullanılır. Ayrıca diğer tanı yöntemleri ile örneklenemeyen 5, 6 ve 3 nolu lenf nodu istasyonlarının evreleme için örneklenmesinde VATS kullanılabilir (45).

2.5.10. Mediastinoskopi ve Torakotomi

Mediastinoskopi günümüzde akciğer kanserinde evreleme amaçlı lenf nodu örnekleme halen altın standart yöntemdir (46). Standart servikal mediastinoskopi 2 (üst paratrakeal), 4 (alt paratrakeal), 3 (pretrakeal), 7 (anterior subkarinal) ve bazen de 10 nolu (trakeobronşial) istasyonlardaki lenf nodlarına ulaşabilir. Video-yardımlı mediastinoskopi (VAM) hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Bu uygulama tüm işlem ve görüntülerin tüm gözlemciler tarafından görmelerini sağlar. Genişletilmiş servikal mediastinoskopi ile 5 (subaortik) ve 6 (paraaortik) lenf nodlarından biyopsi alınmasına olanak sağlar. Standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılamayan 5 (subaortik), 6 (paraaortik) ve anterior mediastendeki lenf nodları için anterior mediastinotomi ve mediastinoskopi uygulanabilir (47). Tüm tanısal tetkikler sonrası kesin tanı konulamayan hastalarda tanısal amaçlı torakotomi yapılabilir.

2.6. Evreleme

Evreleme hastalığın yaygınlığını ortaya koyar. Akciğer kanseri evrelemesi, prognoz ve tedavi planının belirlenmesi için gereklidir. 1943 ve 1952 yılları arasında Pierre Denoix T (tümör), N (lenf nodu) ve M (metastaz) evreleme sistemini geliştirmiştir (48). Bu sistem 1973 yılında Mountain tarafından akciğer kanserine uyarlanmış, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve The International Union Against Cancer (UICC) tarafından kabul görmüştür (49). Tanı ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak evreleme sistemi güncellenmektedir. Eylül 2009 yılında yayınlanan 7. TNM evreleme sistemi Ocak 2010'dan itibaren kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1). 7. TNM evreleme sistemi güncellenerek oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi ise Ocak 2017'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır (87).

En sık karşılaşılan evre tipleri klinik ve patolojik evrelerdir. Klinik evre, basit bir klinik değerlendirmeden (öykü ve fizik muayene) kapsamlı görüntüleme teknikleri ve mediastinoskopi gibi invaziv evreleme yöntemlerine kadar birçok yöntemle yapılabilen bir evreleme yöntemidir ve evrenin önüne eklenen “c” harfi ile gösterilir. Patolojik evre ise cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji raporuna göre yapılır ve “p” harfi ile gösterilir (50). Operasyon sonrası patoloji raporunda cerrahi sınır negatif ise R0, pozitifse R1 olarak tanımlanır.

Tablo 1: 7. TNM Evreleme Sistemi

T: Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.
Tis: Karsinoma in situ
T1: Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük. T1b: Tümörün en büyük çapı 2 cm’den daha büyük, ancak 3 cm’den daha büyük değil
T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm’den büyük fakat 7 cm’den daha büyük değil veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip; • Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş. • Visseral plevra invazyonu var. • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni. T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm’den daha büyük fakat 5 cm’den değil. T2b: Tümörün en büyük çapı 5 cm’den daha büyük fakat 7 cm’den değil.
T3: Tümörün çapı 7 cm’den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip; • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir,

mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu.
• Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede. • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni. • Tümörle aynı lobda satellit nodül.
T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör. • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina. • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobda satellit nodül.
N: Bölgesel lenf nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz.
N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz.
N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var. M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül, malign plevral veya perikardial efüzyon veya plevrada tümör nodülleri. M1b: Uzak organ metastazı.

Gizli Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0

Evre 2B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre 3B	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

Tümör boyutu akciğer kanserinin hem erken hem de ileri evrelerinde önemli olan bir prognostik belirteçtir. Bu nedenle 8. TNM evreleme sisteminde daha ayrıntılı T evrelemesi yapılmıştır (87).

7. TNM güncellenirken lenf nodu sınıflaması ile ilgili değişiklik yapılmamıştır. Ancak yapılan araştırmalarda metastatik lenf nodu sayısının sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (51). 8.TNM evreleme sisteminde, patolojik metastatik lenf bezleri sayı ve bölgelerine göre yeniden evrelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Yeni Patolojik Lenf Bezi Evrelemesi

pN1:	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz. pN1a: Tek N1 lenf bezi metastazı. pN1b: Multipl N1 lenf bezi metastazı.
-------------	---

pN2:	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz. pN2a1: Tek N2 lenf bezi metastazı, pN1 lenf bezi metastazı olmadan (skip metastaz). pN2a2: Tek N2 lenf bezi metastazı, pN1 lenf bezi metastazı ile birlikte. pN2b: Multipl N2 lenf bezi metastazı.
-------------	---

Yapılan çalışmalarda uzak metastaz varlığı, sayısı ve etkilenen organ sayısı prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bunun üzerine 8. TNM evreleme sisteminde (Tablo 3) uzak metastaz durumu genişletilerek tek organ tek metastaz, tek organ çoklu metastaz ve çoklu organlarda çoklu metastaz olarak sınıflara ayrılmıştır (52).

Tablo 3: 8. TNM Evreleme Sistemi

T: Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.
T1: Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). T1a: Tümörün en büyük çapı 1 cm veya daha küçük. T1b: Tümörün en büyük çapı 1 cm'den daha büyük, ancak 2 cm'den daha büyük değil. T1c: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük, ancak 3 cm'den daha büyük değil.
T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 5 cm'den daha büyük değil veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Karina invazyonu olmadan ana bronş tutulmuş. • Visseral plevra invazyonu var. • Lobar ya da total, atelektazi veya obstrüktif pnömoni var. T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük, ancak 4 cm'den daha büyük değil

T2b: Tümörün en büyük çapı 4 cm'den daha büyük, ancak 5 cm'den daha büyük değil
T3: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük, ancak 7 cm'den daha büyük değil veya aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard invazyonu. • Tümörle aynı lobda satellit nodül.
T4: Tümörün en büyük çapı 7 cm'den daha büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip: • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina, diafragma invazyonu. • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobda satellit nodül.
N: Bölgesel lenf nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N: Ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz.
N2: Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz.
N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var. M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial efüzyon veya plevrada tümör nodülleri. M1b: Tek bir organda tek metastaz. M1c: Tek bir organda multipl metastaz ya da multipl organda multipl metastaz.

Gizli Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A1	T1a	N0	M0

Evre 1A2	T1b	N0	M0
Evre 1A3	T1c	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b	N0	M0
Evre 2B	T1a,b,c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1a,b,c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre 3B	T1a,b,c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre 4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Küçük hücreli akciğer kanserinin evrenlenmesinde de TNM sisteminin kullanılması önerilmektedir. Ancak bu tür çok hızlı büyüme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir. Tanı anında hastaların %60-80'inde metastaz mevcuttur. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı (Evre 1, 2 ve 3) hastalık ve yaygın (Evre 4) hastalık olarak iki ana başlık altında evrelenebilir (6).

2.7. Tedavi

Günümüzde akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve bu yöntemlerin kombinasyonları kullanılır. Tedavi yöntemlerinin seçiminde hastalığın evresi, histopatolojik tanısı ve hastanın genel

durumu etkilidir. Cerrahi ve radyoterapi lokal, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi ise sistemik etki sağlar (6).

Hedefe yönelik tedaviler son yıllarda küçük hücre dışı akciğer kanserinin tedavisinde sağkalım üzerine olumlu katkılar sağlamıştır. Son yıllarda tümör hücrelerinin aşırı çoğalmasına neden olan genetik mutasyonların tespit edilmesiyle hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir. Epidermal growth faktör (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS-1 (c-ros onkogen 1 reseptörü) mutasyonlarına yönelik tedaviler rutin kullanıma girmiştir (6).

EGFR, hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz reseptörüdür, aktive olduğunda hücre çoğalması ve büyümesi ile ilgili yolları etkin hale getirir. EGFR gen mutasyonu varlığında kontrolsüz hücre çoğalmasına ve kansere neden olur. Asya ve Avrupa kökenli, sigara içmemiş akciğer adenokanserli (en sık lepidik, papiller, mikropapiller alt tipler) kadın hastaların %15-20'sinde EGFR mutasyonu mevcuttur (5). EGFR mutasyonunun incelenmesi non-skuamöz küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalara önerilmesine rağmen, skuamöz hücreli histolojinin bazı klinik fenotiplerinde de (örneğin sigara içmemiş veya mikst adenoskuamöz alt tipleri olan hastalar) yapılabilir (88). EGFR mutasyonu genellikle Ekzon 18-21 arasında bulunur (5). Ekzon 19 delesyonu ve Ekzon 21'de yer alan L858R nokta mutasyonu, bu mutasyonların %90'ını oluşturur ve tirozin kinaz reseptör inhibitörü (Gefitinip veya Erlotinib veya Afatinib) alan hastalarda %70 tedavi yanıtı sağlar (55). Ekzon 20'deki T790M mutasyonu ve Ekzon 20 insersiyonu olan hastalar; birinci nesil tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan tedavilere direnç gösterir (88).

Genellikle daha genç akciğer kanserli hastalarda saptanan, bir tirozin kinaz reseptörü olan ALK geninin mutasyonunun görülme oranı %3-7'dir (5). Kromozomda yerleşik ALK'nın bir parçası, inversiyonla aynı gende yerleşik bir başka genin parçasıyla birleşerek EML-4 (Echinoderm Microtubule-Associated protein-like 4 gene) genini oluşturur. Normal bir ALK reseptörü hücre zarında yerleşiktir ve aktif hale gelebilmek için bir liganda gereksinim duyarken, bu yeni ALK füzyon proteini ligand gereksinimi duymadan sitoplazmada aktive olur (56). EML4-ALK mutasyonu bulunan, relaps küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında oral ALK inhibitörünü (krizotinib) test eden bir faz I/II klinik çalışmanın sonuçlarında yüksek cevap oranları rapor edilmiştir (57).

ROS-1, insülin reseptör ailesinin tirozin kinaz reseptörüdür. ROS-1 geni kromozom 6'da (6q22) bulunur ve transmembran reseptör proteinini kodlar. Bu reseptörün fizyolojik fonksiyonu halen belirsizdir. Sigara içmemiş genç hastalarda ROS-1 mutasyonu sık görülür (88). ROS-1 mutasyonu, küçük hücre dışı akciğer kanserinin %1-2'sinde saptanır. ROS-1 mutasyonu bulunan hastalar oral ALK inhibitörü (krizotinib) tedavisinden fayda görür (58).

Programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (programmed death PD-1) makrofajların, dendritik hücrelerin ve T ve B lenfositlerin yüzeyinde sentezlenen bir tip 1 transmembran proteindir. Programlanmış hücre ölüm ligandı 1 ve 2 (sırasıyla PD-L1 ve PD-L2) PD-1 üzerinde etkinlik gösterir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ı PD-L1 ekspresyonuna sahiptir. T hücre reseptörü ile tümör hücre yüzeyinde yer alan major histokompatibilite kompleksi I (MHC-I) arasında etkileşim sonrasında interferon- γ salımı gerçekleşir ve tümör hücrelerinden PD-L1 ekspresyonu artırılır. Oluşan PD-L1, CD8-T hücresindeki PD-1 reseptörüne bağlanarak efektör T hücresinin inhibisyonuna ve immün sistemin kaçışına yol açar. Şu anda onaylanmış PD-1 hedefli ajanlar arasında nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab bulunur. Nivolumab ve pembrolizumab, PD-1'e karşı humanize edilmiş IgG4 monoklonal antikordur. Anti-PD-L1 monoklonal antikordur olan durvalumab ve atezolizumab IgG1 alt tipinde olup, antikora bağımlı T hücre aracılı sitotoksiteyi önlemek üzere tasarlanmıştır. Hem PD-1 hem de PD-L1'e karşı geliştirilen monoklonal antikordur ile immün sistemin kansere karşı aktive olması sağlanmaktadır (88).

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (Evre 3B ve 4) tanısı alan ve EGFR mutasyonu pozitif saptanan hastalarda ilk seçenek tedavi birinci kuşak (Erlotinib/Gefitinib) ya da ikinci kuşak (Afatinib) EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir. Kemoterapi ile tedaviye başlanmış ve sonrasında EGFR mutasyonu pozitif saptanmış hastalarda; kemoterapi ile yanıt elde edilmiş ve toksisite de az ise kemoterapi tedavisi tamamlanır, sonrasında EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile idame tedavi önerilir veya tam tersi yanıt yok ya da toksisite fazla ise kemoterapi kesilerek EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye devam edilir. EGFR tirozin kinaz inhibitörü kullanırken progresyon gelişen hastalarda biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Sınırlı, yavaş progresyon gösteren, asemptomatik ve klinik faydanın devam ettiği durumlarda tedaviye devam edilebilir. Ancak sistemik çoklu progresyon

varsa biyopsi tekrarı yapılarak T790M mutasyonu aranmalıdır. T790M mutasyonu saptanırsa Osimertinib (üçüncü kuşak geri dönüşsüz EGFR tirozin kinaz inhibitörü), saptanmazsa veya hastaya biyopsi yapılamıyorsa platin ile kombine kemoterapi önerilir.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (Evre 3B ve 4) tanısı alan ve ALK/ROS-1 mutasyonu pozitif saptanan hastalarda ilk seçenek tedavi krizotinibdir. Yavaş progresyon gösteren veya genel durumu kötü olduğu için kemoterapi alamayacak durumda olan hastalarda moleküler test sonucunun beklenmesi önerilir. Hızlı progresyon gösteren ya da vena kava süperior sendromu gibi acil tedavi gerektiren ve klinik durumu kemoterapi almaya uygun hastalarda moleküler test sonucu beklenmeden kemoterapiye başlanması daha uygundur. Kemoterapi başladıktan sonra ALK/ROS1 mutasyonu pozitif saptanan hastada tedavinin devamına hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Toksisitenin az olduğu hastalarda kemoterapinin 4 küre tamamlanması ve yanıt elde edilen ya da stabil kalan hastalarda idame tedavisi olarak, progresyon saptanan hastalarda ise ikinci basamak tedavi olarak krizotinib kullanılması önerilmektedir. Öte yandan kemoterapi ile yanıt elde edilmeyen veya toksisitenin fazla olduğu hastalarda kemoterapinin kesilip krizotinib tedavisine başlanması önerilir. Krizotinib tedavisinin kemoterapi ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Krizotinib tedavisi altında progresyon saptanan hastalara tekrar biyopsi yapılarak direnç nedeni araştırılmalıdır. Farklı direnç mutasyonları varlığında ikinci kuşak ajanlar (seritinib, alektinib) kullanılabilir (88).

Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda en başarılı ve kalıcı tek tedavi seçeneği cerrahidir (53). Cerrahi tedaviye uygun hasta seçimi yapılırken; hastaların performansı, fiziksel durumu, kardiyak ve solunum fonksiyonu preoperatif olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi akciğerin rezeksiyon cerrahisidir. Standart rezeksiyon lobektomi ve pnömonektomidir. Solunum rezervi kısıtlı Evre 1 olgularda sınırlı rezeksiyonlar da yapılabilmektedir. Ancak sınırlı rezeksiyonlarda (segmentektomi ve wedge rezeksiyon) lokal rekürrenslerde artış mevcuttur (54). Preoperatif değerlendirmeler sonrasında cerrahiye uygun olan Evre 1, 2 ve bazı seçilmiş Evre 3A olgulara cerrahi tedavi önerilir (6). Cerrahi için uygun olmayan veya işlemi kabul etmeyen Evre 1 olgulara stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) önerilmelidir. Evre 1 hastalarda, cerrahi ile SABR'yi kıyaslayan bazı güncel

çalışmalarda, gelecekte SABR'nin cerrahi kadar önemli olabileceği gösterilmiştir (54). Evre 2 olgularda cerrahi sonrası adjuvan 3 veya 4 kür kemoterapi tedaviye eklenir. "N1" olan Evre 3 olgularda cerrahi sonrası adjuvan 3 veya 4 kür kemoterapi tedaviye eklenir. "N2" olan olan Evre 3A olgulara standart tedavide eř zamanlı kemoradyoterapi önerilir, ancak bu gruptaki hastalara neoadjuvan 2-3 kür kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası lenf nodundaki tümör kaybolursa cerrahi yapılabilir. T4 olan Evre 3A olgulara ve Evre 3B, C olan olgulara eř zamanlı kemoradyoterapi önerilir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri hangi evrede olursa olsun, verilecek olan kemoterapi platin (sisplatin veya karboplatin) ile kombine edilmelidir. Bu ikili kombinasyon tedavilerinde bir platin ajanla beraber vinorelbin, gemsitabin, dosetaksel, paklitaksel veya pemetrekset ilaçlarından biri kullanılır. Skuamöz hücreli olmayan küçük hücre dışı akciğer kanserinde pemetrekset-platin daha etkili bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Ana bronşlarda daralmaya neden olan tümörlerde eksternal ve/veya endoskopik radyoterapi (brakiterapi) önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu olgularda diğer palyatif tedavi seçenekleri; endobronşiyal tümörün LASER, elektrokoter, argon koter ya da kriyoterapi ile elimine edilerek ya da küültölerek pasajın açılmasıdır. Bronşa dıştan bası olan olgularda stent takılması zaman zaman gereksinim duyulan bir yöntemdir (6).

Akciğer kanserinin etyolojisinde en önemli rolü oynayan sigara içiminin bırakılması tedavide çok önemlidir. Özellikle kür şansı olan erken ve lokal ileri evrelerde sigaranın bırakılması; mortalite, nüks ve ikinci primer akciğer kanseri gelişme riskini azalttığı için çok değerlidir (54).

Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı hastalık (evre 1, 2, 3) tanısı alan hastalarda tedavi kemoterapi ve radyoterapidir, genel durumu uygun olan hastalarda eř zamanlı verilebilir. Yaygın hastalıkta ise kemoterapi tek tedavi seçeneğidir. Küçük hücreli akciğer kanserinde standart kemoterapi etoposid-platin tedavisidir. Hastalara beyin metastazı riski yüksek olduğu için koruyucu kranial radyoterapi verilir (6).

2.8. Tarama

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %13-15'tir. apı 3 cm'den küçük, periferik tümörlerde cerrahi tedavi sonrası ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %60-80'lere yükselmektedir (59). Hastalığın erken evrelerde yakalanması sağkalımı ve kür şansını arttırdığı için, akciğer kanserinde tarama programları araştırılmaktadır. 1970'li yıllarda ABD ve Çekoslovakya'da yürütölen

akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile yapılan tarama çalışmalarının mortalite oranını azaltmadığı ortaya konulmuştur (60). ABD’de yapılan “National lung cancer screening trial” (NLST), akciğer grafisi veya düşük doz toraks BT (DDBT) ile akciğer kanseri taraması yaparak iki yöntemi kıyaslamıştır. Bu çalışmaya 55-75 yaş arasında, 30 paket/yıl sigara içmiş ve halen sigara içen ya da son 15 yıl içinde içmeyi bırakmış olanlar alınmıştır. Araştırmaya katılanlar tarama tetkikleri sonlandıktan sonra 5 yıl izlenmiştir ve 3 kez yılda bir tetkik edilmiştir (61). Bu çalışmanın sonucunda, DDBT ile tarama yapılan grupta mortalitenin rölatif olarak, %20 oranında düştüğü saptanmıştır (62). NLST çalışmasında, DDBT ile taramanın umut verici sonuçlar vermesi ve bunun sonucunda çoğu kılavuzun DDBT’yi tarama için önermesine rağmen, maliyet etkinliği konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Risk faktörlerinin doğru tanımlanması ve daha iyi tarama modelleri geliştirilmesi, gelecekteki akciğer kanseri tarama çalışmaları için önemlidir (63). Türkiye genelinde DDBT ile tarama yapılabilmesi için teknik olanakların, sağlık personelinin yeterli olması ve taramanın maliyet etkin olması gerekir. DDBT ile taramanın yanı sıra sigara bıraktırma çalışmalarının da yürütülmesi taramadan beklenen yararı artıracaktır (61).

2.9. Prognoz ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir (64). Çalışmamızda da incelenen, evre dışında prognoz ve sağkalımı etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilen başlıca faktörler:

Yaş: Akciğer kanseri insidansı yaşla artar ve 60-70’li yaşlarda pik yapar. 25 yaş altında akciğer kanseri insidansı düşüktür ve 45 yaşından sonra yükselmeye başlar (23). Bu durum kanserojenlere maruz kalınan sürenin artması ile açıklanabilir. Ayrıca yaş arttıkça tedavilerin yan etkileri ve eşlik eden komorbiditeler de artmaktadır.

Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur (65).

Performans durumu: Düşük performans ve kilo kaybı varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (66). Hastanın performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu) veya Karnofsky gibi standart ölçütler kullanılarak sayısal olarak hesaplanabilir.

Komorbiditeler: Akciğer kanserinin ileri yaşlarda daha sık görülmesi ve sigara içimi ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle, akciğer kanseri hastalarında ileri yaş ve sigara içimiyle ilişkili komorbiditeler daha sık görülmektedir (67). Charlson komorbidite indeksi kanser hastalarında sık kullanılan komorbidite skalasıdır (Tablo 4). Hastalarda eşlik eden hastalıklar bu indekse göre puanlanır ve toplam puana göre komorbidite derecesi belirlenir. Yüksek komorbidite puanı kötü prognoz ile ilişkilidir.

Tablo 4: Charlson İndeksine Göre Komorbidite Değerlendirme Çizelgesi

Komorbidite puanı 1 olan hastalıklar: Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Konnektif doku hastalığı Demans
Komorbidite puanı 2 olan hastalıklar: Diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastatik solid tümör Lösemi Lenfoma Multipl myeloma
Komorbidite puanı 3 olan hastalıklar: Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
Komorbidite puanı 6 olan hastalıklar: Metastatik solid tümör

AIDS	
Charlson indeksine göre komorbidite derecesi	
Komorbidite Derecesi	Toplam Puan
0	0
1-2	1-2
3-4	3-4
5 ve üzeri	5 ve üzeri

Eşlik eden KOAH varlığı: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonrası havayolları ve akciğer parankiminde artan kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, alevlenmeler ve eşlik eden hastalıklar ile şiddeti artan, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH düşünülen hastada bronkodilatör sonrası spirometride FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) /FVC (Zorlu vital kapasite) oranının %70'in altında olması KOAH varlığını gösterir (68). KOAH görülme prevalansı dünyada ortalama %5 ile %20 arasındadır. Türkiye'de ise prevalansı %19,2'dir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada en sık öldüren 4. hastalık KOAH'tır ve 2020'de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Türkiye'de ise en sık ölüme neden olan 4. hastalıktır. "Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)" grubu tarafından KOAH tanı ve tedavisine yönelik rehberler 2001 yılından itibaren üretilmektedir (69). Akciğer kanseri olan hastaların %50-80'inde KOAH da bulunmaktadır ve bu iki hastalık arasındaki ilişki, sigara içme yoğunluğundan bağımsızdır (70). 1960 ve 2010 yılları arasında yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; altta yatan KOAH, amfizem, kronik bronşit ve tüberküloz gibi hastalıkların varlığında akciğer kanseri gelişme sıklığının arttığı, özellikle spirometrik veya radyolojik yöntemlerle tanı almış olan KOAH hastalarında bu oranın çok daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır (71). KOAH şiddeti belirlenirken FEV1 değeri kullanılır (Tablo 5) (72).

Tablo 5: FEV1 Değerine Göre KOAH Şiddeti

FEV1 $\geq$ %80	Hafif
%50 $\leq$ FEV1<%80	Orta

$\%30 \leq FEV1 < \%50$	Ağır
$FEV1 < \%30$	Çok ağır

Visseral plevra invazyonu: Visseral plevra invazyonu kötü prognoz belirtisidir. Visseral plevra invazyonu varlığında, tümör boyutu 3 cm'den küçük olsa bile T2 olarak evrelenir (73).

Vasküler invazyon: Kan damarı invazyonu, hematolojik metastaz için temel adım olarak düşünülebilir ve varlığı kötü prognoz ile uyumludur. Evreleme kriterleri içinde dahil edilmesi ileride düşünülebilir. Vasküler invazyon varlığı adjuvan kemoterapi endikasyonudur (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

2009-2015 yılları arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile opere olmuş 18 yaş üstü 513 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, asbest maruziyeti, Charlson komorbidite indeksi üzerinden ek hastalıkların varlığı, KOAH varlığı, akciğer parankiminde bül/amfizem varlığı, tümör yerleşimi, tümör patolojik alt tipi, klinik ve patolojik evre (7. ve 8. TNM evreleme sistemine göre ayrı ayrı evrelenmiştir.), tedavi yaklaşımı, cerrahi sınır pozitifliği, visseral plevra invazyonu, vasküler invazyon, intravasküler tümör embolisi, intraalveoler yayılım, sağkalımlarının hafta cinsinden süresi parametreleri incelenmiştir. Verilere hastane bilgi işlem sisteminden, hasta dosyalarından, SFT laboratuvarından ve T.C kimlik numaraları ile www.obs.gov.tr internet adresinden ulaşılmıştır.

3.2. İstatiksel Analiz

Genel sağkalım olasılıkları ve eğrileri, nüksüz sağkalım ve nüks sonrası sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle elde edildi. Sağkalım eğrilerini karşılaştırmak için Log Rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için Cox proportional hazard modeli kullanıldı. Analizler SPSS programı 22. versiyonu ile yapıldı. p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemizde 2009-2015 yılları arasında skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile opere olan 14'ü kadın (%2,7), 499'u erkek (%97,3) olmak üzere toplam 513 hasta çalışmaya alındı. Tanı anında hastaların 142'si 65 yaşın üzerinde, 371'i 65 ve 65 yaşın altında saptandı. Tanı anında ortalama yaş $59,8 \pm 8,5$ saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi $185,0 \pm 114,4$ hafta olarak hesaplandı.

Sigara kullanmayan hasta sayısı 10 (%1,9) bulundu. Sigara kullanma öyküsü (20 paket/yıl ve üzerinde) olan hasta sayısı 503 (%98,1) saptandı.

Asbest maruziyeti hastaların  72'sinde (%14) mevcut iken 441'inde (%86) saptanmadı.

Charlson komorbidite indeksi "0" olan 259 (%50,5) hasta, "1" olan 222 (%43,3) hasta ve "2" olan 32 (%6,2) hasta saptandı. Charlson komorbidite indeksi "3" veya "4" olan hasta çalışmada yoktu.

Öyküsünde KOAH tanısı olan 80 (%15,6) hasta varken, 433 (%84,4) hastada KOAH öyküsü yoktu.

İncelenen görüntüleme yöntemlerinin raporları ve patoloji raporlarına göre akciğer parankiminde bül/amfizem 251 (%48,9) hastada saptanırken, 262 (%51,1) hastada saptanmadı.

Çalışmaya sadece skuamöz hücreli akciğer kanseri patolojik tipi alındı. Skuamöz hücreli akciğer kanseri alt tipleri keratinize, nonkeratinize ve diğer (bazaloid, nöroendokrin hücreli, clear cell ve tiplendirme yapılamayanlar) olmak üzere 3 grupta incelendi. Keratinize alt tipi 421 (%82,1) adet, nonkeratinize alt tipi 79 (%15,4) adet ve diğer alt tipler 13 (%2,5) adet bulundu.

Tümör yerleşimi "santral", "periferik" ve "santral ve periferik" olmak üzere 3 grup halinde incelendi. Hastaların 282'sinde (%55) santral, 154'ünde (%30) periferik, 77'sinde (%15) hem santral hem periferik tümör yerleşimi tespit edildi.

Klinik evreleme hem 7. hem de 8. TNM evreleme sistemlerine göre ayrı ayrı yapıldı. 7. ve 8. TNM sisteminde yer alan Evre 1 ve 2 "erken evre", Evre 3 "lokal ileri evre" ve Evre 4 "ileri evre" olarak isimlendirildi. 7. TNM evreleme sistemine

göre hastaların 415'i (%80,9) erken evre, 93'ü (%18,1) lokal ileri evre ve 5'i (%1) ileri evre olarak evrelendi. 8. TNM evreleme sistemine göre ise hastaların 363'ü (%70,7) erken evre, 145'i (%28,3) lokal ileri evre ve 5'i (%1) ileri evre olarak evrelendi. İleri evre olan hastaların 1'inde beyin metastazı, 2'sinde sürrenal metastazı, 3'ünde diğer organlara ait metastazlar mevcuttu.

Hastalara verilen tedaviler “cerrahi tedavi”, “neoadjuvan tedavi”, “adjuvan tedavi”, “adjuvan ve neoadjuvan tedavi” olmak üzere 4 grup halinde incelendi; 203 (%39,6) hastanın “cerrahi tedavi”, 15 (%2,9) hastanın “neoadjuvan tedavi”, 269 (%52,4) hastanın “adjuvan tedavi”, 26 (%5,1) hastanın “adjuvan ve neoadjuvan tedavi” aldığı görüldü.

Yapılan cerrahi “lobektomi”, “pnömonektomi” ve “sublober rezeksiyon” olarak 3 grupta incelendi; 315 (%61,4) hastaya lobektomi, 176 (%34,3) hastaya pnömonektomi ve 22 (%4,3) hastaya sublober rezeksiyon yapıldığı saptandı.

Hastaların patoloji raporları incelendi. Hem 7. hem de 8. TNM evreleme sistemi ile ayrı ayrı patolojik evreleri hesaplandı. Klinik evrelemede olduğu gibi patolojik evrelemede de Evre 1 ve 2 “erken evre”, Evre 3 “lokal ileri evre” ve Evre 4 “ileri evre” olmak üzere isimlendirildi. 7. TNM sistemine göre 401 (%78,2) hasta erken evre, 109 (%21,2) hasta lokal ileri evre ve 3 (%0,6) hasta ileri evre olarak evrelendi. 8. TNM sistemine göre 366 (%71,3) hasta erken evre, 144 (%28,1) hasta lokal ileri evre ve 3 (%0,6) hasta ileri evre olarak evrelendi.

Tablo 6: 7. TNM Evreleme Sisteminde Klinik ve Patolojik Evrelemenin Hasta Sayı ve Oranları

7.TNM evreleme sistemi	Klinik evre (sayı, %)	Patolojik evre (sayı, %)	Gruplama
Evre 1A	80 (%15,6)	102 (%19,9)	ERKEN EVRE
Evre 1B	147 (%28,7)	98 (%19,1)	
Evre 2A	113 (%22)	151 (%29,4)	
Evre 2B	75 (%14,6)	50 (%9,7)	
Evre 3A	90 (%17,5)	105 (%20,5)	LOKAL İLERİ EVRE
Evre 3B	3 (%0,6)	4 (%0,8)	
Evre 4	5 (%1)	3 (%0,6)	İLERİ EVRE

Tablo: 8. TNM Evreleme Sisteminde Klinik ve Patolojik Evrelemenin Hasta Sayı ve Oranları

8.TNM evreleme sistemi	Klinik evre (sayı, %)	Patolojik evre (sayı, %)	Gruplama
Evre 1A1	6 (%1,2)	14 (%2,7)	ERKEN EVRE
Evre 1A2	30 (%5,8)	34 (%6,6)	
Evre 1A3	43 (%8,4)	54 (%10,5)	
Evre 1B	92 (%17,9)	62 (%12,1)	
Evre 2A	56 (%10,9)	39 (%7,6)	
Evre 2B	136 (%26,5)	163 (%31,8)	
Evre 3A	138 (%26,9)	117 (%22,8)	LOKAL İLERİ EVRE
Evre 3B	7 (%1,4)	27(%5,3)	
Evre 3C	0	0	
Evre 4A	5 (%1)	3 (%0,6)	İLERİ EVRE
Evre 4B	0	0	

8. TNM sisteminin bir parçası olan yeni patolojik lenf nodu evreleme sistemine göre de lenf nodu evrelemesi yapıldı. Patolojik lenf nodu saptanmayan hasta sayısı 288 (%56,1) idi. Eski lenf nodu evrelemesine göre N1 olan 156 (%30,4) hasta, yeni sistemde N1a 84 (%16,4) ve N1b 72 (%14) olarak evrelendi. Eski lenf nodu evrelemesine göre N2 olan 69 (%13,5) hasta, yeni sistemde N2a1 19 (%3,7), N2a2 31 (%6) ve N2b 19 (%3,7) olarak evrelendi.

Tablo 7: Patolojik Eski ve Yeni N Evreleme Sayı ve Oranları

Eski N Evreleme	Yeni N Evreleme
N0: 288 (%56,1)	N0: 288 (%56,1)
N1: 156 (%30,4)	N1a: 84 (%16,4)
	N1b: 72 (%14)
N2: 69 (%13,5)	N2a1: 19 (%3,7)
	N2a2: 31 (%6)

	N2b: 19 (%3,7)
N3: 0	N3: 0

Visseral plevra invazyonu hastaların 166'sında (%32,4) saptanırken, 347'sinde (%67,6) yoktu.

Vasküler invazyon hastaların 81'inde (%15,8) saptanırken, 432'sinde (%84,2) görülmedi.

Cerrahi sınır pozitifliği hastaların 38'inde (%7,4) mevcutken, 475'inde (%92,6) saptanmadı.

İntravasküler tümör embolisi hastaların 13'ünde (%2,5) görüldü, 500'ünde (%97,5) yoktu.

İntraalveoler yayılım hastaların 4'ünde (%0,8) görüldü, 509'unda (%99,2) saptanmadı.

Hastaların takibinde 135 (%26,3) hastada nüks saptandı, 378 (%73,7) hastada nüks görülmedi. Nüks görülen 135 hastanın 73'ünde (%54,1) lokal, 62'sinde (%45,9) uzak nüks saptandı.

Tablo 8: Hastaların Özellikleri

Parametreler (sayı,%)	Tüm hastalar (513 hasta)	Nüks eden hastalar (135 hasta, %26,3)
Yaş (yıl±SS)	59,8±8,5	58,9±8,6
Cinsiyet		
Kadın	14 (%2,7)	8 (%5,9)
Erkek	499 (%97,3)	127 (%94,1)
Sigara kullanımı		
Yok	10 (%1,9)	5 (%3,7)
>20 paket/yıl	503 (%98,1)	130 (%96,3)
Asbest maruziyeti		
Var	72 (%14)	13 (%9,6)
Yok	441 (%86)	122 (%90,4)

Charlson indeksi		
0	259 (%50,5)	69 (%51,1)
1	222 (%43,3)	57 (%42,2)
2	32 (%6,2)	9 (%6,7)
KOAH tanısı		
Var	80 (%15,6)	19 (%14,1)
Yok	433 (%84,4)	116 (%85,9)
Parankimde bül/amfizem varlığı		
Var	251 (%48,9)	61 (%45,2)
Yok	262 (%51,1)	74 (%54,8)
Patolojik alt tip		
Keratinize	421 (%82,1)	110 (%81,5)
Non keratinize	79 (%15,4)	22 (%16,3)
Diğer	13 (%2,5)	3 (%2,2)
Tümör yerleşimi		
Santral	282 (%55)	75 (%55,6)
Periferik	154 (%30)	35 (%25,9)
Santral ve periferik	77 (%15)	25 (%18,5)
Tedavi yaklaşımı		
Cerrahi tedavi	203 (%39,6)	35 (%25,9)
Neoadjuvan tedavi	15 (%2,9)	8 (%5,9)
Adjuvan tedavi	269 (%52,4)	78 (%57,8)
Adjuvan ve Neoadjuvan tedavi	26 (%5,1)	14 (%10,4)
Yapılan cerrahi tipi		
Lobektomi	315 (%61,4)	79 (%58,5)
Pnöminektomi	176 (%34,3)	49 (%36,3)
Sublobar rezeksiyon	22 (%4,3)	7 (%5,2)
Visseral plevra invazyonu		
Var	166 (%32,4)	60 (%44,4)
Yok	347 (%67,6)	75 (%55,6)

Vasküler invazyon		
Var	81 (%15,8)	21 (%15,6)
Yok	432 (%84,2)	114 (%84,4)
Cerrahi sınır pozitifliği		
Var	38 (%7,4)	12 (%8,9)
Yok	475 (%92,6)	123 (%91,1)
İntravasküler tümör embolisi		
Var	13 (%2,5)	7 (%5,2)
Yok	500 (%97,5)	128 (%94,8)
İntraalveoler yayılım		
Var	4 (%0,8)	3 (%2,2)
Yok	509 (%99,2)	132 (%97,8)

Takiplerde 513 hastanın 242'si (%47,2) ex oldu, 271'inin (%52,8) 10.04.2017 tarihi itibarıyla sağ olduğu gösterildi. 513 hasta için Kaplan-Meier yöntemi ile genel sağkalım süresi hesaplandı, ortalama sağkalım süresi 259,7±7,6 hafta bulundu.

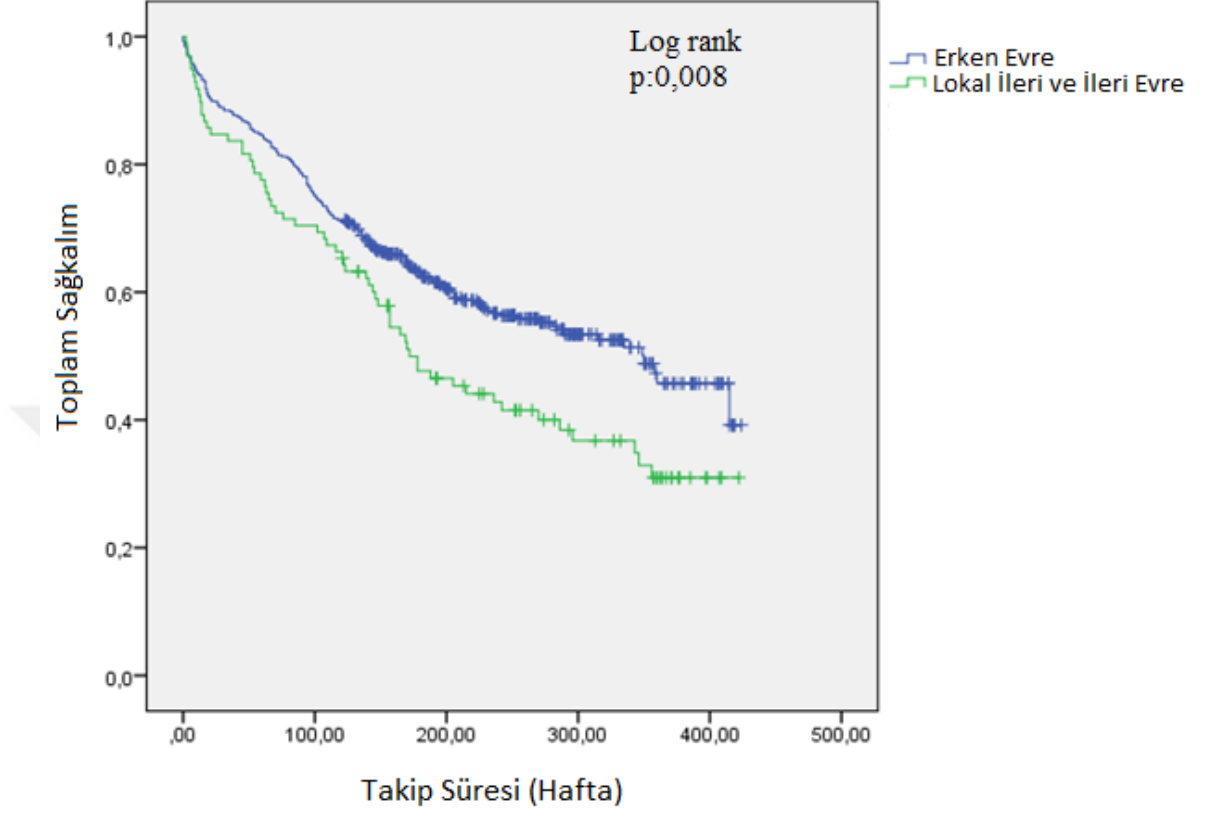
Tablo 9: Sağkalım Tablosu

Sağkalım	Ortalama Sağkalım (Hafta)	Standart sapma
Genel Sağkalım	259,7	±7,6
Nükssüz Sağkalım	234,8	±7,8
Nüks Sonrası Sağkalım	85,9	±10,2

Evreleme sistemlerinin sağkalım analizi yapılırken erken evre hastalar ile lokal ileri ve ileri evre hastalar 2 grup halinde Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. 2 grubun sağkalım değerleri ve grafikleri Log rank testi ile karşılaştırıldı.

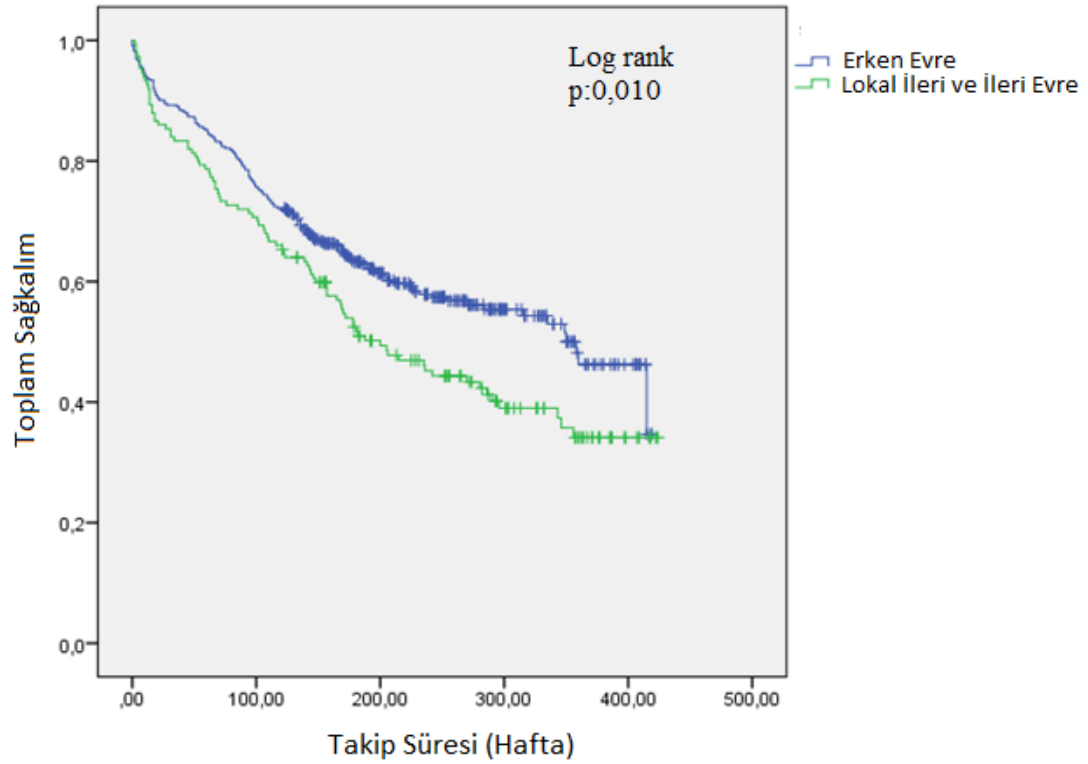
7. TNM klinik evreleme sisteminde erken evre hastalarda sağkalım ortalama 269,6±8,5 hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama

220,7±16,6 hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu (p:0,008) (Şekil 1).



Şekil 1:7. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

8. TNM klinik evreleme sisteminde erken evre hastalarda sağkalım ortalama 270,9±9,0 hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama 230,2±13,7 hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu (p:0,010) (Şekil 2).



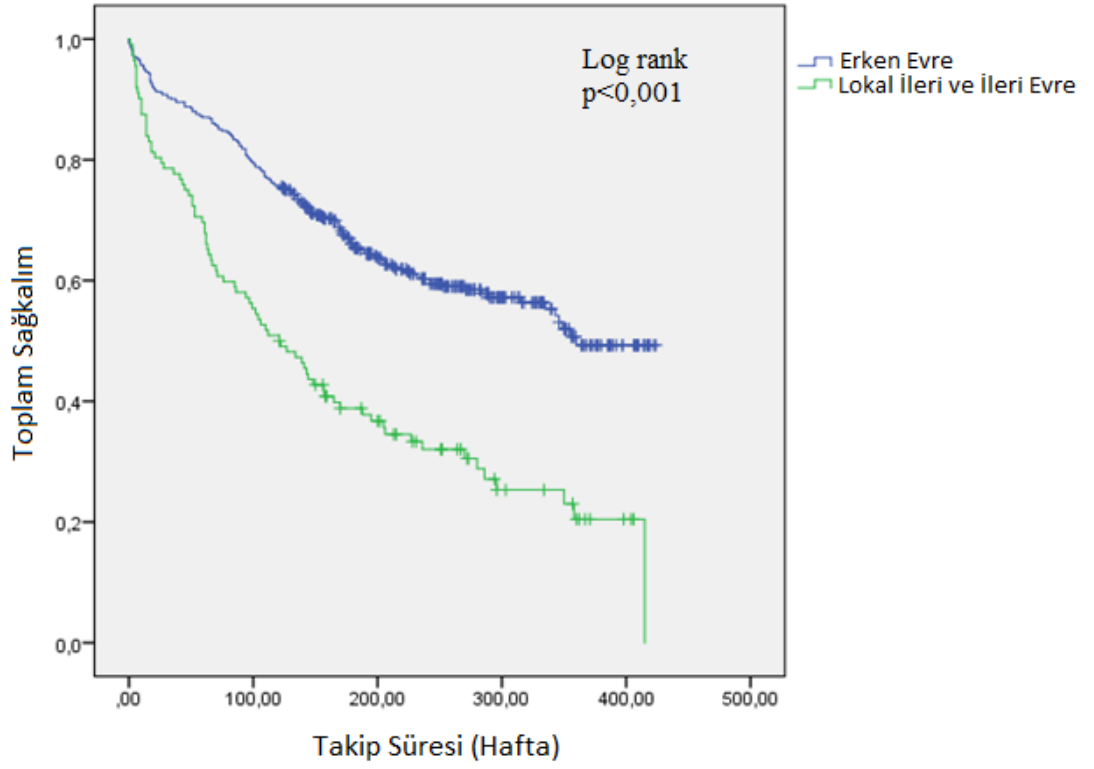
Şekil 2: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Tablo 10: Klinik Evreleme Gruplarının Sağkalıma Etkisi

7.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	269,6 ±8,5	0,008
Lokal ileri ve ileri evre	220,7 ±16,6	
8.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	270,9 ±9,0	0,010
Lokal ileri evre	230,2 ±13,7	

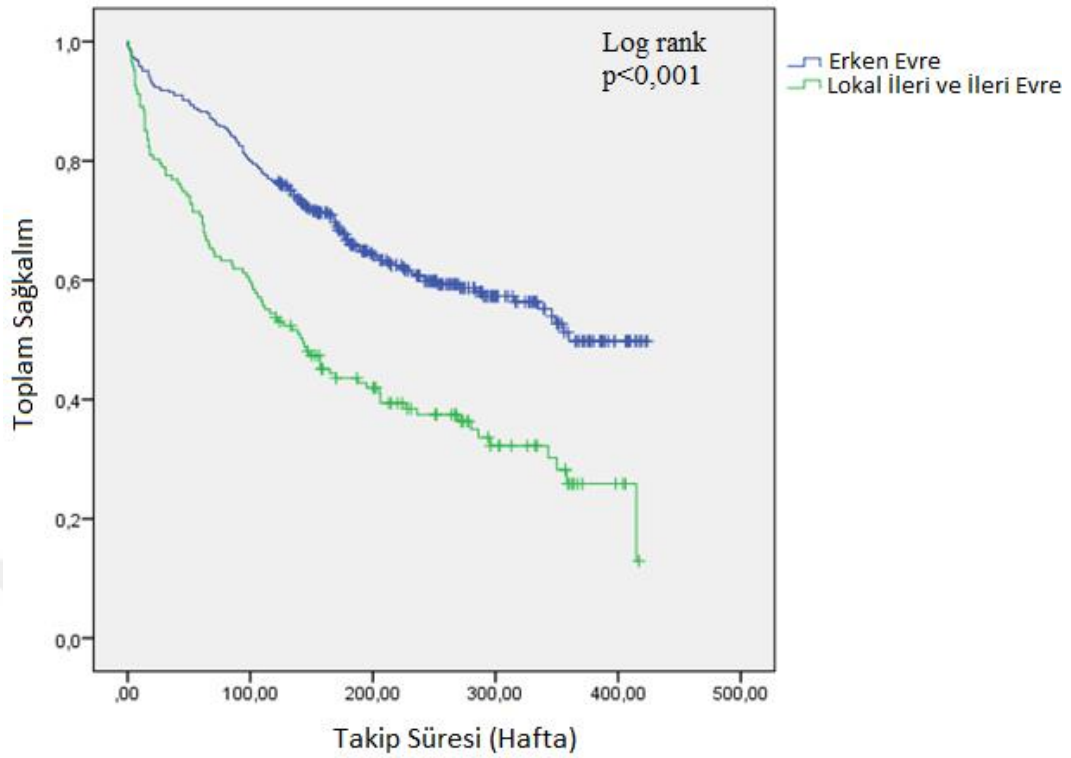
Hastalar operasyon sonrası patoloji rapor sonuçlarına göre hem 7. hem 8. TNM evreleme sistemine göre tekrar evrelendi. Patolojik evreleme sonuçları ile tekrar sağkalım analizi yapıldı.

7. TNM patolojik evreleme sisteminde erken evre hastalarda sağkalım ortalama 284,5±8,4 hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama 174,8±14,9 hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 3).



Şekil 3: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

8. TNM patolojik evreleme sisteminde erken evre hastalarda sağkalım ortalama $287,0 \pm 8,7$ hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama $193,3 \pm 13,7$ hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4).

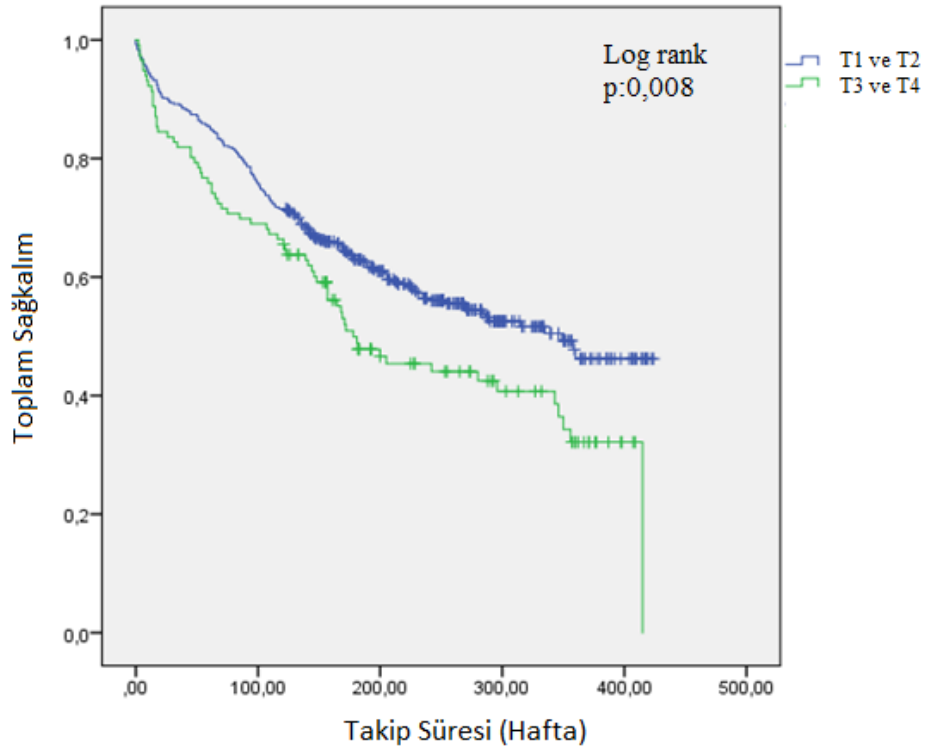


Şekil 4: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Tablo 11: Patolojik Evreleme Gruplarının Sağkalıma Etkisi

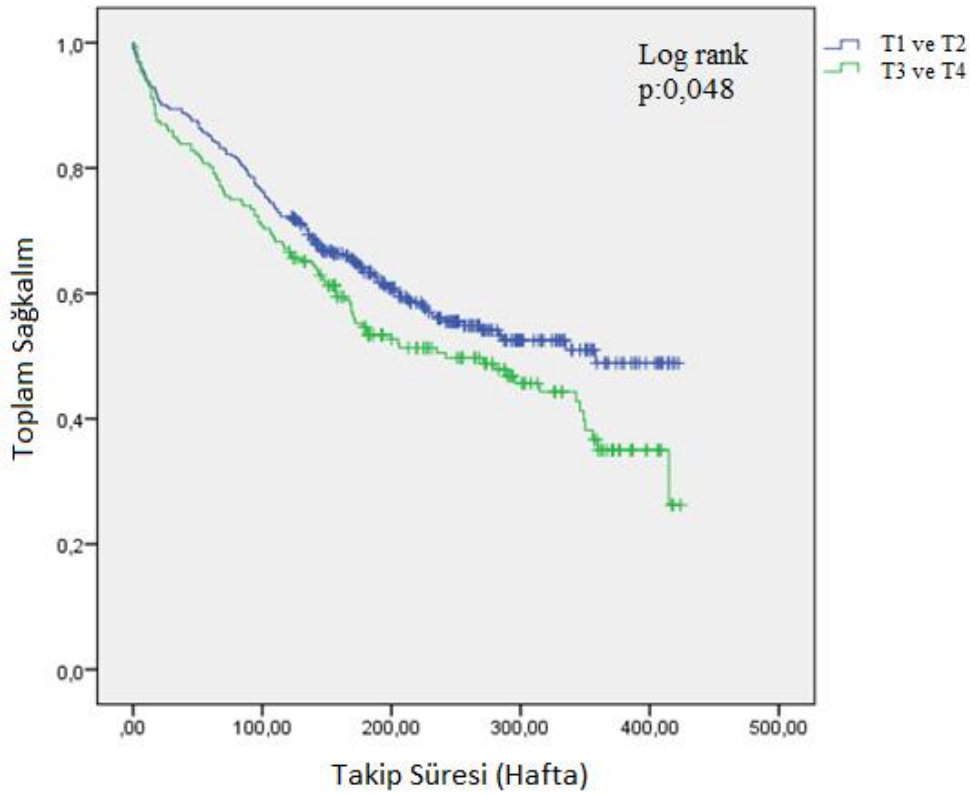
7.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	284,5 ±8,4	<0,001
Lokal ileri ve ileri evre	174,8 ±14,9	
8.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	287,0 ±8,7	<0,001
Lokal ileri evre	193,3 ±13,7	

Klinik 7. TNM evreleme sisteminde tümör boyutuna göre T1 ve T2 (T1a, T1b, T2a, T2b) bir grup, T3 ve T4 bir grup olmak üzere birbirleri ile kıyaslanarak Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Ortalama sağkalım T1 ve T2 olan hastalarda 270,6±8,7 hafta, T3 ve T4 olan hastalarda 223,3±15,6 hafta saptandı. İki grubun sağkalımları Log rank testi ile kıyaslandığında istatistiksel farklılık görüldü (p:0,008) (Şekil 5).



Şekil 5: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Klinik 8. TNM evreleme sisteminde tümör boyutuna göre T1 ve T2 (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b) bir grup, T3 ve T4 bir grup olmak üzere birbirleri ile kıyaslanarak Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Ortalama sağkalım T1 ve T2 olan hastalarda $271,7 \pm 9,6$ hafta, T3 ve T4 olan hastalarda $241,1 \pm 12,3$ hafta saptandı. İki grubun sağkalımları Log rank testi ile kıyaslandığında istatistiksel farklılık görüldü ($p:0,048$) (Şekil 6).

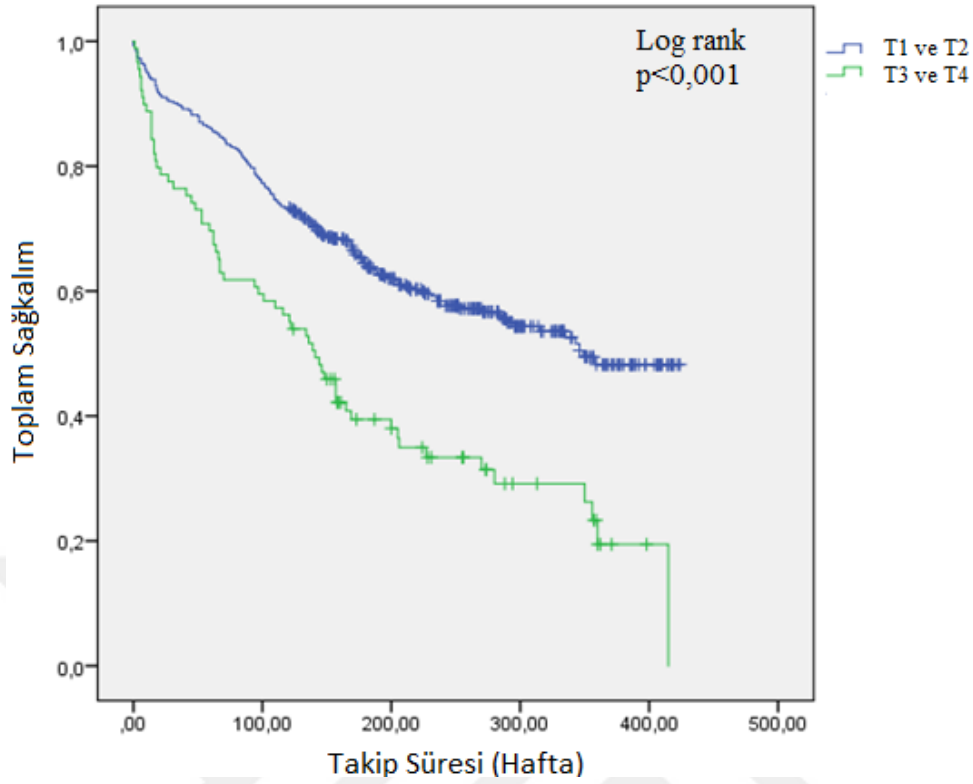


Şekil 6: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Tablo 12: Klinik Evrelemede T Parametresinin Sağkalım Analizi

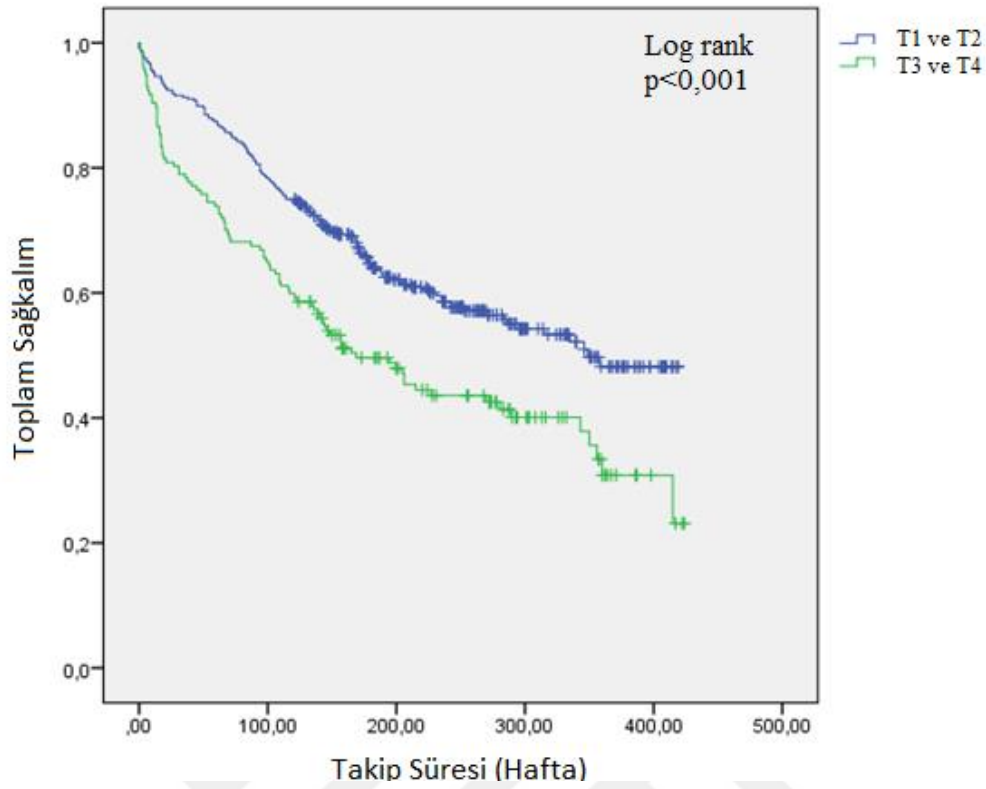
7.TNM T evresi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
T1 ve T2	270,6±8,7	0,008
T3 ve T4	223,3±15,6	
8.TNM T evresi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
T1 ve T2	271,7±9,6	0,048
T3 ve T4	241,1±12,3	

Patolojik 7. TNM evreleme sisteminde tümör boyutuna göre T1 ve T2 (T1a, T1b, T2a, T2b) bir grup, T3 ve T4 bir grup olmak üzere birbirleri ile kıyaslanarak Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Ortalama sağkalım T1 ve T2 olan hastalarda $277,2 \pm 8,3$ hafta, T3 ve T4 olan hastalarda $181,2 \pm 17,0$ hafta saptandı. İki grubun sağkalımları Log rank testi ile kıyaslandığında istatistiksel farklılık görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 7).



Şekil 7: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Patolojik 8. TNM evreleme sisteminde tümör boyutuna göre T1 ve T2 (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b) bir grup, T3 ve T4 bir grup olmak üzere birbirleri ile kıyaslanarak Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Ortalama sağkalım T1 ve T2 olan hastalarda $276,9 \pm 8,8$ hafta, T3 ve T4 olan hastalarda $217,3 \pm 13,9$ hafta saptandı. İki grubun sağkalımları Log rank testi ile kıyaslandığında istatistiksel farklılık görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 8).



Şekil 8: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi T Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

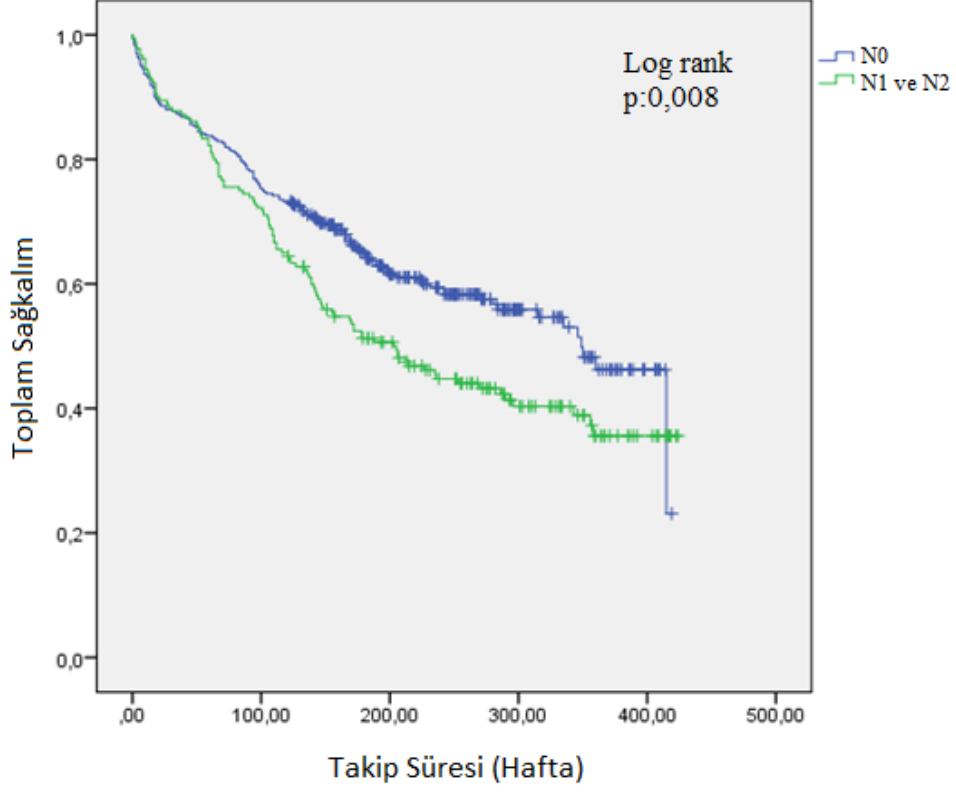
Tablo 13: Patolojik Evrelemede T Parametresinin Sağkalım Analizi

7.TNM T evresi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
T1 ve T2	277,2±8,3	<0,001
T3 ve T4	181,2±17,0	
8.TNM T evresi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
T1 ve T2	276,9±8,8	<0,001
T3 ve T4	217,3±13,9	

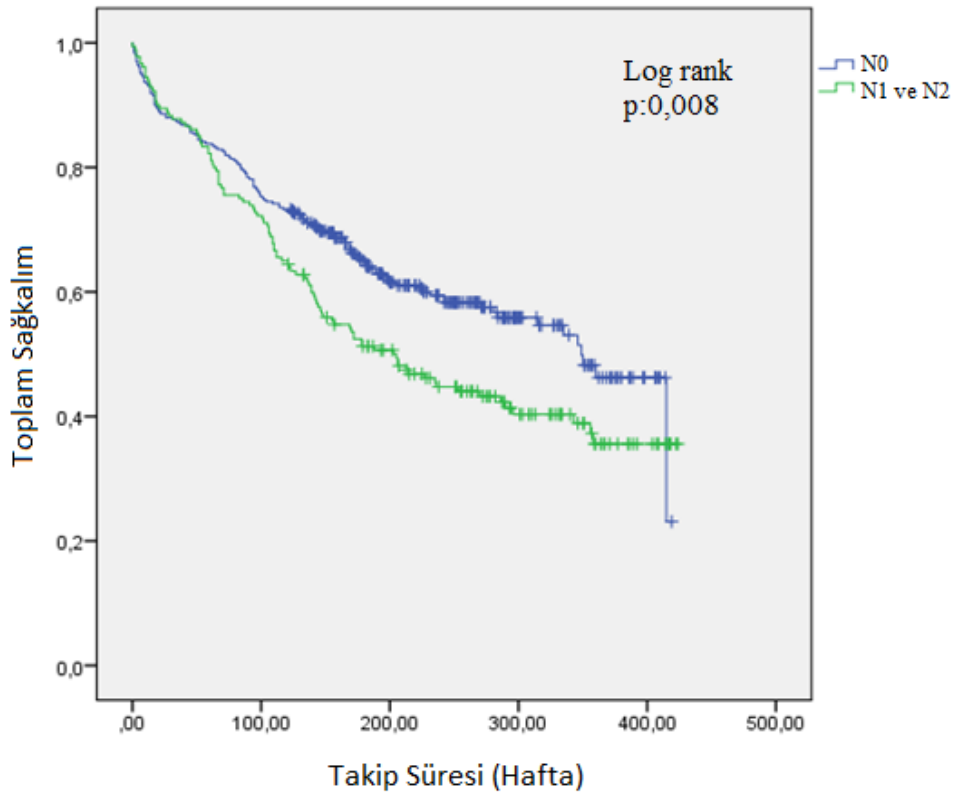
7. ve 8. TNM evreleme sisteminde lenf nodu evrelemesi N0, N1, N2, N3 olarak gruplanarak hastalar incelendi. N3 olan hasta çalışmada yoktu.

Klinik 7. TNM ve 8. TNM evreleme sistemlerinde lenf nodu evrelemesinin sağkalıma etkisi araştırılırken N0 ve N1-N2 olmak üzere 2 grup alındı. Bu 2 grubun Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Sonuçlar Log rank testi ile kıyaslandı. N0 olan grupta ortalama sağkalım 272,0±9,5 hafta, N1-N2 olan grupta ise

233,9±12,3 hafta bulundu. Bulunan iki sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,008) (Şekil 9 ve 10).

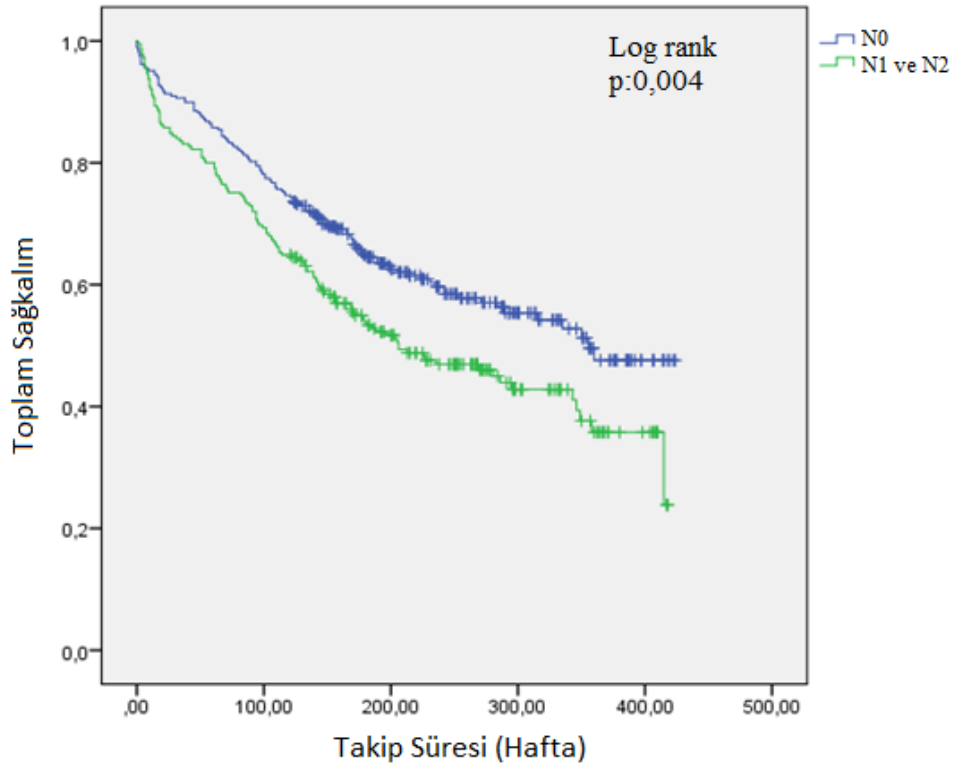


Şekil 9: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

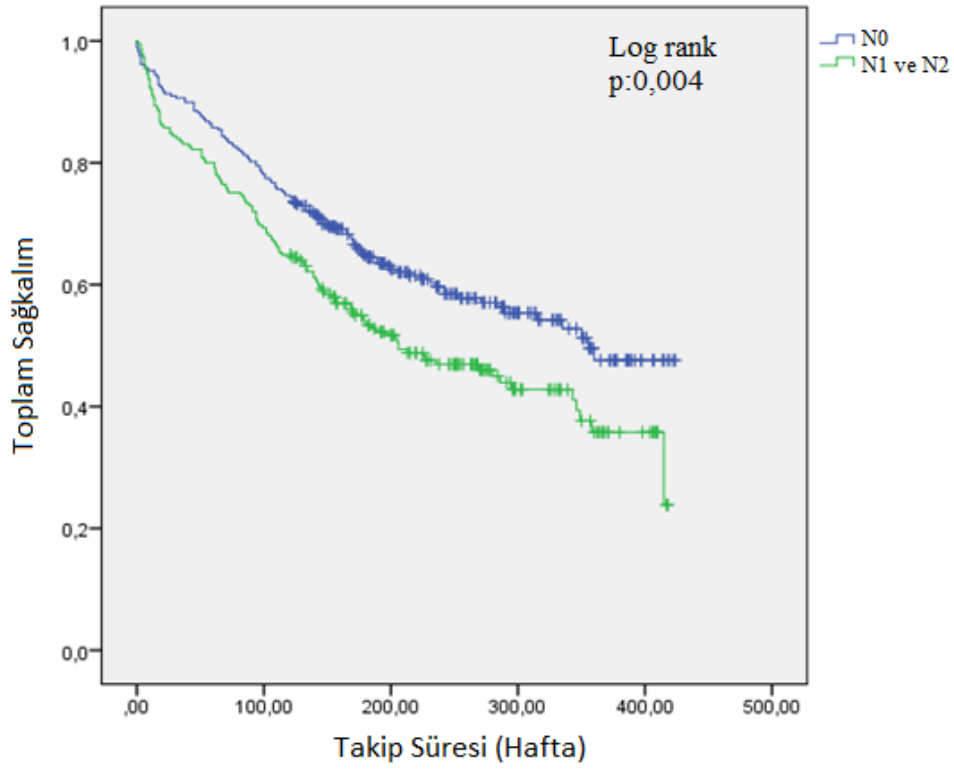


Şekil 10: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Patolojik 7. TNM ve 8. TNM evreleme sistemlerinde lenf nodu evrelemesinin sağkalıma etkisi araştırılırken N0 ve N1-N2 olmak üzere 2 grup alındı. Bu 2 grubun Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Sonuçlar Log rank testi ile kıyaslandı. N0 olan grupta ortalama sağkalım $279,3 \pm 10,1$ hafta, N1-N2 olan grupta ise $233,3 \pm 11,3$ hafta bulundu. Bulunan iki sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,004$) (Şekil 11 ve 12).

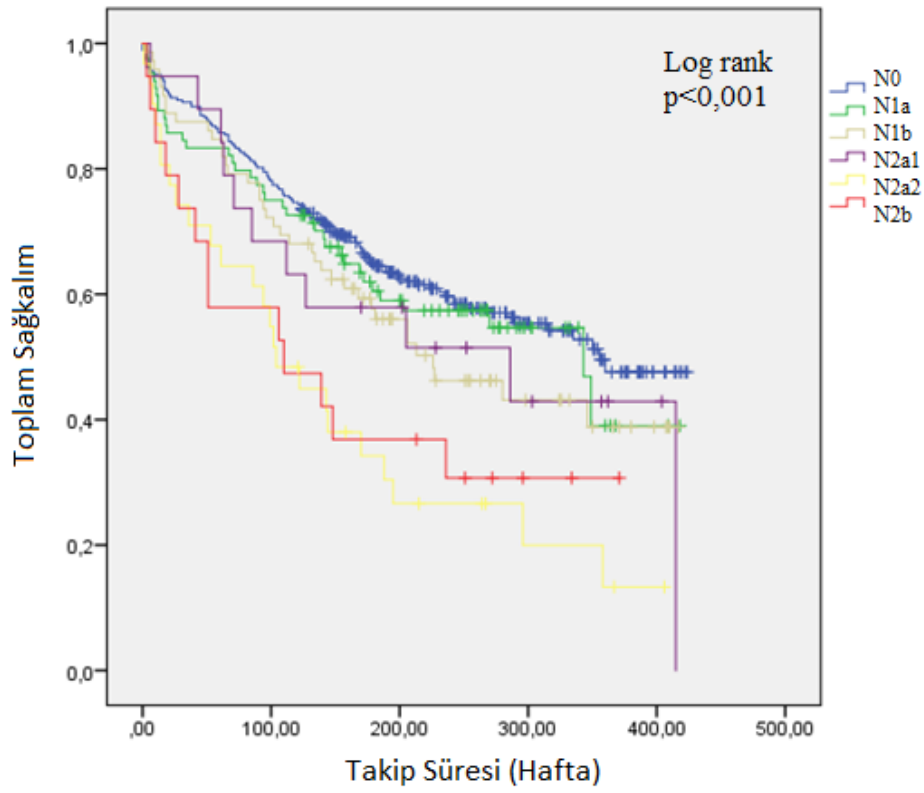


Şekil 11: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi



Şekil 12: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evre Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Patolojik 8. TNM evreleme sisteminde lenf nodu evrelemesinde patolojik lenf nodu sayısı ve istasyon özellikleri göz önünde bulundurularak yeni bir evreleme modeli geliştirilmiştir. N0 olan hastaların ortalama yaşam süresi $279,3 \pm 10,1$ hafta, N1a olan hastaların $261,0 \pm 19,0$ hafta, N1b olan hastaların $242,8 \pm 19,5$ hafta, N2a1 olan hastaların $245,5 \pm 39,6$ hafta, N2a2 olan hastaların $156,4 \pm 25,8$ hafta, N2b olan hastaların $165,8 \pm 34,1$ hafta olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının sağkalıma etkisi araştırılırken Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Sonuçlar Log rank testi ile kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,001$) (Şekil 13).



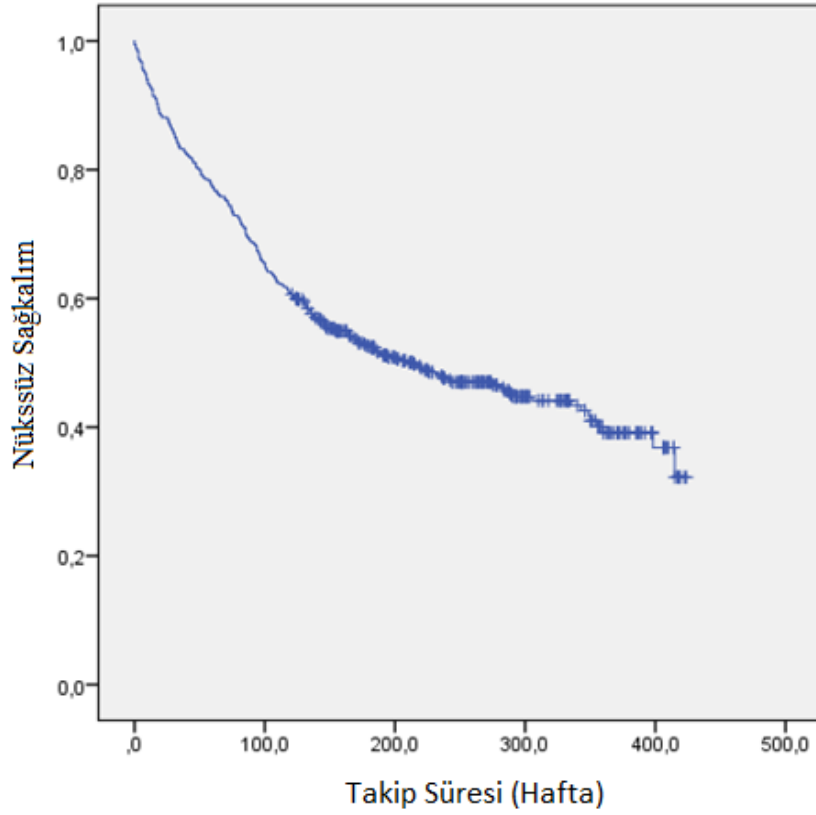
Şekil 13: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Yeni N Evrelemesinin Genel Sağkalıma Etkisi

Tablo 14: Yeni N Evreleme İle Sağkalım İlişkisi

Lenf nodu evresi	Ortalama yaşam süresi (hafta±SS)
N0	279,3±10,1
N1a	261,0±19,0
N1b	242,8±19,5
N2a1	245,5±39,6
N2a2	156,4±25,8
N2b	165,8±34,1

Patolojik alt tiplerine göre sağkalım analizi yapılırken, hastalar keratinize tip (421 hasta) ve non keratinize ile diğer tipler (92 hasta) olmak üzere 2 grup halinde incelendi. Bu 2 grubun sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0,730).

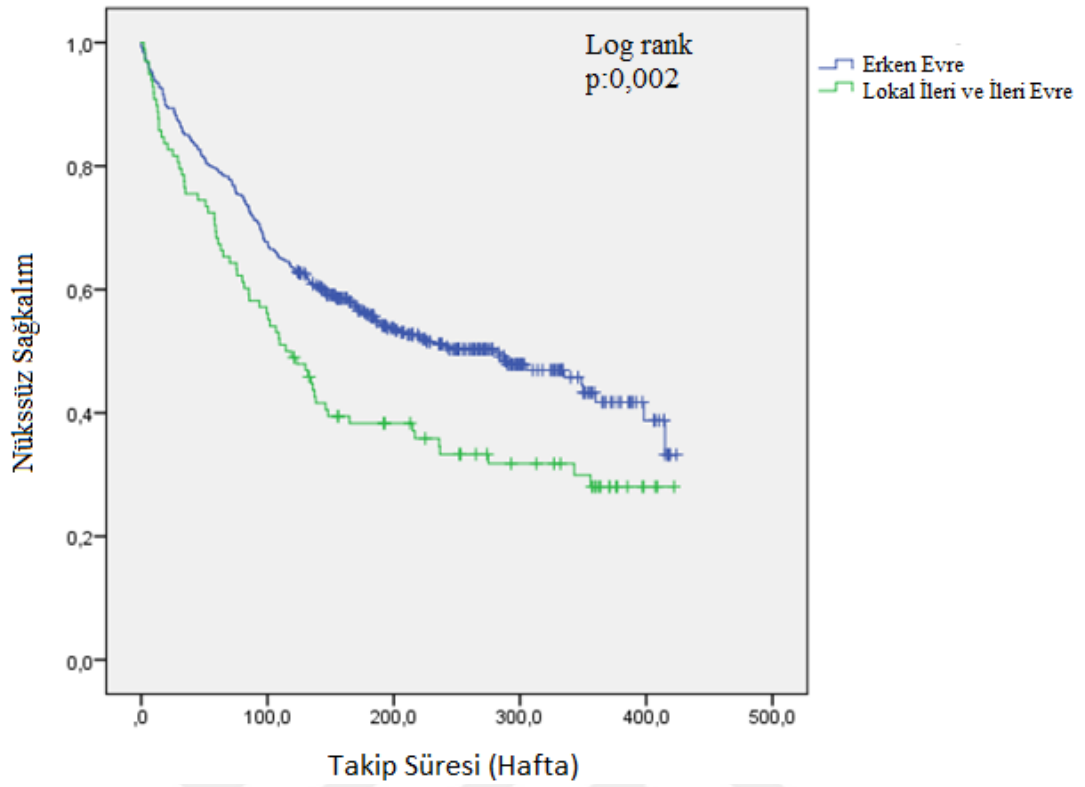
Tüm hastalar için nüksüz sağkalım süresi ve grafiği Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Ortalama nüksüz sağkalım $234,8 \pm 7,8$ hafta saptandı (Şekil 14).



Şekil 14: Nüksüz Sağkalım Grafiği

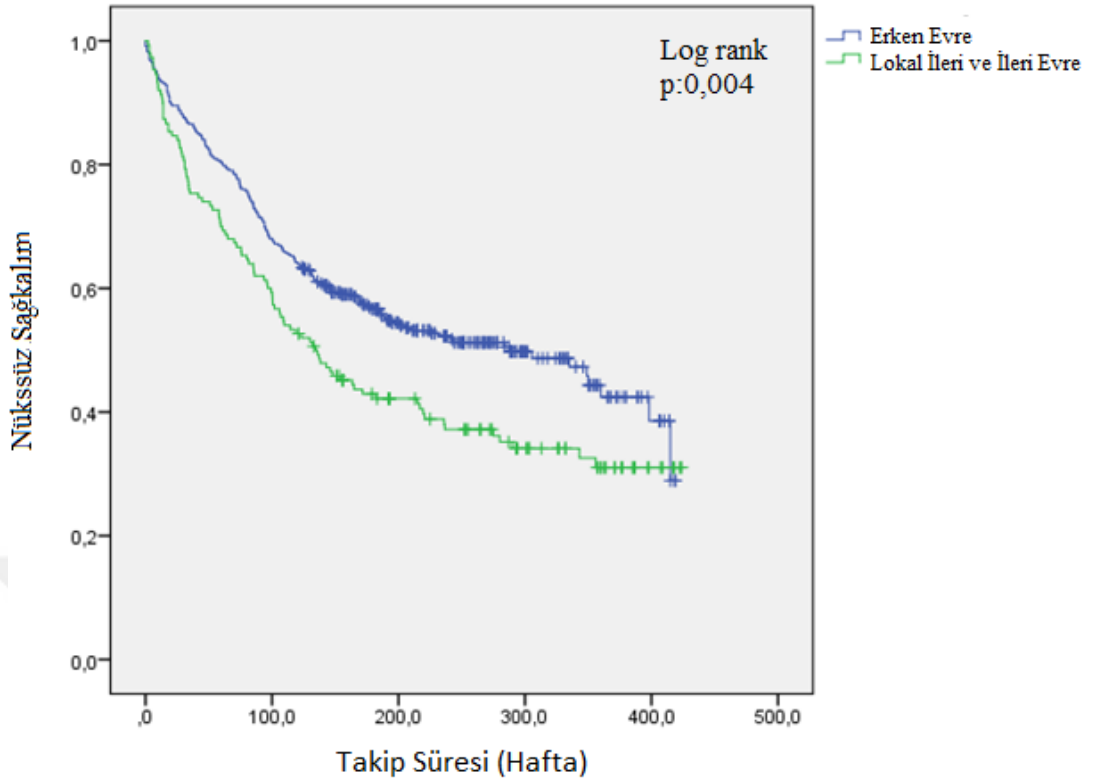
Evreleme sistemleri için nüksüz sağkalım analizi yapılırken, genel sağkalım analizinde olduğu gibi, erken evre hastalar ile lokal ileri ve ileri evre hastalar 2 grup halinde Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. 2 grubun sağkalım değerleri ve grafikleri Log rank testi ile karşılaştırıldı.

7. TNM klinik evreleme sisteminde erken evre hastalarda nüksüz sağkalım ortalama $246,0 \pm 8,7$ hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama $187,0 \pm 16,9$ hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre nüksüz sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p:0,002$) (Şekil 15).



Şekil 15: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

8. TNM klinik evreleme sisteminde erken evre hastalarda nüksüz sağkalım ortalama $247,5 \pm 9,2$ hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama $200,6 \pm 13,9$ hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre nüksüz sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p:0,004$) (Şekil 16).

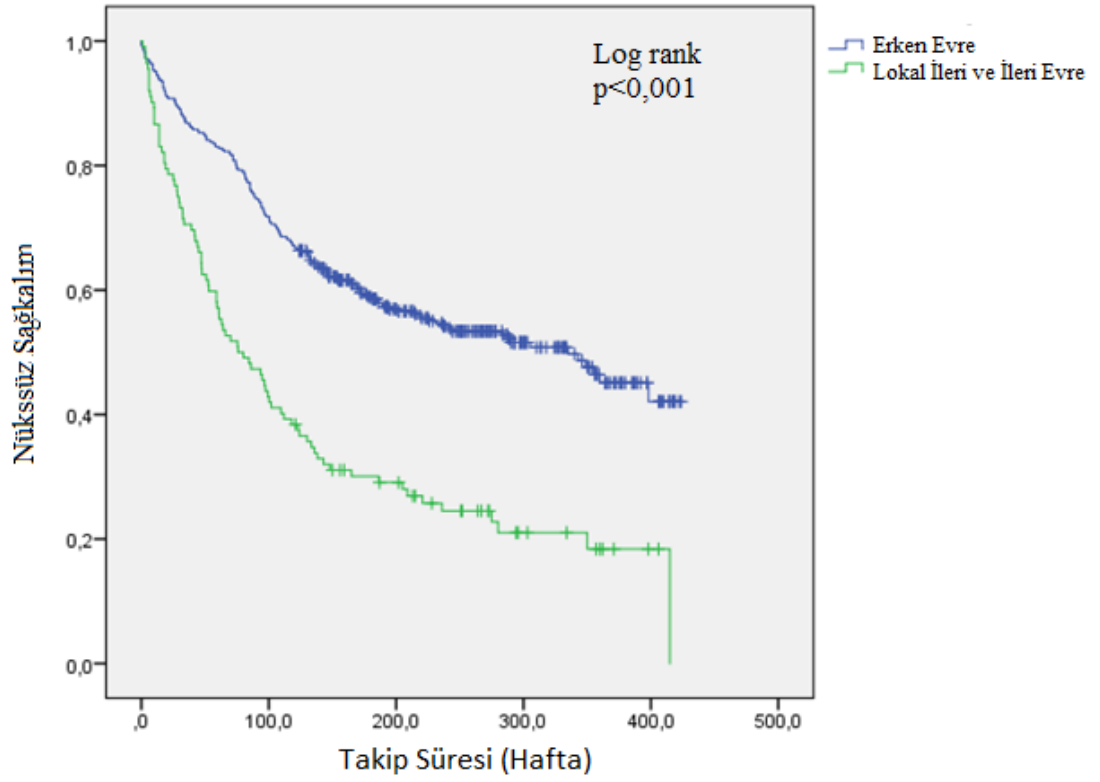


Şekil 16: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

Tablo 15: Klinik Evreleme Gruplarına Göre Nüksüz Sağkalım

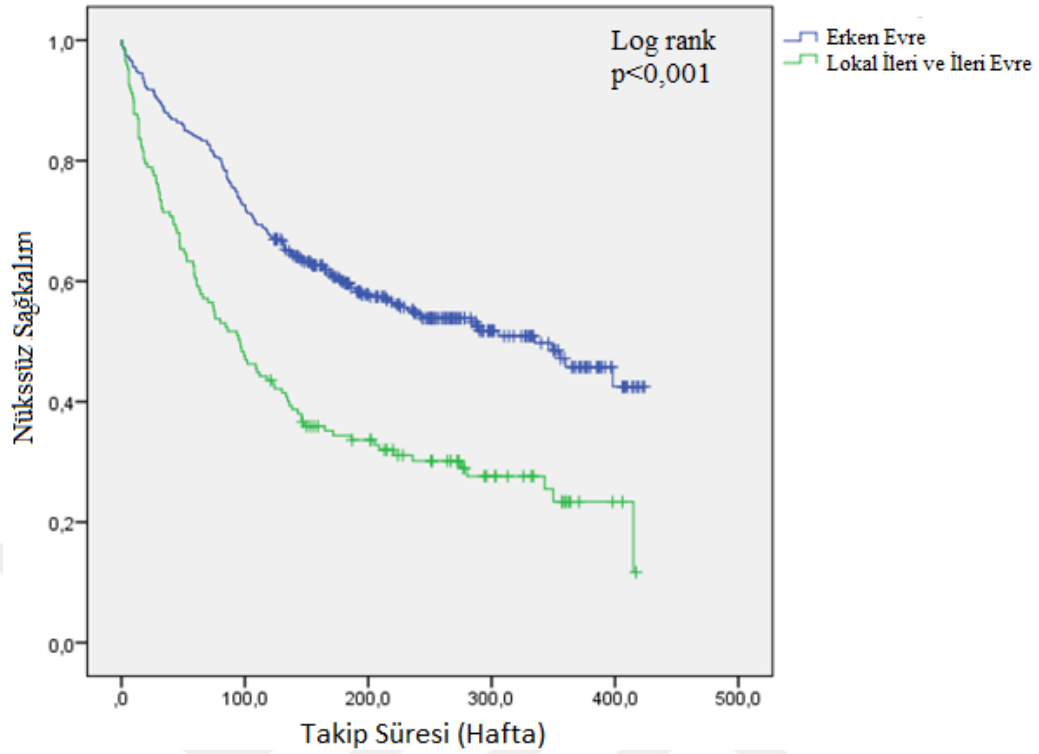
7.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	246,0 ±8,7	0,002
Lokal ileri ve ileri evre	187,0 ±16,9	
8.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	247,5 ±9,2	0,004
Lokal ileri evre	200,6 ±13,9	

7. TNM patolojik evreleme sisteminde erken evre hastalarda nüksüz sağkalım ortalama 260,1±8,7 hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama 145,8±14,5 hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre nüksüz sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 17).



Şekil 17: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

8. TNM patolojik evreleme sisteminde erken evre hastalarda nüksüz sağkalım ortalama $263,0 \pm 9,1$ hafta, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda sağkalım ortalama $165,4 \pm 13,4$ hafta olarak saptandı. Erken evre hastalarda lokal ileri ve ileri evre hastalara göre nüksüz sağkalım istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 18).

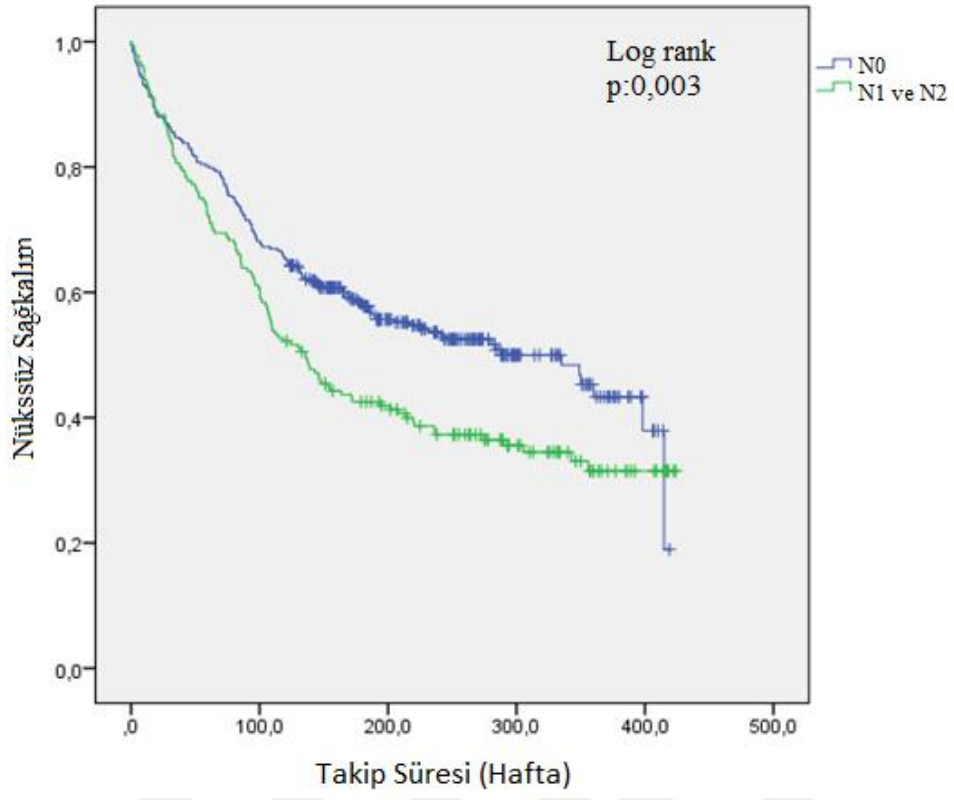


Şekil 18: 8. TNM Patolojik Evreleme Sistemi Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

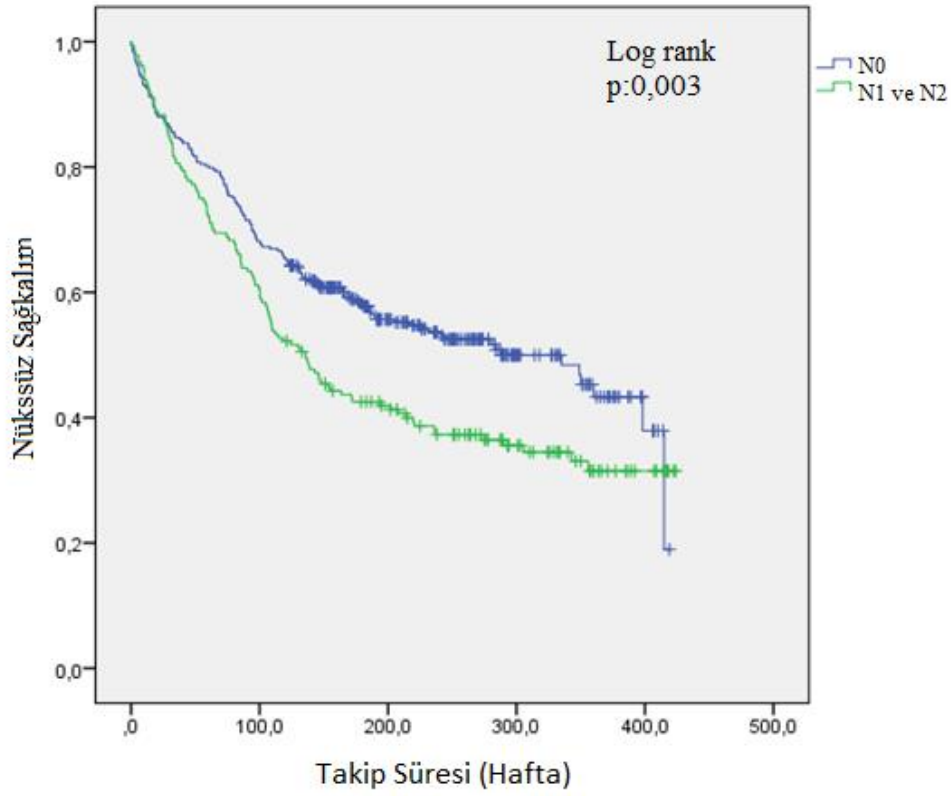
Tablo 16: Patolojik Evreleme Gruplarına Göre Nüksüz Sağkalım

7.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	260,1±8,7	<0,001
Lokal ileri ve ileri evre	145,8±14,5	
8.TNM sistemi	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Erken evre	263,0±9,1	<0,001
Lokal ileri evre	165,4±13,4	

Klinik 7. ve 8. TNM evreleme sistemlerinde lenf nodu evrelemesinin nüksüz sağkalıma etkisi araştırılırken N0 ve N1-N2 olmak üzere 2 grup alındı. Bu 2 grubun Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Sonuçlar Log rank testi ile kıyaslandı. N0 olan grupta ortalama sağkalım 249,7±9,6 hafta, N1-N2 olan grupta ise 203,8±12,6 hafta bulundu. Bulunan iki sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,003) (Şekil 19 ve 20).

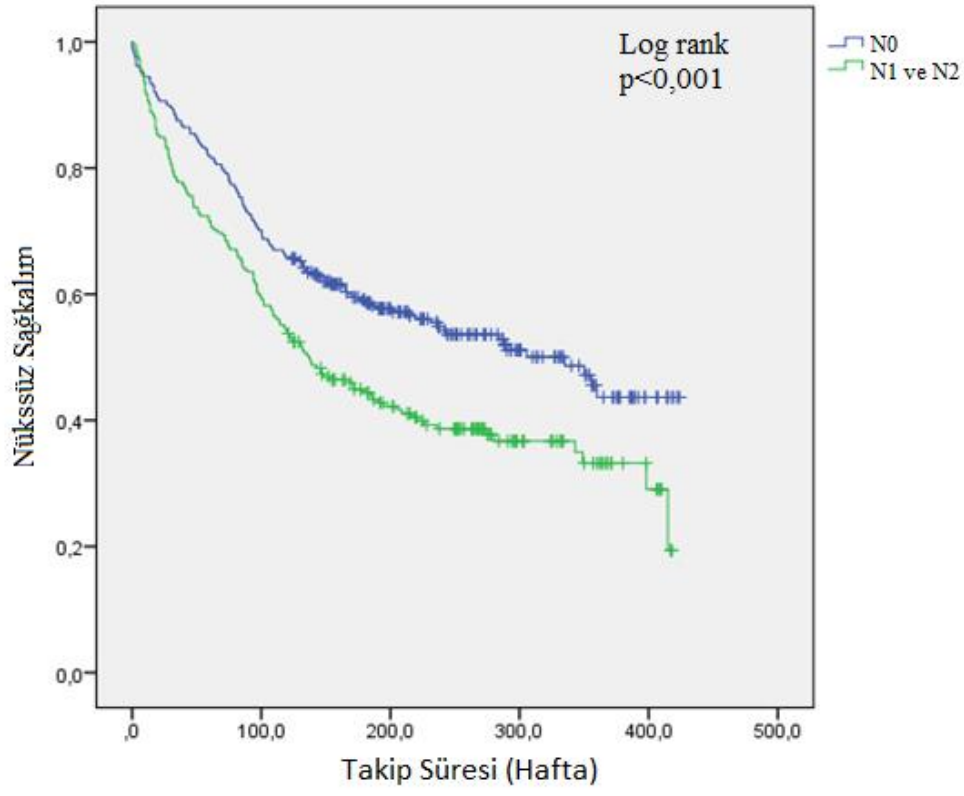


Şekil 19: 7. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

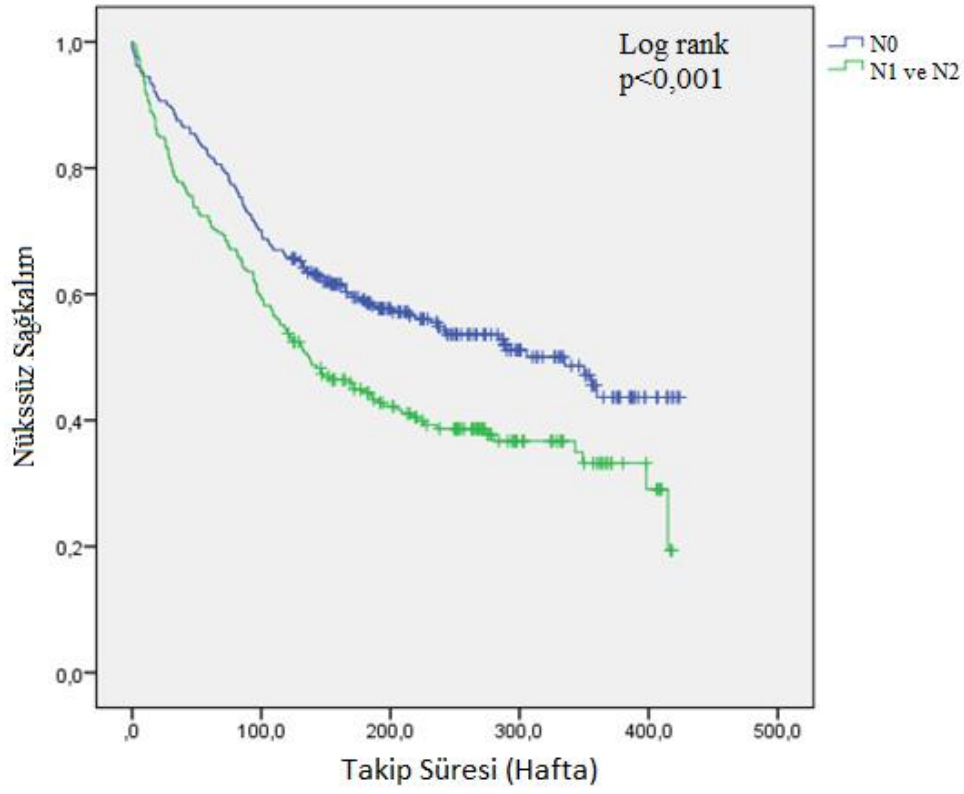


Şekil 20: 8. TNM Klinik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

Patolojik 7. ve 8. TNM evreleme sistemlerinde lenf nodu evrelemesinin nüksüz sağkalıma etkisi araştırılırken N0 ve N1-N2 olmak üzere 2 grup alındı. Bu 2 grubun Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Sonuçlar Log rank testi ile kıyaslandı. N0 olan grupta ortalama sağkalım $258,7 \pm 10,4$ hafta, N1-N2 olan grupta ise $203,7 \pm 11,4$ hafta bulundu. Bulunan iki sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 21 ve 22).

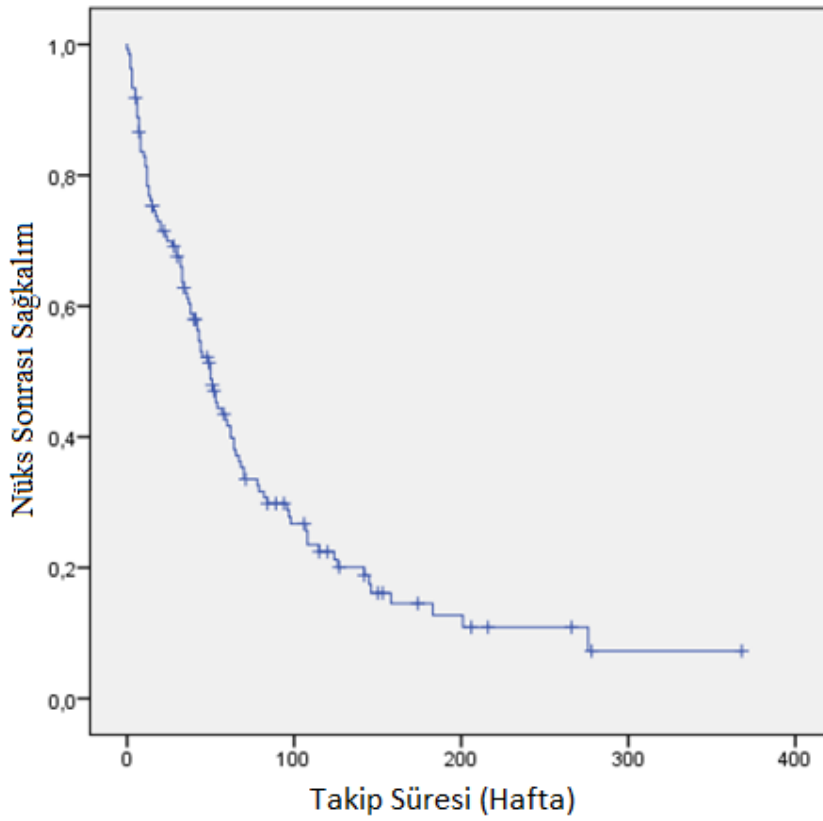


Şekil 21: 7. TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi



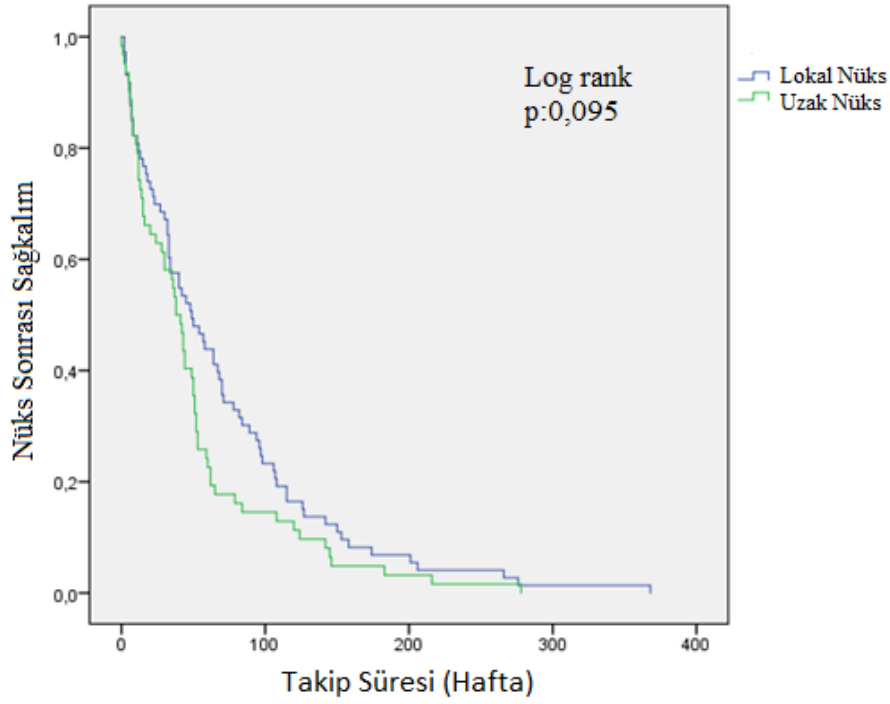
Şekil 22:TNM Patolojik Evreleme Sistemi N Evreleme Alt Gruplarının Nüksüz Sağkalıma Etkisi

Araştırma süresi içinde 135 hastada nüks saptandı. Nüks saptanan 103 hasta (%76,3) takiplerinde ex oldu. Nüks saptanan hastaların ortalama sağkalım süresi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı ve $85,9 \pm 10,2$ hafta bulundu (Şekil 23).



Şekil 23: Nüks Sonrası Sağkalım Grafiği

Nüks görülen hastalar nüks bölgesine göre lokal ve uzak nüks olmak üzere 2 grup halinde incelendi. 73 hastada lokal nüks görüldü ve takiplerinde bu hastaların 53'ü ex oldu. 62 hastada uzak nüks görüldü ve takiplerinde bu hastaların 50'si ex oldu. Bu iki grubun sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Lokal nüks görülen grupta ortalama sağkalım $69,5 \pm 8,2$ hafta bulundu. Uzak nüks görülen grupta ortalama sağkalım $50,7 \pm 6,9$ hafta bulundu. Bu iki grubun sağkalım süreleri Log rank testi ile kıyaslandı ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p:0,095$) (Şekil 24).



Şekil 24: Nüks Bölgesine Göre Nüks Sonrası Sağkalım Grafiği

Tablo 17: Nüks Bölgesine Göre Sağkalım

Nüks bölgesi	Hasta sayısı	Sağkalım (hafta±SS)	p değeri
Lokal nüks	73	69,5±8,2	0,095
Uzak nüks	62	50,7±6,9	

Çok değişkenli sağkalım analizi yapılırken Cox proportional hazard modeli kullanıldı. Bu modelde Backward wald testi uygulandı. Bağımsız değişken olarak yaş, asbest maruziyeti (var, yok), Charlson komorbidite indeksi (0 ve 1, 2 olmak üzere 2 grup halinde gruplandı), KOAH varlığı (var, yok), parankimde bül/amfizem varlığı (var, yok), tümör yerleşimi (santral, periferik ve santral+periferik), visseral plevra invazyonu varlığı (var, yok), vasküler invazyon varlığı (var, yok), cerrahi sınır pozitifliği (var, yok) ve 8. TNM patolojik evreleme (erken evre ve lokal ileri+ileri evre olmak üzere 2 grup halinde) çalışıldı. Bu değişkenler içinde yaş, visseral plevra invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, Charlson komorbidite indeksi ve 8. TNM patolojik evre anlamlı saptandı.

Tablo 18: Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Cox Orantısal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları)

Parametreler	HR	%95 Güven Aralığı Alt limit-Üst limit	p değeri
Yaş	1,737	1,320-2,287	0,000
Parankimde Bül/Amfizem	0,805	0,624-1,039	0,096
Visseral plevra invazyonu	1,418	1,085-1,852	0,010
Cerrahi sınır pozitifliği	2,065	1,359-3,139	0,001
Charlson komorbidite indeksi	2,053	1,557-2,708	0,033
8.TNM patolojik evre	1,324	1,023-1,712	0,000

HR: Hazard ratio

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir (1). 20.yüzyılın başında çok düşük olan akciğer kanseri insidansı giderek artmaktadır (2). Akciğer kanseri oluşumunda en önemli etyolojik faktör sigaradır. Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlasında sigara içme öyküsü bulunmaktadır (6). GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada tüm kanserler içinde akciğer kanseri erkeklerde birinci sırada görülürken, kadınlarda meme kanseri ve kolon/rektum kanserinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Dünyada kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanseri erkeklerde birinci sırada iken, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (11). Ülkemizde 2013 yılı kanser istatistik verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserlerinden sonra 4.sıklıkta görülür (14). Akciğer kanseri tanısı alanların yarısından fazlası ilk 1 yıl içerisinde ölmektedir ve 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %17,8'dir (5). Kötü sağkalımın temel sebebi, tanı anında hastaların büyük bir kısmının ileri evrede olmasıdır (75). Erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalar için cerrahi rezeksiyon en önemli tedavi seçeneğidir ve cerrahi tedavi sonrası tedavi başarısızlığının en önemli sebebi nükstür (76).

Bu çalışmanın amacı opere skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörleri saptamaktır.

Rezeke edilmiş evre 1 küçük hücre dışı akciğer kanserli aların genel ve nüks sonrası sağkalımlarını inceleyen bir çalışmada; evreleme sistemlerindeki değişimler, nüks sonrası sağkalımda iyileşme (Nüks sonrası tedavi almayan hasta sayısında yıllar içinde azalma ve nüksüz sağkalımın uzun olmasının nüks sonrası sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiş.), kadın cinsiyet ve adenokarsinom sıklığında yıllar içinde artış olması, küçük tümör boyutu varlığı daha iyi genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (76). Çalışmamızda ise her evreden sadece skuamöz hücreli akciğer karsinomu alt tipi alınmıştır ve tümör boyutu artışı kötü sağkalımla ilişkili saptanmıştır.

Opere küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda operasyon sonrası nüks gelişimine KOAH'ın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, lobektomi yapılan 421 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada yer alan 172 KOAH tanılı hasta GOLD

rehberine göre KOAH şiddetinin derecesine göre sınıflandırılmıştır ve gruplar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda KOAH varlığının operasyon sonrası nüks gelişiminde yüksek riske yol açtığı ve orta/ciddi KOAH'ın bağımsız, olumsuz bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (77). Çalışmamızda ise hastaların özgeçmişlerinde KOAH tanısının varlığı araştırılmış, 80 hastada KOAH tanısı olduğu belirlenmiştir. Hastalar KOAH olan ve olmayan olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Ancak bütün hastaların SFT değerlerine ulaşamadığı için hastalar KOAH şiddet derecesine göre gruplandırılmamıştır. Çok değişkenli analizde KOAH varlığının sağkalımla ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun nedeni KOAH olan grupta hasta sayısının diğer gruba oranla az olması ve KOAH olmayan grupta henüz klinik olarak tanı almamış KOAH'lı hastaların yer alması düşünülebilir.

Amfizemin akciğer ve akciğer dışı kanserlerde bağımsız bir risk faktörü olduğunun gösterildiği çalışmada, 886 sigara içen hasta spirometre ve toraks BT tetkikleriyle incelenmiş ve amfizem ölçümleri yapılmış. Yapılan analizler sonucunda amfizemin kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (85). Çalışmamızda parankimde bül/amfizem olan 251 hasta saptandı. Bu sayı toplam sayının %48,9'unu oluşturuyordu. Çok değişkenli analizde bül/amfizem varlığının sağkalımla anlamlı ilişkisi bulunmadı. Bu durumun nedeninin toraks BT radyoloji raporlarındaki yorum farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tamamen rezeke edilmiş patolojik evre 1 küçük hücre dışı akciğer kanserinde ölüm, lokal nüks ve uzak metastazın değerlendirildiği bir çalışmada T evresi, 20 paket/yıldan fazla sigara içimi, incelenen mediastinal lenf nodu sayısının 15 ve altında olması lokal nüks için yüksek riskli ve kötü genel ve nüks sonrası sağkalımla ilişkili bulunmuştur (78).

Akciğer kanseri tanısı alan kadınlarda yaş, sigara, histoloji, performans, evre ve tedavi etkenlerini inceleyen bir başka çalışmada kötü performans, ileri evre, cerrahi dışı tedavi, tanı sırasında 50 yaşın üstü olmak ve erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Akciğer kanserine yakalanan kadınların yaş ortalamasının erkeklerden daha genç olduğu ve bu kadınların daha az sigara içtiği görülmüştür. Genel sağkalımın cinsiyet ile ilişkisinin incelendiği analizinde, kadınların sağkalımı erkeklere göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (65). Çalışmamızda ise kadın hasta sayısı 14, erkek hasta sayısı 499 bulunduğu için cinsiyet ile ilişkili sağkalım analizi yapılamamıştır. Çalışmamızda etyolojisinde

katran içeriği yüksek sigara içiminin en önemli rol oynadığı skuamöz hücreli karsinomun incelenmesi ve ülkemizde erkeklerde sigara içme oranının kadınlardan çok yüksek olması nedeniyle, kadın hasta sayısı az bulunmuştur. Sigara içmeyen hasta sayısının 10, içen hasta sayısının 503 bulunması da yine sadece skuamöz hücreli akciğer karsinomunun incelenmesi ile ilişkilidir. Hasta sayıları arasındaki farklılık nedeniyle de sigaranın sağkalımla ilişkisi değerlendirilememiştir.

Sadece evre 2 opere küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların değerlendirildiği bir çalışmada TNM evreleme sistemi, disseke edilen lenf bezlerinin toplam sayısı, disseke edilen N1 ve N2 lenf nodlarının sayısı, N1 lenf noduna metastaz oranı, 10. istasyondaki lenf nodunun metastatik olup olmaması postoperatif 5 yıllık sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur. N1 bölgesinden çıkarılan lenf nodlarında saptanan metastaz oranının %50'den fazla olması ve 10. istasyondaki lenf nodunun metastatik saptanması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (79). Çalışmamızda da lenf nodu tutulumunun sağkalımla ilişkisi incelenmiş ve Wang'ın çalışmasına benzer şekilde metastatik lenf nodu sayısındaki artış kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Evre 1 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada tümör karakteristikleri ve tedavi özellikleri incelenmiştir. Tanı anında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, cerrahi dışı tedavi ve kötü histopatolojik tip artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Evre 1B hastalarda üst lob dışındaki tümör lokalizasyonu ve tümör boyutunun 4 cm'in üzerinde olması artmış mortalite ile ilişkili saptanmıştır (80). Çalışmamızda da çok değişkenli analizde tanı anındaki yaş arttıkça sağkalımın olumsuz etkilendiği saptanmıştır.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri sağkalımında performans ve sigaranın sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğunu gösteren bir çalışmada iyi performans durumu, sigara içmemiş olmak, erken evre, kadın cinsiyet ve skuamöz hücreli karsinom tipi iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (84). Komorbiditenin prognostik önemini inceleyen bir araştırmada Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında komorbiditenin diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (67). Hastalarımızda komorbidite araştırılırken Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır. Çalışmadaki hastaların komorbidite puanları 0, 1 veya 2

bulunmuştur. Komorbidite puanları 0 olanlar bir grup ve 1 ile 2 olanlar bir grup olacak şekilde sınıflandırıldığında çok değişkenli analizde Charlson komorbidite indeksi sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda küratif rezeksiyon sonrası klinik ve patolojik özellikleri kullanarak sağkalım tahminini araştıran Ching-Yang Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalıksız sağkalım ile ilgili kötü prognostik faktörler; tümör çapının 5 cm'den büyük olması, visseral plevra invazyonu ve postoperatif adjuvan kemoterapi ihtiyacı olarak bulunmuştur. Genel sağkalım analizlerinde ise 60 yaşından büyük olmak, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve toplam metastatik lenf bezi oranının 0,05'den büyük olması kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur (81). Çalışmamızda da visseral plevra invazyonu varlığı, yaş ve evre çok değişkenli analizde sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Tamamen rezeke edilen küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında nüksü inceleyen bir çalışmada preoperatif PET BT'de SUV max tutulumunun 5'in üzerinde olmasının, preoperatif radyasyon tedavisi almanın, patolojik evrenin 2 ve 3 bulunmasının nüks riskini artırdığı görülmüştür. Sublober rezeksiyonun lokal nüks ile, lenfovasküler invazyonun ise uzak nüks ile ilgili olduğu gösterilmiştir (82). Çalışmamızda yer alan hastaların sadece 22 tanesinde sublober rezeksiyon saptanması nedeniyle lobektomi ve pnömonektomi yapılan hasta grupları ile kıyaslama yapılamamıştır.

Tamamen rezeke edilen evre 1A küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında patolojik vasküler invazyonun ve tümör diferansiasyonun nüks ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada histolojik diferansiasyon, vasküler invazyon ve lenfatik invazyon nüks için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Nüks için risk faktörlerine sahip hastaların adjuvan kemoterapi için iyi birer aday olabileceği belirtilmiştir (74). Çalışmamızda 81 hastada vasküler invazyon saptandı. Çok değişkenli analizde vasküler invazyonun sağkalım ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Bu durumun hasta sayı dağılımındaki dengesizlik ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Opere küçük hücre dışı akciğer kanserinde visseral plevra invazyonunu prognoza etkisini inceleyen Dominique Manac'h ve arkadaşlarının çalışmasında, visseral plevra invazyonunun kötü prognozla ilişkili bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur (83). Yaptığımız çalışmada 166 hastada visseral plevra invazyonu

saptandı. Çok değişkenli analizde visseral plevra invazyonunun varlığının sağkalımı olumsuz etkilediği görölmüştür.

İntravasküler tümör embolisi ve intraalveoler yayılım parametrelerinin sağkalım üzerine etkisi gruplar arası sayı dağılımının dengesiz olmasından dolayı incelenemedi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastanemizde 2009-2015 yılları arasında skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı ile opere edilen 513 hasta rektospektif olarak incelenerek sağkalımlarına etki eden faktörler araştırıldı.

Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım, nüksüz sağkalım ve nüks sonrası sağkalım haftaları hesaplandı ve sağkalım grafikleri çizildi.

Genel sağkalım üzerinde 7. ve 8. TNM klinik ve patolojik evreleme gruplarının etkisi literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulundu. 7. ve 8. evreleme sistemlerindeki tümör boyutlarının, lenf nodu tutulumlarının ve yeni N evreleme sisteminin sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulundu. Patolojik alt grupların sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı.

Nüksüz sağkalım üzerinde 7. ve 8. TNM klinik ve patolojik evreleme grupları, 7. ve 8. lenf nodu tutulumu klinik ve patolojik evreleme grupları anlamlı bulundu.

Nüks sonrası sağkalım üzerinde lokal ve uzak nüksün etkisi araştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çok değişkenli analizlerde sağkalımı etkileyebilecek bağımsız faktörler olarak yaş, asbest maruziyeti, Charlson komorbidite indeksi, KOAH varlığı, parankimde bül/amfizem varlığı, tümör yerleşimi, visseral plevra invazyonu varlığı, vasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve 8. TNM patolojik evreleme parametreleri çalışıldı. Bu parametreler içinde yaşın, visseral plevra invazyonunun, cerrahi sınır

pozitifliğinin, Charlson komorbidite indeksinin ve 8. TNM patolojik evrelemenin sağkalım üzerine etkisi anlamlı saptandı. Sigaranın akciğer kanseri oluşumunda en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda bulunan 513 hastanın 10 tanesinde sigara kullanım öyküsü yokken 503 hastanın sigara kullanım öyküsü vardı. Gruplar arası dengesiz dağılım nedeniyle sigaranın sağkalım üzerindeki etkisi incelenemedi. Vasküler invazyonun yapılan çalışmalarda prognoz üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise vasküler invazyonun sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu durumun nedeninin de yine gruplar arasındaki dengesiz dağılımdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda evre, yaş, Charlson komorbidite indeksi, visseral plevra invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği opere skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sadece skuamöz hücreli akciğer kanseri alt tipine sahip hastalardan oluşması, çalışmamızı literatürde yer alan sağkalımla ilgili araştırmalardan ayırmaktadır. Son yıllarda önemi gittikçe artan genetik mutasyonların da incelendiği ve bunun sonucunda hedefe yönelik tedavilerin yer aldığı araştırmaların yapılması, akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen faktörlerin daha iyi aydınlatılmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ashutosh Kumar Dubey, Umesh Gupta, Sonal Jain. Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. *Chin J Cancer*. 2016; 35:71.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer*. 2001; 94(2): 153–156.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359–86.
4. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(6): 607–615.
5. Cecilia Zappa, Shaker A. Mousa. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun; 5(3): 288-300.
6. Orhan Arseven, Emel Kurt, Oya İtil, Akın Kaya. Türk Toraks Derneği Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı. S:207-216, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Ekim 2015.
7. Saeed Mirsadraee, Dilip Oswal, Yalda Alizadeh, Andrea Caulo, Edwin JR van Beek. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012 April 28; 4(4): 128-134.
8. Bryan J. Schneider. Non-small cell lung cancer staging: proposed revisions to the TNM system. *Cancer Imaging*. 2008 August, 181-185.
9. Julian R. Molina, Ping Yang, Stephen D. Cassivi, Steven E. Schild, Alex A. Adjei. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May; 83(5): 584–594.

10. Stephanie Heon, Bruce E. Johnson. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012; 144: S39-42.
11. Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Siegel, Jacques Ferlay, Joannie Lortet-Tieulent, Ahmedin Jemal. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87-108.
12. Orhan Yücel, Akın Yıldızhan, Fatih Hikmet Candaş, Sezai Çubuk, Sedat Gürkök. Göğüs Cerrahisi Ders Notları. S:20-29, 1. Baskı, Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara, Ekim 2012.
13. Anthony J. Alberg, Malcolm V. Brock, Jean G. Ford, Jonathan M. Samet, Simon D. Spivack. Epidemiology of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): e1S-e29S.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, 2016.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1993-1994 Yılı Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. Yayın no:582, Ankara,1997.
16. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri. 2016.
17. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 1166-1196.
18. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürcüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları, Sayı 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17-22.
19. Benan Müsellim. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Kasım 2017; s113-118.
20. İtil O. Akciğer Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. In: Haydaroglu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.

21. Tekin YILDIZ, Güngör ATEŐ. Asbest İle İlişkili Plevra ve Akciğer Hastalıkları. Klinik Gelişim. 2010; 23: 49-55.
22. Rom WN. Asbestos-Related Lung Disease. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fourth edition. Edts: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. McGraw Hill Medical, 2008; Volume One, Part V, Chapter 55: 943-959.
23. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi. Ağustos, 2006.
24. Bilgel N. Akciğer Kanserlerinin Epidemiyolojisi. In: Engin K,  zyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Universitesi Yayınları; 2001: 35-8.
25. Tatar D, Kılınc O, Yorgancıoğlu Ai Aksel N, Halil olar H,  zacar R. Akciğer T m r  ve Akciğer T berk lozu Birlikteliği. Solunum 2000; 2: 56-60.
26. G ksel T, Akko lu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group, Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration 2002; 69: 207-210.
27. Akko lu A. Akciğer Kanserleri. Toraks Dergisi 2006; 7 (2): 1- 37.
28. Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carsinoma. Cancer 2003; 97: 1404- 11.
29. Zablotska LB, Angevine AH, Neugut AI. Therapy-induced thoracic malignancies. Clinics in Chest Medicine 2004; 25: 217- 224.
30. Türkiye'de Hava Kirliliği Ve Sağlık; Ger ekler, Veriler ve  neriler. Hava Kalitesi Bilgi BroŐ r . Health and Environment Alliance. őubat, 2015.
31. Tomashefski JF, Connors AF, Rosenthal ES, Hsiue IL. Peripheral vs Central Squamous Carcinoma of the Lung. A comparison of clinical pictures, histopatholohy and survival. Arch Pathol Lab Med. 1990; 114: 468-474.
32. Scarpatetti M, Tsybrovskyy O, Popper HH. Cytokeratin typing as an aid in the differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas, and comparison with normal lung. Virchows Arch. 2002; 440(1): 70-76.
33. Dilek Yılmazbayhan, Yasemin  zl k. K   k Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patoloji. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2010:8-15.

34. Andrew E. Hendifar, Alberto M. Marchevsky, Richard Tuli. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 12(3): 425-436.
35. G. Buccheri, D. Ferrigno. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004; 24: 898-904.
36. Michael A. Beckles, Stephen G. Spiro, Gene L. Colice, Robin M. Rudd. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer; Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest*. 2003; 123: 97S-104S.
37. Pınar Balcı, Canan Altay. Akciğer Kanseri Radyolojik Bulgular. *Türk Radyoloji Derneği, Trd Sem 2014*; 2: 304-315.
38. Akın Yıldızhan. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 206-210.
39. Günay Aydın. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Kasım 2007*; s141-152.
40. Philip G. Ong, Labib G. Debiante, Roberto F. Casal. Recent advances in diagnostic bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12): 3808-3817.
41. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 131-145.
42. Sedat Koçal, Kerem Karaarslan. Kapalı Plevra Biyopsisi. S:60-64, 1. Baskı Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara, Ekim 2012.
43. Rusch VW. Pleural Effusion: Benign and Malignant. In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ eds. *Thoracic Surgery*. 2001;1157-70.
44. Jay B. Brodsky, Edmond Cohen. Video-assisted thoracoscopic surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2000, 13: 000-000.
45. Ali Çelik. Akciğer Kanseri Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ve Robotik Cerrahi. S:130-138, 1. Baskı Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara, Ekim 2012.
46. Necati ÇITAK, Muzaffer METİN. Akciğer Kanseri Evrelendirme (Mediastinoskopi), The Staging of Lung Cancer (Mediastinoscopy). *J Pulm Med-Special Topics*. 2014; 7(1): 54-60.

47. Kamil Kaynak. Akciğer Kanserinde Evreleme, Mediastinoskopi, VATS ve Diğer Cerahi işlemler. Mezuniyet Sonrası Kurs, Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi, Antalya, 2006.
48. Saeed Mirsadraee, Dilip Oswal, Yalda Alizadeh, Andrea Caulo, Edwin JR van Beek. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. World J Radiol. 2012 April 28; 4(4): 128-134.
49. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1974;120:130-8.
50. Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Lynn T. Tanoue. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009;136:260-271.
51. Shenhai Wei, Hisao Asamura, Riken Kawachi, Hiroyuki Sakurai, Shun-ichi Watanabe. Which is the Better Prognostic Factor for Resected Non-small Cell Lung Cancer The Number of Metastatic Lymph Nodes or the Currently Used Nodal Stage Classification? Journal of Thoracic Oncology. February 2011; 6(2): 237-403.
52. Giroux DJ, Rami Porta R, Chansky K, Crowley JJ, Groome PA, Postmus PE, Rusch V, Sculier JP, Shepherd FA, Sobin L, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project, Data Elements for the Prospective Project. J Thorac Oncol. 2009; 4: 679-683.
53. Julian R. Molina, Ping Yang, Stephen D. Cassivi, Steven E. Schild, Alex A. Adjei. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clin Proc. 2008 May; 83(5): 584-594.
54. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24: 89-98.
55. Riely GJ, Ladanyi M. KRAS mutations: An Old Oncogene Becomes a New Predictive Biomarker. J Mol Diagn. 2008;10: 493-495.
56. Patrick Pauwels. Mutations in Lung Cancer with Clinical Significance. Türk Toraks Derneği, çeviri: Burçin Çelik. S:173-176
57. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch

- TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in NSCL. *N Engl J Med*. 2010;363: 1693-1703.
58. You-cai Zhu, Chun-wei Xu, Xiao-qian Ye, Man-xiang Yin, Jin-xian Zhang, Kai-qi Du, Zhi-hao Zhang, Jian Hu. Lung cancer with concurrent EGFR mutation and ROS1 rearrangement: a case report and review of the literature. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9: 4301-4305.
 59. Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ. A consensus statement of the society of thoracic radiology. Screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2001; 16: 65-68.
 60. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer* 1991; 67: 1155-1164.
 61. Figen Başaran Demirkazık. Akciğer Kanserinde Bilgisayarlı Tomografi ile Tarama: Güncel Bilgiler. *Türk Radyoloji Derneği, Trd Sem* 2014; 2: 290-303.
 62. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
 63. Jiu-Wei Cui, Wei Li, Fu-Jun Han, Yu-Di Liu. Screening for lung cancer using low-dose computed tomography: concerns about the application in low-risk individuals. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Jun; 4(3): 275–286.
 64. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. 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(8): 694-705.
 65. E. Radziikowska, P. Glaz, K. Roszkowski. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann Oncol*. 2002 Jul;13(7):1087-1093.

66. Tien Hoang, Suzanne E. Dahlberg, Alan B. Sandler, Julie R. Brahmer, Joan H. Schiller. David H. Johnson. Prognostic Models to Predict Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line Paclitaxel and Carboplatin with or without Bevacizumab. *Thorac Oncol.* 2012 September; 7(9): 1361–1368.
67. M. Alpaslan Özgün, Bülent Karagöz, Oğuz Bilgi, E. Gökhan Kandemir, Orhan Türken. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Komorbiditenin Prognostik Önemi ve Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2009; 2(19): 63-68.
68. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 Revision of the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD)- Why and What? *Clin Respir J.* 2012; 6: 208-214.
69. Türk Toraks Derneği, KOAH Çalışma Grubu, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), 2014, ppt.
70. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. Copd prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009; 34 : 380-386.
71. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(3):e17479.
72. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
73. Marc Riquet, Cé cile Badoual, Françoise Le Pimpec Barthes, François-Marie Lhote, Redha Souilamas, Jean-Pierre Hubsch, Claire Danel. Visceral Pleura Invasion and Pleural Lavage Tumor Cytology by Lung Cancer: A Prospective Appraisal. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 353–355.
74. Yoshihisa Shimada, Hisashi Saji, Koichi Yoshida, Masatoshi Kakihana, Hidetoshi Honda, Masaharu Nomura, Jitsuo Usuda, Naohiro Kajiwara, Tatsuo Ohira, Norihiko Ikeda. Pathological Vascular Invasion and Tumor Differentiation Predict Cancer Recurrence in Stage IA Non–Small-Cell Lung Cancer After Complete Surgical Resection. *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 1263-1270.

75. Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. *Thorax*. 2005; 60: 268–269.
76. Jung-Jyh Hung, Wen-Juei Jeng, Wen-Hu Hsu, Biing-Shiun Huang, Yu-Chung Wu. Time Trends of Overall Survival and Survival after Recurrence in Completely Resected Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 397-405.
77. Guangliang Qiang, Chaoyang Liang, Fei Xiao, Qiduo Yu, Huanshun Wen, Zhiyi Song, Yanchu Tian, Bin Shi, Yongqing Guo, Deruo Liu. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with resected non-small-cell lung cancer. *International Journal of COPD*. 2016; 11: 43-49.
78. Jung-Jyh Hung, Wen-Juei Jeng, Wen-Hu Hsu, Teh-Ying Chou, Biing-Shiun Huang, Yu-Chung Wu. Predictors of Death, Local Recurrence and Distant Metastasis in Completely Resected Pathological Stage-I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1115-1123.
79. Liming Wang, Yang Liu, Shun Xu. Prognostic factors for surgically managed patients with stage II non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 862-868.
80. S.H. Ignatius Ou, Jason A. Zell, Argyrios Ziogas, Hoda Anton-Culver. Prognostic Factors for Survival of Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer Patients, A Population-based Analysis of 19,702 Stage I Patients in the California Cancer Registry From 1989 to 2003. *Cancer*. 2007; 110: 1532-1541.
81. Ching-Yang Wu, Jui-Ying Fu, Ching-Feng Wu, Ming-Ju Hsieh, Yun-Hen Liu, Yi-Cheng Wu, Cheng-Ta Yang, Ying-Huang Tsai. Survival Prediction Model Using Clinico-Pathologic Characteristics for Nonsmall Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov; 94(45): e2013
82. Matthew D. Taylor, Alykhan S. Nagji, Castigliano M. Bhamidipati, Nicholas Theodosakis, Benjamin D. Kozower, Christine L. Lau, David R. Jones. Tumor Recurrence After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 1813–1821.

83. Visceral Pleura Invasion by Non-Small Cell Lung Cancer: An Underrated Bad Prognostic Factor. Dominique Manac'h, Marc Riquet, Jacques Medioni, Françoise Le Pimpec-Barthes, Antoine Dujon, Claire Danel. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 1088-1093.
84. Tomoya Kawaguchi, Minoru Takada, Akihito Kubo, Akihito Matsumura, Shimao Fukai, Atsuhisa Tamura, Ryusei Saito, Yosihito Maruyama, Masaaki Kawahara, Sai-Hong Ignatius Ou. 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: 620–630.
85. Ane Aamli Gagnat, Miriam Gjerdevik, Frode Gallefoss, Harvey O. Coxson, Amund Gulsvik, Per Bakke. Incidence of non-pulmonary cancer and lung cancer by amount of emphysema and airway wall thickness: a community-based cohort. *European Respiratory Journal.* 2017; 49: 1061162.
86. Frank C. Detterbeck, Sandra Zelman Lewis, Rebecca Diekemper, Doreen J. Addrizzo-Harris, W. Michael Alberts. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST.* 2013; 143(5)(Suppl):7S–37S.
87. Peter Goldstraw, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried E. Eberhardt, Andrew G. Nicholson, Patti Groome, Alan Mitchell, Vanessa Bolejack. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;11:39-51.
88. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Akciğer Kanseri Derneği, Ankara Patoloji Derneği, Klinik Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Patoloji Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği.