

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE İZLENEN AKCİĞER KANSERİ
HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşegül TOMRUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Meltem TOR

ZONGULDAK
2012

T.C
ZONGULDAK KARAEULMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE İZLENEN AKCİĞER KANSERİ
HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşegül TOMRUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Meltem TOR

ZONGULDAK
2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kliniğimizde İzlenen Akciğer Kanseri Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ayşegül TOMRUK

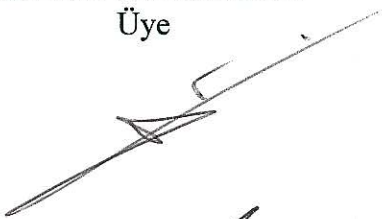
Tez Savunma Tarihi: 18/01/2012

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Meltem TOR

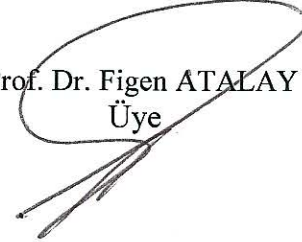
Prof. Dr. Meltem TOR
Jüri Başkanı



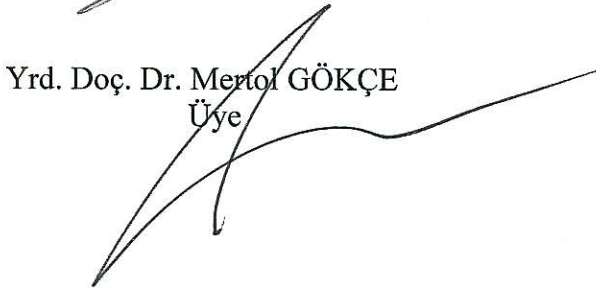
Prof. Dr. Remzi ALTIN
Üye



Prof. Dr. Figen ATALAY
Üye



Yrd. Doç. Dr. Mertol GÖKÇE
Üye



Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK
Üye



UYGUNDUR
26/04/2012

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyip her türlü fedakarlığa katlanmış, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Meltem TOR'a,

Eğitimim süresince tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan, destek olan değerli öğretim üyesi hocalarım Doç. Dr. Figen ATALAY'a, Doç. Dr. Remzi ALTIN'a, Doç. Dr. Levent KART'a, Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK'e, Yrd. Doç. Dr. Fatma ERBOY'a,

Tezimin hazırlanmasında ve istatistiksel analizlerde emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sibel KIRAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Mertol GÖKÇE'ye,

Göğüs hastalıkları kliniğinde birlikte çalıştığımız ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. M. Emin AKKOYUNLU, Uzm. Dr. Suna AKBULUT, Uzm. Dr. Hakan TANRIVERDİ, Uzm. Dr. Murat ALTUNTAŞ, Uzm. Dr. Olgun KESKİN, Uzm. Dr. Hüseyin ADIYAMAN, Uzm. Dr. Cevahir ÇEVİK, Uzm. Dr. Fırat UYGUR'a ve halen birlikte çalışmakta olduğum Dr. Çiğdem ÖZBEY, Dr. Nurcan TÜRKOĞLU, Dr. Elif GEREDELİ, Dr. Ömer SOYLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince sevgi ve destekleri ile sürekli yanımda olan aileme, hayatımı paylaşmak istediğim nişanım Uzm. Ecz. M. Kıvanç ERDEM'e, her zaman yanımda hissettiğim Erdem, Gürol, Pamuk, Tongar ailelerine, tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ayşegül TOMRUK

Zonguldak, 2012

ÖZET

Tomruk A, Kliniğimizde İzlenen Akciğer Kanseri Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak, 2012.

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde giderek ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen akciğer kanseri hastalarının klinik özelliklerini, tanı ve tedavideki gecikmelerini, sağkalımı, sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık. Retrospektif olan bu çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Torasik Onkoloji polikliniğine Ocak 2005-Aralık 2008 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 210 akciğer kanseri hastası alındı. Bu çalışmaya göre erkek/kadın oranı 9/1 ve yaş ortalaması 61.21 ± 10.0 , yaş aralığı 33-83 idi. Erkeklerin %35'i maden iş kolunda çalışan olgular olup kömür tozuna maruz kalan olgulardı. Öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı en sık semptomlardı. Erkeklerin %97.9'u, kadınların ise %14.3'ü sigara içmiş veya bırakmış olgulardı. Hastaların %82.8'inin başvuru sırasında ECOG performans durumlarının 0-1 olduğu saptanmıştı. Olgularda en sık görülen radyolojik bulgu kitle idi. Bronkoskopi uygulanan hastaların %55.2'sinde endobronşiyal lezyon saptandı. Tümör en sık sağ üst lob yerleşimi göstermekteydi. Olguların %68.1'ine bronkoskopik yöntemlerle tanı konmuştu. Olgularda %79.6 sıklıkla KHDAK saptanmıştı. KHAK hasta oranı ise %19.0 idi. En sık görülen KHDAK alt tipi skuamöz hücreli kanserdi (38.6%), bunu alt tip belirlenmemiş (20.5%) ve adenokarsinom (20.0%) olguları izlemekteydi. Hastaların %77.6'sı lokal ileri veya metastatik evrede tanı almıştı. En sık görülen metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, kemik, beyin ve karaciğer idi. Küratif tedavi almayan hasta oranı %9.6 idi. Semptomdan tedaviye geçen süreler literatür ile benzerlik göstermekteydi. Ortanca sağkalım 8.9 ay olarak bulundu. Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonucunda küratif tedavi almamanın, ileri evrede olmanın, hiperkalsemi ve hipoalbuminemi olmasının istatistiksel anlamlı olarak bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, sağkalım, prognostik faktörler

ABSTRACT

Tomruk A, Retrospective Evaluation of Patients with the Diagnosis of Lung Cancer in Our Clinic, Zonguldak Karaelmas University, Faculty Of Medicine, Thesis of Department of Chest Diseases, Zonguldak, 2012.

Lung cancer emerges as an increasingly serious health problem in the world and in our country. In this study, we aimed to determine the clinical features of lung cancer patients, diagnosis and treatment delays, survival and factors affecting survival in the patients who were followed up at our clinic retrospectively. Two hundred and ten lung cancer patients who were referred to Zonguldak Karaelmas University Hospital, Department of Chest Diseases, Thoracic Oncology Practice Clinic between January 2005-December 2008 were included in the study. Of 210 patients, 90 % were males and 10% were females with a M/F ratio of 9/1. Mean age was 61.21 ± 10.0 , Age ranged between 33 and 83. Coal mining was the most common (35%) occupation in males. Cough, shortness of breath and chest pain are the most common symptoms. 97.9% of the men and 14.3% of women were smokers or exsmokers. At the time of diagnosis 82.8% of patients were ECOG 0-1 performance status. The most frequent radiologic finding was mass. On bronchoscopic examination, 55.2% had an endobronchial lesion. Endobronchial tumor was most commonly located in the right upper lobe. 68.1% of the patients were diagnosed by bronchoscopic techniques. According to histopathology, NSCLC were mostly common (79.6%), followed by SCLC (19.0%). The most common subtype of NSCLC was squamous cell cancer (38.6%), followed by NOS (20.5%) and adenocancer (20.0%). 77.6% of the patients have been diagnosed with locally advanced or metastatic stage. The common sites of metastasis were lung, bone, brain, and liver in decreasing order. 9.6% of patients were not treated with curative methods. In our study delay times from symptom to treatment were in close correlation with the published national and international literature data. Median survival was 8.9 months. In multivariate analysis, not receiving curative treatment, being at advanced stage, hypercalcemia, and hypoalbuminemia were found statistically significant independent poor prognostic factors.

Key words: Lung Cancer, survival, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.1 Akciğer kanseri için tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler	4
2.1.1.1 Yaş	4
2.1.1.2 Cinsiyet	4
2.1.1.3 Irksal farklılıklar	4
2.1.1.3 Sosyoekonomik durum	5
2.1.1.4 Histopatoloji	5
2.1.1.5 Sağkalım hızları	5
2.2 Akciğer Kanseri Etyolojisi	5
2.2.1 Sigara İçme	6
2.2.2 Diyet	6
2.2.3 Fiziksel aktivite	6
2.2.4 Mesleksi maruziyet	7
2.2.5 Radyasyon	7
2.2.6 Radon gazı	7
2.2.7 Hava kirliliği	8
2.2.8 Gen-Çevre Etkileşmesi	9
2.2.9 Birlikte bulunan malign olmayan diğer akciğer hastalıkları	9
2.3 Akciğer Kanseri Patolojisi	9
2.4 Tarama	11
2.5 Akciğer Kanseri Tanı	11

2.5.1 Semptom ve bulgular	11
2.5.2 Radyolojik İnceleme	15
2.5.3 Laboratuvar testleri	16
2.5.4 Akciğer kanseri tanısında girişimsel/girişimsel olmayan yöntemler	16
2.5.4.1 Balgam sitolojisi	16
2.5.4.2 Bronkoskopi	16
2.5.4.3 Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi	17
2.5.4.4 Plevral sıvının değerlendirilmesi/plevra biyopsisi	17
2.5.4.5 Torasik cerrahi işlemler	18
2.5.4.6 Metastatik alanlardan biyopsi	18
2.5.4.7 Klinik radyolojik tanı	18
2.6 Evreleme	18
2.6.1 Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar	21
2.6.1.1 Mediastinoskopi	21
2.6.1.2 Anterior mediastinotomi	21
2.6.1.3 Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS)	21
2.7 Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz	22
2.7.1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları	22
2.7.1.1 Evrelere göre tedavi yaklaşımı	22
2.7.1.1.1 TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi	22
2.7.1.1.2 Evre I ve II akciğer kanserinde tedavi	22
2.7.1.1.3 Evre IIIA akciğer kanserinde tedavi	23
2.7.1.1.4 Evre IIIB akciğer kanserinde tedavi	24
2.7.1.1.5 Evre IV akciğer kanserinde tedavi	24
2.7.1.2 KHDÖK'da ikinci basamak tedavi	25
2.7.1.3 KHDÖK da bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler	25
2.7.2 Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi	26
2.7.2.1 Küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi seçenekleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	50

6. SONUÇLAR.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER.....	79
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	79

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDA	: Food and Drug Administration
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TTD	: Türk Toraks Derneği
TTİA	: Transtorasik İğne Aspirasyonu
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VCSS	: Vena Cava Superior Sendromu

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Akciğer kanseri ile ilişkili mesleki maruziyete yol açan maddeler	8
Tablo 2: Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması (DSÖ, 2004).....	10
Tablo 3: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı.....	12
Tablo 4: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı	14
Tablo 5: Metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular	14
Tablo 6: Uluslararası Evreleme Komitesi (IASLC) tarafından önerilen TNM evrelemesi	20
Tablo 7: TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi.....	21
Tablo 8: Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	30
Tablo 9: Hastaların esas başvuru şikayeti	31
Tablo 10: Hastaların başvuru sırasındaki şikayetlerinin dağılımı	31
Tablo 11: Hastaların sigara içme durumu	32
Tablo 12: Hastaların özgeçmişindeki eşlik eden hastalıkları	32
Tablo 13: Hastaların radyolojik özellikleri	33
Tablo 14: Hastaların tanı anındaki primer tümör yerleşimi	34
Tablo 15: Hastaların tanı aldıkları esas yöntem	34
Tablo 16: Hastaların patolojik bulgularının dağılımı	35
Tablo 17: KHDAK hastalarının evrelerinin dağılımı (TNM 6. Baskıya göre)	36
Tablo 18: KHAK hastalarının evrelerinin dağılımı	36
Tablo 19: Hastaların metastaz bölgelerinin dağılımı	37
Tablo 20: Hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinin dağılımı	37
Tablo 21: Hastaların semptomdan başvuruya, başvurudan tanıya, tanıdan tedaviye, semptomdan tedaviye, başvurudan tedaviye geçen süreleri	38
Tablo 22: Klinik ve laboratuvar bulgularının sağkalım ile ilişkisi.....	48
Tablo 23: Cox regresyon analizine göre değişkenlerin sağkalıma etkisi.....	49
Tablo 24: Cox regresyon analizine göre bağımsız prognostik faktörler.....	49

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Hastaların sağkalım eğrisi	38
Şekil 2: Küratif tedavi alan ve almayan hastaların sağkalım eğrileri	39
Şekil 3: Hastaların ECOG performans durumuna göre sağkalım eğrileri	40
Şekil 4: Hastaların evrelerine göre sağkalım eğrisi	41
Şekil 5: Histopatolojik tiplere göre sağkalım eğrisi	42
Şekil 6: KHDAK ve KHAK' de sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 7: KHDAK evrelerine göre sağkalım eğrisi	43
Şekil 8: KHAK evrelerine göre sağkalım eğrisi.....	44
Şekil 9: Semptomdan tedaviye kadar geçen sürelerle göre sağkalım eğrisi	45
Şekil 10: Kalsiyum değerine göre sağkalım eğrisi	46
Şekil 11: Albumin değerine göre sağkalım eğrisi	47

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1).

Akciğer kanseri gelişmesinden büyük oranda sigara sorumludur. Tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseri, kanser ölümlerinin en sık nedeni de akciğer kanseridir. Kadınlarda ise akciğer kanseri dördüncü sıklıkta görülmekte iken kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir (2).

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, altıncı ve yedinci dekadlarda pik yapmaktadır. Akciğer kanser hastalarına tanı konulduğunda olguların büyük kısmı lokal ileri evre veya metastatik evrededir. Tüm akciğer kanserli hastaların sadece %15'i tanı aldıktan sonra beş yıl ya da daha fazla yaşayabilmektedir (3).

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde giderek ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde 2004-2006 yılları arasında nüfus tabanlı kanser kayıt verilerinin incelendiği çalışmada akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise beşinci sırada yer almaktadır (4).

Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubunun yürüttüğü Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası Projesinde Karadeniz Bölgesi'ni temsilen çalışmaya alınmış Trabzon ilinde insidans erkeklerde 66.6/100.000, kadınlarda 5.3/100.000 olarak saptanmıştır.

Merkezimizde 2001 yılından beri akciğer kanser tanı ve tedavisi gerçekleşmekte, 2003 yılından beri de her hafta multidisipliner torasik onkoloji konseyi toplanmakta ve merkezimizde yeni tanı alan veya başka bir merkezde tanı alarak evreleme ve tedavi amacı ile merkezimize yönlendirilen hastalar değerlendirilmektedir. Merkezimiz bölgemizdeki kanser hastalarının referans başvuru merkezi konumundadır.

Bu çalışmada kliniğimizde 2005 yılından itibaren izlenen akciğer kanseri hastalarının demografik özelliklerini, yaşadıkları yer, çevresel ve mesleksel maruziyet öyküsü ile hastalık ilişkisini, ek hastalıklarının özelliklerini, en sık başvuru yakınmalarını, yakınmaların başlangıcı, hastaneye başvuru, tanı ve tedavi tarihlerini

belirleyerek tanı ve tedavideki gecikmeleri, başvuru anındaki laboratuvar bulgularını, hastalığın radyolojik özelliklerini, en sık yapılan tanısal amaçlı tetkikleri, akciğer kanseri patolojik tiplerinin sıklığını, hastaların tanı anındaki evrelerini, başlanan tedavileri, evrelere ve histolojik tipe göre hastalık seyri arasındaki ilişkiyi, sağ kalımı, sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Geçen yüzyıl süresince akciğerin primer tümörleri nadir görülen bir lezyon olmaktan çıkmış, tüm kanser ölümlerinin en önemli sebebi haline gelmiştir (5).

Dünya çapında, erkeklerde en sık görülen kanserdir. Tüm yeni kanser olgularının %17'si ve tüm kanser ölümlerinin %23'ünden sorumludur. En yüksek sıklık Kuzey Amerika ve Avrupa (özellikle Doğu Avrupa) ülkelerinde görülmektedir (2).

Akciğer kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için önemli bir mortalite nedenidir. Tüm dünyada kanserden ölümlerin erkeklerde birinci nedeni, kadınlarda ise ikinci nedenidir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde de kanser ölümlerinin en sık nedeni akciğer kanseridir. 2010 yılında 222,520 yeni akciğer kanseri olgusunun tanı alacağı ve bu hastalığa bağlı 157,300 ölüm olacağı hesaplanmıştır (3).

Az gelişmiş ülkelerde tütün epidemisindeki farklılıklara bağlı olarak akciğer kanser insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerin pek çoğunda ise akciğer kanseri mortalitesinde plato oluşmuş ve azalma başlamıştır. Akciğer kanserinde insidans ve mortalite, kısa sağkalım nedeniyle yakından ilişkilidir (2).

Ülkemizde Kanserle Savaş Dairesinin 2004-2006 yılı kanser insidansı verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda beşinci en sık kanserdir. İnsidans erkeklerde 66.3/100.000, kadınlarda 8.2/100.000 dir (4).

Akciğer kanserinin tüm dünyadakine benzer bir şekilde ülkemizde de giderek sıklığı artmaktadır. Türk Toraks Derneği, akciğer ve plevral kanserleri çalışma grubunun 2005 yılında dokuz ilde "Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası" isimli projesinin ilk sonuçlarına göre akciğer kanseri insidans hızı erkeklerde 75.8/100.000, kadınlarda 9.58/100.000 olarak bulunmuştur. Türkiye projeksiyonunda yıllık beklenen yeni olgu sayısı 30.239 olarak hesaplanmıştır (6).

2.1.1 Akciğer kanseri için tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler

2.1.1.1 Yaş

ABD’de akciğer kanseri için tanı alma yaşı ileri yaşa kaymaktadır. 2004-2008’de akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 71’dir. 20 yaş altında olgu bulunmazken, 20-34 yaş grubunda %0.2, 35-44 yaş grubunda %1.6, 45-54 yaş grubunda %8.8, 55-64 yaş grubunda %20.9, 65-74 yaş grubunda %31.1, 75-84 yaş grubunda %29.0, 85 yaş üstünde %8.3 olgu bulunmaktadır (3).

Türkiye’nin akciğer kanseri haritası projesinde insidans hızının 75 yaşından sonra tepe noktaya ulaştığı görülmektedir. Tüm grup içinde ise yaş ortalaması 60.9 ± 12.5 dir (6).

2.1.1.2 Cinsiyet

Genel olarak kadınlarda sigara içiminin erkeklerden dekatlar sonra başlaması sonucu akciğer kanseri eğilimi kadınlarda erkeklere göre geri kalmıştır (7). Bu yüzden ABD, Kanada, Birleşik Krallık, Avustralya’da sıklık eğrisi plato gösterirken, diğer birçok ülkede kadınlarda akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır (8). Türkiye’nin Akciğer Kanseri Haritası Projesinden alınan verilere göre akciğer kanseri olgularının %90.4’ünü erkekler oluştururken, %9.6’sını kadın olgular oluşturmaktadır.

Kadınların sigara dumanındaki karsinojenlere erkeklere göre daha duyarlı olduğu ve sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu konusu tartışmalıdır, ancak hem histolojik tiplerin dağılımı hem de tedavi yanıtı olarak kadınlarda akciğer kanserinin daha farklı bir hastalık olduğu görülmektedir (9,10). Kadınların tedaviye yanıtları evre, tedavi yöntemi, histopatolojiden bağımsız olarak daha iyidir (11-14).

2.1.1.3 Irksal farklılıklar

Irksal farklılıklar akciğer kanseri gelişme riskini etkileyen etmenler arasında sayılmaktadır. Siyah ırkta en yüksek insidans oranları görülürken, İspanyol ırkında en düşük oranlar görülmektedir (3).

2.1.1.3 Sosyoekonomik durum

Dünyanın birçok ülkesinde akciğer kanseri yoksul ve düşük eğitimli bireyler arasında yaygındır (15). Aynı zamanda düşük sosyoekonomik durum, ileri evrede tanı almakla da ilişkili görülmüştür (16).

2.1.1.4 Histopatoloji

Akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımında yıllar içerisinde önemli değişiklikler olmuştur. Zamanla skuamöz tip akciğer kanseri olgularının sıklığı azalmış olup, adenokanserde görülen artış ise dikkat çekmektedir. Adenokanser her iki cinsten de artmış olmasına rağmen, kadın akciğer kanseri olgularında görülen en yaygın histolojik tiptir. Histopatolojideki yeni sonuçlar, hedefe yönelik tedavilerin seçimi ve hasta yönetiminin seçiminde değişikliklerin olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (17).

2.1.1.5 Sağkalım hızları

Akciğer kanseri mortalitesi yüksek bir hastalıktır. SEER verilerine göre de kanserlerin içinde en düşük sağkalım yüzdesi pankreas ve karaciğer ve safra yolları kanserlerinden sonra akciğer kanserine aittir. SEER verilerine göre 2001-2007 yıllarında beş yıllık sağ kalım %15.6'dır (3). Gelişmiş ülkelerde sağ kalım yüzdeleri gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (2). Akciğer kanserinde prognoz üzerine etki eden faktörlerin başında tümör evresi gelmektedir. Lokal evredeki hastalarda beş yıllık sağ kalım %52 iken uzak metastaza sahip hastalarda %3.6'dır (3).

2.2 Akciğer Kanseri Etyolojisi

Akciğer kanseri epidemiyolojisi 50 yılı aşkın süredir araştırılmasına rağmen, hala araştırılması gereken birçok alanı mevcuttur.

2.2.1 Sigara İçme

Sigara içme tüm dünyadaki akciğer kanserlerinin erkeklerde %80, kadınlarda en az %50'sinden sorumludur (18,19). Sigara içenlerle hiç sigara içmeyenler karşılaştırıldığında akciğer kanseri gelişme riski sigara içenlerde yirmi kat artar (15). Riskte; ortalama tüketim, tüketim süresi, tütün kullanımının bırakılmasında sonra geçen zaman, başlanılan yaş, tüketilen tütün ürününün türü ve süresinin yanı sıra dumanı içe çekme şeklinin de etkili olduğu bilinmektedir (20). Türkiye İstatistik Kurumunun 2008'de yayınladığı küresel yetişkin tütün araştırmasına göre toplumumuzda sigara içme sıklığı %31.2 olup erkeklerde %47.9, kadınlarda %15.2'dir (21). Pasif olarak sigara dumanı inhale eden kişilerde de akciğer kanseri sıklığının arttığı 1981 yılında bildirilmiştir (22). Pasif içicilik ile ilgili güçlü kanıtlar meta analiz çalışmalarından gelmektedir. Boffetta tarafından 2002 yılında yayınlanan meta analizde sigara içenlerle evli olanlarda akciğer kanseri riskinin %25 (23), Taylor'un yaptığı meta analizde ise eşi sigara içen kadınlarda %29 oranında arttığı bulunmuştur (24).

2.2.2 Diyet

Diyet ve akciğer kanseri ilişkisi son 3 dekattır araştırılmaktadır. Akciğer kanser riskini modifiye etmek için diyetin, antikarsinojenik etkisi üzerinde odaklanmıştır. Antioksidan içeren sebze ve meyvelerin alınması halinde oksidatif DNA hasarı azalır ve kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (25).

2.2.3 Fiziksel aktivite

Birçok çalışmada fiziksel olarak daha aktif bireylerde, daha sedanter olanlara göre sigara içiminin etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra bile, akciğer kanseri riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (26-28).

2.2.4 Mesleksel maruziyet

Değişik maddeler (asbest, eter, radon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, inorganik arsenik bileşikleri gibi) ile maruziyet sonrası artmış akciğer kanseri riski birçok meslek grubunda bildirilmiştir. Sigara içmenin mesleki karsinogenlerin çoğunun etkisini artırdığı bilinmektedir. Bilinen karsinogenlerin listesi Tablo 1’de sunulmuştur (29).

Mesleki maruziyette en önemli madde asbesttir. Asbest dünyanın birçok bölgesinde sahip olduğu özellikler nedeniyle iyi bilinmekte ve kullanılmaktadır. Asbest temasının akciğer kanserine neden olabileceği tezi, 1950’li yıllardan beri savunulmaktadır. Doll, 1955 yılında tekstil iş kolunda çalışan asbestle temas eden işçileri, asbestle teması olmayan işçilerle karşılaştırıldığında akciğer kanseri görülme sıklığının bu olgularda on kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Asbest liflerinin kanserojen olarak direkt etkili mi yoksa kronik inflamasyona neden olarak indirek mekanizmayla mı kanser neden olduğu bilinmemektedir (30).

2.2.5 Radyasyon

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek doz radyasyona maruz kalanlarda akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ilişkili kanserlerden biri olduğunu gösterilmiştir (31).

2.2.6 Radon gazı

Radon uranyumun doğal yollarla parçalanması sonucu oluşan inert bir gazdır.

Uranyum madenlerinde çalışanlarda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda akciğer kanseri hastalarında akciğer kanserinin nedeni radon maruziyeti olarak görülmüştür (32,33). Doğal radyoaktif gaz olan radon aynı zamanda iç ortamda bulunabilir ve yapılan vaka-kontrol çalışmalarda akciğer kanseri için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (34,35).

2.2.7 Hava kirliliği

Maruziyetin ölçülmesindeki zorluklar nedeniyle hava kirliliği ve akciğer kanserinin epidemiyolojik araştırmaları kısıtlıdır. Şehirlerde akciğer kanseri oranlarının kırsal bölgelere göre daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Bu durum özellikle tütün içiciliği ve mesleki maruziyetler gibi başka faktörlerle karışmış olsa da, analitik çalışmalar kentsel bölgelerdeki hava kirliliğinin akciğer kanseri için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (20). Hava kirliliği dış ortam kirliliğinin dışında iç ortam hava kirliliği şeklinde de olabilir. Oda içi kirliliğin en önemli nedeni sigara dumanı, bina materyalleri, eve ait ürünler ile ısıtma ve pişirmede kullanılan yakıtların sonucu olabilir.

Tablo 1: Akciğer kanseri ile ilişkili mesleki maruziyete yol açan maddeler

	Risk oranı	İlgili meslek
Sigara içmeyen, mesleki maruziyet yok	1	
Asbest işçisi Sigara içmeyen Sigara içen	5 92	Madenciler, çimento, yapı malzemeleri, fren balatası yapımı, tekstil, izolasyon, tersane
Uranyum Sigara içmeyen Sigara içen	7 38	Uranyum madenleri
Kömür kurumu, katran	2-6	Havagazı işçileri, asfalt, katran, kok fırını işçileri, baca temizleyicileri, madenciler
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klörür	4	Plastik sanayii işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçisi, böcek öldürücüler, şarapçılar, petro-kimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam-seramik, muşamba, mezbaha, basın endüstrisi ve batarya işçileri, itfaiyeciler
Nikel		Nikel rafinerisi, kaynak işçisi,
Bisklorometileter (BCME)		Tekstil, boya, ev izolasyonu
Demir-çelik		Dökümhaneler, çelik işçileri
Dizel-egzoz		Kamyon sürücülere, demiryolu işçileri
Berilyum		Berilyum madenleri
Kadmiyum		Eritme işçileri
Elektromanyetik alanlar		Telekomünikasyon işçileri
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar		Sigara, kömür fırını işçileri
Formaldehit		Kimya endüstrisi, lastik imalatı, fotoğrafçılık, kozmetik sanayi

2.2.8 Gen-Çevre Etkileşmesi

Akciğer kanserine genetik duyarlılık çok çalışılan konulardan birisidir. Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserinde aile öyküsünün önemli olduğunu vurgulamıştır. Ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının, akciğer kanseri riskinin artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (36).

2.2.9 Birlikte bulunan malign olmayan diğer akciğer hastalıkları

KOAH'ta olduğu gibi havayolu obstrüksiyonu olan hastalıklar ve pnömokonyozlar gibi akciğer kapasitesini kısıtlayan fibrotik hastalıklarda akciğer kanserine duyarlılığın artabileceği bildirilmektedir. Akciğer kanseri gelişimi, KOAH'taki artmış inflamasyon ve oksidan stres ile ilişkili bulunmuştur. Pnömokonyozlar ve akciğer kanseri ilişkisinin araştırılması konusu tartışmalıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer kanseri birlikteliğinin araştırılmasında, idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozis ilişkilendirilmektedir (15). Akciğer kanseri sıklığının tüberkülozlu olgular arasında da sık olduğuna dair çalışmalar vardır (37).

2.3 Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğer tümörlerinin günümüzde kullandığımız sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflamasıdır (Tablo 2). 1999 sınıflaması gözden geçirilmiş bu sınıflamayı oluşturmuştur (38). 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin ortak yayınladığı adenokarsinom sınıflamasında, bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. İnvaziv adenokarsinomlar predominant paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid olarak ayrılmış, mikropapiller tip eklenmiştir (39).

Tablo 2: Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması (DSÖ, 2004).

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skumöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst tip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkioloalveoler Non-müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) karsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom Büyük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Preinvazif lezyonlar Skumöz hücreli in situ karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	Epiteloid hemanjioendotelyoma Anjiyosarkom Plöropulmoner blastom Kondroma Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis İnflammatuar miyofibroblastik tümör Lenfanjiyoleiyomiyomatozis Sinovyal sarkom Monofazik Bifazik Pulmoner arter sarkoması Pulmoner ven sarkoması Benign Epitelyal tümörler Papillomalar Skumöz hücreli papillom Ekzofitik Ters yerleşimli Glandüler papilloma Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma Adenomalar Alveoler adenoma Papiller adenoma Tükrük bezi tipi adenom Müköz gland adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri Müsinöz kistadenom Lenfoproliferatif tümörler MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması Diffüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatooid granülomatozis Langerhans hücreli histiyositozis Çeşitli tümörler Hamartoma Sklerozan hemanjiom Berrak hücreli tümör Germ hücreli tümör Teratom, matür İmmatür Diğer germ hücreli tümörler İntrapulmoner blastom Melanoma Metastatik tümörler

2.4 Tarama

Akciğer kanserleri genellikle belirti oluşturmada ileri derecede yayılma özelliğine sahiptirler; bu sebeple erken tanı için etkili tarama programı akciğer kanseri için hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu amaçla balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz bilgisayarlı tomografi yöntemleri kullanılarak olgulara tarama uygulanmıştır. ABD’de yapılan düşük doz BT ve akciğer grafisi ile taramayı karşılaştıran çalışmada BT kolunda mortalitenin %20 oranında azaldığı gösterilmiştir (40). Düşük doz BT ile akciğer kanser taraması seçilmiş risk gruplarında öneren yayınlar olmakla birlikte diğer randomize kontrollü tarama çalışmalarının sonuçları beklenmektedir.

Halen düşük doz spiral BT’nin risk gruplarının rutin kitlesel taramasında kullanılması önerilmemektedir (41). Sonuç olarak erken tanı ulaşılması zor bir hedef olmaya devam etmektedir, bugünkü ve yakın gelecekteki araştırmalar havayolu, soluk ve kan gibi ulaşılabilir bölgelerde akciğer kanserine spesifik moleküler değişiklikleri belirlemeye odaklıdır (42).

2.5 Akciğer Kanseri Tanı

2.5.1 Semptom ve bulgular

Akciğer kanseri hastalarının %90’ından fazlası semptomatiktir ve pek çok semptom, klinik ve laboratuvar bulgularına sahiptirler. Aseptomatik olanlar, genellikle başka bir sebeple akciğer grafisi çekilip, görülen lezyonların ileri incelemesinde ortaya çıkmaktadırlar. Başvuru sırasında hastaların dörtte üçünde bir veya daha fazla semptom bulunmaktadır. Başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı Tablo 3’de gösterilmiştir(43).

Akciğer kanserli hastalarda saptanan semptomlar ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır (44).

1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar

Öksürük, akciğer kanseri hastalarında en sık görülen başlangıç semptomudur (45-47). Özellikle santral yerleşimli tümörlerde rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu, yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi ile ortaya çıkabilmektedir.

Hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Bu semptomdan genellikle tümör içindeki damarlardaki nekroz ve inflamasyon sorumlu tutulur.

Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeniyle *göğüs ağrısı* yaygın bir semptom olarak karşımıza çıkar. Hastalığın seyri esnasında akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası göğüs ağrısından yakınırırlar. Plöretik ağrının ise direkt olarak plevra tutulumu, obstruktif pnömoni, pulmoner emboli nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfajitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon gibi nedenler dolayısıyla *nefes darlığı* oluşabilmektedir.

Tablo 3: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kuvvetsizlik	0-10
Süperior vena kava sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing, stridor	0-2

2. İntratorasik yayılıma bağlı semptom ve etkiler

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır (48).

Ses kısıklığına sebep olan rekürren laringeal sinir paralizisi akciğer kanserli hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Daha çok sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekürren sinir paralizisi gelişir (43).

Frenik sinir hasarı sonucunda *sol diyafram paralizisi* ve volüm kaybı olur. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha çok tutulur.

Hiler ve mediastinal bulky adenopatiler nedeniyle özefagus basısı olduğunda *disfaji* gelişir.

Süperior vena kava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstrüksiyona neden olmaktadır. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremit ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder (48).

Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakiyal pleksusa yakın yerleşir ve sekizinci servikal ile birinci ve ikinci torasik sinir köklerini infiltre eder. Bu trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, *Horner sendromunun* eşlik ettiği semptom ve bulgular (tek taraflı myozis, ptozis ve aynı taraf yüzde terleme azlığı) görülür.

Akciğer kanserinde plevral tutulum %8-15 oranında görülür (43). Plevral sıvı direkt plevral yayılım ile meydana gelebilir de mediastinal lenf nodu tutulumu ve lenfatik obstrüksiyon ile de oluşabilir. Malign plevral efüzyonlu hastalarda palyatif tedavi düşünülmelidir.

3. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde uzak organ metastazlarına bağlı semptomlar bulunur. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 4'de, metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular ise Tablo 5'de gösterilmiştir (43).

Tablo 4: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

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

Tablo 5: Metastatik hastalığı düşündüren klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular	Laboratuvar
10 kg daha fazla kilo kaybı Lokal kemik ağrısı Baş ağrısı, senkop, inme, kol veya bacaklarda güçsüzlük, mental durumda yeni gelişen değişiklikler	Periferik Lenfadenopati >1 cm VCSS Hepatomegali- Fokal nörolojik bulgular Papilödem Yumuşak doku kitlesi Kemik duyarlılığı Ses kısıklığı	Hematokrit erkeklerde <%40, kadınlarda <%35 Yükselmiş ALP, GGT, SGOT, seviyeleri

4. Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve etkiler

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır. Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikörler, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik

faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. En sık rastlanılan paraneoplastik sendromlar endokrin, kas iskelet, nörolojik ve hematolojik anormalliklerdir.

2.5.2 Radyolojik İnceleme

Radyolojik incelemeler tanı ve evrelemede kullanılan başlıca yöntemlerdir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (48). Göğüs radyografisinde lezyonun boyutu belirlenebilir ve postobstruktif kollaps, plevral sıvı ve ekstrapulmoner yayılım bulguları gibi bazı bulgular saptanabilir fakat göğüs duvarı, diyafragma ve mediasten invazyonu hakkında yeterli bilgi elde edilemez. Toraksın ikinci en önemli görüntüleme yöntemi olan BT tümör boyutunun, tümörün mediastinal yapılara, göğüs duvarına ve ana karinaya uzanımının başlangıç değerlendirilmesinde kullanılan standart tetkiktir. BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır. Göğüs duvarı invazyonu, ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakial pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir. Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda plevral devamlılığın kaybı, yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir. Günümüzde daha kaliteli ve multiplanar görüntülemeye izin veren “multislice CT” yaygınlaşmasıyla teşhis ve tedavi yaklaşımlarında büyük avantajlar sağlamıştır. Pozitron emisyon tomografisi ile akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun görüntülenmesi yapılabilmektedir. FDG PET’in KHDAK’nde kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır: soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi, prognostik bilgi elde edilmesi olarak sayılabilir.

2.5.3 Laboratuvar testleri

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler yapılmalıdır (49). Uzak metastazlara ait ipuçları ve paraneoplastik sendromlar bu şekilde saptanabilir. Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Günümüzde bu biyobelirteçlerin kullanımının önerilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (50).

2.5.4 Akciğer kanseri tanısında girişimsel/girişimsel olmayan yöntemler

2.5.4.1 Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında kullanılan en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir.

Yapılan bir çalışmada balgam sitolojisinin duyarlılığı %66, özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır (51). Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde daha yüksektir.

2.5.4.2 Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ve bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alanlardan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan gereken örnekler alınabilir. Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri uygulanıp, şüpheli alanlardan gereken örnekler alınarak tanıya gidilebilir (52). Akciğer kanserine sahip hastaların %70'inden çoğu fiberoptik bronkoskopi ile görülen belirgin endobronşiyal hastalığa sahiptir. Santral lezyonlar

kendini endobronşiyal kitle, submukozal yayılım veya peribronşiyal tümörden kaynaklanan dış bası bulgular şeklinde göstermektedir. Santral yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı %88 civarındadır. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir. Bu lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı santral yerleşimli tümörlerden daha düşüktür ve %78 civarındadır (53).

Son yıllarda akciğer kanserinde endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, ultra ince bronkoskopi, BT floroskopi, multiplanar volume reformation gibi daha yeni tekniklerin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

2.5.4.3 Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi

Akciğer kanserinden şüphelenilen, fiberoptik bronkoskopiye tolere edemeyen veya reddeden bazı hastalarda ve cerrahiye uygun olmayan ancak doku tanısı gereken hastalarda faydalıdır. Periferik yerleşimli lezyonlarda TTİA'nın duyarlılığı %90 civarındadır ve fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığından yüksektir (51). İşlem floroskopi, bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi eşliğinde yapılabilir.

2.5.4.4 Plevral sıvının değerlendirilmesi/plevra biyopsisi

Akciğer kanseri kuşkusu olan plevral sıvı ile başvuran hastalarda malign (plevranın malign tutulumuna bağlı) ve paramalign (lenfatik blokaj, ateletazi, hipoproteinemi gibi diğer nedenlere bağlı) sıvıları ayırt etmek için ilk olarak torasentez yapılmalıdır. Plevral sıvıda malign hücre bulunması hastanın evresini ve tedavisini değiştirdiğinden bu ikisinin ayrımı önemlidir. Kapalı plevra biyopsisi paryetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile yapılmaktadır. Torakoskopik plevra biyopsisi güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, hastaya minimal risk ve yüksek doğruluk oranı ile tanı koyma imkanı sunmaktadır (53).

2.5.4.5 Torasik cerrahi işlemler

Akciğer kanseri tanısı için invaziv cerrahi işlemlere gereksinim olabilir. Malignite kuşkusu oluşturan lezyona göre video yardımcı torakoskopi, mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisi, torakotomi işlemleri uygulanabilir.

2.5.4.6 Metastatik alanlardan biyopsi

Nadir de olsa primer akciğer tümörü düşünülen bazı hastalar bronkoskopi ve TTİA ile tanı konulamayan küçük, fakat yaygın metastazları olan lezyona sahip olabilirler. Bu hastalarda en kolay ulaşılan, en az invaziv yöntemle biyopsi alınarak tanıya gidilmesi tercih edilmelidir.

2.5.4.7 Klinik radyolojik tanı

Klinik ve radyolojik bulgular ile primer akciğer kanserinden şüphelenilen ancak, hastanın reddetmesi veya ileri evre hastalık ve komorbiditeler nedeniyle performansının düşük olması sonucu invaziv işlem yapılamayan ve doku tanısına ulaşamayan az sayıda hasta olabilir.

2.6 Evreleme

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve doku örnekleme tamamlandığında hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgiye genellikle ulaşılmış olur. Evreleme TNM evreleme sistemi ile yapılır. Primer tümörün özelliklerini derecelendirir (T), bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun ve metastazın (M) varlığı veya yokluğunu belirler (54). T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I ile IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilmiş olur.

TNM evresinin son baskısı olan yedinci baskısı 2009 yılında yayınlanmıştır ve altıncı baskının yerini almıştır (Tablo 6). Yedinci baskıdaki major değişiklik malign plevral effüzyonların ve ayrı tümör nodüllerinin (eskiden satellit nodül olarak tanımlanırdı) yeniden sınıflanmasıdır. Diğer değişiklikler ise yeni tümör çapı

değişiklikleri ve T1 (T1a ve T1b), T2 (T2a ve T2b) ve de M1 (M1a ve M1b) in alt gruplara bölünmesidir.

Evreleme 4 şekilde yapılabilir. Hepsi de TNM evrelemesine dayanır.

- 1)Klinik-diagnostik evreleme, anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeler, doku örnekleme veya primer tedavi öncesi yapılan diğer ek incelemelere dayanır. Bu evreleme belirtilirken c öneki ile belirtilir (örn, cT3N2M0).
- 2)Cerrahi-patolojik evreleme ise klinik-diagnostik evreye artı olarak rezeke edilen tümörün histopatolojik verilerine dayanır. Bu evreleme ile T, N tanımlayıcıları ve histolojik tip doğrulanmış olur. Ayrıca histolojik gradı, cerrahi sınırları, lenfovaküler invazyon varlığını da değerlendirir. Cerrahi-patolojik evreleme p ön eki ile belirtilir (örn, pT3N2M0).
- 3)Tedavi sonrası tekrar evreleme ise hastalık nüks ettiğinde yeni tedavi programı planlanırken yapılır.
- 4)Otopsi evrelemesi ise hasta öldükten sonra postmortem yapılan değerlendirme ile yapılır.

Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesi; tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan ve lokorejyonel tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden ilk aşamada daha basit olan —Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı-yaygın) pratikte kullanılmaktadır. Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK. (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa; ipsilateral plevral sıvılı (sitoloji pozitif veya negatif) hastaları da katmıştır.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba (TNM sistemine göre; Evre: IV) girer (55).

Tablo 6: Uluslararası Evreleme Komitesi (IASLC) tarafından önerilen TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İnsitu karsinom
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon yapmayan tümör*.
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 2 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm ancak ≤ 7 cm veya aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör: - ana bronşa invaze ancak ana karinadan ≥ 2 cm uzakta - visseral plevraya invaze - hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm ancak ≤ 5 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı >5 cm ancak ≤ 7 cm
T3	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya <2 cm yakın fakat karinayı invaze etmeyen ana bronştaki tümör veya bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör veya tümör ile aynı lobda ayrı bir tümöral nodül (ler).
T4	Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, reküren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, trakeal karina'dan herhangi birine invaze tümör veya tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içerisinde tümöral nodül (ler) bulunması
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal- hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz
Uzak metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde tümöral nodül (ler), plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) effüzyon ile birlikte olan tümör.**
M1b	Uzak metastaz

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen mukozal yüzeyel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evrenirler.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak bazı olgularda tekrarlanan plevral effüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir. Genellikle kansız, eksüda özelliğinde olmayan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral- perikardiyal effüzyonlar evrelemede dikkate alınmamalı, tümör diğer özelliklerine göre T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Bu TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi

	N0	N1	N2	N3
T1a (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b ($> 2- \leq 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a ($> 3- \leq 5$ cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b ($> 5- \leq 7$ cm)	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3 (> 7 cm)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invazyon)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (aynı lobda nodül)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (yaygın invazyon)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (diğer lobda nodül)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
M1a (karşı akc nodül)	IV	IV	IV	IV
M1b (uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

2.6.1 Akciğer kanseri evrelemesinde cerrahi yaklaşımlar

2.6.1.1 Mediastinoskopi

Servikal mediastinoskopinin en sık kullanım alanı, rezeksiyon uygulanacak primer bronş karsinomlu hastalarda mediastinal lenf nodlarındaki metastatik tutulumun araştırılmasıdır (56).

2.6.1.2 Anterior mediastinotomi

Bu yöntem, sol üst lob yerleşimli primer bronş karsinomunda sıklıkla tutulan 5. (subaortik - aortikopulmoner bölge) ve 6. (paraaortik) lenfatik istasyonlardaki nodlara ulaşım olanağı sağlamasının yanı sıra, paramediastinal yerleşimli tümörlerin mediasten invazyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir (56).

2.6.1.3 Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS)

Periferik akciğer tümörlerinden biyopsi alınması, akciğer tümör invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme

yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır (57).

2.7 Akciğer Kanserlerinde Tedavi ve Prognoz

2.7.1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımları

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

2.7.1.1 Evrelere göre tedavi yaklaşımı

2.7.1.1.1 TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi

Displazi, karsinoma insitu, balgam sitolojisinde karsinom saptanan ama görüntüleme yöntemlerinde tümör saptanamayan hastalarda beyaz ışık bronkoskopisi önerilmektedir. Karsinoma insitu tedavisi için küratif endobronşiyal tedavi kararı alınan hastalarda otoflöresan bronkoskopi tercih edilmelidir. Santral havayollarında hafif displazi veya CIS saptanan olgular 3-6 ayda bir beyaz ışık bronkoskopi ile takip edilmelidir. Operasyon adayı olmayan skuamoz hücreli kanser hastaları, fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve brakiterapi ile tedavi edilebilirler (58).

2.7.1.1.2 Evre I ve II akciğer kanserinde tedavi

Evre I KHDAK primer tümörü T1 veya T2 olan ve hiler veya mediastinal lenf nodu metastazı (N0) ile metastatik yayılımı (M0) olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Evre II KHDAK hastaları heterojen bir grup olup Evre IIA (T1N1), Evre IIB (T2N1 ve T3N0) olguları içerir.

Klinik olarak evre I ve II hastalarda medikal kontrendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Medikal olarak operasyona uygun evre I ve II hastalarda lobektomi veya pnömonektomi sublober rezeksiyonlara tercih edilmelidir. Evre I KHDAK olan ve torakoskopik anatomik rezeksiyon için aday olan hastalarda VATS, açık torakotomiye tercih edilmelidir. Evre I ve II KHDAK için rezeksiyon uygulanan

tüm hastalarda doğru patolojik evreleme için intraoperatif sistemik mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Santral yada lokal ileri KHDAK yada N1 lenf nodu metastazlı hastalarda hastalarda her iki teknikle komplet rezeksiyon elde edilebilirse sleeve lobektomi pnömonektomiye tercih edilmelidir. Komplet rezeksiyon yapılan evre IA ve IB KHDAK hastalarda klinik çalışmalar haricinde adjuvan kemoterapi kullanılması önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon yapılan evre II KHDAK hastalarda iyi performans durumunda platin bazlı adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Medikal inoperable olan ya da cerrahiye kabul etmeyen evre I ve II KHDAK hastalarda küratif intent fraksiyone radyoterapi önerilmektedir. Pozitif cerrahi sınırlı hastalara ilave lokal tedavi modaliteleri (re-rezeksiyon veya uygun değilse radyoterapi) uygulanmalıdır. Klinik evre I olan ve cerrahiye kontraendikasyon oluşturmeyen KHDAK hastalar için neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi rutin olarak kullanılmamalıdır. Komplet rezeksiyon uygulanan evre IA ve IB KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi sağkalımı azalttığından önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon uygulanan evre II KHDAK hastalarda postoperatif radyoterapi uygulaması lokal rekürrens oranını azalttığı gösterilmekle birlikte sağkalıma faydası gösterilememiş olduğundan postoperatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir (59).

2.7.1.1.3 Evre IIIA akciğer kanserinde tedavi

Bu grup hasta ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazlı veya T3N1 hastaları içeren heterojen bir gruptur.

Torakotomide okkult tek istasyon mediastinal lenf nodu metastazı (IIIA2) saptandığında teknik olarak primer tümör ve lenf nodunun komplet rezeksiyonu mümkünse mediastinal lenfadenektomi ile birlikte akciğer rezeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Rezeksiyon sonrası okkult N2 hastalık (IIIA1-2) saptanan, performans durumu iyi olan hastalarda adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda lokal rekürrens azaltmak için adjuvan kemoterapiden sonra adjuvan postoperatif radyoterapi verilebileceği akılda tutulmalıdır.

Preoperatif olarak N2 hastalık belirlenen evre IIIA (IIIA3) akciğer kanserli hastalar kesin tedavi başlamadan önce subgrup oluşturarak multidisipliner bir

değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda primer tedavi olarak platin bazlı kombine kemoradyoterapi önerilmektedir. Cerrahi debulking prosedürler önerilmemektedir.

Komplet olmayan rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif platin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

Performans durumu iyi olan Bulky N2 (IIIA4) hastalarda eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (60).

2.7.1.1.4 Evre IIIB akciğer kanserinde tedavi

Evre IIIB T4, herhangi bir N,M0 ve herhangi T,N3,M0 hastalarını kapsamaktadır.

Farklı lobda satellit tümör, karina invazyonu, ya da vena cava superior invazyonu olan klinik T4N0-1 KHDAK hastalarda olası rezeksiyon için toraks cerrahı da içeren multidisipliner bir takım tarafından değerlendirilmelidir.

Performans skoru 0-1 olan ve minimal kilo kaybı olan evre 3B hastalıkta platin bazlı kombine eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

Performans skoru 2 ve üstünde olan belirgin kilo kaybı olan evre 3B hastalıkta dikkatli bir değerlendirme sonrası kemoradyoterapi önerilmektedir.

Torakal RT ile kombine edilebilen en etkili kemoterapi ilacı ve kür sayısı kesin değildir. Önerilen kesin bir rejim yoktur.

Kötü performans skoru olan yada küratif tedavi şansı olmayacak kadar yaygın hastalıkta palyatif RT önerilmektedir (61).

2.7.1.1.5 Evre IV akciğer kanserinde tedavi

İyi performansa sahip evre IV hastalarda iki ilaç kombinasyonlu kemoterapi önerilmektedir.

İyi performansa sahip nonskuamöz histoloji, beyin metastazı olmayan, hemoptizi olmayan seçilmiş bir grup evre IV hastada, bevacizumabın carboplatin ve paklitaksele eklenmesi sağkalımı artırdığı görüldüğü için bu grup hastada tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

70 yaş üstü hastalarda tek ajan kemoterapi önerilmektedir. Nitekim performansı iyi olan ve komorbiditeleri olmayan hastalarda iki ilaç kemoterapisi önerilebilir.

80 yaş üstü hastalarda kemoterapinin faydası açık olmadığından, her hasta ayrıca değerlendirilmelidir.

Performans skoru 2 olan hastalarda semptom palyasyonu sağlama ve tanımlanan cevap oranları temelinde kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda optimal kemoterapotik strateji yoktur.

Evre 4 hastalar kemoterapinin faydaları ve zararları konusunda eğitilmeli ve tedavi seçeneği konusunda karar vermesi sağlanmalıdır (62).

2.7.1.2 KHDAK'da ikinci basamak tedavi

İkinci basamak tedavide etkinliği ilk olarak belirlenen ajan dosetaksel olmuştur (63). İkinci ajan olan pemetrexed dosetaksel ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada dosetaksel kadar etkili ancak özellikle hematolojik toksisite yönünden daha iyi tolere edilebilir olarak bulunmuştur (64).

2.7.1.3 KHDAK da bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedaviler

KHDAK'nin hedefe yönelik tedavilerinde başlıca iki yolak bugün için önem taşımaktadır. Bunlardan birisi EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) üzerinden etkili olan diğeri ise VEGFR (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü) aracılığı ile olandır. Her iki yolak farklı aşamalarda inhibe edilebilmektedir. *Gefitinib* ve *erlotinib* EGFR üzerinden etkili olması için geliştirilmiş ve klinik çalışmaları yapılmış ajanlardır. Yine EGFR üzerinden etkili bir tedavi, bir anti-EGFR monoklonal antikoru özelliğinde olan *cetuximab* isimli ajandır. *Bevacizumab* isimli ilaç ise rekombinan bir VEGFR atikoruudur (17).

2.7.2 Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi

KHAK nin rutin evrelemesi hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimya testleri, toraks BT, abdomen BT, beyin BT ya da MR ve kemik taramasını içerir. PET rutin evrelemede önerilmemektedir. Yaygın evrede olan hastalar dört ya da en fazla altı kür cisplatin ya da karboplatin bazlı kemoterapi almalıdırlar. Cisplatin, etoposid ya da irinotekan ile kombine edilebilir. Kemoterapi sonrası akciğer dışı tam cevap yada akciğerde kısmi yada tam cevap elde edilen hastalarda torasik radyoterapi önerilmelidir. Performans skoru 0 veya 1 olan yaşlı hastalar platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Kötü prognostik faktörleri olan yaşlı hastalarda kemoterapi kararı gözden geçirilmelidir. Sınırlı hastalığı olan hastalar eşzamanlı kemoradyoterapi almalıdırlar. Sınırlı hastalığı olan tam remisyon olan hastalar yada rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda profilaktik kranial radyoterapi önerilmelidir. Yaygın hastalığı olan ve tam remisyonunda hastalar profilaktik kranial radyoterapi önerilmelidir. Küratif cerrahi rezeksiyon kararı alınan evre I KHAK hastalarına invaziv mediastinal evreleme ve ekstratorasik görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Bu hastalara adjuvan platin bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Mikst KHAK/KHDAK histolojili hastalar KHAK hastaları gibi tedavi edilmelidir (65).

2.7.2.1 Küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi seçenekleri

Nüks veya dirençli KHAK'i için en iyi bir kurtarma rejimi veya ilacı yoktur (66). FDA tarafından KHAK'nin ikinci seçim tedavisinde onaylanan tek ajan topotekandır (67). Paklitaksel, oral etoposid, irinotekan ve amrubisin gibi ajanlar da bu aşamada etkili olabilmektedir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Torasik Onkoloji polikliniğine Ocak 2005-Aralık 2008 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 210 akciğer kanseri hastası alındı. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Zonguldak ilindeki tek üçüncü basamak hastane olup 2003 yılından beri akciğer kanser hastalarının hem tanı hem de tedavi ve takipleri ünitemizde yapılmaktadır.

Bu çalışmada hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastalara ait bilgilerin kaydedileceği bir form oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, yaşadıkları yer, çevresel ve mesleki maruziyet öyküsü, ek hastalıkları, başvuru şikayetleri, şikayetlerinin başladığı tarih, başvuru tarihi, muayene bulguları, başvuru anındaki laboratuvar bulguları, radyolojik tetkikleri, tanısal amaçlı yapılan tetkikleri (bronkoskopi, mediastinoskopi, periferik lenfadenopati biyopsisi vb), tanı tarihi, akciğer kanserinin patolojik tipi, tanı anındaki evresi, başlanan tedavi, tedavi başlama tarihi, tedavi yöntemi, sağkalım bilgileri kayıt edildi.

Histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış hastalar ve sitolojik ya da histolojik olarak konfirme edilememiş fakat klinik, radyolojik ya da bronkoskopik olarak akciğer kanseri düşünülen hastalar çalışmaya alındı. Histolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (World Health Organization) sınıflaması kullanıldı. Benign akciğer tümörleri, plevral tümörler, akciğer metastazları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemiz dışında tanı alan hastaların dosyalarında tanı aldıkları merkeze ait raporların kayıt edildiği görüldü.

Sigara öyküsü sigara içme durumu, süresi, miktarı ve sigara içmeyi bırakmış hastalarda bırakma süresini içermektedir. Sigara öyküsü; sigara halen içen, hiç içmeyen ve bırakmış olarak şu şekilde tanımlandı: *Halen sigara içen*: Hayatında en az 100 adet sigara içmiş veya halen içiyor ya da sigarayı bırakmış ancak sigarayı bırakmasının üzerinden 12 aydan daha kısa bir süre geçmiş olanlar bu gruba alındı. *Bırakmış*: Sigarayı en az 12 ay önce veya daha önceden bırakmış olanlar bu gruba alındı. *Hiç içmemiş*: Hayatında hiç sigara içmemiş ya da hayatında 100 taneden daha

az sigara içmiş olanlar da bu gruba alındı. Paketyıl, (sigara kullandığı süre (yıl olarak) x bu sürede günde kaç paket) şeklinde hesaplandı.

Eşlik eden hastalıklar hastaların başvuru sırasındaki öykülerinden öğrenildi.

Performans durumunun değerlendirilmesinde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası kullanıldı.

Hastaların solunum fonksiyon testleri Göğüs Hastalıkları Kliniği Solunum Fonksiyon Laboratuvarında aynı cihazda (MasterScreen Jaeger USA) aynı uygulayıcı tarafından yapılmıştı.

Hastaların başvuru sırasındaki hemoglobın, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, albümin, sedimentasyon, laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri kaydedildi. Yıllar içinde bu ölçümlerin sınır değerlerinde kullanılan cihaza bağlı olarak değişiklikler olması nedeniyle bu ölçümlerin sonuçları tetkik anındaki sınır değer göz önüne alınarak düşük, normal, yüksek olarak kayıt edildi.

Evrelendirme hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi (TNM sınıflaması 6. baskı) esas alınarak yapıldı. Patolojik evreleme mümkün olmayan hastalarda akciğer grafisi, Toraks BT, kemik sintigrafisi, abdomen BT, beyin BT, PET-BT, varsa diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre klinik evreleme yapıldı. Hastalar çalışma kapsamında yeni evreleme sistemine (TNM sınıflaması 7. baskı) göre tekrar evrelendirildi.

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavi kararları göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji ve radyoloji uzmanlarının katıldığı multidisipliner torasik onkoloji konseyinde alınmıştı.

Çalışmamızda tanı ve tedavi gecikmeleri değerlendirilirken, hastaların semptom başlangıç tarihi, başvuru tarihi, tanı tarihi, tedavi tarihi bilgisine dosyalarından ulaşıldı. Hastaların semptomdan başvuruya, başvurudan tanıya, tanıdan tedaviye, semptomdan tedaviye, başvurudan tedaviye geçen süreleri hesaplandı ve bu süreler gün olarak kaydedildi.

Hastaların semptomdan başvuruya, başvurudan tanıya, tanıdan tedaviye kadar geçen süreleri gün olarak kaydedildi.

Bu çalışmada hastaların sağkalım sürelerinin belirlenmesi amaçlandı. Sağkalım tanı anından ölüme ya da hastanın yaşadığı bilinen son tarihe kadar geçen

süre olarak tanımlandı. Hastanemiz dosya sisteminden sağ kalım bilgisine ulaşamayan hastalar kayıtlı telefon numaralarından aranarak görüşme yapıldı.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için SPSS versiyon 19.0 (SPSS, Inc Chicago, Illinois) kullanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek özellikleri, hastalığın klinik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bulgulardan kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde şeklinde, ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sağkalım analizi yapıldı ve değişkenlere göre yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenler arasındaki farklılıklar Log-rank ve Breslow istatistiği kullanılarak test edildi. Çok değişkenli analiz Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Torasik Onkoloji polikliniğine Ocak 2005-Aralık 2008 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 210 akciğer kanseri hastası alındı.

Olguların %19.0 u (n=40) 2005, %22.4 ü (n=47) 2006, %23.8 i (n=50) 2007, %34.8 i (n=73) 2008 yılında tanı almıştı. Olgular 33-83 yaş aralığında olup %90'ı (n=189) erkek, %10'u (n=21) kadın idi. Erkek/Kadın oranı 9/1 idi. Yaş ortalaması 61.21 ± 10.0 , ortanca yaş ise 61.5 idi. Erkeklerde ortalama yaş 60.99 ± 9.77 , ortanca yaş 61.00 iken, kadınlarda ortalama yaş 63.24 ± 12.21 , ortanca yaş 65.00 bulundu.

Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

Yaş grubu	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
30-39	2	1.0	1	5	3	1.4
40-49	21	11.1	2	9.5	23	11.0
50-59	61	32.3	4	19.0	65	31.0
60-69	68	36.0	7	33.3	75	35.7
70-79	32	16.9	6	28.6	38	18.1
≥80	5	2.6	1	4.8	6	2.9
Toplam	189	100	21	100	210	100

Hastaların meslekleri incelediğinde akciğer kanserinin en çok görüldüğü grup kömür madencileri oldu. Kömür madencisi olan hasta sayısı 72 olup tüm hastaların %34.3'ünü oluşturmaktaydı. Diğer sık görülen meslek grupları incelendiğinde büro işi ile uğraşanlar %9.0 (n=19), demir çelik fabrikası işçisi %7.1 (n=15), şoför %7.1 (n=15), çiftçi %6.7 (n=14), inşaat işçisi %6.2 (n=13) oranında saptandı. 21 kadın

hastanın 20'si ev hanımı, 1 kadın hasta ise büro işi yapmaktaydı. Hastaların başvuru şikayetleri ve başvuru sırasındaki diğer yakınmaları incelendi. Öksürük hem temel başvuru şikayeti olarak hem de mevcut şikayetler içinde en sık görülen semptomdu (Tablo 9-10).

Tablo 9: Hastaların esas başvuru şikayeti

	Sayı	%
Öksürük	67	31.9
Nefes darlığı	40	19.0
Göğüs ağrısı	30	14.3
Hemoptizi	24	11.4
Ekstratorasik ağrı	10	4.8
Halsizlik	9	4.3
Nörolojik semptomlar	7	3.3
Ses kısıklığı	5	2.4
Yutma güçlüğü	5	2.4
Diğer	5	2.4
Kilo kaybı	4	1.9
Aseptomatik	4	1.9
Toplam	210	100

Tablo 10: Hastaların başvuru sırasındaki şikayetlerinin dağılımı

	Sayı	%
Öksürük	142	67.6
İştahsızlık	112	53.3
Kilo kaybı	106	50.5
Nefes darlığı	96	45.7
Göğüs Ağrısı	74	35.2
Hemoptizi	56	26.7
Ses kısıklığı	15	7.1
Ateş	10	4.8

Hastaların sigara içme durumu değerlendirildiğinde hastaların %89.5'i (n=188) sigara halen içmekte ya da bırakmış olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların sigara içme durumu

Sigara	Cinsiyet				Toplam
	Erkek		Kadın		
	Sayı	%	Sayı	%	
Hiç içmemiş	4	2.1	18	85.7	22
Bırakmış	56	29.6	1	4.8	57
İçiyor	129	68.3	2	9.5	131
Toplam	189	100	21	100	210

Sigara içim miktarı değerlendirildiğinde ise ortalama içilen sigara miktarı 49.02 ± 34.1 paketyıl (0-160) olarak hesaplandı.

Hastaların başvuru sırasında alınan öykülerinden, özgeçmişinde kanser olan hasta oranının %3.4 (n=7) olduğu görüldü. Tüm hastalar içinde %1.9’unda (n=4) mesane, %0.5’inde (n=1) dil, %0.5’inde (n=1) böbrek, %0.5’inde (n=1) ise akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. Hastaların öyküleri incelendiğinde iki olguda senkron tümör (mesane kanseri(n:1), böbrek kanseri(n:1)) , bir olguda ise metakron akciğer kanseri olduğu görüldü.

Hastaların başvuru sırasındaki öykülerinden alınan sonuçlara göre eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde hastaların %57.1’sinde (n=120) herhangi bir eşlik eden hastalık bulunmamaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların özgeçmişindeki eşlik eden hastalıkları

	Sayı	%
Hipertansiyon	29	13.8
KOAH/Astım ¹	27	12.9
Kalp hastalığı	24	11.4
DM	15	7.1
Tüberküloz	13	6.2
Kömür işçisi pnömokonyozu	10	4.7
Diğer ²	18	8.6

¹ Astım 1 hastada bulunmaktadır

² Guatr,SVO,KBY,BPH,Epilepsi,Depresyon

Hastaların başvuru sırasındaki performans değerlendirmesi ECOG sınıflamasına göre 96 olgunun (%45.7) ECOG 0, 78 olgunun (%37.1) ECOG 1, 30 olgunun (%14.3) ECOG 2, 6 olgunun (%2.9) ECOG 3 olduğu görüldü.

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde %79.0'unda (n=166) sedimantasyon artışı, %61.4'ünde (n=129) LDH yüksekliği, %42.9'unda (n=90) ALP yüksekliği, %24.8'inde (n=52) anemi, %9.5'inde (n=20) hipalbuminemi, %4.8'inde (n=10) hiperkalsemi saptandı.

Merkezimizde solunum fonksiyon testi yapılan 177 hasta mevcuttu. Bu hastaların %5.6'sında (n=10) SFT uyumsuz olarak değerlendirildiği görüldü. SFT'si değerlendirilen 167 hastanın %47.9'unda (n=80) SFT normal olarak değerlendirildi. %26.3'ünde (n=44) ise obstruktif bozukluk saptandı.

Hastaların başvurusundaki Toraks BT bulguları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hastaların radyolojik özellikleri

	Sayı	%
Kitle	202	96.2
Kavite	14	6.7
Kalsifikasyon	2	1.0
Lenfanjitik yayılım	8	3.8
Obstruktif pnömoni	26	12.4
Atelektazi	31	14.8

Hastaların %94.8 (n=199)'ine bronkoskopi yapılmış, bronkoskopi uygulanan hastalardan %17.5' inde (n=35) endobronşiyal patolojiye rastlanmazken, endobronşiyal lezyon ise %55.2 (n=110) oranında saptanarak en sık görülen bulgu olmuştur.

Hastaların görüntüleme ve bronkoskopi sonuçlarına göre tümörlerin primer yerleşimi değerlendirildiğinde %57.6 olguda (n=121) tümörün sağ akciğer üst lobda yerleştiği görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların tanı anındaki primer tümör yerleşimi

Lokalizasyon	Sayı	%
Trakea	1	0.5
Karina	1	0.5
Sağ Akciğer		
Ana Bronş	11	5.2
Üst Lob	66	31.4
Ara Bronş	8	3.8
Orta Lob	10	4.8
Alt Lob	26	12.4
Sol Akciğer		
Ana Bronş	11	5.2
Üst Lob	46	21.9
Alt Lob	28	13.3
Senkron tümör	2	1.0
Toplam	210	100

Tablo 15: Hastaların tanı aldıkları esas yöntem

	Sayı	%
Fiberoptik bronkoskopi	145	69.0
Transtoraksik biyopsi	37	17.6
Metastatik organ biyopsisi	5	2.4
Periferik lenfadenopati biyopsisi	8	3.8
Torakotomi	6	2.8
VATS	3	1.4
Plevral sıvı sitolojisi	2	1.0
Mediastinoskopi	2	1.0
Klinik ve radyolojik	2	1.0
Toplam	210	100

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri %79.6 (n=167) olguda, küçük hücreli akciğer kanseri ise %19.0 (n=40) olguda saptandı. KHDAK hastalarında en sık görülen alt tip skuamöz hücreli kanserdi (%38.6). Adenokanser %20.5 olguda saptanırken, %20 olguda alt tip belirlenememişti. %1.0 hastada ise patolojik tanı olmadan klinik ve radyolojik olarak tanı aldı (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların patolojik bulgularının dağılımı

		Sayı	%
KHDAK			
	Skuamöz	81	38.6
	Alt tip belirlenmemiş	43	20.5
	Adenokanser	42	20.0
	Adenoskuamoz	1	0.5
KHAK		40	19.0
Mikst		1	0.5
Klinik ve radyolojik		2	1.0
Toplam		210	100

%10.4 (n=22) hastada evrelemenin tamamlanmadığı görüldü. Çalışma dönemi olan 2005-2008 yılları arasında hastalara çoğunlukla toraks BT, abdomen USG, abdomen BT, kemik sintigrafisi, beyin BT, beyin MR ve ilgili diğer organların görüntüleme yöntemleri uygulanarak konvasiyonel klinik evreleme yapılmıştı. PET-BT 2005 yılında tanı alan olguların hiçbirine çekilmezken, 2006, 2007 ve 2008 yıllarında sırasıyla %1.0(n=2) , %4.7(n=9), %13.2(n=25), olguda mevcuttu. Invazif mediastinal evreleme sadece %6.7 (n=14) hastada yapılmıştır. Periferik lenfadenopati biyopsisi ise %3.3 (n=7) olguda yapılmıştır.

Hastaların tanı aldıkları anda geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesine (TNM 6. baskı) göre olan evrelerine bakıldığında KHDAK hastalarının %56.0'sının (n=83) Evre IV'te, KHAK hastalarının ise %70.0'nin (n=28) yaygın hastalık evresinde tanı aldığı görüldü (Tablo 17-18).

Tablo 17: KHDAK hastalarının evrelerinin dağılımı (TNM 6. Baskıya göre)

	Sayı	%
Evre I	3	2.02
Evre II	10	6.75
Evre III	52	35.13
Evre IV	83	56.08
Toplam	148	100

Tablo 18: KHAK hastalarının evrelerinin dağılımı

	Sayı	%
Sınırlı	12	30
Yaygın	28	70
Toplam	40	100

Hastalar 2009'da yayınlanan yeni evreleme sistemi olan TNM 7. baskıya göre tekrar evrelendirildiğinde altı hastanın Evre IV'ten Evre III'e, beş hastanın ise Evre III'ten Evre IV'e geçtiği görüldü. Bir hasta da Evre II'den Evre III'e yükseldi. . Sonuç olarak 6 hastada evrenin bir üst evreye yükseldiği, 6 hastada ise evrenin bir alt evreye geçtiği görüldü.

TNM 6. Baskıya göre evrelendirilen 188 hastadan %59.0'unda (n=111) metastaz saptandı. Hastalarda en sık görülen metastaz bölgeleri Tablo 19'da gösterilmiştir. Buna göre ekstrapulmoner metastazların sıklıkla kemik, beyin ve karaciğere olduğu saptanmıştır. Daha az sıklıkla görülen diğer metastaz bölgeleri incelendiğinde metastaz saptanan hastaların %1.8'inde (n=2) parotis tutulumu, %0.9'unda (n=1) kolon, %2.7'sinde (n=3) pankreas, %0.9'unda (n=1) göz, %2.7'sinde (n=3) boyun, %0.9'unda (n=1) karaciğer, sürrenal dışı batın tutulumu olduğu görüldü.

Tablo 19: Hastaların metastaz bölgelerinin dağılımı

	Sayı	%
Akciğer (farklı lob, karşı akciğer)	45	23.9
Kemik	40	21.2
Beyin	32	17.0
Karaciğer	30	15.9
Sürrenal	11	5.8
Diğer	11	5.8

Tanı sonrası merkezimizde takiplerine devam eden 193 hastada (%91.9) tedavi kararı alındı. 17 hastanın (%8.1) takip bilgisine ulaşılamadı.

Tedavi kararı alınan 193 hastada kullanılan tedavi yöntemleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinin dağılımı

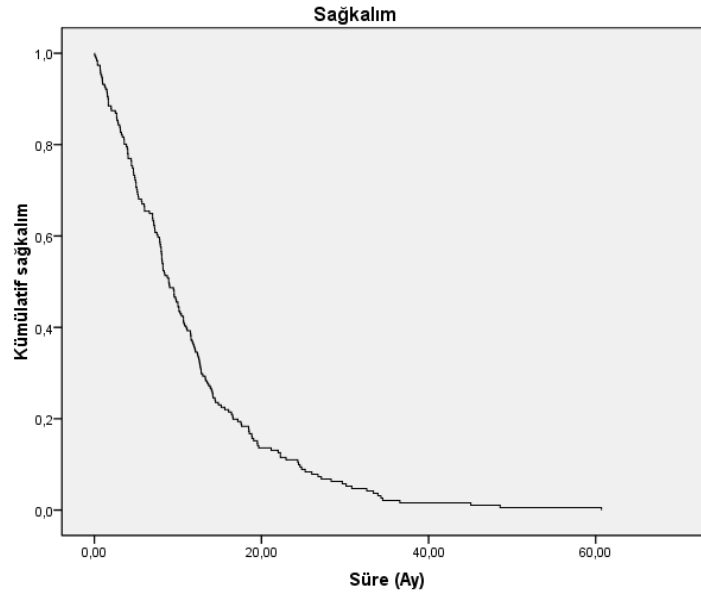
	Sayı	%
Kemoterapi ± Palyatif RT	124	64.2
Kemoradyoterapi	31	16.0
Cerrahi ± KT,RT	19	9.8
Destek tedavi	11	5.6
Palyatif RT	3	1.5
Tedavi red	5	2.5
Toplam	193	100

Hastaların semptomdan başvuruya, başvurudan tanıya, tanıdan tedaviye, semptomdan tedaviye, başvurudan tedaviye geçen süreleri Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Hastaların semptomdan başvuruya, başvurudan tanıya, tanıdan tedaviye, semptomdan tedaviye, başvurudan tedaviye geçen süreleri

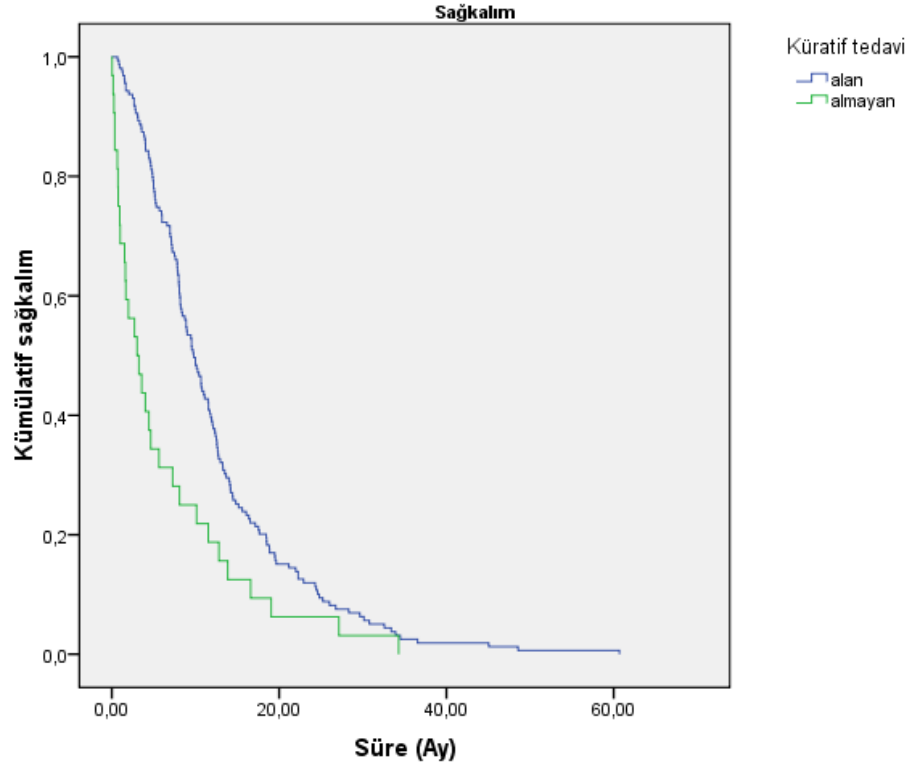
	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Semptom başvuru	56.90	30.00	66.968	1	480
Başvuru tanı	39.96	25.50	49.594	1	395
Tanı tedavi	25.19	17.00	28.309	1	200
Semptom tanı	96.52	72.00	77.464	11	493
Başvuru tedavi	65.71	51.00	56.321	2	404
Semptom tedavi	121.01	99.00	81.688	12	494

Sağkalım verisine ulaşılan toplam 202 hastanın verilerine göre ortalama sağkalım 8.9 ± 0.6 ay olarak hesaplandı. (Şekil 1).



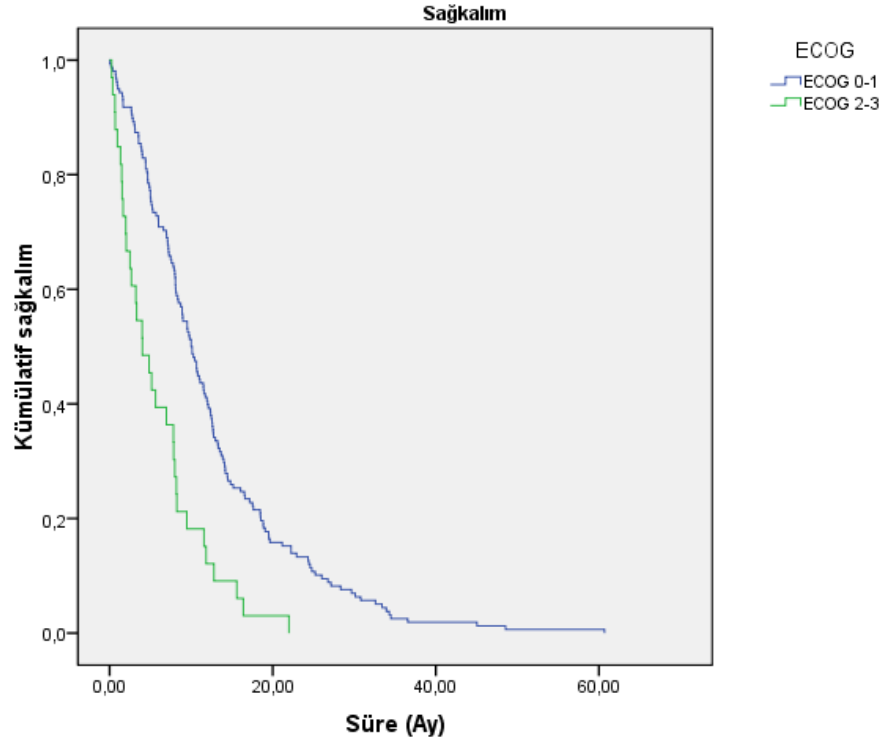
Şekil 1: Hastaların sağkalım eğrisi

Sağkalımı etkileyen faktörler için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Buna göre küratif tedavi alan hasta grubunda ortalama sağ kalım 9.8 ay olarak, küratif tedavi almayan grupta ise ortalama sağ kalım 3.0 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). (Şekil 2).



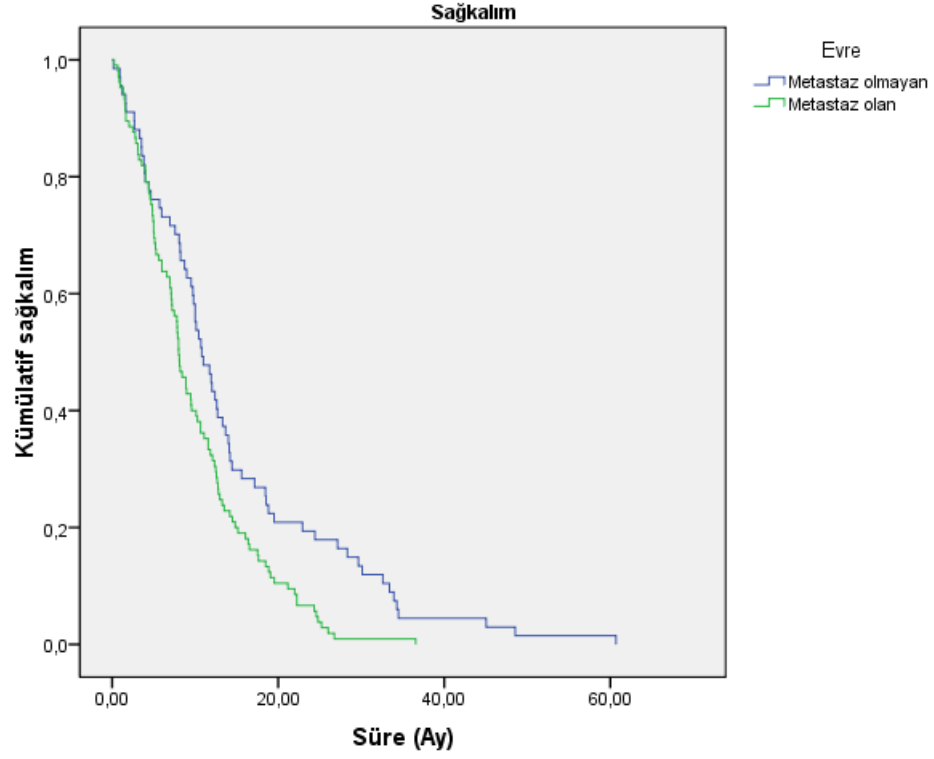
Şekil 2: Küratif tedavi alan ve almayan hastaların sağkalım eğrileri

Hastalar ECOG performans skoruna göre 0-1 olan olgular ve 2-3 olan olgular olarak 2 gruba ayrıldığında performans skoru daha iyi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 10.00 ay olarak hesaplanırken, performans skoru daha kötü olan hastalarda ortalama sağkalım 4.0 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.001$) (Şekil 3).



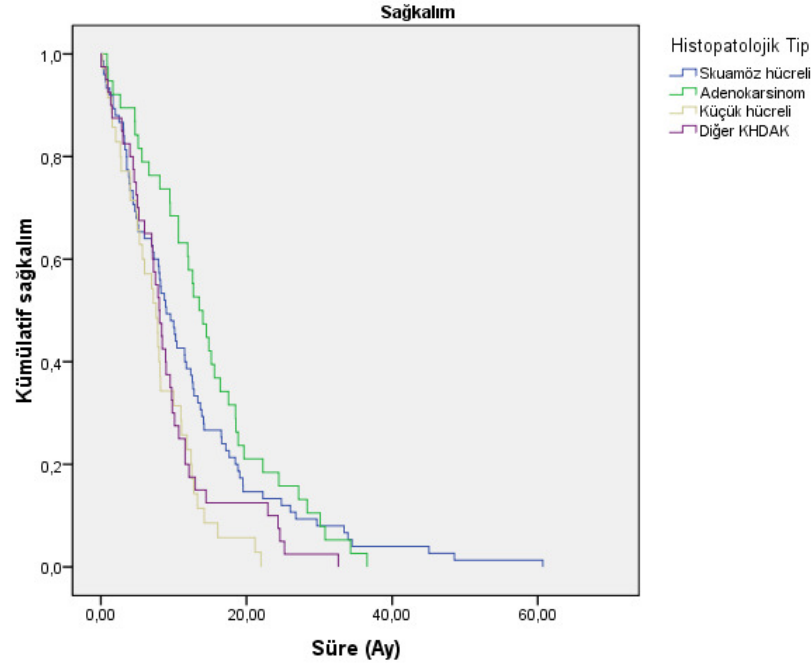
Şekil 3: Hastaların ECOG performans durumuna göre sağkalım eğrileri

Hastalar evrelerine göre tüm histopatolojik tipler için metastatik ve lokal olarak ikiye ayrıldığında metastatik evrede olan hastaların ortalama sağkalımı 8.0 ay olurken, metastazı olmayan hastalarda ortalama sağkalım 10.8 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p : 0.003). Sağkalım farkları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların evrelerine göre sağkalım eğrisi

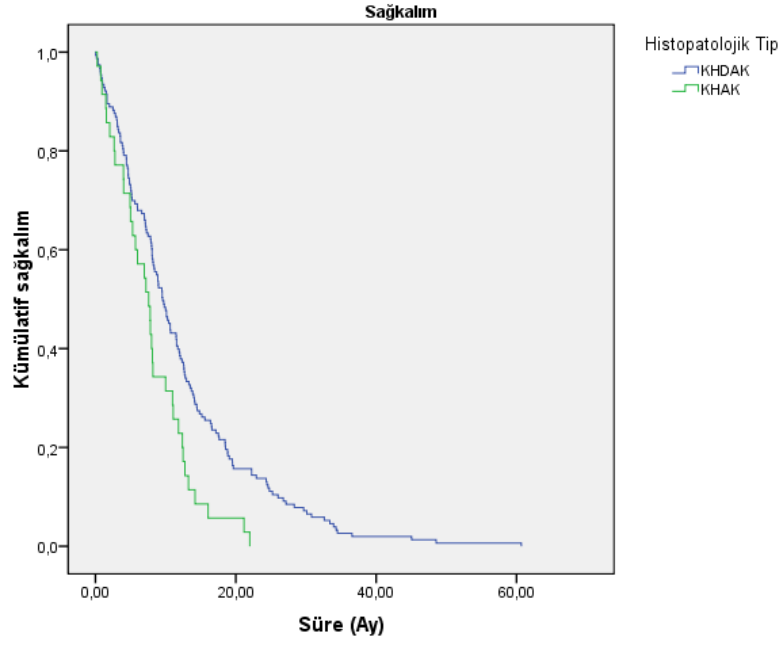
Hastalar histopatolojik tiplere göre skuamöz hücreli, adenokanser, diğer KHDAK ve küçük hücreli karsinom olarak gruplandırıldığında ortanca sağkalım süreleri sırasıyla 9.0, 13.5, 8.0, 7.6 ay olarak hesaplandı. Küçük hücreli karsinomdaki düşük sağkalım süresi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.002$). (Şekil 5).



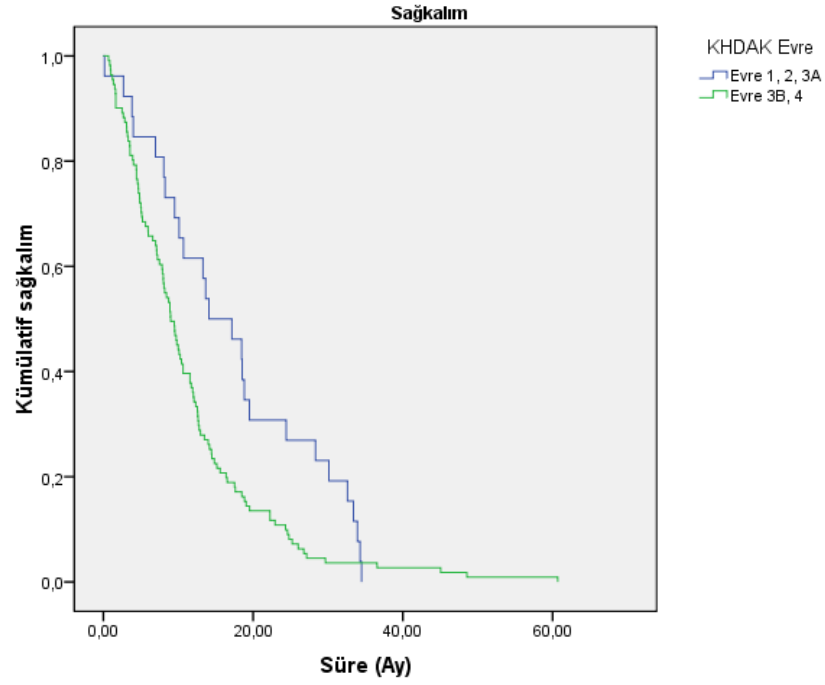
Şekil 5: Histopatolojik tiplere göre sağkalım eğrisi

Hastalar histopatolojik olarak KHAK ve KHDAK olarak ayrıldığında KHAK olgularında ortalanca sağkalım 7.6 ay, KHDAK olgularında ortalanca sağkalım 9.5 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.02$) (Şekil 6).

KHDAK olguları kendi arasında erken evre (Evre I, II, IIIA) ve lokal ileri (evre IIIB) ve ileri evre (evre IV) olarak ayrıldığında erken evre olgularda ortalanca sağkalım 14.1 ay, lokal ileri ve ileri evre olgu grubunda ortalanca sağkalım 9.0 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.01$) (Şekil 7).

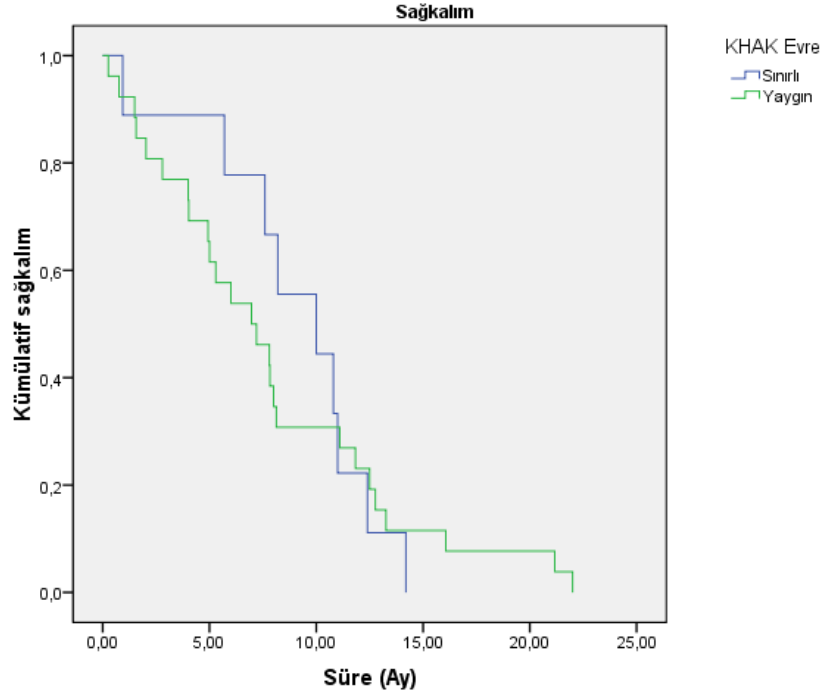


Şekil 6: KHD ve KH' de sağkalım eğrisi



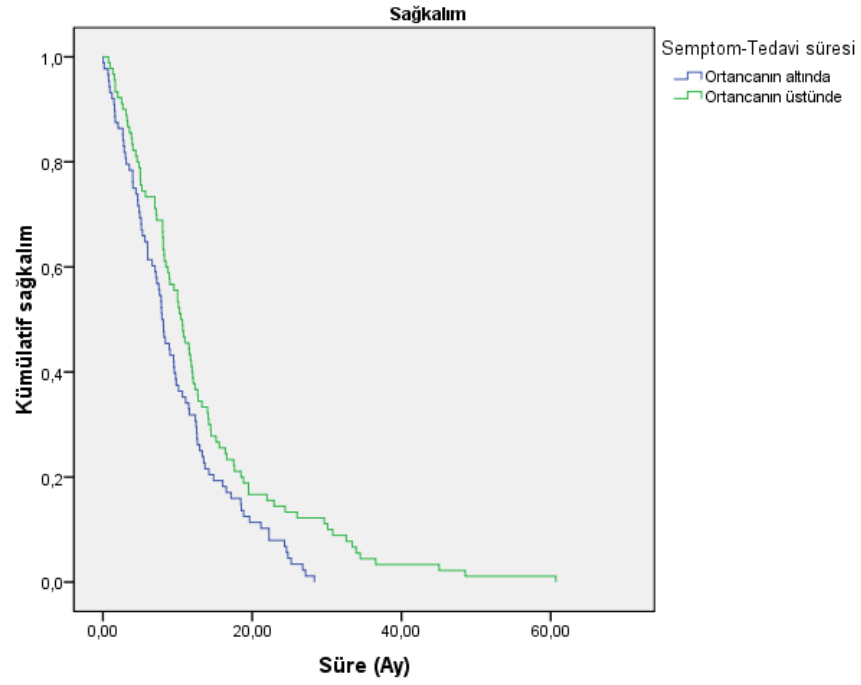
Şekil 7: KHD evrelerine göre sağkalım eğrisi

KHAK olguları sınırlı ve ileri evre olarak 2 gruba ayrıldığında, sınırlı evre olgularda ortalama sağkalım 10.0 ay, ileri evre olgularda ortalama sağkalım 6.96 ay saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.36$) (Şekil 8).



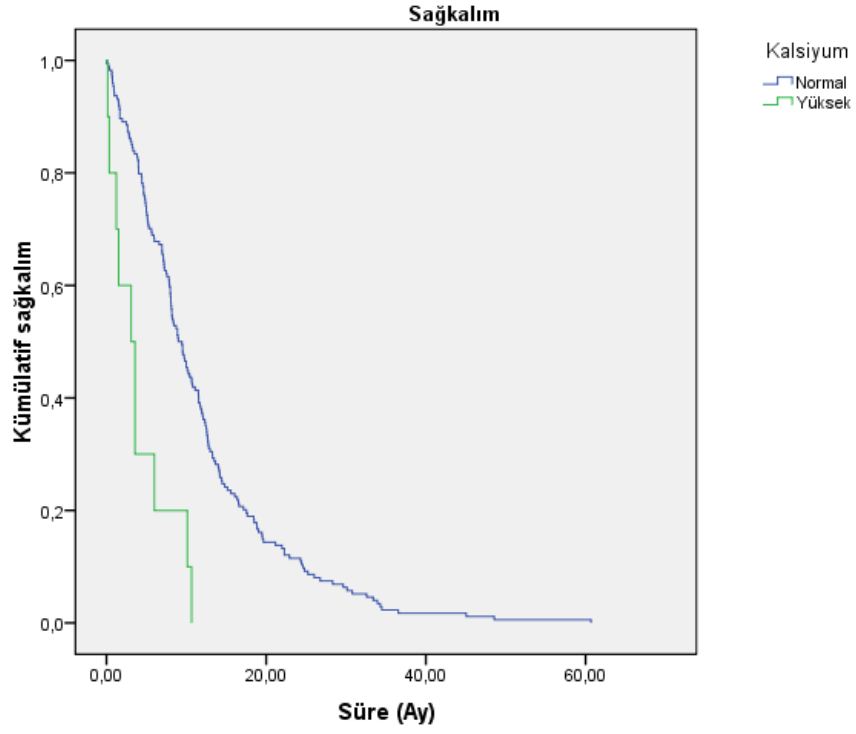
Şekil 8: KHAK evrelerine göre sağkalım eğrisi

Hastaların semptomdan tedaviye kadar geçen süreleri göz önüne alınarak, çalışmamızda 99.0 gün olarak hesaplanan ortalama değer üzerinde ve altındaki sürelerle sahip hastalar iki gruba ayrıldığında ortalama değer üzerindeki sürelerle sahip hastalarda ortalama sağkalım 10.4 ay olarak hesaplanırken, ortalama değer altındaki sürelerle sahip hastalarda ortalama sağkalım 7.4 olarak bulundu (Şekil 6). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.01$). (Şekil 9).



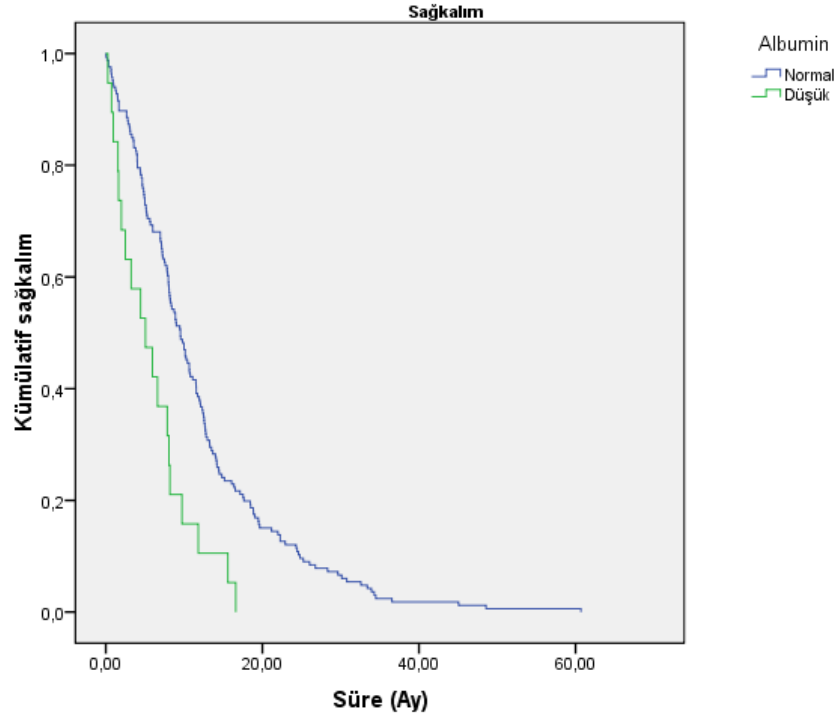
Şekil 9: Semptomdan tedaviye kadar geçen sürelere göre sağkalım eğrisi

Kalsiyum değeri yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım 3.1 ay iken, kalsiyum normal olan hastalarda ortalama sağkalım 9.0 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: <0.001$) (Şekil 10).



Şekil 10: Kalsiyum değerine göre sağkalım eğrisi

Albumin değeri düşük olan hastalarda ortalama sağkalım 5.0 ay iken, albumin değeri normal olan hastalarda ortalama sağkalım 9.5 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.001$) (Şekil 11).



Şekil 11: Albumin değerine göre sağkalım eğrisi

Diğer incelenen faktörlerin sağkalım üzerine etkileri Tablo 22’de gösterilmiştir.

Değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde değişkenlerin sağkalıma etkisi Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Klinik ve laboratuvar bulgularının sağkalım ile ilişkisi

Değişken	Ortanca sağkalım (ay)	P
Yaş ≥70 <70	7.50 9.80	0.05
Cinsiyet Kadın Erkek	8.10 9.00	0.866
Sigara Hiç içmemiş Halen içen/bırakmış	8.20 8.90	0.992
ECOG 0-1 2-3	10.00 4.03	0.000
Küratif Tedavi Alan Almayan	9.80 3.03	0.000
Evre Metastatik olmayan Metastatik	10.80 8.03	0.003
Ek hastalık Olan Olmayan	8.23 9.53	0.579
Kilo kaybı Yok Var	10.13 8.06	0.089
LDH Normal Yüksek	10.00 8.23	0.234
Hb Normal Düşük	9.00 8.20	0.270
Albumin Normal Düşük	9.53 5.06	0.001
Alkalen fosfataz Normal Yüksek	8.43 8.90	0.553
Kalsiyum Normal Yüksek	9.00 3.10	0.000
Semptomdan tedaviye geçen süre ≤99 gün >99 gün	7.90 10.43	0.01
Tip Skvamöz hücreli k. Adenokarsinom Diğer KHDAK KHAK	9.000 13.500 8.033 7.600	0.002

Tablo 23: Cox regresyon analizine göre değişkenlerin sağkalıma etkisi

			%95 GA	
	p	HR	alt sınır	üst sınır
Küratif tedavi	0.010*	3.385	1.339	8.563
Ek hastalık	0.991	0.998	0.691	1.442
ECOG	0.107	1.664	0.896	3.093
Yaş	0.74	1.542	0.959	2.480
Evre	0.024*	1.628	1.066	2.487
Cins	0.176	0.349	0.076	1.605
Sigara	0.321	2.128	0.480	9.443
Kilo kaybı	0.180	0.770	0.526	1.128
Semptom tedavi süresi	0.094	0.715	0.483	1.058
Kalsiyum	0.037*	2.826	1.064	7.508
ALP	0.463	1.149	0.793	1.665
Albümin	0.020*	2.315	1.141	4.697
Hemoglobin	0.806	0.942	0.587	1.513
LDH	0.993	0.998	0.678	1.470

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Cox regresyon analizi ile diğer faktörlerin etkisi düzeltildiğinde küratif tedavi almamanın, metastatik evrede olmanın, kalsiyum değerinin yüksek olmasının ve albümin değerinin düşük olmasının sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu sonucuna varıldı (Tablo 24).

Tablo 24: Cox regresyon analizine göre bağımsız prognostik faktörler

			%95 GA	
	p	HR	alt sınır	üst sınır
Küratif tedavi	0.000	4.320	1.988	9.385
Evre	0.001	1.886	1.314	2.706
Kalsiyum	0.057	2.276	0.976	5.308
Albumin	0.001	2.756	1.539	4.934

HR: Hazard ratio

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri 1900'lerin başında nadir görülen bir hastalık iken giderek sıklığı artmış, 1900'lerin sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde önlenabilir ölümlerin en sık nedeni haline gelmiştir. Son zamanlarda sigara ilişkili ölümlerin en sık sebebi olarak kalp hastalıklarını geride bırakmıştır (69).

Ülkemizde 2004-2006 yılları arasında nüfus tabanlı kanser kayıt verilerinin incelendiği çalışmada erkeklerde akciğer, mesane ve larinks gibi sigara kullanımı ile ilişkili kanserler ilk sıralarda yer almaktadır. Yaşa standardize kanser insidans hızlarının yıllara göre her iki cinsten de arttığı görülmektedir. Bu artışın ne kadarının kayıtların iyileştirilmesi, ne kadarının sağlık sisteminin kullanılabilirliğinin artışına bağlı olduğu ve kanser insidansında gerçek bir artışın söz konusu olup olmadığını söyleyebilmek için daha ayrıntılı analizlere ve çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (4).

2005-2008 yıllarını kapsayan bu retrospektif çalışmada hasta sayısının yıllar içinde artış gösterdiği görülmüştür. Hasta sayısının artışı merkezimizin yıllar içinde daha fazla tanınması ve daha fazla hastanın başvurusu yanında yıllık insidans artışı ile de açıklanabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER verilerine göre akciğer kanseri için tanı alma yaşı ileri yaşa kaymaktadır. 2004-2008'de akciğer kanseri için tanı alma yaşının ortanca değeri 71'dir (3). 5628 primer akciğer kanseri olgusu ile yapılan bir çalışmada ortalama tanı alma yaşı tüm hastalar için 65.4 ± 11.0 , kadınlarda 64.2 ± 11.4 , erkeklerde 66.3 ± 10.7 bulunmuştur (70). Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesinde tüm grup içinde ise yaş ortalaması 60.9 ± 12.5 'dir (6). Türkiye'de 1994-1998 yılları arasındaki 11849 hastada akciğer kanseri özelliklerini araştıran çalışmada ortalama tanı alma yaşı 58.4 yaş olarak bulunmuş ve hastaların çoğunluğunun 46-65 yaş arasında tanı aldığı saptanmıştır (71). Bu çalışmada değerlendirilen 210 hastanın %66.7'si 50-69 aralığında olup yaş ortalaması ise literatürle uyumlu olarak 61.21 ± 10.0 bulunmuştur. Tanı alma yaşı her iki cinsten değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre daha geç yaşta tanı konduğu görülmüştür.

Kliniğimizde 4 yıl içinde tanı alan 210 hastanın %90'ı (n=189) erkek, %10'u (n=21)'i kadındı. Çalışmamızdaki olguların cinsiyet oranı 9/1 (E/K) erkekler lehine olup, ülkemizdeki daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Benzer olarak Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası Projesinden alınan verilere göre de akciğer kanseri olgularının %90.4'ünü erkekler oluştururken, kadın olguların yüzdesi 9.6'dır (6). Türkiye'de yapılan diğer geniş kapsamlı yayında yine benzer oranlar bulunmuştur (71). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada ise erkek/kadın oranı 1.4 olarak bulunmuştur (70). Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 1999-2007 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konulan hastaların incelendiği araştırmada hastaların %91.7'si erkek, %8.3'ü kadın, erkek/ kadın oranı 11/1'dir (72). Hemen hemen tüm Avrupa ülkelerinde akciğer kanserinin kadın erkek oranı bizim verilerimizden daha yüksektir. Kadınlarda en yüksek kanser insidansı Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya ve Yeni Zelanda'da saptanmaktadır (2). En yüksek kadın hasta oranı İzlanda'da ve 0.9/1'dir. Çalışmamızdaki kadın erkek oranımıza baktığımızda ülkemizdeki veriler ile benzer, ancak Avrupa ülkeleri ve Amerika'dan farklı görünmektedir. Bilindiği üzere dünyada kadınlarda sigara kullanma alışkanlığının artışına bağlı olarak kadınlarda akciğer kanseri sıklığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda ve ülkemizde sigara içme prevalansının erkeklerde kadınlardan çok daha yüksek olması ve mesleki karsinojenlere maruziyet riskinin erkeklerde daha yüksek olması bu oranı açıklar

Mesleksel maruziyet ile ilişkili olan kanserler içinde en sık görüleni akciğer kanseridir (73). Akciğer kanserinin birçok işyeri maruziyeti ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. IARC'nin 1987'de yayınladığı raporunda silikanın karsinojen olabileceğine işaret ettiğinden beri silikozisin kanser riskine ilişkin tartışmalar mevcuttur (74). 1997'deki konsensusda silika grup 1 karsinojen (hayvanlarda ve insanlarda karsinojeniteye ilişkin yeterli kanıtlar mevcut) grubuna alınmıştır (75). Zonguldak, Türkiye'de taşkömürü işletmeciliğinin yapıldığı başlıca ildir. Bu nedenle kömür madenciliği ile uğraşanların sayısı yüksektir. Şehrimizde kullanılan başlıca yakıt da kömürdür. Bu yüzden gerek çevresel gerek mesleksel maruziyet olarak değerlendirildiğinde kömür tozu maruziyeti şehirde yaşayanların çoğunda beklenen bir durumdur. Çalışmamızda hastaların meslek öykülerine bakıldığında olguların %34.3'ünün (n=72) kömür madencisi olduğu görüldü ve hastalardaki meslek

dağılımına bakıldığında birinci sırada yer almaktadır. Kömür madencilerinde akciğer kanserini araştıran yayınlara bakıldığında Japonya'dan yapılan bir çalışmada 15 yıl üstünde kömür madeninde çalışmış ve günde 1 paket ve fazla sigara içenlerde akciğer kanseri riski açısından belirgin artış saptanmıştır. Kömür madeninde çalışma ve sigara içiminin akciğer kanseri açısından etkileşimine bakıldığında additif bir ilişki bulunmuştur (76). Amerika Birleşik Devletleri'nde kömür madenlerinden zengin olan bölgesi Appalachia'da yapılan çalışmada, bu bölgede akciğer kanseri mortalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (77). Bu çalışmada madenci olan olguların %13.8'inde kesin kömür işçisi pnömokonyozu tanısı mevcuttu. Bölgemizde mesleki kömür tozu maruziyeti olanlarda yapılan sigara içme prevalansını araştıran bir çalışmada (78) madencilerin %82.3'inin sigara içen veya/içmiş bırakmış olgular olup bu durumda bu meslek grubunda özellikle sigara içicilerde gelişen akciğer kanserinin kömür tozu maruziyetine atfedilmesi zordur. Bununla birlikte madencileri özellikle dizel egzost partiküllerine yoğun olarak maruz kalmasının da madencilerde akciğer kanser riskini sigara veya diğer faktörlerden bağımsız olarak arttırdığı bulunmuştur (79).

Sigara akciğer kanserinin en sık nedenidir. Ancak akciğer kanseri hastalarının %10-15'ini hiç sigara içmeyenler oluşturmaktadır (80,81). Özellikle bazı çalışmalarda hiç sigara içmeyen genç kadınlarda saptanan yüksek oranlar, kadınların akciğer kanseri gelişimi için daha yatkın olduğunu düşündürmüştü, kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde sigara ile etkileşen veya sigaradan bağımsız olarak riski artıran bazı genetik, biyolojik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili olası faktörlerin etyolojideki yerine dikkat çekilmesini sağlamıştır (82). Pasif sigara içimi her iki cins için de geçerli olmakla birlikte, daha çok kadınları etkileyen bir risk faktörüdür. Eşi sigara içen kadınlarda eşinin içtiği sigara yoğunluğu ve süresine bağlı olarak akciğer kanseri riski artmaktadır (83). Ayrıca sigara içicilerindeki akciğer kanseri riski, sigara içiminin süresi ve bir günde içilen sigara sayısı ile artmaktadır (84).

Bizim çalışmamızda hastaların sigara içme durumu değerlendirildiğinde hastaların %89.5'i (n=188) sigara halen içmekte ya da bırakmış idi. Erkek hastaların sadece %2.1'i (n=4), kadın hastaların ise %85'i (n=18) sigara hiç içmemişti. İki kadın hasta halen sigara içicisiydi. Sigara içim miktarı değerlendirildiğinde ise ortalama içilen sigara miktarı 49.02 ± 34.1 paketyıl olarak hesaplandı. Sigaranın direkt

kansere neden olması yanında içilen sigara miktarının artışının da evre IIIB ve evre IV hastalarda sağkalımı azalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (85).

Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası semptomatiktir ve pek çok semptom, klinik ve laboratuvar bulgularına sahiptirler. Çeşitli çalışmaların verilerine göre, öksürük %8-75, kilo kaybı %0-68, dispne %3-60, göğüs ağrısı %20-49 ve hemoptizi %6-35 oranlarında görülebilmektedir (43). Ülkemizde 3547 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalarda en sık saptanan semptomlar öksürük (%51.6), göğüs ağrısı (%44.2), nefes darlığı (%34.8), balgam çıkarma (%21), kilo kaybı (%19), hemoptizi (%14.19), halsizlik (%12.7) ve iştahsızlık (%10.7) bulunmuş, hastaların %0.65 i ise asemptomatik olduğu görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda %98.1 (n=206) hasta başvuru sırasında semptomatikti. Olgularımızın %1.9'inde (n=4) ise başvuru sırasında yakınmasının olmadığı görüldü. Öksürük başvuruda en sık(%31.9) görülen semptomdu. Onu takip eden temel başvuru semptomları sırası ile nefes darlığı ve göğüs ağrısı idi. Tüm semptomların dağılımına bakıldığında sırası ile öksürük (%67.6) iştahsızlık (%53.3) ve kilo kaybı (%50.5) en sık septomlardı. Köktürk ve ark. larının 330 hastalık serilerinde de öksürük %64.1 oranı ile en sık görülen semptom olup, diğer sık semptomlar göğüs ağrısı (%41.3), nefes darlığı (%40.1), balgam çıkarma (%38.7), kilo kaybı (%35.7) ve hemoptizidir (%33.1) (87). Bir başka çalışmada 409 hastada saptanan semptomlar sırasıyla öksürük (%69), nefes darlığı (%50), balgam çıkarma (%45), göğüs ağrısı (%33) ve hemoptizidir (%29) (88). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmasının fazla olduğunu gördük. Benzer olarak Bircan ve ark.nın yaptığı çalışmada kilo kaybı %67.8 oranıyla öksürükten sonra en sık görülen semptom olmuştur (89).

Sigara akciğer kanseri için en önemli risk faktörü olmakla birlikte hastalarda eşlik eden hastalıklara bakıldığında KOAH, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve solunum sistemi, ürogenital sistem kanserleri gibi sigara ilişkili hastalıkların sık olduğu görülmektedir (90). Yine sigara içme oranının yüksek saptandığı erkeklerde ve skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda bu hastalıkların, prevalansının yüksek olması bu hipotezi desteklemektedir (91). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru sırasında alınan öykülerinden, özgeçmişinde kanser olan hasta oranının %3.4 (n=7) olduğu görüldü. Tüm hastalar içinde %1.9'unda (n=4) mesane, %0.5'inde (n=1) dil,

%0.5'inde (n=1) böbrek, %0.5'inde (n=1) ise akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. Bu hastaların tümü erkekti. Kanser öyküsü olan hastaların hepsi halen sigara içicisi ya da bırakmış hastalardı. Bu durum sigara ilişkili akciğer dışı kanser saptanan olguların akciğer kanseri yönünden de taranması gerektiğini vurgulamaktadır.

Eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde hastaların 120'sinde (%57.1) herhangi bir eşlik eden hastalık bulunmamaktaydı. Hipertansiyon ve diğer kalp hastalıkları hastaların %25.2 sinde mevcut olup en sık görülen komorbidite idi. Bunu %12.9 ile KOAH ve astım izlemekteydi. Solunum fonksiyon testi yapılan 177 hasta mevcuttu. Bu hastaların %5.6'sında (n=10) SFT uyumsuz olarak değerlendirildiği görüldü. SFT değerleri göz önüne alınan 167 hastanın %47.9'unda (n=80) SFT normal olarak değerlendirildi. %26.3'ünde (n=44) ise obstruktif patern mevcuttu. Özgeçmişinde obstruktif hava yolu hastalığı öyküsü olan 27 hasta olmasına rağmen, başvuru sırasında yapılan SFT de obstruktif hava yolu hastalığı saptanan hasta sayısının 44 olduğu görüldü. Sonuç olarak test edilen her dört akciğer kanser olgusunun birinde obstrüksiyon saptanmaktadır. KOAH ve akciğer kanserinin sigara ile ilişkili hastalıklar olduğu düşünüldüğünde akciğer kanser popülasyonunda KOAH oranının yüksek olması, veya özellikle ağır ve çok ağır KOAH olgularında da akciğer kanser sıklığının yüksek olabileceği beklenir. Yapılan akciğer kanser tarama çalışmalarında KOAH tanısı alanların oranı oldukça yüksek bulunmuştur (92). Özellikle Afrikalı-Amerikalı akciğer kanser popülasyonunda erkeklerde KOAH görülme sıklığı bazı seilerde %94'e kadar çıkmaktadır (93). Bizim olgularımızda bu kadar yoğun sigara içiminin olmasına rağmen KOAH oranının %26.3 olması bölge hastalarındaki akciğer kanser gelişiminde bir kez daha çevresel ve/veya mesleksi karsinogenlere maruziyetin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Retrospektif verilerde hastaların çoğunluğunda aile kanser öyküsüne ulaşılamadı.

İyi performans durumunun sağkalıma olumlu katkısı olduğu ve performans skoru iyi olan hastaların daha iyi prognoza sahip oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (94-98). Bizim hastalarımızda başvuru sırasındaki performans skoru değerlendirildiğinde %45.7(n=96) ECOG 0, %37.1(n=78) ECOG 1, %14.3 (n=30) ECOG 2, %2.9(n=6) ECOG 3 olduğu görüldü. Hastaların çoğu ileri evrelerde tanı

almasına rağmen başvuru sırasındaki değerlendirmelerinde performans durumlarının iyi olduğu görüldü. ECOG 3 olan 6 hastanın, 2'si evre III ,4'ü evre IV hastaydı.

Çalışmamızdaki hastaların radyolojik özelliklerine bakıldığında %96.2 oranında kitle saptandığını gördük. Kitle olmaksızın atelektazi saptanan olgu sayısı 7 idi. %6.7 hastada kaviter görünüm mevcuttu. Bu hastaların %50.0 sinin skuamöz hücreli kanser, %42.8 inin ise alt tipi belirlenememiş KHDAK hastası olduğu saptandı. Lenfanjitik yayılım saptanan %3.8 hastanın da %50.0 sinin adenokanser olduğu görüldü. Diğer yapılan çalışmalarda da en sık görülen radyolojik anormalliğin kitle lezyonu olduğu gösterilmiştir (99-101). Lenfanjitik yayılımın adenokanser olasılığını arttırdığı bir kez daha gösterildi.

Akciğer kanserinin sağ akciğerde sola göre daha fazla yerleşim gösterdiği ve üst lobların daha sık tutulduğu bilinmektedir (102). Makedonya'da yapılan çalışmada 1731 olgu incelenmiş, tümör yerleşiminin en çok sağ ve sol üst loblarda olduğu gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da hastaların görüntüleme ve bronkoskopi sonuçlarına göre primer tümör hastaların %57.6'inde (n=121) sağ akciğerde, %40.4'ünde (n=85) sol akciğerde lokalize olup, hastaların %31.0'inde (n=65) sağ üst lob, %21.9'unda (n=46) sol üst lob lokalizasyonu saptandı. Ülkemizde Atıcı ve ark.'larının yaptığı çalışmada lezyonların %52'si sağda, %48'i solda lokalize olduğu bildirilmiştir (99). 1834 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise akciğer kanserinin en sık tespit edildiği yer sağ üst lob olmuştur (104).

Fiberoptik bronkoskopi akciğer kanserinin tanısında en önemli tanısal araçtır. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alandan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan gereken örnekler alınabilir. Akciğer kanseri olan hastaların %70'inden çoğu fiberoptik bronkoskopi ile görülen belirgin endobronşiyal bulgulara sahiptir. Santral lezyonlar kendini endobronşiyal kitle, submukozal yayılım veya peribronşiyal tümörden kaynaklanan dış bası bulgular şeklinde göstermektedir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir (53). Periferik kitlelerde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin FOB'dan daha yüksek tanısal değeri vardır (105). Çalışmamızda bronkoskopi yapılmayan %5.2 (n=11) oranında hasta mevcuttu. Bronkoskopi uygulanan hastalardan %17.5 inde (n=35) işlem normal olarak değerlendirildi. Endobronşiyal lezyon ise %55.2

(n=110) oranında saptanarak en sık görülen bulgu oldu. 338 olgunun incelendiği bir araştırmada da endobronşiyal lezyon %50.8 oranında saptanarak en sık görülen bulgu olmuş, bu çalışmada normal saptanan bronkoskopi oranı ise %9.8 olmuştur (87). Çalışmamızda hastaların %68.1'inin (n=143) bronkoskopik yöntemlerle tanı aldığı görüldü. Bunu %17.6 (n=37) oranı ile transtorasik biyopsiler izledi. Patolojik doğrulama olmadan klinik ve radyolojik bulgularla tanı alan hasta oranı ise %1.0'di (n=2). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1972-2002 yıllarında tanı alan 1834 hastanın değerlendirildiği çalışmada en sık kullanılan tanı yönteminin bronkoskopik biyopsi olduğu, yıllar içinde ise perkütan biyopsi kullanımının arttığı belirtilmektedir (104).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanseri olgularının %80-85 kadarından sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; Skuamöz hücreli (epidermoid) kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser tipleridir. Skuamöz hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20-30'unu oluşturur. Adenokarsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Sigara içmeyenlerde en sık görülen hücre tipidir (106). Küçük hücreli kanser ise tüm olguların ancak %15'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda Akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımında önemli değişiklikler olmuştur. En sık görülen tip 1980'li yıllarda skuamöz tipken, zamanla sıklığı azalmaya başlamıştır (107). Adenokanserdeki artış ise dikkat çekicidir (108). Sigara içmeyenlerde adenokanserler akciğer kanserinin önemli bir kısmını oluştururken, sigara içenlerde skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserleri ön plana çıkmaktadır (109). Kadınlarda histolojik tip dağılımı farklıdır. Sigara içen erkeklerde skuamöz en sık tip iken, kadın sigara içicilerde adenokanser sıktır. Sigara içicisi olmayan kadınların tama yakını adenokanserdir (110).

ABD'de 5628 akciğer kanseri hastasının incelendiği araştırmada, hastaların %45.3'ünde adenokarsinom, %23.7'sinde skuamöz hücreli karsinom, %12.1'inde alt tip belirlenememiş KHDAK, %11.3 ünde küçük hücreli karsinom, %2.8'inde büyük hücreli karsinom, %1.1 inde mikst histoloji saptanmıştır (70).

“Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi”den alınan verilere göre tümörlerin iki ana gruba göre dağılımına bakıldığında küçük hücreli dışı akciğer kanseri %82.2, küçük hücreli akciğer kanseri %17.8 oranında saptanmıştır. Tüm

histolojik gruplar değerlendirmeye alındığına en sık gözlenen histolojik tip %29.2 oranı ile skuamöz hücreli kanser olup bunu, %23.3 oranı ile alt tipi belirlenememiş KHDAK, %16.9 oranı ile adenokarsinom, %15.4 oranı ile küçük hücreli karsinom izlemiştir. Radyolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan hasta oranı %10.3'tür. Kadın hastaların %55.9'unda adenokarsinom, erkek hastaların %49.3 ünde ise skuamöz hücreli karsinom gözlenmiştir (6).Bizim de çalışmamızda ülke verileri ile benzer olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri %79.6 (n=167) oranında, küçük hücreli akciğer kanseri ise %19.0 (n=40) oranında saptandı. KHDAK hastalarında en sık görülen alt tip tüm hastaların %38.6'sı (n=81) oranında skuamöz hücreli kanserdi. Alt tip belirlenememiş KHDAK %20.5 (n=43), adenokanser %20.0 (n=42), mikst patoloji %0.5 (n=1) hastada saptandı. %1.0 (n=2) hastada ise patolojik tanı olmadan klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Bizim serimizde klinik radyolojik tanı alan hasta oranının %1 olup histopatolojik tanı olmaksızın izlenen hasta oranımızın Türkiye ortalamasının 1/10'u kadar olduğu görülmüştür. Bu da merkezimize başvuran hastalarda birçok tanı yönteminin denendiğini ve histopatolojik tanıya gidilmesi konusunda ısrarcı davrandığımızın bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bununla birlikte KHDAK tanısı almış olup alt tipi belirlenememiş olguların oranı TTD çalışmasından (6) daha düşük olmakla birlikte %20.5 olması dikkat çekicidir.

Evreleme, akciğer kanserli hastaya yaklaşımın vazgeçilmez parçasıdır. Evreleme ile hastalığın yaygınlığı belirlenerek, tedavi planının yapılmasına ve prognoza ilişkin bilgi edinilmesine olanak sağlanır. Evreleme tedavi öncesi tüm verilerin kullanılması ile klinik olarak ve rezeksiyon sonrası patolojik olarak yapılabilmektedir. Bu hastalarda klinik evreleme çalışmaları öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar değerlendirmeleriyle başlamakta, ileri görüntüleme yöntemleri ve mediastinoskopi gibi cerrahi girişimleri de içeren invaziv evreleme teknikleri ile sonlanmaktadır (17).

Akciğer kanseri hastalarının çoğunluğunun ileri evrelerde tanı aldığı bilinmektedir. Evre ilerledikçe sağkalım oranlarının azaldığı bilinen bir gerçektir. Mayo Clinic'in araştırmasında KHDAK hastalarının %34.9'unun evre IV, %30.3'ünün evre III, %8.4'ünün evre II, %26.4'ünün evre I'de tanı aldığı, KHAK hastalarının ise %53.0'ünün yaygın hastalık evresinde tanı aldığı saptanmıştır (70). Türkiye'deki 11849 hastayı içeren çalışmada KHDAK hastalarının %40.4'ünün evre

IV'te olduğu, KHAK hastalarının ise %62.1'inin yaygın hastalık evresinde tanı aldığı görülmüştür (71).

“Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi”den alınan verilere göre KHDAK hastalarının tanı anındaki evrelerine bakıldığında Evre I %10.1, evre II %6.3, evre III %41.8, evre IV % 41.8 olarak bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinin tanı anında evrelere göre dağılımı ise sınırlı hastalık %40.0, yaygın hastalık ise %60.0 olguda saptanmıştır (6).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında %10.4(n=22) hastada evrelemenin tamamlanmadığı görüldü. Evreleme yapılan hastaların tanı aldıkları anda geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesine (TNM 6. baskı) göre olan evrelerine bakıldığında KHDAK.%56.0'sının (n=83) Evre IV, KHAK hastalarının ise %70.0'nin (n=28) yaygın hastalık evresinde tanı aldığı görüldü. Bu oranların diğer çalışmalardan yüksek olması hastanemizin bölgemizdeki tek üçüncü basamak hastane oluşu ve hastaların başvurmasındaki gecikme ile açıklanabilir. Çalışmamızda evre I'de tanı alan hasta oranı ise sadece %2.0 idi.

PET-BT'nin kullanımının yaygınlaşması ile hastalara artan oranlarda PET çekimi yapılmıştır. 2006, 2007 ve 2008 yıllarında evreleme amaçlı PET veya PET-BT çekim yapılan hasta sayısı sırası ile 2 (%4.2) ,9 (%18), ve 25 (%34.2) olduğu görülmüştür. Bu veriler yıllar içinde PET-BT klinik evreleme ve/veya tedaviye yanıtta kullanımının giderek artmakta olduğunu göstermektedir.

Uzak metastazı bulunmayan ve fonksiyonel olarak uygun durumda olan KHDAK hastalarında, BT'de büyümüş mediastinal lenf nodları saptanmışsa, uygun bir iğne biyopsi yöntemi ile alınan örneklerde metastaz saptanmamışsa mediastinoskopi gibi cerrahi invaziv yöntemlerden biri veya birkaçı ile metastaz bulunup bulunmadığı doğrulanmalıdır. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopi altın standarttır (106). Ancak günümüzde birçok merkezde noninvazif lenf nodu örnekleme için öncelikle EBUS veya EUS rehberliğinde lenf nodu aspirasyonu artık mediastinoskopinin yerini almıştır ve mediastinoskopiye alternatif olarak rehberlere girmiştir (107).

Bizim çalışmamızda mediastinoskopinin evreleme amaçlı sadece %6.7 (n=14) hastada kullanıldığını gördük. Bu da özellikle radikal küratif cerrahi

düşünülen hasta sayımızın azlığı ile ilişkilidir. Bu süre içinde EBUS ve/veya EUS ünitemizde olmadığından kullanılmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalar 2009'da yayınlanan yeni evreleme sistemi olan TNM 7. baskıya göre tekrar evrelendirildiğinde 6 hastanın Evre IV'ten Evre III'e, 5 hastanın ise Evre III'ten Evre IV'e geçtiği görüldü. 1 hasta da Evre II'den Evre III'e yükseldi. Sonuç olarak 6 hasta bir üst evreye çıkmış, 6 hasta da bir alt evreye inmişti.

TNM 6. Edisyona göre evrelendirilen 188 hastadan %59.0'unda (n=111) metastaz saptandı. En sık metastaz yeri %23.9 oranında akciğerdi. Bunu sırasıyla %21.2 hastada kemik, %17 hastada beyin, %15.9 hastada karaciğer, %5.8 hastada sürrenal metastazı izledi. Daha az sıklıkla görülen diğer metastaz bölgeleri incelendiğinde metastaz saptanan hastaların %1.8'inde (n=2) parotis tutulumu, %0.9'unda (n=1) kolon, %2.7'sinde (n=3) pankreas, %0.9'unda (n=1) göz, %2.7'sinde (n=3) boyun, %0.9'unda (n=1) karaciğer, sürrenal dışı batın tutulumu olduğu görüldü. Akciğer metastazı oranının yüksek görülmesini, akciğerde saptanan nodüllerin patolojik doğrulama yapılmadan metastaz olarak yorumlanması nedeniyle artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer organ metastazı oranları kabul gören oranlar içindedir (43).

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi akciğer kanseri hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Akciğer kanserinin sıklıkla ileri evrede saptanması nedeniyle cerrahi oranlarının düşük olması beklenen bir durumdur. Hastaların bu üç modalitenin de kullanılabileceği bu konuda deneyimli üçüncü basamak hastanelerde takip ve tedavisi yapılması gerekmektedir. Çalışmamız verilerine bakıldığında tedavi kararı alınan 193 hastada kullanılan tedavi yöntemleri incelendiğinde hastaların %89.1'inin (n=172) kemoterapi aldığı görüldü. Cerrahi yapılan hasta oranı ise %9.8 olarak saptandı. Sadece destek tedavisi %5.6 hastaya verildi. %2.5 hastanın ise tedavi almayı reddettiği görüldü.

Akciğer kanseri hastalarında tanı ve tedavideki gecikmeler önemli bir problem olarak gözükmektedir (111-114). Bazı çalışmalarda tanı ve tedavi gecikmelerinin tümör evresini ve sağkalım oranlarını etkilediği belirtilse de (115-117) diğer çalışmalarda bunun bir etkisi olmadığı söylenmektedir (111,113,114,118). İspanya'da yapılan bir çalışmada semptomdan tedaviye geçen süre ortalama 123.6 gün bulunmuştur (119). Hindistan'da yapılan bir çalışmada semptomdan tanıya

geçen ortalama süre 143 gün, tanıdan tedaviye geçen süre 20 gün, semptomdan tedaviye geçen süre 185 gün olarak saptanmıştır ve Avrupa'dakine göre yüksek değerler saptanmıştır (120). Ülkemizde yapılan bir çalışmada semptomdan tedaviye geçen süre ortalama 120 gün olarak bulunmuş, semptomdan başvuruya geçen süre 63 gün, başvurudan tanıya geçen süre 41, tanı tedavi süresi 16 gün olarak bulunmuştur (121). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada semptomdan tedaviye geçen süre 176.2 gün bulunmuştur (122). Birçok çalışmada akciğer kanserindeki başvuru, tanı ve tedavi süreleri için öneriler yapılmıştır (123-126). Brezilya'da yapılan çalışmada 30 günü aşan başvuru süresi hasta gecikmesi olarak tanımlanmıştır (123). The British Society her hastanın birinci basamak doktora başvurusundan sonra 1 hafta içinde göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmesini, tanı testlerinin 2 hafta içinde yapılmasını önermektedir (124). İsveç akciğer kanseri çalışma grubu hastaların %80' inde başvurudan tanıya kadar 4 hafta içinde tüm testlerin tamamlanması gerektiğini ve tedavinin 2 hafta içinde başlaması gerektiğini söylemektedir (125). Yine Kanada önerilerine göre de başvurudan tanıya maksimum sürenin 4 hafta olması ve tedavinin 2 hafta içinde yapılması gerektiği söylenmektedir (126).

Bizim çalışmamızda semptomdan başvuruya geçen süre ortalama 56,90+-66,96 (ortanca 30,00 gün) olarak bulundu. Bu veri Annakkaya ve ark çalışması ile benzer, Yılmaz ve ark. tarafından saptanan 81.3 günden daha kısa bulunmuştur. İspanya, Polonya ve İsveç yayınları ile karşılaştırıldığında ise daha uzun bulunmuştur (127-129). Bizim çalışmamızda başvurudan tanıya geçen süre $39,96 \pm 49,59$ gün(ortanca 25,50 gün) bulunmuştur. Bu veri yine Annakkaya ve ark çalışması (121) ve İspanya çalışması (129) ile benzer, ve İsveç ve Kanada kanser derneklerinin ulusal önerileri ile kısmen örtüşmektedir. Koyi ve ark'ın çalışmasında ise bu süre 56 gün bulunmuştur (127). Tanıdan tedaviye geçen süre çalışmamızda $23,1 \pm 28,00$ gün (ortanca 15,00 gün) olup bu süre İspanya çalışmasından (129) biraz fazla görünmektedir. Semptomdan tedaviye geçen toplam sürelerle bakıldığında çalışmamızda $121,01 \pm 81,68$ gün (ortanca 99,00 gün) olan süre, literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında Annakkaya ve ark. (121), Barcala ve ark'ın (120) yaptıkları çalışmalarda benzer sonuç alındığı görüldü. Diğer bazı çalışmalardan ise daha iyi süreye sahip olduğumuz görüldü (120, 122, 128, 129).

Bu sonuçlara genel olarak bakıldığında çalışmamızda literatür verilerine göre nispeten benzer ve daha kısa süreler saptamamıza rağmen yine de önerilen sürelerin üzerinde kalındığını görmekteyiz. Hasta kaynaklı ve doktor ve sistem kaynaklı gecikmelerin en aza indirilmesi için daha fazla çaba gerektiği düşüncesindeyiz.

Akciğer kanseri yüksek mortaliteye sahiptir. ABD verilerine göre 1999-2007 yıllarında akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %15.6 bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım oranları hastalığın tanı anındaki evresi ile değişkenlik göstermektedir. Lokal hastalıkta %52, bölgesel hastalıkta %24, ileri evre hastalıkta %3.6'dır (3). KHAK olgularında, tedavi almayan hastalarda, sınırlı evrede ortalama sağkalım 12 hafta, yaygın evrede ise 6 haftadır. Tedavi alan hastalarda ise ortalama sağkalım sınırlı evrede 20 hafta, yaygın evrede 12 hafta olarak belirtilmektedir (130).

Çalışmamızda tüm olgularda ortalama sağkalım 8.9 ay olarak bulundu. Hastalar histopatolojik olarak KHAK ve KHDAK olarak ayrıldığında KHAK olgularında ortalama sağkalım 7.6 ay, KHDAK olgularında ortalama sağkalım 9.5 ay olarak hesaplandı. Akciğer kanserinin mortalitesinin yüksek olmasına rağmen çalışmamızdaki düşük sağkalım oranına hastaların %59'unun ileri evrede tanı alması ve hastaların merkezimize başvurusundaki gecikmenin de etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. İleri evre KHDAK olgularında kilo kaybı (131-133), hiperkalsemi (134), performans durumu (96,135-139), cinsiyet (132, 135), semptomlar (139, 140), yaş (91), klinik evre (141), hemoglobin (91, 139, 142, 143), LDH (91), albumin (136)' in prognoz ile ilişkili olduğu savunulmuştur. KHAK olgularında da benzer olarak cinsiyet (144, 145, 146), performans durumu (144, 147), yaş (135, 146, 148), klinik evre (149, 150), laboratuvar bulguları (hemoglobin, albümin, LDH, sodyum, ALP) (145, 146, 151, 152), kilo kaybının (153) bağımsız prognostik belirleyiciler olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda bu faktörlerin Kaplan Meier analizi ile sağkalıma etkisi araştırıldığında beklendiği gibi küratif tedavi almanın sağkalımı anlamlı oranda artırdığı görüldü. Benzer olarak iyi performans durumunda olmanın, metastaz olmamasının, normal albümin ve kalsiyum değerlerine sahip olmanın sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı derece olumlu etkilediği saptandı. Semptomdan tedaviye

geçen süre arttıkça sağkalımın arttığı görüldü. Bunu daha yavaş ilerleyen kanserin hücreyel yayılımının da yavaş olacağı beklentisi ve bu tip hastalarda semptomdan tanıya geçen sürenin uzun olması ile açıklayabiliriz. Histopatolojik tiplerden KHAK'nin sağkalımı diğer tiplere göre beklendiği gibi daha kötü yönde etkilediği saptandı.

Çalışmamızda incelenen diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıklar, kilo kaybı, LDH, anemi, ALP) sağkalıma etkisi gösterilemedi. Çok değişkenli analizde ise diğer faktörlerin etkisi düzeltilindiğinde küratif tedavi almanın, düşük evrede olmanın, kalsiyum değerinin normal olmasının ve albümin değerinin normal olmasının sağkalım için bağımsız iyi prognostik faktörler olduğu sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

1. Merkezimizdeki akciğer kanser sıklığı 2005-2008 yılları arasında yıllara bağlı artış göstermiştir ve her yıl tanı alan hasta sayısı artarak devam etmektedir.
2. Erkek/Kadın oranı 9/1 ve yaş ortalaması 61.21 ± 10.0 olup ve bu bulgular yurtiçi verilerle uyumludur.
3. Kadın akciğer kanser olguları yurtdışından düşük oranda olup erkeklere göre daha geç yaşta tanı almaktadır.
4. Erkeklerin %35'i maden iş kolunda çalışan olgular olup kömür tozuna maruz kalan olgulardır.
5. Öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı en sık semptomlardır.
6. Erkeklerin %97.9'u, kadınların ise %14.3'ü sigara içmiş veya bırakmış olgulardır..
7. KOAH öyküsü olan hasta oranı %12.9 olmasına rağmen hastaların başvuru sırasında tanı alanlarla birlikte KOAH hastalarımızın %26.3'ünde saptanmıştır.
8. Hastaların %82.8'inin başvuru sırasında performans durumlarının 0-1 olduğu saptanmıştır.
9. Olgularda en sık görülen radyolojik bulgu kitle idi. Bunu atelektazi , obstruktif pnömoni ve kaviter görünüm izlemektedir..
10. Bronkoskopi uygulanan hastaların %55.2'sinde endobronşiyal lezyon saptanmıştır..
11. Tümör en sık sağ üst lob yerleşimi göstermektedir.
12. Olguların %68.1'ine bronkoskopik yöntemlerle tanı konmuştur
13. İnvaziv yöntemlerle tanı konulan hasta oranı ise %5.3 olarak saptanmıştır.
14. Literatür verileri ile uyumlu olarak %79.6 sıklıkla KHDAK saptandı. KHAK hasta oranı ise %19.0 idi.

15. Ülkemiz verilerine uygun olarak en sık görülen KHDAA alt tipi skuamöz hücreli kanserdir. 2. sıklıkta adenokanser gelmektedir..
16. PET-BT'nin yıllar içinde yaygınlaşması ve ulaşılabilir hale gelmesi ile kullanımı giderek artmıştır.
17. İnvaziv evreleme amacı ile mediastinoskopi kullanımı %6.7 olarak saptanmıştır.
18. Hastaların %77.6'sı lokal ileri veya metastatik evrede tanı almıştır.
19. Hastalar TNM 7. Baskıya göre tekrar evrelendirildiğinde 6 hasta Evre IV'ten Evre III'e, 5 hasta ise Evre III'ten Evre IV'e geçti. 1 hasta da Evre II'den Evre III'e yükselmiştir.
20. En sık görülen metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, kemik, beyin ve karaciğer olduğu gözlenmiştir.
21. Hastaların %9.8'ine cerrahi uygulanmıştır.
22. Olguların %89'una kemoterapi uygulanmıştır.
23. Küratif tedavi almayan hasta oranı %9.6'dır.
24. Semptomdan tedaviye geçen süreler literatür ile benzerlik göstermektedir.
25. Ortanca sağkalım 8.9 ay olarak bulunmuştur.
26. Tek değişkenli analizde küratif tedavi almanın, iyi performans skorunun, düşük evrede olmanın, normal kalsiyum ve albümin değerine sahip olmanın, semptomdan tedaviye geçen sürenin uzun olmasının istatistiksel anlamlı olarak sağkalıma olumlu etkisi olduğu saptanmıştır.
27. Çok değişkenli analizde küratif tedavi almamanın, ileri evrede olmanın, hiperkalsemi ve hipoalbuminemi olmasının istatistiksel anlamlı olarak bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1166–1196, 2002.
2. Jemal A, Bray F et al. "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90, 2011.
3. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ , based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
4. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü) 2004-2006 Yılları Türkiye Kanseri İnsidansı, Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu: sekiz il, 2004-2006 değerlendirilmesi. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>, Ulaşım tarihi: 13.10.2011
5. Pirozynski M. Historical Review: 100 years of lung cancer. *Respiratory Medicine* 100:2073-84, 2006.
6. Türk Toraks Derneği. Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap, 2010.
7. Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80. *J Natl Cancer Inst.* 71:473-479, 1983.
8. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer.* 126:1454-1466, 2010.
9. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histological type. *Am J Epidemiol* 138: 281-93, 1993.
10. Bain C, Feskanich D, Speizer F, et al. Lung cancer rates in men and women comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 96: 826-34, 2004.
11. Novello S, Baldini E. Women and lung cancer. *Ann Oncol* 17: 79-82, 2006.

12. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 13: 1087-93, 2002.
13. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women, a contemporary epidemic. *JAMA* 291: 1763-8, 2004.
14. Thomas L, Doyle A, Edelman MJ. Lung cancer in women, emerging differences in epidemiology, biology and therapy. *Chest* 128: 370-81, 2005.
15. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer:ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132: 29-55, 2007.
16. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, Socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 14:761–766, 2003.
17. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı 2. Cilt, 1. Basım, s. 1319-1495, İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010.
18. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 116:963-971, 2005.
19. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 362:847-852, 2003.
20. Dünya Sağlık Örgütü: Dünya Kanseri Raporu 2008 (çeviri), Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu, Boyle P, Levin B (eds), Lyon Cedex 08, Fransa, 390-6, 2008.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010
22. Hirayama T: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed)* 282: 183-5, 1981.
23. Boffetta P: Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 28: 30-40, 2002.
24. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M: Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health* 25: 203-11, 2001.
25. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 290:201–208, 1981.

26. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 28:620–625, 1999.
27. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 158:564–575, 2003.
28. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung-cancer risk: a prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 70:57–62, 1997.
29. Müsellim B: Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri (Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım). Sempozyum Dizisi, 58: 113-118, 2007.
30. Doll R: Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 12: 81-6, 1955.
31. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. *JAMA* 264:622–623, 1990.
32. Health risks of radon and other internally deposited alphaemitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, 1988.
33. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 87:817–827, 1995.
34. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 16:137–145, 2005.
35. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330:223, 2005.
36. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 93:825–833, 2005.
37. Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: *Lung cancer - principles and practice*. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turissi AT. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed, 3-24, 2005.
38. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *WHO Classification of Tumours IARC Pres Lyon*, 2004.

39. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC, Gould M. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary Proc Am Thorac Soc. 8(5):381-5, 2011.
40. 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. 365(5):395-409, 2011.
41. Lopes Pegna A, Picozzi G. Lung cancer screening update. Curr opin Pulm Med 15(4): 327-333, 2009.
42. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Spanevello A, et al. 3p microsatellite signature in exhaled breath condensate and tumor tissue of patients with lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 177:337-341, 2008.
43. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132: 149-60, 2007.
44. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer. Chest 123: 97-104, 2003.
45. Bucchieri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J 24:898–904, 2004.
46. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, et al. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. Thorax 60:314–319, 2005.
47. Hamilton W, Peters TJ, Round A, et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-controlled study. Thorax 60:1059–1065, 2005.
48. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 7 (Ek 2): 1-37, 2006.

49. ATS guidelines: Pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 156:320-32, 1997.
50. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132;69S-77S, 2007.
51. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 123:115–128, 2003.
52. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14:87-98, 1993.
53. Rivera MP, Mehta AC Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 131-148, 2007.
54. Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa and Lynn T. The New Lung Cancer Staging System Tanoue *Chest* 136;260-271, 2009.
55. Aydın A, Can G. Akciğer Kanseri Tedavi ve Bakım 1. Baskı. İpomet Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, Haziran 2010.
56. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB. General thoracic surgery. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 273-84, 2000.
57. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann Thorac Surg* 57:992-5, 1994.
58. Timothy C. Kennedy, Annette McWilliams, Eric Edell, Tom Sutedja, Gordon Downie, Rex Yung, Adi Gazdar and Praveen N. Mathur Bronchial Intraepithelial Neoplasia/Early Central Airways Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132; 221-233, 2007.
59. Walter J. Scott, John Howington, Steven Feigenberg, Benjamin Movsas and Katherine Pisters Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 132;234-242, 2007.

60. Lary A. Robinson, John C. Ruckdeschel, Henry Wagner, Jr and Craig W. Stevens Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132;243-265, 2007.
61. James R. Jett, Steven E. Schild, Robert L. Keith and Kenneth A. Kesler Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132;266-276, 2007.
62. Mark A. Socinski, Richard Crowell, Thomas E. Hensing, Corey J. Langer Rogerio Lilenbaum, Alan B. Sandler and David Morris Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132; 277-289, 2007.
63. Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T, Armand JP, Rigas JR, Kris MG. Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. Semin Oncol 28:4-9, 2001.
64. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 22:1589–1597, 2004.
65. George R. Simon and Andrew Turrisi Management of Small Cell Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132;324-339, 2007.
66. Postmus PE. Second-line for small cell lung cancer: how-to-do-it? Lung Cancer 48:263-265, 2005.
67. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. Clin Oncol 24:5441-5447, 2006.
68. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. J Clin Oncol 24:5448-5453, 2006.
69. Rosen G. A History of Public Health: Expanded Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1993.

70. Ping Yang, Mark S. Allen, Marie C. Aubry, Jason A. Wampfler, Randolph S. Marks, Eric S. Edell, Stephen Thibodeau, Alex A. Adjei, James Jett and Claude Deschamps Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients Chest 128; 452-462, 2005.
71. Göksel T, Akkoclu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration 69: 207-10, 2002.
72. Düzce Ö. Akciğer kanserli olgularda sosyodemografik özelliklerin, ailesel kanser hikayesinin ve mesleksi maruziyetlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Denizli 2007.
73. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191-1308, 1981.
74. International agency for research on cancer. Working group on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Silica and some silicates. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. IARC Vol. 42: 39-143 Lyon, 1987.
75. International agency for research on cancer. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. IARC Vol. 42: 41-371 Lyon, 1997.
76. Miyazaki M, Une H. Risk of lung cancer among Japanese coal miners on hazard risk and interaction between smoking and coal mining. J Occup Health 43: 225-230, 2001.
77. Hendryx M, O'Donnell K, Horn K. Lung Cancer Mortality Is Elevated in Coal Mining Areas of Appalachia. Lung Cancer 62(1):1-7, 2008.
78. Unalacak M, Altin R, Kart L, Tor M, Ornek T, Altunel H. Smoking Prevalence, Behaviour and Nicotine Addiction among Coal Workers in Zonguldak, Turkey. J Occup Health 46(4):289-95, 2004.
79. Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Cohort Mortality Study With Emphasis on Lung Cancer. J Natl Cancer Inst. 2012 Mar 5 (Epub ahead of print)
80. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol 25(5):561-570, 2007.

81. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res.* 15(18):5626-5645, 2009.
82. Grivau M, Breton JL, Bombaron P, et al. Lung Cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital- based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 45: 279-287, 2004.
83. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoker and the risk of lung cancer: on meta-analysis. *Lung Cancer* 27: 3-18, 2000.
84. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 32:303–313, 1978.
85. Janjigian Y. et al. Pack Years of Cigarette Smoking as a Prognostic Factor in Patients with Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 116(3): 670–675, 2010.
86. Erbaycu AE ve ark. Akciğer kanserli hastaların teşhis anındaki semptomları: 3547 hastanın analizi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XXIII, Sayı 2, 2009.
87. Köktürk N, Çiftçi TU, Yeğin D, Mullaoğlu SB, Habeşoğlu MA, Öztürk C. Akciğer kanserli olgularımızda semptomatolojik, radyolojik ve endoskopik bulguların histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 5: 143-7, 2004.
88. Özdemir Ü, Aydın G, Erturan S. Akciğer kanseri olgularında semptomların tanı ve tedavideki yeri. 1. Ulusal Torasik Onkoloji Kongresi Özet Kitabı, s.58. 2004.
89. Bircan HA, Öztürk Ö, Şahin Ü, Özaydın N, Akaya A. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 12: 1-6, 2005.
90. Doll R, Peto R, Wheatly K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 309:901–11, 1994.
91. Siemiatycki J, Krewski D, Franco E, Kaiserman M. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Epidemiol* 24:504–14, 1995.

92. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, Isgum I, van Ginneken B, Prokop M, Gietema HA, Lammers JW, Vliegenthart R, Oudkerk M, van Klaveren RJ, de Koning HJ, Mali WP, de Jong PA. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA* 306(16):1775-81, 2011.
93. Mina N, Soubani AO, Cote ML, Suwan T, Wenzlaff AS, Jhahhria S, Samarah H, Schwartz AG. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in african american patients. *Clin Lung Cancer*. 13(2):149-56, 2012.
94. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9:1618–1626, 1991.
95. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients: the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 13:1221–1230, 1995.
96. Bucchieri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 32A:1135–1141, 1996.
97. Erdal NB ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi *Solunum* 8(1): 14-17, 2006.
98. Kawaguchi T et al, Gender, Histology, and Time of Diagnosis Are Important Factors for Prognosis Analysis of 1499 Never-Smokers with Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 5: 1011–1017, 2010.
99. Atıcı AG, Erkan L, Fındık S, Uzun O, Kandemir B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 52(2): 150-158, 2004.
100. Altın S, Fişekçi F, Tekin A ve ark. 650 primer akciğer kanseli hastada kanserin hücre tipine göre radyolojik özellikleri. *Solunum* 17: 372-8, 1994.
101. Şahin F, Karapınar G, Bayraktaroğlu M, Görgün D, Yıldız P. Primer akciğer kanserli hastaların radyolojik, bronkoskopik ve histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Solunum* 10: 184- 91, 2008.
102. Spiro SG. Lung tumours. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM(eds). *Respiratory Medicine*, London, Bailliere Tindal 832- 79, 1990.

- 103.Pavlovska I, Danilovski D, Orovchanec N, et al. An epidemiologic study of some characteristics of lung cancer. *Folia Med (Plovdiv)* 46: 23- 31, 2004.
- 104.Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Toraks Dergisi* 5(3):148-53, 2004.
- 105.Kowalewski J, Sir J, Dancewicz M, et al. Fine-needle aspiration biopsy under CT-guidance-Uusefulness in diagnosis of malignant lung tumors. *Pneumonol Alergol Pol* 72: 177- 80, 2004.
- 106.Aydiner A, Ece T, Topuz E. Akciğer kanseri tanı - tedavi – takip Antakya konsensus raporu 2010. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010.
- 107.Janssen heijnen MLG, Coeberg Jan WW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 41:245-58, 2003.
- 108.Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by hystologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int. J. Cancer* 117: 294-9, 2005.
- 109.Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123: 21-49, 2003.
- 110.O Keeffe P and Patel J. Women and Lung Cancer. Vol 24. *Seminars in Oncology Nursing* 3-8, 2008.
- 111.Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 128: 2282–8, 2005.
- 112.Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctor's delays in the diagnosis of chest tumours. *Lung Cancer* 35: 53–7, 2002.
- 113.Billings JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *Thorax* 51: 903–6, 1996.
- 114.Liberman M, Liberman D, Sampalis JS, Mulder DS. Delays to surgery in non-small-cell lung cancer. *Can J Surg* 49: 31–6, 2006.
- 115.Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, Aggestrup S, Petterson G. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 12:880–4, 1997.
- 116.O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *ClinOncol* 12: 141–4, 2000.

- 117.Korsgaard M, Pedersen L, Sorensen HT, Laurberg S. Delay of treatment is associated with advanced stage of rectal cancer but not of colon cancer. *Cancer Detect Prev* 30: 341–6, 2006.
- 118.Aragoneses FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 36: 59–63, 2002.
- 119.González-Barcala FJ, García-Prim JM, Álvarez-Dobaño JM, Moldes-Rodríguez M, García-Sanz MT, Pose-Reino A, Valdés-Cuadrado L. Effect of delays on survival in patients with lung cancer. *Clin Transl Oncol* 12:836-842, 2010.
- 120.Chandra S, Mohan A, Guleria R, Singh V, Yadav P. Delays during the diagnostic evaluation and treatment of lung cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* 10:453-456, 2009.
121. Annakkaya AN, Arbak P, Balbay O, Bilgin C, Erbas M, Bulut I. Effect of symptom-to-treatment interval on prognosis in lung cancer. *Tumori*, 93: 61-67, 2007.
122. Yilmaz A, Damadoglu E, Salturk C, Okur E, Tuncer L Y, Halezeroglu S. Delays in the Diagnosis and Treatment of Primary Lung Cancer: Are Longer Delays Associated with Advanced Pathological Stage? *Upsala J Med Sci* 113 (3): 287–296, 2008.
- 123.Silva PPA, Pereira JR, Ikari FK. Minamoto H. Cancer de pulmao e retardo diagnostico: analise de 300 cases. *Rev Ass Med Brasil* 38: 145–9, 1992.
- 124.British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer: The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 53: 1–8, 1998.
- 125.Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson TH, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 59:45–9, 2004.
- 126.Simunovic M, Gagliardi A, McCready D, Coates A, Levine M, DePetrillo D. A snapshot of waiting times for cancer surgery provided by surgeons affiliated with regional cancer centers in Ontario. *Can Med Assoc J* 165: 421–5, 2001.
- 127.Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 35: 53-57, 2002.
- 128.Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P. Lung cancer-diagnosis and therapy delay. *Pneumonol Alergol Pol* 69: 600-610, 2001.

129. Gonzalez JM, De Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernandez JL, Gomez FP, De Vega BM, Ramos J, Serrano AR. Delays in the diagnosis of lung cancer. *Arch Bronconeumol* 39: 437-441, 2003.
130. Winston W Tan, Jules E Harris. Small Cell Lung Cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/280104-overview#aw2aab6b2b5aa> (Ulaşım tarihi 02.03.2012).
131. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. *Chest* 101:1287–1292, 1992.
132. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC, et al. Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer* 78:2119–2126, 1996.
133. Thorogood J, Bulman AS, Collins T, et al. The use of discriminant analysis to guide palliative treatment for lung cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 4:22–26, 1992.
134. Takai E, Yano T, Iguchi H, et al. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. *Cancer* 78:1384–1387, 1996.
135. Bonomi P, Gale M, Rowland K, et al. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:247–252, 1991.
136. Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 3:47–50, 1997.
137. Komaki R, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Analysis of early and late deaths on RTOG non-small cell carcinoma of the lung trials: comparison with CALGB 8433. *Lung Cancer* 10:189–197, 1993.
138. Ando M, Ando Y, Sugiura S, et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 90:249–253, 1999.
139. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 44:9–15, 1997.
140. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 69:1–33, 1990.
141. Kreisman H, Lisbona A, Olson L, et al. Effect of radiologic stage III substage on nonsurgical therapy of non-small cell lung cancer. *Cancer* 72:1588–1596, 1993.

- 142.Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 15:67–77, 1996.
- 143.Watine J. Further comments on “A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer”: a clinical biologist’s point of view. *J Cancer Res Clin Oncol* 124:581–583, 1998.
- 144.Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH et al. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 7:344-354, 1989.
- 145.Osterlind K, Anderson PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 46:4189-4194, 1986.
- 146.Allan SG, Stewart ME, Love S, et al. Prognosis at presentation of small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 26:703–705, 1990.
- 147.Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term diseasefree survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 4:1307-1313, 1986.
- 148.Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 8:1563–1574, 1990.
- 149.Nugent JL, Bunn PA, Mathews MJ. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 44:1885-1893, 1979.
- 150.Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Published erratum appears in *Br J Cancer* 62:550, 1990.
- 151.Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 45:2878-2882, 1985.
- 152.Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 65:187–195, 1981.

153. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 22:293-304, 1998.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME
KOMİSYON BAŞKANLIĞI



TOPLANTI TARİHİ : 03/06/2010
TOPLANTI NO : 2010/03

KARARLAR :

- 9- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Meltem TOR'un sorumluluğunda yapılacak olan "Kliniğimizde İzlenen Akciğer Kanseri Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Zehra KURÇER
ZKÜ Tıp Fakültesi
Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı