

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

**DEFİNİTİF RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARIMIZDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

Dr.Azamat DAULETKAZİN
RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2016

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

**DEFİNİTİF RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARIMIZDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

Dr.Azamat DAULETKAZİN
RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Mustafa Cengiz

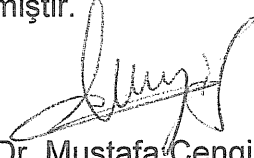
ANKARA
2016

11 Ocak 2016

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Dr.Azamat Dauletkazin'in, 11.01.2016 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "Küratif Radyoterapi ile Tedavi Edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarımızda Tedavi Sonuçlarımız" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Tez Danışmanı

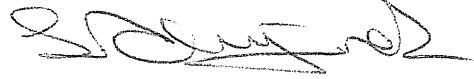

Prof.Dr. Mustafa Cengiz
Radyasyon Onk. Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Murat Gürkaynak
Radyasyon Onk. Anabilim Dalı

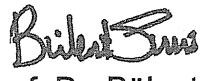
Üye

Prof. Dr. Serap Akyürek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onk. Anabilim Dalı



ONAY

Bu tez, Tıp'ta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Bülent Sivri
Tıp Fakültesi Dekanı V.

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğimin hakkıyla öğrenilmesinde bir ara kademe olan araştırma görevlisi eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek, tıp bilgilerini geliştirmek ve hastalarımı zarar vermeden tedavi uygulamak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı başta anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan Özyiğit olmak üzere tüm hocalarıma, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Sayın Prof. Dr. Mustafa Cengiz'e, Sayın Prof. Dr. Murat Gürkaynak'a, Sayın Prof. Dr. Fadıl Akyol'a, Sayın Prof. Dr. Ferah Yıldız'a, Sayın Prof. Dr. Faruk Zorlu'ya, Sayın Doç. Dr. Melis Gültekin'e, Sayın Doç. Dr. Gözde Yazıcı'ya, Sayın Doç. Dr. Pervin Hürmüz'e ve Sayın Prof. Dr. Serap Akyürek'e;

Benden daha önce uzmanlığını almış olanlar başta olmak üzere birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, özellikle de Ahmetcan'a, Teuta'ya ve Eyüb'e;

Değerli medical fizikçi ekibine, teknikerlerimize, sekreterlerimize, birlikte çalıştığım sayısız intern doktorlara, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına;

Medikal ve Pediatrik Onkoloji bilim dallarında rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan, benden bilgilerini esirgemeyen hocalarıma, yan dal eğitimi süreleri boyunca birlikte çalıştığım tüm doktorlara ve ekiplerindeki herkese;

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan biricik eşim Gülcan'a, aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dauletkazin, A. Definitif radyoterapi ile tedavi edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarımızda tedavi sonuçlarımız, Türkiye Cumhuriyeti Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) yüksek insidansı ve mortalitesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2008-2014 Yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, KHDAK tanısı almış 173 hastanın tedavi ve takip verileri retrospektif olarak araştırıldı. Tanı yaşı ortanca 63 ve en sık gözlenen histoloji epidermoid karsinomdu. Hastalar ortanca 18 ay takip edildi (12ay ile 98 ay arasında). Ortanca sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve metastaza kadar geçen süre ortanca sırasıyla 23, 17 ve 19 aydı. Beş yıllık sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve metastazsız sağkalım sırasıyla %22.8; %15.6 ve %19,4'tü. 5 yıllık lokal kontrol %17,8'ydi.

Univaryan analizlerde sigara kullanımı ($p=0.017$), KOAH tanısı ($p=0.037$), performans durumu ($p<0.001$), tümör histopatolojisi ($p=0.024$), radyoterapinin toplam dozu($p=0.049$), tümör boyutu (≤ 3 cm; >3 cm) ($p=0.007$), KT uygulamak ($p<0.001$), paklitaksel ($p=0.036$) ve/veya karboplatin ($p=0.004$) KT'si uygulamak, KT'ye veya RT'ye iyi cevap ($p<0.001$) genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Hastalıksız ve metastazsız sağkalım ile ilişkili parametreler araştırıldığında, IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre hem progresyonsuz sağkalımda ($p=0.032$) hem de metastazsız sağkalımda ($p=0.015$) daha üstün olduğu tespit edildi.

Tanı anında iyi performans durumu ($p=0.042$) ile adenokarsinom ($p=0.032$) histopatolojisi çoklu değişkenli analizde daha iyi genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Daha yüksek RT dozları çoklu değişkenli analizde daha iyi progresyonsuz ($p=0.018$) ve metastazsız ($p = 0.019$) sağkalım ile ilişkili bulundu.

Oligometastatik KHDAK tanısıyla definitif torasik radyoterapi uygulanan 31 hasta ayrıca değerlendirildi. En sık histopatolojik tanı adenokarsinom ($n=16$) ve epidermoid karsinom ($n=11$) idi. Hastaların medyan yaşı 59 (34-76 arası) idi. Hastaların 27'i (87.1 %) erkek ve 4'ü (12.9%) kadındı. Medyan 16 aylık (12-98 ay) izlemde ortanca genel sağkalım 14 aydı. Bir, 3 ve 5 yıllık genel sağkalımlar

tüm grup için sırasıyla, % 61.3; %28,7. ve % 12.8 olarak hesaplandı. Bir, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalımlar sırasıyla %44.9; %28.6 ve %11.9 olarak hesaplandı. Genel sağkalım için önemli parametreler incelendiğinde, univaryan ve multivaryan analizlerde hasta yaşı ($p=0.008$) ve performans durumu ($p=0.001$) anlamlı bulundu. Metastaz bölgesine veya metastaz sayısına göre sağkalım farkı saptanmadı.

Retrospektif çalışmanın kısıtlılıkları dahilinde değerlendirildiği zaman RT dozunu artırmanın ve KT uygulamasının uzamış sağkalım değerleri getirdiğini görmekteyiz. Tümör boyutu T evresinden bağımsız olarak sağkalımı etkilemektedir. Bu da radyoterapi alan hastalarda T evresinden ziyade tümör boyutunun prognostik olabileceğine dair işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, radyoterapi, tümör boyutu, oligometastaz

ABSRTACT

Dauletkazin, A. Our treatment results in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiation therapy, Republic of Turkey, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2016

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a major public health problem due to the high incidence and mortality. Hundred and seventy-three patient diagnosed with NSCLC between the years 2008-2014 and treated with thoracic radiotherapy (RT) at Hacettepe University Medical School Department of Radiation Oncology were retrospectively evaluated. The median age at diagnosis was 63 and the most common histology was epidermoid carcinoma. Patients were followed for a median of 18 months (12 range between 98 months). The median survival, time until progression and time to metastasis was 23, 17 and 19 months respectively. Five-year overall survival, progression-free survival and metastasis-free survival was 22.8%; 15.6% and 19.4% respectively. Five-year local control was 17.8%.

On univariate analysis smoking ($p=0.017$), COPD ($p=0.037$), performance status ($p<0.001$), tumor histopathology ($p=0.024$), total dose of radiotherapy ($p = 0.049$), tumor size (≤ 3 cm; >3 cm) ($p=0.007$), chemotherapy (CT) ($p<0.001$), paclitaxel ($p=0.036$) and/or carboplatin chemotherapy ($p = 0.004$), good response to CT or RT ($p < 0.001$) were associated with overall survival. When disease and metastasis-free survival associated parameters investigated, IMRT to conventional RT by both progression-free survival ($p=0.032$) and metastasis-free survival ($p=0.015$) were found to be superior.

Good performance status ($p=0.042$), adenocarcinoma histopathology ($p=0.032$) was associated with better overall survival in multivariate analysis. Higher radiotherapy doses were associated with better progression-free ($p=0.018$) and metastasis-free survival ($p = 0.019$) in multivariate analysis.

Thirty-one patient with oligometastatic NSCLC who treated with definitive thoracic radiotherapy were also evaluated. The most common histologic diagnoses were adenocarcinoma ($n = 16$) and squamous cell carcinoma ($n = 11$), respectively. The median age of patients was 59 (range 34-76). Twenty-seven patients (87.1%) were male and 4 patients (12.9%) were female.

In median follow-up of 16 months (12-98 months), median overall survival was 14 months. One, 3 and 5-year overall survival for the entire group, was 61.3%; 28.7% and 12.8% respectively. One, 3 and 5-year PFS was calculated as 44.9%; 28.6% and 11.9% respectively. At univariate and multivariate analysis age ($p=0.008$) and performance status ($p=0.001$) were associated with overall survival. Difference in survival according to the number or localization of metastasis was not detected.

When considered within the limitations of a retrospective study, increasing the dose of RT, and CT administration prolonged survival. Tumor size affected survival independently of the T stage. This suggests that in patients receiving radiation therapy tumor size may have greater prognostic value than T stage.

Keywords: non-small cell lung cancer , radiotherapy , tumor size, oligometastasis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSRTACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji	3
2.1.Etyoloji	3
2.3.Korunma ve Tarama	4
2.4.Patoloji	6
2.5.Klinik	8
2.6.Tanı	12
2.7.Evreleme	16
2.8.Tedavi	20
2.9.Kemoterapi	26
2.10.Radyoterapi	27
3.YÖNTEM VE HASTALAR	29
3.1. İstatistiksel Analiz	33
3.2. Klinik Özellikler	33
3.3. Tanısal Özellikler	36
3.4. Tedavi Özellikleri	37
4.BULGULAR	49
4.1. Genel Sağkalım Analizleri	49
4.2. Progresyonsuz Sağkalım Analizleri	71
4.3. Lokal Bölgesel Nüksüz Sağkalım Analizleri	74
4.4. Uzak Metastazsız Sağkalım Analizleri	76
4.5. Toksisite	78
4.6. Oligometastatik Hastalarda Bulgularımız	81
5. TARTIŞMA	84

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	91
7. KAYNAKLAR	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D	İki Boyutlu Konvansiyonel
3D	Üç Boyutlu Konformal
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BED10	α/β 10 Gy Olduğunda Biyolojik Eşdeğer Doz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CT	Kemoterapi
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	Klinik Tümör Hacmi
DNA	Deoksiribonukleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELVIS	<i>Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
EQD2	<i>Equivalent Dose in 2 Gy fractions</i>
F-18	Flor 18
FDG	Florodeoksiglukoz
FOB	Fiberoptik Bronkoskop
GA	Güven Aralığı
GGT	Gama-glutamil Transferaz
GS	Genel Sağkalım
GSM	Genişletilmiş Servikal Mediastinoskopi
GTV	Gros Tümör Hacmi

HR	<i>Hazard Ratio</i>
IALT	<i>International Lung Adjuvant Trial</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
İndKT	İndüksiyon Kemoterapisi
İV	İntravenoz
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRT	Eş zamanlı Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
mCi	<i>MiliCuri</i>
MILES	<i>Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study</i>
MR	Magnetik Rezonans
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCCG	<i>National Canada Cancer Group</i>
OS	Genel sağkalım
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PORT	Postoperatif Radyoterapi
PS	Performans Skoru
PTV	Planlanan Tümör Hacmi
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RNA	Ribonukleik Asit
RO	Risk Oranı
RR	Relatif Risk
RT	Radyoterapi
SH	Standart Hata
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SST	Superior Sulkus Tümörleri
SUV	<i>Standart Uptake Değeri</i>
TBAB	Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi

TBİA	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TNM	Primer Tümör, Bölgesel Lenf Bezi, Uzak Metastazı
TTİA	Transtorasik İğne Aspirasyonu
TTM	Metastaza Kadar Geçen Süre
TTP	Progresyona Kadar Geçen Süre
UICC	<i>Union of International Cancer Control</i>
US	Ultrasonografi
VATS	Video Yardımlı Torakoskopi
VCSS	Vena Kava Superior Sendromu
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo- 2.1 DSÖ 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflaması ile 2011 Yılı IASLC/ATS/ERS Akciğer Kanseri Sınıflamasından Alıntıdır	7
Tablo- 2.2 Akciğer Kanserinde Sık Görülen Belirti ve Bulgular.....	9
Tablo- 2.3 Akciğer Kanserinde Sık Görülen Belirti ve Bulgular.....	9
Tablo- 2.4 Sık Görülen Metastaz Bölgeleri (%)	10
Tablo- 2.5 Akciğer Kanserinde Görülen Paraneoplastik Sendromlar	11
Tablo- 2.6 Union for International Cancer Control (UICC) 7. Baskısına Göre KHDAK’a ait TNM sınıflandırması.....	17
Tablo- 2.7 KHDAK TNM Sınıflandırmasına Göre Evrelemesi.....	18
Tablo- 2.8 Mountain, C.F. Ve C.M. Dresler Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması	18
Tablo- 3.1 ECOG Performans Skalası	31
Tablo- 3.2 RECIST Kriterleri v1.1.....	32
Tablo- 3.3 Hasta Özellikleri	34
Tablo- 3.4 Radyoterapi uygulanma şeması ile tedavi modaliteleri arasındaki ilişki	39
Tablo- 3.5 Tanı Anında Mediastinal Lenf Bölgesi Tutulumları	40
Tablo- 3.6 Tanı Anındaki Mediastinal Lenf Bölgelerinin Tutulumuna Göre RT Uygulaması.....	40
Tablo- 3.7 Radyoterapi Uygulanan Mediastinal Lenf Bölgeleri	41
Tablo- 3.8 Mediastinal Radyoterapi ile Nüks İlişkisi Tablosu.....	41
Tablo- 3.9 Tutulu Lenf Nodu Seviyeleri ve Nüks Oranları	42
Tablo- 3.10 Radyoterapi Uygulanan Hastaların Plan Karakteristikleri	42
Tablo- 3.11 Kemoterapi Özellikleri	43
Tablo- 3.12 Oligometastatik Hastaların Özellikleri	45

Tablo- 3.13 Oligometastatik Hastaların Tedavi Özellikleri	48
Tablo- 4.1 Evrelere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri	49
Tablo- 4.2 Univaryan Analizde Genel Sağkalım ile İlişkili Bulunan Parametreler	50
Tablo- 4.3 Cox Regresyon Analizi (Genel Sağkalım)	70
Tablo- 4.4 Cox Regresyon Analizi (Progresyonsuz Sağkalım)	73
Tablo- 4.5 Cox Regresyon Analizi (Metastazsız Sağkalım)	78
Tablo- 4.6 Sitopeni ile Konkomitan KT İlişkisi.....	79
Tablo- 4.7 Eş Zamanlı KT ile Özefajit İlişkisi.....	79
Tablo- 4.8 Sigara ve Derece III ve Üstü Pnömoni İlişkisi	80
Tablo- 4.9 Radyoterapi EQD2 Dozu ile Toksisite İlişkisi	80
Tablo- 4.10 Radyoterapi Dozu ile Toksisite İlişkisi.....	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil- 3.1 RT doz dağılımı	38
Şekil- 3.2 RT doz EQD2Gy eşdeğeri dağılımı.....	39
Şekil- 4.1 Genel Sağkalım Eğrisi	49
Şekil- 4.2 KOAH Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	51
Şekil- 4.3 Sigara ile Genel Sağkalım İlişkisi.....	52
Şekil- 4.4 Tanı Anındaki ECOG Performans Skalasını ile Genel Sağkalım İlişkisi	53
Şekil- 4.5 Radyoterapi Öncesi ECOG Performans Skalasını ile Genel Sağkalım İlişkisi	53
Şekil- 4.6 Genel Sağkalım ile RT Günlük Fraksiyon Dozu İlişkisi	55
Şekil- 4.7 Doz Eskalasyonu Sonrası Fraksiyon Dozu.....	55
Şekil- 4.8 Radyoterapi Dozu ile Sağkalım İlişkisi	56

Şekil- 4.9 Radyoterapi EQD2 Dozu ile Sağkalım ilişkisi	56
Şekil- 4.10 Tümör Boyutu ile Sağkalım İlişkisi.....	57
Şekil- 4.11 Hastaların KT Alıp-Almama Durumu ile Genel Sağkalım İlişkisi.....	58
Şekil- 4.12 Paklitaksel Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi.....	59
Şekil- 4.13 Dosetaksel Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi.....	59
Şekil- 4.14 Karboplatin Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi	60
Şekil- 4.15 Sisplatin Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi	60
Şekil- 4.16 Kemoterapi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi.....	61
Şekil- 4.17 Radyoterapi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi	62
Şekil- 4.18 Radyoterapi Modalitelerinin Genel Sağkalım ile İlişkisi	63
Şekil- 4.19 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin Genel Sağkalım ile İlişkisi	63
Şekil- 4.20 Kilo Kaybına Göre Sağkalım Eğrisi	64
Şekil- 4.21 Kanseri Patolojisi ile Genel Sağkalım İlişkisi	65
Şekil- 4.22 Derece III ve Üstü Pnömoni ile Genel Sağkalım İlişkisi.....	66
Şekil- 4.23 Tanı Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	67
Şekil- 4.24 Tanı T Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	67
Şekil- 4.25 Tanı N Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi	68
Şekil- 4.26 Tanı N2 Tekli ve Çoklu Durumu ile Genel Sağkalım İlişkisi	68
Şekil- 4.27 Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Eğrisi	69
Şekil- 4.28 Tüm Hastaların Progresyona Kadar Geçen Zaman Eğrisi	71
Şekil- 4.29 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkisi	72
Şekil- 4.30 Radyoterapi Lokal Kontrol Eğrisi.....	74
Şekil-4.31 Lokal Bölgesel Nüksüz Sağkalım ile RT Modalitesi İlişkisi	75

Şekil- 4.32 Metastaza Kadar Geçen Süre	76
Şekil- 4.33 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin Metastazsız Sağkalım ile İlişkisi	77
Şekil- 4.34 Oligometastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	82
Şekil- 4.35 Oligometastatik Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi	83

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, erkeklerde en sık görülen ve en sık ölüme sebep olan kanser türüdür. Kadında ise dördüncü en yüksek insidansa sahip kanser olup kansere bağlı kadın ölümlerinin ikinci en sık sebebidir ve dünyadaki kanser olgularının %12.8'inden sorumludur (1). 2012 yılına ait Türkiye istatistiklerine göre ülkemizde akciğer kanseri insidansı erkeklerde 61/100.000 iken kadınlarda bu sayı 8/100.000'dir.

Hastalık gelişimi için keşfedilen en önemli risk etmeni sigara kullanımıdır. Akciğer kanseri olgularının %80-%90'ı aktif veya pasif sigara içicileridir (2). Her sigara kullanan kişide hastalığın gelişmemesi ise bir takım genetik ve epigenetik özelliklerin hastalık gelişiminde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir.

Bunların dışında diyet alışkanlıkları da etyolojide suçlanmaktadır. Radyoaktif Radon gazına çevresel maruziyet başta olmak üzere, benign akciğer hastalıkları, asbest maruziyeti, silika kristalleri (SiO₂), dizel yakıt atıkları ve hava kirliliği, krom, nikel, kobalt ve kadmiyum gibi ağır metal maruziyeti, arsenik, iyonizan radyasyon maruziyeti de akciğer kanseri gelişiminde rol oynar (3-5).

Bu etkenlerin tamamı göz önünde bulundurulduğunda akciğer kanseri olgularının çok büyük bir kısmı önlenabilir. Hastalığı önlemenin en önemli yöntemi de tütün kullanımının ve çevresel maruziyetin azaltılmasıdır.

Akciğer kanserleri histopatolojik olarak ikiye ayrılarak incelenir. Bu iki histopatolojik tür küçük hücreli akciğer kanseri ve bu türün dışında kalan küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. Sigara kullanımı ile en çok ilişkilendirilen akciğer kanseri türü Küçük Hücreli Akciğer Kanseridir (KHAK). Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserlerinin çoğunu (%85) küçük hücreli dışı morfoloji oluşturur. Bunlar arasında en sık adenokarsinom, ikinci sırada epidermoid karsinom (yassı hücreli kanser) yer alır.

Tedavi yönetiminin doğru seçilmesi hayati önem arz ettiğinden doğru değerlendirme ve evrelendirme şarttır. Hastalık evrelendirmesi için bazı invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır.

Tüm bu yöntemler sonucu elde edilen bilgiye dayanarak T (primer tümör) N (bölgesel lenf bezi) M (uzak metastaz) sınıflaması yapılır ve Union for

International Cancer Control (UICC) güncel 7. baskısına göre hastanın evresi belirlenir.

Hastanın performans durumu, yaşı, evresi, cerrahi girişime uygunluğu, radyoterapi ve sistemik tedaviye uygunluğu göz önünde bulundurularak tüm tedavi planının tedavinin en başından multidisipliner konsey kararıyla belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Erken evredeki (Evre I ve II) hastaların tedavisinde ilk seçenek yaşa bakılmaksızın cerrahidir (6). Cerrahiye aday olmayan ya da kabul etmeyen hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisi uygulanabilir (7). Bu grup içinde evre 1A hastalıkta adjuvan tedaviye ait olumsuz sonuçlar vardır. Bu nedenle bu evrede yakalanan ve küratif müdahalesi yapılan hastalara adjuvan tedavi uygulanmamaktadır (8).

Lokal ileri evre (Evre III) hastalıkta hasta uygunsa cerrahi uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon şansı olmayan hastalarda ise definitif konkomitan kemoradyoterapi tercih edilir (9). Metastatik hastalıkta kemoterapi standart tedavidir ve platin içeren kombine rejimler bu tedavinin temelini oluşturur (10). Bu evrede de radyoterapi palyasyon gereken durumlarda tedavi şemasında yerini alır.

Bilim ve teknolojiye paralel olarak cihaz bağımlı bir disiplin olan Radyasyon Onkolojisinin tedavi teknikleri gelişmiştir, zaman içinde daha güvenli ve kontrollü tedavi yöntemleri rutin kullanıma girmiştir. Böylece akciğer kanserinin tüm evrelerinde önemli yere sahip olan radyoterapinin gerek etkinliği gerekse güvenliği iyileşmiştir.

Bu çalışmada merkezimizde Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısıyla tedavi edilen hastalardan akciğer lezyonu ve/veya lenfatiklerine küratif maksatlı RT uygulanan hastaların genel özelliklerini, radyoterapilerine ait özellikleri ve bunların sağkalıma etkisi radyasyon onkolojisi nazarıyla geriye dönük olarak araştırdık. Bu tedaviler sonucu gözlenen yanıtları ve yanıt durumunu etkileyebilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin erkeklerde en sık, kadınlarda 2. en sık nedenidir. Akciğer kanseri, dünyadaki kanser vakalarının %12.8'inden, kansere bağlı ölümlerin ise %17.8'inden sorumludur (1).

Erkekler arasındaki insidansı kadınlara göre daha yüksektir. Ülkemiz için değerlendirirsek Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal retrospektif bir çalışmada, 11849 hastanın verileri incelenmiştir ve tüm olguların %90.4'ü erkek ve %9.6'sı kadın olduğu tespit edilmiştir (11). Yıllara göre bakıldığında erkeklerdeki görülme sıklığı düşüş göstermektedir. Kadınlarda ise tam tersine insidans artmaktadır. İki bin on iki yılına ait Türkiye istatistiklerine göre ülkemizde akciğer kanseri insidansı erkeklerde 61/100.000 iken kadınlarda bu sayı 8/100.000'dir.

2.1.Etyoloji

2.2.1. Sigara

Akciğer kanseri gelişmesinde sigara risk faktörlerinin en önde gelenidir. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigaraya bağlı olarak gelişir. Kırk yıl günde bir paket sigara kullanmış ve halen devam eden bir kişide kanser gelişme riski hiç kullanmayanların 20 katıdır (12). İçilen sigaranın süresi, miktarı kadar asbest ve radon gibi diğer karsinojenlere eş zamanlı maruziyet de kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Sigara dumanında 300'den fazla karsinojen madde tespit edilmiştir ve bunların 40 tanesi potent karsinojendir. Genel olarak, sigara kullanımı erkekler arasında daha yaygındır. Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, içilen yoğunluk kadar içilme süresi ile de ilgilidir (12, 13). Pasif içicilik olarak da tabir edilen sigara dumanına çevresel maruziyet de birey tarafından içilmediği halde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (14).

2.2.2. Diyet

Akciğer kanseri riskini arttırdığı düşünülen beslenme alışkanlıkları hakkındaki veriler tartışmalıdır (15). Epidemiyolojik veriler değişik diyetetik elemanların (antioksidanlar, lahanagiller grubundan sebzeler) akciğer kanseri riskini azaltabileceğini düşündürmektedir fakat bu etki tam olarak kanıtlanabilmiş değildir. Bu varsayımları kanıtlamak ve beslenmeye yönelik müdahaleler ile akciğer kanseri insidansının azaldığını göstermek henüz mümkün olmamıştır. Örnek olarak Alfa-Tokoferol, Beta-Karoten Kanser Önleme Çalışmasında, diyetlerine beta-karoten eklenen sigara kullanan deneklerin akciğer kanseri sıklığında artış gözlenmiştir (16).

2.2.3 Diğer Akciğer Hastalıkları

Akciğerde kronik irritasyon yaratan ve skar gelişimine yol açan hastalıklar (tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni, abse) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (17).

2.2.4. Çevresel Maruziyet

Çevresel maruziyeti ile akciğer kanseri riskini arttıran ajanların tamamına yakını için sigara ile eş zamanlı maruziyet riski daha da arttırmaktadır. Bu ajanlar arasında şunlar vardır: iyonizan radyasyon ve radon gazı, asbest (asbest ile akciğer kanseri arasında doz bağımlı bir ilişki vardır), silika lifleri, kloral metileter, poliaromatik hidrokarbonlar gibi organik bileşikler, dizel yakıt dumanı ve hava kirliliği, krom, nikel, kobalt ve kadmiyum gibi metaller ve arsenik (18). Türkiye geneli için radon gazı yoğunluğunun ölçümleri üniversitemizin öncülüğünü ettiği bir araştırma grubu tarafınca yapılmakta olup sonuçları beklenmektedir.

2.3. Korunma ve Tarama

Korunmada birincil öncelik, karsinojenlerin bünyeye etki etmesinden önce alınacak önlemlerdir. Sigaranın tüketiminin önüne geçmek bu aşamadaki en önemli unsurdur. Gençlerin ve çocukların sigaraya özenmelerinin engellenmesi, sigara içmeyen bireylerin başlamasına, ara sıra tüketen bireylerin bağımlılık

geliştirmesine mani olmak esas olmalıdır. Sigara üretimi, ithalatı, satışı, tüketim miktarı, yaşı, yeri, sigaradaki kanserojen madde miktarı gibi hususlarda doğrudan kısıtlamalar ya da tüketime müsaade olunan alanlar gibi dolaylı sınırlamalar getirilmesi de birinci basamak korunma önlemlerindendir. Sigara tüm tütün ürünlerinin bir prototipi olup diğer tütün mamülleri de benzer şekilde karsinojen maddeler içermektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde akciğer kanserinden korunma için yapılabilecek en etkili müdahale tüm dünyada tütün üretiminin sonlandırılmasıdır.

Tüm dünyada sigara içme prevalansını 2025 yılına kadar %30 azaltmak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2003 yılında Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi hazırlanmış, sekiz yıl önce de bu sözleşmenin tüm ülkelerde yaygın bir şekilde uygulanabilmesi için tütün kullanımını azaltmada en pratik ve etkin altı tütün kontrol yaklaşımı tanımlanmıştır (19).

M-POWER olarak adlandırılan bu kontrol önlemleri; tütün kullanımı ve koruyucu çalışmaları izlemek, insanları pasif sigara dumanından etkilenmekten korumak, tütün kullanıcıların bırakmalarına yardım etmek, sigaranın sağlığa zararları konusunda uyarmak, tütün ürünlerinin reklam, tanıtım ve sponsorluğunu kısıtlamak konusunda yasal önlemleri güçlendirmek, tütün ve ürünlerinden alınan vergiyi artırmaktır. Bu kontrol önlemlerinden en az biri dünya nüfusunun üçte birinde (92 ülkede) en yüksek düzeyde uygulanırken, 38 ülkede yaşayan yaklaşık bir milyar kişi iki ve daha fazla önlemlerle korunmaktadır. Buna karşın, 21 ülkede yaşayan dünya nüfusunun sadece %15'ine sigarayı bırakması için yeterli yardım yapılabilmektedir (19).

Sigara dışında radon gazı, radyasyon ve diğer tanımlanmış risk etmenlerinin kaynağında kontrolü, eğer kaynak kontrol edilemiyorsa bireylere ulaşmasının engellenmesi ya da etkisinin en aza indirilmesi de birinci basamak korunmanın parçasıdır.

Hastalığın erken tanısı ikinci basamak korunmanın temelini oluşturur. Hastalık gelişimi açısından yüksek riskli bireylerin taranması bunun için bir seçenektir. Taramada düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımını araştıran pilot çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, yeni tanı alan vakaların %80'den fazlası evre 1 hastalık olarak saptanmıştır (20, 21). Bu çalışmalardan

biri olan ‘The National Lung Screening Trial’, ağır sigara içicisi olan 53,000 den fazla hastayı kapsayan randomize kontrollu bir çalışmadır. Akciğer kanserini saptamada düşük doz spiral BT ile akciğer grafisi karşılaştırılmıştır (22).Yüksek riskli hasta grubu; 55-74 yaş arası 30 paket/yıl miktarında sigara içmiş olup halen sigara içmeye devam eden veya daha önce aynı miktarda sigara içmiş olup bırakalı 15 yıl ve daha fazla olan hastalardır. Bu hastalarda akciğer kanserine ait herhangi bir belirti ya da bulgu olmamalıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek riskli hastalarda düşük doz spiral toraks BT ile tarama, göğüs akciğer grafisine göre, akciğer kanserine bağlı ölüm oranını %20 azaltmaktadır (22).

2.4. Patoloji

Akciğer kanserlerinin %15 kadarını küçük hücreli morfoloji oluşturur, geri kalan %85’i KHDAK’dır. KHDAK arasında en sık görülen, %50-60 oranında adenokarsinomdur. İkinci sırada, %20-25 oranı ile epidermoid karsinom (skuamöz hücreli) yer alır. Bunların dışındaki %15-30’luk grupta diğer daha nadir görülen histolojiler yer alır (1).

Ülkemizde en sık epidermoid karsinom (%45) görülmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri ve adenokarsinom benzer oranlarla (yaklaşık %20) epidermoid karsinomu takip etmektedir. Büyük hücreli kanser en ender görülen tiptir (%2) (23).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2004 yılında oluşturduğu patolojik sınıflandırma 2011 yılında adenokarsinom ile ilgili değişikliklerle yeniden düzenlenmiştir (24) ve Tablo-2.1’de özetlenmiştir.

Tablo- 2.1 DSÖ 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflaması ile 2011 Yılı IASLC/ATS/ERS Akciğer Kanseri Sınıflamasından Alıntıdır (24)

Akciğer Kanserin Histolojik Sınıflaması
Preinvazif lezyonlar: Yassı hücreli displazi/karcinom in situ (CİS) Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) Adenokarsinom in situ (AİS) (nonmüsinöz, müsinöz ya da nonmüsinöz/müsinöz) Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (DIPNECH)
Yassı hücreli karsinom: • Papiller • Berrak hücreli • Küçük hücreli • Bazaloid
Adenokarsinom: Minimal invazif adenokarsinom (MİA) (≤ 3 cm lepidik predominant tümör, invazyon derinliği ≤ 5 mm): • Nonmüsinöz, müsinöz ya da nonmüsinöz/müsinöz İnvazif adenokarsinom: • Lepidik predominant (WHO 2004 sınıflamasına göre nonmüsinöz bronkoalveolar karsinom (BAC), invazyon derinliği > 5 mm) • Asiner predominant • Papiller predominant • Mikropapiller predominant • Müsinli solid predominant İnvazif adenokarsinom varyantları: • İnvazif müsinöz adenokarsinom (WHO 2004 sınıflamasına göre müsinöz bronkoalveolar karsinom) • Kolloid • Fetal (düşük ve yüksek gradlı) • Enterik
Büyük hücreli karsinom: • Nöroendokrin büyük hücreli karsinom (LCNEC) • Kombine nöroendokrin büyük hücreli karsinom • Bazaloid karsinom • Lenfoepitelyoma benzeri karsinom • Berrak hücreli karsinom

Tablo- 2.1 DSÖ 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflaması ile 2011 Yılı IASLC/ATS/ERS Akciğer Kanseri Sınıflamasından Alıntıdır “devamı”

Büyük hücreli karsinom: • Rabdoid fenotipe sahip büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar: • Pleomorfik karsinom • İğsi hücreli karsinom • Dev hücreli karsinom • Karsinosarkom • Pulmoner Blastom • Diğer
Karsinoid tümör • Tipik karsinoid (TC) • Atipik karsinoid (AC)
Tükruk bezi tipi karsinomlar: • Mukoepidermoid karsinom • Adenoid kistik karsinom • Epimyoepitelyal karsinom

2.5.Klinik

2.5.1. Semptomlar

Akciğer kanserli hastaların belirtilerinin çoğu tümörün lokal ve/veya sistemik etkilerine bağlı olarak görülmektedir. Hastanın belirti ve bulguları; mevcut histolojiye, hastalığın lokal ve/veya uzak organ yayılımına bağlıdır. Hastalarda görülen belirti ve bulgular (25) Tablo-2.2’de özetlenmiştir. Bunlar arasında en sık görülenler, Tablo-2.3’de sıklıklarına göre sıralanmıştır.

Tablo-2.2 Akciğer Kanseri Sık Görülen Belirti ve Bulgular (25)

A- Tümörün santral veya endobronşiyal büyümesine bağlı görülenler
1- Öksürük
2- Hemoptizi
3- Wheezing ve stridor
4- Dispne
5- Pnömoni
B- Tümörün periferik büyümesine bağlı görülenler
1- Ağrı (plevral tutulum veya göğüs duvarı tutulumuna bağlı)
2- Öksürük
3- Dispne
4- Tümör kaviteye veya proksimalden basıya bağlı postobstrüktif pnömoni komplikasyonuna bağlı akciğer absesi
C- Tümörün toraks içinde intra/ekstrapulmoner büyümesine bağlı görülenler
1- Trakeal obstrüksiyon
2- Disfaji (özefageal bası)
3- Ses kısıklığı (rekürren larengeal sinir paralizisi)
4- Hemidiafragma yükselme ve dispne (frenik sinir paralizisi)
5- Horner Sendromu (sempatik sinir paralizisi)
6- Ulnar ağrı ve Pancoast sendromu (8. servikal ve 1. torakal sinir tutulumu)
7- Superior vena cava sendromu
8- Tamponad, aritmi, kalp yetmezliği (perikardiyal ve kardiyak yayılım)
9- Plevral effüzyon (lenfatik obstrüksiyon)
10- Lenfajitik yayılıma bağlı hipoksemi ve dispne

Hastaların yaklaşık 1/3 kadarı metastatik hastalığa ait belirti ve bulgularla gelebilir. En sık görülen metastaz alanları, ve bunların sıklığı Tablo-2.4'te özetlenmiştir (25).

Tablo- 2.3 Akciğer Kanseri Sık Görülen Belirti ve Bulgular (25)

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
Vena kava superior sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing, stridor	0-2

Tablo- 2.4 Sık Görülen Metastaz Bölgeleri (%) (25)

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

Hastaların %10'unda da paraneoplastik sendromlar izlenir (25). Bunlar tümörün ve metastazlarının doğrudan invazyon ve, obstrüksiyonuna bağlı olmayan bulgular olarak tanımlanmaktadır. Tablo-2.5'de paraneoplastik sendromlar topluca görülmektedir.

Tablo- 2.5 Akciğer Kanseriinde Görülen Paraneoplastik Sendromlar (25)**A- Endokrin sistem**

- 1- Hiperkalsemi (ektopik Parathormon (PTH) sekresyonuna bağlı)
- 2- Cushing sendromu
- 3- Uygunsuz Antidiüretik hormon (ADH) sendromu
- 4- Karsinoid sendrom
- 5- Jinekomasti
- 6- Kalsitonin artışı
- 7- Büyüme hormonu artışı
- 8- Prolaktin, follikül stimule edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) artışı
- 9- Hipoglisemi
- 10- Hipertiroidizm

B- Sinir Sistemi

- 1- Ensefalopati
- 2- Subakut serebellar dejenerasyon
- 3- Progressif multifokal lökoensefalopati
- 4- Periferel nöropati
- 5- Polimiyozit
- 6- Otonom nöropati
- 7- Eaton-Lambert sendromu
- 8- Optik nevrit

C- İskelet sistemi

- 1- Çomak parmak
- 2- Pulmoner hipertrofik osteoartropati

D- Hematopoetik sistem

- 1- Anemi
- 2- Lökoid reaksiyon
- 3- Trombositoz
- 4- Trombositopeni
- 5- Eozinofili
- 6- Saf eritroid hücre aplazisi
- 7- Lökoeitroblastoz
- 8- Dissemine intravasküler koagulasyon

E- Kutanöz

- 1- Hiperkeratoz
- 2- Dermatomiyoit
- 3- Akantosis nigrikans
- 4- Hiperpigmentasyon

- 5- Hipertrikosis
- F- Diğer
- 1- Nefrotik sendrom
- 2- Hipoürisemi
- 3- İshal (Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) sekresyonuna bağlı)
- 4- Hiperamilazemi
- 5- Anoreksi veya kaşeksi

2.6. Tanı

Başlangıçta klinik evreleme yapılmalıdır. Burada önemli olan hastadan alınan öykü ve yapılan fizik muayeneye ait bulgulardır. Bunun yanında görüntüleme tetkikleri ve çeşitli laboratuvar testleri de gereklidir. Hastaların tam kan sayımı, alkalin fosfataz, albumin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, üre, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca) değerleri ile elektrokardiyografik bulguları incelenir. Bunlar dışındaki testler rutin olarak yapılmaz (26). Halen akciğer kanserini erken evrede öngörebilecek, ve takipte kullanılabilecek özgül, ve duyarlı bir tümör belirleyicisi yoktur, bu konuda çok sayıda araştırma yapılmaktadır (27).

2.6.1. Görüntüleme Teknikleri:

2.6.1.1. Radyolojik Görüntüleme

Malignite tanısı koymada ve daha da önemlisi operabilitenin değerlendirilmesinde radyoloji oldukça önemli yer tutar. Radyolojik tetkikleri planlarken ilk yapılması gereken iki yönlü akciğer grafisi çekilmesidir. İyi teknikte çekilmiş bir film mutlaka hastanın eski filmleriyle karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmelidir. Buna rağmen, akciğer grafisi maligniteyi saptamada yetersiz kalabilir .

Spiral bilgisayarlı tomografi, ikinci sırada yapılması gereken tetkiktir. Daha küçük nodülleri saptamada konvansiyonel BT'ye göre daha üstündür. Nodül veya kitlenin morfolojisi, lokalizasyonu, dansitesi ve kontrastlanma özelliği ile ilgili birçok bilgi verir (28). Spiral BT'de dikkat edilmesi gereken hususlar

arasında; primer tümörün özellikleri, mediastinal ve hiler lenf nodlarının durumu, mediastinal invazyon varlığı, göğüs duvarı invazyonu varlığı, plevral tutulum ve uzak metastaz varlığı yer alır.

BT ile mediastinal ve vasküler invazyon net değerlendirilemezse, manyetik rezonans görüntüleme (MR) gerekebilir (28). MR, ek olarak bazı alanlarda göğüs duvarı invazyonunu, ve kitlenin çevre yapılara invazyonunu değerlendirmede daha faydalı olabilir. Göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesinde, BT ve MR duyarlılıkları sırasıyla %38-87 ve %63-90, özgüllükleri ise %40-90 ve %84-86 olarak bulunmuştur (29).

2.6.1.2. Nükleer Tıp Görüntüleme

Akciğer kanseri evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi (PET) sık kullanılan bir tetkiktir. PET ile hastalarda hem torasik, hem de ekstratorasik hastalık bulguları ile ilgili bilgi edinilir (30). En sık kullanılan radyonüklid, Flor-18'dir (F-18). PET'in KHDAK'nde kullanım endikasyonları şunlardır: soliter pulmoner nodülde benign-malign ayırımı (duyarlılık %96, özgüllük %78-80, doğruluk %91), evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, rekürrens gösterilmesi.

Pozitron Emisyon Tomografi görüntülerinde, ilgi alanındaki florodeoksiglüköz (FDG) tutulum yoğunluğu semikantitatif bir metod ile hesaplanır. Bu değer standart tutulum değeri (SUV) olarak adlandırılmaktadır ve enjekte edilen aktivite, hasta kilosu, enjeksiyon zamanı gibi değerleri göz önüne almaktadır.

Pauls ve ark. entegre PET/BT'nin avantajlarının primer tümörün histolojik T evresine bağlı olduğunu bulmuşlar. PET/BT görüntüleri nedeniyle tedavi stratejisinde değişiklik, özellikle T3 ve T4 tümörlerde görülmektedir. Yeni yayınlanmış çalışmalarda T evresinin doğru tahmini için girişimsel olmayan en iyi görüntüleme tekniğinin PET/BT olduğu görülmüştür. PET, BT ve PET/BT'nin görsel korelasyonu kullanılarak olguların sırasıyla %55, %68 ve %76'sında T evresi doğru şekilde tahmin edilirken PET/BT olguların % 82'sini doğru tahmin etmiştir. Ancak tüm görüntüleme yöntemleri tümörü olduğundan az veya fazla olarak evrelendirebilir (31).

Akciğer kanserli hastaların tümör evrelemesinde entegre PET/BT görüntü analizinin yalnız BT görüntülemeye, yalnız PET görüntülemeye ve PET ile BT görüntülerinin yan yana incelemesine göre üstün olduğu gösterilmiştir (30).

PET/BT'nin temel faydası, yapılardaki metabolik değişiklikler hakkındaki bilgi ile bu yapıların oldukça ayrıntılı anatomik BT bilgileri arasındaki direkt bağlantıdan ileri gelmektedir. PET/BT'nin en önemli özelliklerinden biri, tümör ve distal atelektaziye ayırt etme yeteneğidir. Pozitron emisyon tomografide (PET/BT) bu durumdaki duyarlılık %98, özgüllük %92'dir (30).

Ayrıca tümör büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstrüktif atelektazi veya pnömoninin ayrımını yapabilmek önemli bir problemdir. PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri, radyoterapi planlamasında tümör sınırlarının belirlenmesinde daha fazla katkıda bulunabilir (32).

Uzak metastaz taraması daha önceki yıllarda beyin BT/MR ve kemik sintigrafisi ile yapılırken, PET'nin yaygın kullanımı ile bunların yerini beyin MR ve PET-BT almaktadır (33). Uzak metastazları göstermede PET'ne ait duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93 ve 98'dir (30).

2.6.2. İnvaziv Yöntemler

Patolojik tanıyı koymaya yönelik incelemeler, primer tümör ve/veya metastatik bölgeden yapılabilir. Primer tümöre yönelik olarak; balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi ve transtorasik iğne aspirasyonu yapılmaktadır. Metastatik alana yönelik incelemeler arasında; torasentez, kapalı plevral biyopsi, torakoskopi, lenf bezi ve cilt biyopsileri yer alır (30). Metastaz şüphesi olan bölge teknik olarak uygun ise ve tanıya katkısı bekleniyorsa biyopsi yapılması gerekir.

2.6.2.1. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan tanı yöntemidir. Spontan, veya hipertonic salin ile provokasyon yoluyla elde edilebilir. Tanı koymadaki duyarlılığı %65'tir (34). Özellikle santral lezyonlarda, epidermoid karsinomda, büyük lezyonlarda ve mükerrer örnek alındığı takdirde balgam sitolojisi yüksek olasılıkla yol gösterici olabilir (35).

2.6.2.2. Fiberoptik Bronkoskopi

Tanıda en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Tanısal anlamda elde edilecek sonuç, lezyonun boyutuna ve yerleşim yerine bağlıdır. Görülebilir lezyonlarda bronkoskopi ile gerçekleştirilen sitolojik fırçalama ve biyopsi yöntemleri %90 üzerindeki oranda tanıyı sağlar (36). Görülmeyen lezyonlarda bronş lavaj sıvısından elde edilecek sitolojik sonuç yol gösterici olabilir. Bronkoskopi veya BT eşliğinde periferik lezyonlardan transtorasik yolla iğne veya biyopsi forsepsleri ile doku örneği alınabilir. Transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinal lenf bezlerinin tutulumuna ilişkin bilgi verebilir. Böylece daha invaziv yöntemlere gerek kalmayabilir.

2.6.2.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Ultrasonografi (US) veya BT gibi radyolojik yöntemlerle beraber uygulanmakta, özellikle periferik lezyonların tanısında kullanılmaktadır. Transtorasik yolla yapılan iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsi için benzer duyarlılık bildirilmiştir (37). Metastatik bölgelerden yapılacak iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsi de, hem tanısal olarak önemlidir hem de evrelemede yardımcı olabilir.

2.6.2.4. Torasentez

Plevral sıvısı olan olgularda plevral sıvının doğası evreleme amaçlı araştırılması gerekir. Bu sıvıdan örnek elde etmede en kolay ve en sık kullanılan yöntem torasentezdir. Yaklaşık %70-80 hastada tanısal özelliktedir (38). İlk seferde tanısal sonuç alınamadığı takdirde işlem tekrarlanmalıdır. Tekrar sonuç alınamadığı takdirde, torakoskopi veya plevral biyopsi yapılabilir.

2.6.2.5. Torakoskopi

Video-yardımlı torakoskopi (VATS); tanıda, evrelemede ve tedavide kullanılabilir. Torasentezin yeterli olmadığı durumlarda, plevral hastalık hakkında hem tanısal bilgi sağlar, hem de tedavisinde kullanılabilir. Mediastinal lenf nodlarından (subaortik, paraaortik, subkarinal, paraözefajiyal, pulmoner ligament

istasyonlarından) örnek alınabilmektedir. Mediastinoskopi veya endobronşiyal/endoözefajeal USG (EBUS/EUS) eşliğinde alınan iğne aspirasyon örnekleri ile mediastinal lenf bezi tutulumu değerlendirilemezse toraskoskopi kullanılır.

2.6.2.6. Mediastinoskopi

Lokal ileri hastalıktan şüphelenildiğinde, BT’de mediastinal lenfadenopatilere rastlanıldığında, veya PET-BT’de bu lenf bezinde tutulum görüldüğünde mediastinoskopi yapılmalıdır. Paratrakeal, pretrakeal (2.,3. ve 4. istasyonlar), proksimal peribronşiyal (10. istasyon) ve subkarinal (7. istasyon) lenf bezlerine ulaşmayı sağlar. Mediastinoskopinin mediasten evrelemede altın standart sayılmasına rağmen %10’luk yalancı-negatiflik değeri vardır (39). Standart teknik ile aortopulmoner pencerede 5.-6. Istasyonlardaki lenf bezlerine ulaşamaz. Genişletilmiş mediastinoskopi, anterior mediastinostomi, EUS eşliğinde iğne aspirasyonu veya VATS yardımıyla da bu lenf bezlerinden örnekleme yapılabilir. Yapılan bazı çalışmalara göre; mediastinoskopi N2 hastalığı tespit etmede, EUS ve endoözefajeal USG’ye göre daha etkindir (40).

Başka bir çalışmada, EUS ile negatif bulunan mediastinal lenf bezlerine yönelik mediastinoskopi yapıldığında, bu lenf bezlerinin %28’inde tutulum bulunmuştur (41).

2.7. Evreleme

Evreleme tedaviyi belirlemede ve prognoz açısından oldukça önemlidir. TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sınıflaması 1997 yılında oluşturulmuş ve sonrasında gözden geçirilmiştir (42). *Union for International Cancer Control* (UICC) 7. baskısına göre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri için evreleme Tablo-2.6 ve Tablo-2.7’de özetlenmiştir.

**Tablo- 2.6 Union for International Cancer Control (UICC) 7. Baskısına
Göre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserine Ait TNM Sınıflandırması**

<i>T (primer tümör)</i> T_x belirlenemeyen primer tümör veya balgam, ya da bronş lavajında malign hücreler olmasına karşın bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen tümör T₀ primer tümöre ait kanıt yok T_{is} karsinoma in situ T₁ tümör en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermiyor T_{1a} tümör en geniş çapı ≤ 2 cm T_{1b} tümör en geniş çapı >2 cm fakat ≤ 3 cm T₂ tümör >3 cm fakat ≤ 7 cm, veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip; Ana bronşa invaze, karinaya uzaklığı ≥ 2 cm Visseral plevra invazyonu var hiler alana uzanan, tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstruktif pnömoni var T_{2a} tümör en geniş çapı >3 cm fakat ≤ 5 cm T_{2b} tümör en geniş çapı >5 cm fakat ≤ 7 cm T₃ tümör >7 cm, veya şunlardan herhangi birini invaze etmiş; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard; veya ana bronшта ve karinaya <2 cm yakınlıkta ama karina tutulumu olmayan tümör; veya tüm akciğerde atelektazi veya obstruktif pnömoniyeye neden olan tümör; veya aynı lobda farklı tümör nodül(leri) varlığı T₄ herhangi bir boyutta, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi veya karinadan herhangi birini invaze eden tümör; veya aynı tarafta farklı lobda tümör nodül(leri) varlığı
<i>N (bölgesel lenf bezleri)</i> N_x değerlendirilemeyen bölgesel lenf bezleri N₀ bölgesel lenf bezi metastazı yok N₁ ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral lenf bez(ler)inde metastaz ve direkt yayılım ile intrapulmoner lenf bez(ler)inde tutulum N₂ ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bez(ler)inde metastaz N₃ kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen

veya supraklavikuler lenf bez(ler)inde metastaz
M (uzak metastaz)
MX değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0 uzak metastaz yok
M1 uzak metastaz mevcut
M1a kontralateral lobda ayrı tümör nodülleri; plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) effüzyon
M1b uzak metastaz

Tablo- 2.7 KHD AK TNM Sınıflandırmasına Göre Evrelemesi (42)

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M (M1a ve M1b)	IV	IV	IV	IV

Tablo- 2.8 Mountain, C.F. Ve C.M. Dresler Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması (43)

N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir Üst Mediastinal Bezler 1. Üst mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri. 2. Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleri. 3. Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.
--

4. Alt paratrakeal:

Sağda: Trakea orta hattının sağında, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediaslinal plevra içinde kalan lenf bezleri.

Solda: Trakea orta hattının solunda, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.

Aortik Lenf Bezleri

5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.

6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir: Üst sınır aortik kavisin üst kenarı hizasıdır.

Alt Mediastinal Lenf Bezleri

7. Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).

8. Paraözofagial: Özofagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.

9. Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

10. Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan. Sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.

11. İnterlober: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.

12. Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.

13. Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.

14. Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir.

N3 Lenf Bezleri Kontrolateral akciğerdeki N1,N2 veya ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler fossa bezleri tutulumu

2.8. Tedavi

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) tedavi rehberlerinin kanıt temelli konsensüslerine göre, tedavinin genel prensipleri, göğüs hatalıkları uzmanı, radyolog, göğüs cerrahisi uzmanı, patolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun katılımının sağlandığı multidisipliner bir yaklaşımla hastalar ele alınmalıdır.

Hastaların doku tanısı, klinik evresi, genel medikal durum değerlendirmesi, performans status, solunum fonksiyon testleri, kilo kaybı, ko-morbiditesi göz önünde bulundurularak tedavi seçenekleri değerlendirilir. Hastalığın tedavisini belirleyen dominant durum evresidir. Ancak performans status, kilo kaybı ve ko-morbiditesini de göz önünde bulundurmalıdır. Performansı iyi, kilo kaybı ve komorbiditesi minimal Evre I, Evre II ve seçilmiş Evre IIIA hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Lokal ileri inoperabl Evre IIIA ve Evre IIIB hastalarda ise tedavi seçeneği definitif RT yada kombine KRT'dir. Hastaların %50'sinde tanı anında hematojen yayılım mevcuttur (44). Evre IV hastalarda ise palyatif KT yada RT tedavi seçeneğidir. Bu agresif tedaviler hastanın performans durumu kötü ise, solunum fonksiyonu yetersiz ise veya ciddi ko-morbid durumu varsa ve kilo kaybı ciddi ise başlanamayabilir. Her hasta için kendine özgü tedavi planı yapılmalıdır. Küçük bir Evre I hasta grubu hastalık için medikal inoperabl (pulmoner fonksiyonu yetersiz ve/veya ko-morbiditesi olan) ya da cerrahi seçeneğini kabul etmiyor ise stereotaktik RT ile kür sağlanabilir.

2.8.1. Evre 0 (TisN0M0) Hastalıkta Tedavi

Evre 0 KHDAK in situ karsinomdur. In situ karsinom sıklıkla invazif kansere ilerler (45). Risk altında olan bireylerin gözetim altında tutulması için bronkoskopi yapılabilir. Uygun in situ lezyonlar rezeksiyon ile tedavi edilmelidir. Ancak çoğu zaman lezyon merkezidir ve lobektomi gerektirir. Santral lezyonu olan hastalar küratif endobronşiyal tedavi için adaydırlar. Fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve Nd- YAG lazer fonksiyon koruyucu tedavi olarak önerilebilir (45, 46).

2.8.2. Evre IA (T1N0), Evre IB (T2aN0) Hastalıkta Tedavi

Tercih edilen başlıca tedavi seçeneği cerrahidir. Hastaların dikkatli preoperatif değerlendirilmesi yapılmalıdır. Lobektomi veya pnömonektomi tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerdir (6). Pulmoner fonksiyonu yetersiz hastalar segmental veya wedge rezeksiyon için adaydırlar. Tam rezeksiyon yapılmış ve risk faktörleri de düşük ise hastalara operasyon sonrası başka bir tedavi önerilmez. Eğer hastada yüksek risk faktörleri (kötü farklılaşma, vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, tümör > 4 cm, visseral plevra tutulumu) varsa, veya cerrahi sınır pozitif ise tamamlayıcı cerrahi veya radyoterapi seçeneklerinden birine kemoterapi eklenmesi düşünülebilir. Postoperatif ölüm oranları yaşla ilişkilidir. Fakat lobektomiyle beklenen ölüm oranları % 3-5'tir. ANITA ve NCI (National Cancer Institute) çalışmasında evre IB'de adjuvant kemoterapi katkısı gösterilemezken (47, 48); CALGB (The Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında 4 yıllık sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu çalışmada, primer tümör boyutu 4 cm'den küçük hastalara kemoterapi uygulandığı takdirde sağ kalım sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür (Risk Oranı: 1.73). Tümör boyutu 4 cm'den daha fazla olanlarda ise kemoterapi ile sağ kalım avantajı sağlandığı bulunmuştur (49).

Cochrane Collaboration Group tarafından yapılan 11 randomize çalışmada 1910 cerrahi geçirmiş erken evre (I-IIIa) hasta gözden geçirilmiş, 3 çalışmanın analizleri sonucu 4 yıllık sağkalım, tüm ipsilateral mediastinel lenf nodu disseksiyonu olan hastalarda, lenf nodu örneklemesi yapılmış ve rezeksiyon yapılmış hastalara karşı daha yüksek bulunmuştur (50).

Medikal inoperabl hastalarda radikal RT tedavi seçeneğidir. Tarihsel olarak konvansiyonel fraksiyone megavoltaj RT yaklaşık 6000cGy olarak planlanırdı (51). Şimdilerde ise erken evre KHDAK tedavisinde cerrahiye aday olmayan ya da cerrahiye kabul etmeyen hastalara fraksiyon dozu yüksek, fraksiyon sayısı az olan, hipofraksiyone stereotaksik ablatif radyoterapi tedavisi uygulanmaya başlamıştır (7).

2.8.3. Evre IIA ve IIB (T1N1,T2N1,T3N0) Hastalıkta Tedavi

Standart yaklaşım, cerrahi tam rezeksiyon ve hiler ve mediastinal lenf bezi disseksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda evre IIA ve IIB hastalıkta adjuvan platin bazlı kemoterapinin faydası gösterilmiştir (47, 48).

Evre IIB (T3N0) hastalıkta önemli olan ve sağkalımı etkileyen cerrahi tam rezeksiyonun yapılıp yapılmadığıdır. Cerrahi tam rezeksiyon yapılamadığı takdirde postoperatif radyoterapi uygulanması gerekebilir (52). Medikal inoperabl olgularda definitif RT önerilmektedir. Küratif amaçlı radyoterapi ile performans durumu iyi olan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı % 20'dir. T2N1, T1N1, T3N0 olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla % 57, % 42, % 34 olarak rapor edilmiştir (50).

2.8.4. Opere Edilebilen Evre IIIA Hastalıkta Tedavi

Evre III N2 hastalarda ameliyat öncesi KT'nin rolü yaygın klinik çalışmalarda test edilmiştir. Ameliyat öncesi KT'nin yararları:

- Cerrahiye kolaylaştırabilecek tümör boyutu sağlar.
- Mikrometastazların erken eradikasyonunu sağlar.
- Daha iyi tolere edilebilir (53).

Intergrup 0139 çalışmasında; neoadjuvan kemoradyoterapi grubu, neoadjuvan kemoradyoterapi ve sonrasında uygulanan cerrahi grubu karşılaştırılmıştır. İki ve 3-yıllık sağkalım açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamakla beraber, hastalıksız sağkalım cerrahi uygulanan grupta (%11'e karşı %22; p=0.017) daha iyi bulunmuştur.

EORTC Akciğer Çalışma Grubu (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Lung Cancer Group*) çalışmasında ise, hastalara platin temelli kemoterapi uygulandıktan sonra radyoterapi ve cerrahi kollarına randomize edilmişlerdir. Gruplar arasında genel sağkalım, ortanca sağkalım (17.5 aya karşı 16.4 ay) ve 5-yıllık sağkalım (%14'e karşı %16) açısından fark bulunamamıştır.

Randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen kanıtlar, evre IIIA KHDAK hastalarda tam rezeksiyon sonrası KT'nin yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda ve meta-analizlerde EI, II, IIIA KHDAK

hastalarda adjuvan kemoterapi değerlendirilmiştir. Büyük bir çalışmada, 519 hasta randomize olarak yalnız cerrahi yapılmış veya adjuvan platin bazlı 3 kür cerrahiyi takiben KT almış iki grup karşılaştırılmıştır (54). Hastaların büyük kısmı (% 61) evre I, (% 31) evre II ve (% 7) evre III hasta idi. Gruplar arasındaki postoperatif komplikasyon benzerdi. Yaşam kalitesinde bozulma yoktu. Bu sonuçların eklenmesi neoadjuvan KT eklenmesinin % 12'lik bir sağkalım avantajı sağladığı anlaşılmıştır. (HR = 0,88; % 95 CI, 0,76–1,01; p= 0.07)

Postoperatif radyoterapi (PORT)'nin değerlendirildiği 10 randomize çalışmanın meta-analizinde yalnız cerrahiye karşı PORT olan gruplar arasında ortalama sağkalımda N2 hastalarda fark saptanmadı (55). Post operatif RT için şu anda optimal doz bilinmiyor. Hedef volümlerin daha iyi tanımlanması, RT portlarında kalp volümlerinin sınırlaması ile yüksek dozlar verilebilir.

Özet olarak, opere gizli N2 olan KHDAK'lı hastalarda operasyon sonrası adjuvan platin temelli kombine KT başlanması anlamlı sağkalım avantajı sağlamıştır. Rezektabl KHDAK'lı hastalarda ardışık cerrahi, KT ve PORT optimal faydaları ve riskleri hala tam olarak belirlenmemiş tedavi seçenekleridir.

2.8.5. Opere Edilemeyen Evre IIIA Hastalıkta Tedavi

Yalnız başına RT yada ardışık ve eş zamanlı KT ile kombine tedavi lokal ileri opere edilemeyen evre III KHDAK'de yarar sağlayabilir. Eş zamalı KRT toksik etkilerde artışa sebep olmasına rağmen sağkalımda en iyi artışı sağlar (56, 57).

Neoadjuvan kemoterapi rejimleri ile yapılan bazı çalışmaların sonuçları tartışmalı olmasına rağmen birçok medikal onkolog tarafınca benimsenmiştir (52, 58).

Opere edilemeyen hastalar için tedavi seçenekleri:

-Evre IIIA-N2 hastalarda KRT

-Kombine model tedavi için medikal olarak yetersiz olan hastalarda ise yalnız RT

2.8.6. Süperior Sulkus Tümörleri İçin Tedavi (T3-4N0M0 veya T3-4N1M0)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin süperior sulkus yerleşimli tümörleri sıklıkla *Pancoast* Tümörü olarak adlandırılır. *Pancoast* tümörüyle tanı alan hastalar tüm hastaların % 5'inden daha azını oluşturur (59). Süperior sulkus tümörleri (SST) genellikle akciğer apeksinden kaynaklanır ve torasik girişteki dokulardaki yakınlıkları nedeniyle tedavi zorlaşır. Bu lokalizasyonda, tümörler parietal plevrayı içerebilir, göğüs duvarı, brakial plexus, subklavian venler, satellit ganglionlar ve komşu vertebral korpus yer alır. Ancak Pankost tümörleri küratif tedavi edilebilir. Özellikle T3N0 hastalık dışındaki daha kötü prognostik faktörleri içeren mediastinal hastalık (N2), vertebra veya subklavian damarlar içeren hastalık(T4), sınırlı rezeksiyon (R1 veya R2) uygulanan hastalık için *Pancoast* tümörünün tedavisi zordur (60).

Süperior sulkus tümörü tedavisini araştıran 110 SST hasta sayısına sahip olan *SWOG 9416/Intergroup 0160* çalışmasında tüm hastalara etoposid ve sisplatin ile eş zamanlı radyoterapi (25 fraksiyonda 45Gy) uygulandı. Radyoterapi sonrası cerrahi ve 2 kür KT uygulandı (61).Bu hastaların %80'ine cerrahi uygulandı ve %76'lık tam rezeksiyon sağlandı. Beş yıllık GS %44 bulundu.

Yetmiş altı hastalık *Japan Clinical Oncology Group* çalışmasında ise SST tanılı hastalara farklı KT rejimi ile (mitomisin, vindesin ve sisplatin) eş zamanlı KRT sonrası cerrahi uygulandı. T3-4, N0-1 ve *bulky* olmayan N2 hastaların alındığı bu çalışmada %76'lık cerrahi ve %68'lik tam rezeksiyon oranları sağlandı. Beş yıllık GS %56 bulundu (62).

Tanı anında operabl hastalara ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi uygulanabilir. Texas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan 32 SST'lü hastanın dahil olduğu prospektif çalışmada primer cerrahi sonrası adjuvan KRT uygulandı. Beş yıllık bölgesel kontrol %76, 5 yıllık sağkalım %50 olarak saptandı (63).

Özet olarak, süperior sulkus tümörlü hastaların tedavi seçenekleri tanı anında cerrahi uygulanabilirlik durumuna göre değişmektedir. Tanı anında cerrahi şansı

olan hastalar cerrahi ve ardından adjuvan KRT, tanı anında opere olamayan hastalar ise neoadjuvan KRT ardından cerrahi adaydırlar.

2.8.7. Evre IIIB Hastalıkta Tedavi

Bazı seçilmiş T4N0 olgulara (satellit nodül, karina tutulumu gibi) cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Plevral efüzyonun olmadığı Evre IIIB olgulara sıklıkla ardışık kemoradyoterapi uygulanır. Bu evre hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 3-7 olarak rapor edilmektedir (64). Radyoterapinin geleneksel doz fraksiyonasyon şemaları 60 Gy– 70 Gy (1.8 Gy–2.0 Gy/gün; 6-7 hafta) ile semptomların anlamlı palyasyonu ve hastaların % 5-10'unda uzun dönem sağkalım yararlılığı sağlanabilir (65). Bununla birlikte RT'den fayda görebilen Evre IIIB rezeke edilemeyen hastaların, lokal ve sistemik relaps nedeniyle uzun dönem sonuçları genellikle olumsuzdur. RT'ye ardışık ve eş zamanlı KT'nin eklenmesi prospektif çalışmalarda incelenmiştir. 11 randomize çalışmanın meta-analizi sisplatin temelli kombinasyonlar yalnız RT'ye karşı ölüm riskinde % 10 azalma sağlar. İki yıllık ölüm riskindeki azalma için relative risk [RR] = 0,93; % 95 GA (temel olarak 2,214 uygun hasta) eş zamanlı KT almış, ($p = 0,01$) platin bazlı KT ile 11 çalışmada RR 0,93 (% 95 CI, 0,87–0,99, $p=0,02$) (57).

2.8.8. Evre IV KHD AK Tedavi

Klinik olarak KHD AK hastalarının %50'si ilk tanıda metastatiktir ve bu hastaların ortanca genel sağkalımı 1 yılın altındadır (66). Kontrol altına alınamayan uzak metastazlar bu grup hastalarda ölümlerin büyük bir kısmının sebebini oluşturmaktadır (67). Sistemik tedavi ve en iyi destek tedavisi metastatik KHD AK'ta ana tedavi şeklidir. Standart tedavi yöntemi kemoterapidir ve kullanılan rejimler platin temelli kemoterapi protokolleridir. Kemoterapi protokolleri arasındaki etkinlik farkını göstermek amaçlı Schiller'in yaptığı ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) çalışmasında, yaygın evre hastalığı (Evre IIIB ve IV) olan olgularda paklitaksel-sisplatin, gemsitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin ve paklitaksel-karboplatin rejimleri kullanılmıştır. Bu rejimler arasında etkinlik farkı bulunmamıştır (68). Evre IV hastalıkta genel olarak amaç hastada kür sağlamak değil; progresyonsuz ve genel sağkalımı

arttırmaktır. Radyoterapi ise esas olarak palyatif verilir (69). Daha etkili sistemik tedaviler geliştikçe metastatik KHDAK hastalarında daha yüksek uzun dönem sağkalım oranları elde edilmektedir. Sistemik KT'ye ek olarak EGFR mutasyonu olan olgularda gefitinib, erlotinib veya afatinib gibi TKI'nin ilk veya ikinci basamakta kullanımı ile %60 civarında hastalık progresyon riskinde düşüş elde edilebilmektedir (70, 71).

2.8.8 Oligometastatik Hastalık Tedavisi

Metastatik hastalık sistemik tedavi ile kontrol altına alındıktan sonra primer akciğer tümörlerine radyoterapi uygulanmasının etkisi net değildir.

Evre IV KHDAK çok geniş bir kategoridir ve sınırlı sayıda metastaza sahip (<5 bölge) oligometastatik evre IV hastaların palyatif maksadın ötesinde hem primer tümör bölgesine hem de metastatik bölgeye yönelik uygulanan RT'den fayda görebileceklerine dair artan miktarda kanıt bulunmaktadır (72,73).

Lopez Guerra ve ark. (74) MD Anderson Kanser Merkezinde yaptıkları retrospektif çalışmada, beşten az metastatik lezyonu olan oligometastatik KHDAK hastalarının tedavi sonuçları ve prognostik faktörleri araştırıldı. Bir, iki ve üç yıllık sağkalımlar sırasıyla %62, %32 ve %25 bulundu. Ünivaryan analizde primer bölgeye ≥ 63 Gy radyoterapi uygulanması, metastaz bölgesine tedavi uygulanması, adenokarsinom histopatolojisi, primer kitlenin hacminin ≤ 124 cm³ den küçük olması, KPS>80 olması ve kronik akciğer hastalığı bulunmaması daha iyi sağkalımla ilişkili bulundu.

Konu ile ilgi prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle tedavi seçenekleri de hala tartışma konusu olması ile birlikte bu hastaların definitiv tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

2.9. Kemoterapi

Pek çok bronkojenik kanser tek ajan kemoterapiye cevap verse de bu nadiren tam cevaptır ve tipik olarak kısa sürelidir. En etkili tek ajan ilaç halen sisplatindir. Bin dokuz yüz doksanlardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmışlardır. Bu ajanlar tek

başlarına orta derecede (% 20-50) cevap gösterirken, platinlerle kombinasyonda daha iyi cevap ve 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadırlar (75).

2.10. Radyoterapi

Tarihsel olarak Akciğer kanserinde konvansiyonel radyoterapi kullanıldı. Konvansiyonel radyoterapi tekniğinde tümör ve tedavi edilecek lenfatik bölgeye 2 cm emniyet verilerek tedavi alanları ön-arka olarak oluşturulurdu. Tümör yerleşimine ve mediasten tutulum bölgesine göre tedavi alanlarına supraklaviküler, mediastinal ve hiler bölgeler ilave edilirdi. Spinal kord tolerans dozuna yaklaşıncı reçete edilen doz oblik alanlardan tamamlanırdı.

Teknolojinin gelişmesiyle yüksek radyoterapi dozlarının daha az morbiditeyle uygulanmasına imkan sağlayan, 3-boyutlu konformal radyoterapi teknikleri ortaya çıktı (76, 77). Üç boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak yapılmış pek çok çalışma göstermiştir ki; evre I-III akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi dozunun 60 Gy uygulanması ile daha iyi sağkalım ve lokal kontrol oranları sağlamaktadır (78).

Akciğer kanserinde klinik hedef volümün (CTV) belirlenmesi zordur. Genel olarak, primer gros tümör volüme (GTV) önemli bir klinik hedef volüm sınırı eklenmemektedir.

Akciğer kanseri cerrahi patoloji preparatlarının değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve ark. (79) hastaların % 95' inde mikroskopik tümörü kapsamak üzere (CTV) GTV etrafına, adenokarsinom için 8 mm, skuamöz hücreli kanser için 6 mm, diğer patolojiler için ise 5 mm sınır eklemenin gerekli olduğunu bildirmiştir.

Aynı taraf hiler veya mediastinal lenf nodları da tedavi edilecekse, bunlar da CTV içerisine dahil edilmelidir. Lenf nodları 1.5cm'den büyük olduğunda, % 90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden, mutlaka GTV içine katılmalıdır. Planlanan hedef volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm (TV) hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de dikkate alınmalıdır. Aktif solunum kontrolü eş zamanlı tümör izleme sistemi ve derin solunumda nefes tutma gibi çeşitli sistemler bu belirsizliği azaltmak için değerlendirilmektedirler (80, 81). Konturlarının çevrelenmesi gereken kritik organlar genellikle göğüs

duvarı, akciğerler, kalp, spinal kord, özefagus, karaciğer, brakiyal plexus ve cilttir.

Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizi sırasında, hedef volümün kapsanmasına ve belirli bir dozu alan normal doku volümüne ayarlamasına özellikle dikkat edilmelidir. Akciğerlerin radyasyon toleransının düşük olması (20 Gy) nedeniyle, elektif nodal doku ışınlaması uygulanmayarak veya gerektiğinde primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek, normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmıştır (82).

Üç-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon pnömonisi açısından en önemli prognostik faktörler; tüm akciğerin aldığı volüm yüzdesinin 20 Gy'den fazla olması, toplam ortalama akciğer dozu ve primer tümörün lokalizasyonudur (üst veya alt lob). Toplam akciğer hacminin yüzdesinin, 20 Gy'den fazla doz almasıyla pnömoni şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (83). Biyofiziksel veya biyolojik fonksiyon modelleri kullanılarak yapılan yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ise hedefteki doz düzensizliklerini sınırlar ve doz artırımı sağlayarak lokal tümör kontrol olasılığını artırır. Görüntüleme kılavuzunda uygulanan radyoterapi (IGRT) ise hedef hacimlerin optimal dozu almasını sağlarken risk altındaki organların daha iyi korunmasına katkı sağlamaktadır.

3.YÖNTEM VE HASTALAR

2008-2014 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında tedavi uygulanmış olan ve akciğer kanseri tanısı olan tüm hastalar değerlendirildi. Bu hastalardan 849'unun dosyasına Radyasyon Onkolojisi Arşivinden ulaşıldı. Bu dosyalar arasından tanısı hatalı kaydedilen ve Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) tanısı olan hastalar tespit edildi ve çalışma dışında bırakıldı. KHDAK tanılı hastaların yaklaşık yarısı yalnız toraks dışı metastazlarına yönelik tedavi alan hastalardı. En sık metastaz palyasyonu amaçlı tedavi edilen bölge beyindi. Toraksa yönelik hiç tedavi almamış bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Geri kalan hastalar primer akciğer lezyonları ve/veya bölgesel lenf nodlarına yönelik tedavi verilmiş hastalardı ve bu hastaların tedavisine ait ayrıntılar incelendi. Bu grup içinde bulunan hastalarda tedavi anında uzak metastazı bulunup yalnızca palyatif amaçlı RT verilmiş olanlar veya RT öncesi evre 4 hastalık tanısı alanlar çalışma harici bırakıldı. Geri kalan hastaların bir kısmı, daha önce indüksiyon KT almış olsun olmasın, definitif amaçla RT veya eş zamanlı KRT uygulanan hastalardı ve çalışmaya alındı. Primer tedavi modalitesine ek olarak adjuvan ya da konsolidasyon amaçlı toraksa RT uygulanan hastalar da bulunmaktaydı ve çalışmaya alınmadı. Primer lezyonu veya bölgesel lenfatik tutulumu nedeniyle RT uygulanmış ancak uzak metastazı bulunmayan, yaş nedeniyle KT alamayan hastalar da mevcuttu ve çalışmaya dahil edildiler. Planlanan Radyoterapisinin %90'ını tamamlayamayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu özelliklerden birini taşıyan 174 hasta saptandı. Sağkalım verisine ulaşılamayan ve takibi olmayan yabancı uyruklu bir hasta hariç tamamının verilerine ulaşılabildi. Bu 173 olgu bizim çalışma grubumuzu oluşturdu.

Hastaların ilk başvurusunda, öyküsü alınmış ve fizik muayenesi yapılmıştı. Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalına gelmeden önce hastaların çoğunun rutin laboratuvar testleri yapılmış, radyolojik görüntüleri çekilmiş, tanısı konulmuş, evrelendirilmesi yapılmıştı. Çoğu hastanın bölümümüze başvurduğu sırada bilgisayarlı toraks ve abdomen tomografisi, bazı hastalarda da PET-BT sonuçları vardı. Hastalarda santral sinir sistemine ait olabilecek belirti ve bulgular izlendiğinde, kraniyal MR tetkiki ile metastaz taraması yapılmıştı. Kemik ağrısı

ve/veya başka nedenle açıklanamayan alkalen fosfataz yüksekliği bulunduğunda tüm vücut kemik sintigrafisi planlanmıştı.

Radyoterapileri esnasında en az haftada bir kez olmak şartıyla hastalar sorumlu doktorları tarafınca muayene edildi. Hasta şikayetleri dosyaya not edildi. Tedaviye bağlı hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler de not edildi.

Radyoterapi bitiminden sonra hastalarımızın belirli aralıklarla kontrol muayenelerine gelmeleri önerildi. Hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, ikinci ile beşinci yıllar arası 6 ayda bir, ve 5. yıldan sonra yılda bir kontrole çağrılmıştı. Her kontrolde muayene edilen hastalardan uzak tarama ve lokal kontrol takibi açısından gerektiğinde ön –arka ve yan akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks, abdominal ultrasonu, abdominal tomografisi, tümör PET-BT ve Beyin MRG’leri istendi ve hastalar sonuçları ile değerlendirildi.

Hastaların tedavi sonrası herhangi bir sorunları olunca kontrol tarihini beklemeden bölümümüze başvurması önerildi ve böyle bir durumda hastanın durumu yeniden değerlendirerek gereken tedaviler ve yönlendirmeler yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların son durumları telefonla, dosya bilgilerinden, bilgisayar veri tabanından ve ölüm bildirim sisteminden öğrenildi.

Tüm Hastaların Radyoterapi tedavi planlarına ulaşıldı, tedavi esnasında RT’ye bağlı gelişen yan etki bilgilerine hasta dosyalarından ve bilgisayar veri tabanından ulaşıldı. Dosyada ve bilgisayarda kaydedilen tam kan sayımı verilerine ve hematolojik yan etkiler not edildi, yan etki derecelendirilmesi *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* 4. versiyonuna göre derecelendirildi. (84)

Hastaların tedavi modalitesi, RT dozu, RT BED10 değerleri, verilen EQD2 dozları, 3 boyutlu ve YART ile tedavi edilen hastaların CTV ve PTV’leri, total akciğer V5, V10, V20, akciğer ortalama dozu, tanı anında mediastenal lenf bölgeleri metastaz durumu ve nüks mediasten durumu, tanı anındaki PET-BT *SUV Max* değerleri, varsa RT öncesi PET-BT bilgileri, RT sonrası PET-BT bilgileri kaydedildi, hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri varsa kaydedildi. Tedavi yanıtları *RECIST* 1.1 kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Tablo- 3.1 ECOG Performans Skalası (85)

ECOG performans skalası 0'dan 5'e kadar puan verir. 0 çok iyi sağlık durumuna, 5 ise ölüme tekabül eder	
0	- Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	- Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	- Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	- Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	- Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	- Ölüm

Tablo- 3.2 RECIST Kriterleri v1.1 (86)

Yanıt durumu	Tanımı
Tam yanıt	Tüm hedef ¹ ve hedef olmayan ² lezyonlar kaybolur. Tüm lenf bezlerinin ölçülen kısa aksları <10 mm.
Parsiyel yanıt	Tüm hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamının ilk değerlendirmeye göre $\geq$ %30 azalması
Stabil hastalık	Parsiyel yanıt veya progressif hastalık grubuna dahil edilemeyen hastalık
Progressif hastalık	Hedef lezyonların toplam en büyük çaplarında,daha önceki en düşük toplam çaplarına göre $\geq$ %20 artış olması, veya bir veya iki yeni lezyon ortaya çıkması, veya hedef olmayan lezyonlarda benzer değişikliklerin görülmesi

.....

*Ölçülebilir lezyonlar: Kesit kalınlığı $\leq$ 5 mm olan BT tetkikinde, en uzun çapı $\geq$ 10 mm olan lezyon; kesit kalınlığı >10 mm olan BT tetkikinde en uzun çapı $\geq$ 20 mm olan lezyon; direkt göğüs filminde en uzun çapı $\geq$ 20 mm olan lezyon; kısa çapı $\geq$ 15 mm olan lenf nodu.

¹iki organda beş lezyona kadar tüm ölçülebilir lezyonlar

²hedef lezyon tanımı dışındaki tüm lezyonlar

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın primer sonlanım noktası uygulanan RT ile elde edilen yanıtlar olarak belirlendi. Yanıt değerlendirilmesinde RECIST v1.1 kriterleri esas alındı (86). Progresyona kadar süren zaman (PFS), Metastaza kadar geçen zaman (TTM), Genel sağkalım (OS); Radyoterapi başlangıcından itibaren ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel değerlendirme Windows için oluşturulan *IBM® SPSS® Statistics Version 22* programı ile yapıldı. Çalışmada kullanılan parametrelerden kategorik özellik gösterenler verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran ve yüzdeler, sayısal verilerin gösterimlerinde ortalama $\pm$ SD, ortanca $\pm$ değer aralığı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann-Whitney-U kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve sağkalım karşılaştırmalarında Log-Rank test uygulandı. Multivaryan analizler Cox-regresyon analizi ile elde edildi Sonuçlar 0.05 hata payı ve %95 GA dahilinde değerlendirildi.

3.2.Klinik Özellikler

Değerlendirmeye alınan 173 hastanın tanı anı ortanca yaşı 63 ± 10.02 (26-83 yaş) idi. Tüm hastaların 148'i (%85.5) erkek, 25'i (%14.5) kadın idi. Erkeklerde tanı anında yaş ortanca 63 ± 9.74 iken, kadınlarda 63 ± 11.69 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm hastaların 18'i (%10.4) hiç sigara kullanmamıştı, kalan 155 hasta (%89.6) sigara kullanıyor veya daha önce kullanmış idi. Tedavi edilen 148 erkek hastanın 8'i (%5.4) hiç sigara içmemişken, tedavi edilen 25 kadın hastanın 10'u (%40) hiç sigara içmemişti, ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Hastaların tümünün tanı anı ECOG performans skoru dosyasında kayıtlıydı. ECOG performans skorunun dağılımı sıklık sırasıyla 50 hastada (%28.9) 0, 85 hastada (%49.1) 1, 38 hastada(%22.0) 2 olarak saptandı. Çalışmamıza alınan hastaların hiçbirinin ECOG performans skalası 3 ve 4 olarak bulunmamıştı.

Torasik RT başlangıcında ECOG performans skoru dağılımı sıklık sırasıyla 63 hastanın (%36.4) 0, 80 hastanın (%46.2) 1, 30 hastanın (%17.3) 2 idi. Performans durumu 3 ve üstü olan hastalar çalışmamıza alınmamıştı.

Tanı anında 12 hastanın aktif şikayeti yoktu (%6.9). Hastaları sağlık kuruluşuna yönlendiren ana şikayet sırasıyla 59 hastada (%34.1) öksürük, 31 hastada (%17.9) göğüs ve sırt ağrısı, 30 hastada (%17.3) nefes darlığı, 28 hastada (%16.2) hemoptizi, 7 hastada (%4) ses kısıklığı ve hastaların 6'sında (%4) boyunda şişlik şikayeti idi.

Ek olarak 26 hastanın dosyasında kilo kaybı şikayetinin de olduğu belirlenmiş olup bu hastalar tüm hastaların %15'ünü oluşturmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların 36'sında (%20,7) KOAH vardı ve en sık görülen komorbidite olarak not edildi. Hastalarımızın KOAH dışında hipertansiyon, Tip II DM, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkları mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo- 3.3 Hasta Özellikleri

Hasta karakteristikleri	Sayı (%)
Toplam hasta	173 (%100)
Cinsiyet	
Erkek	148 (%85.5)
Kadın	25 (%14.5)
Ortanca yaş	63 ± 10
Sigara tüketimi	
Var	155 (%89.6)
Yok	18 (10.4)
Tanı ECOG skoru	
0	50 (%28.9)
1	85 (%49.1)
2	38 (%22.0)
Radyoterapi öncesi ECOG skoru	
0	63 (%36.4)
1	80 (%46.2)

2	30 (%17.3)
Şikayeti	
Aktif şikayet yok	12 (%6.9)
Öksürük	59 (%34.1)
Göğüs ve sırt ağrısı	31 (%17.9)
Nefes darlığı	30 (%17.3)
Hemoptizi	28 (%16.2)
Kilo kaybı	26 (%15)
Ses kısıklığı	7 (%4)
Boyunda şişlik	6 (%4)
Histopatoloji	
Yassı hücreli karsinom	82 (%47.4)
Adenokarsinom	47 (%27.2)
Az differansiye KHDAK	37 (%21.4)
Büyük hücreli karsinom	6 (%3.5)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%0.6)
Komorbidite durumu	
Komorbiditesi yok	74 (%44.3)
KOAH	36(%21.5)
Tip II DM	17 (%10.2)
Koroner arter hastalığı	17 (%10.2)
Serebrovasküler hastalık	3 (%1,8)
Evre	
Evre I-II	20 (%11.6)
Evre IIIA	104 (%60.1)
Evre IIIB	49 (%28.3)
T evresi	
1	11 (%6.4)
2	46 (% 26.6)
3	63 (%36.4)

4	53 (%30.6)
N evresi	
0	35 (%20.2)
1	11 (% 6.4)
2	98 (%56.6)
Tekli	26 (%26.5)
Çoklu	73 (%73.5)
3	29 (%16.8)
PET-BT tutulumu	
Ortalama SUV Max primer	15 ± 7
Ortalama SUV Max lenfatik	7 ± 6
Tümör boyutu ortalaması (cm)	5.3 ± 3.45
Tanı solumun fonksiyon testi	
FEV1 ortalaması (litre)	2.13 ± 0.92
FEV1/FVC ortalaması	0.80 ± 0.14

3.3.Tanısal Özellikler

Kırk yedi hastanın histolojik patolojisi (%27.2) adenokarsinom, 82 hastanın (%47.4) patolojisi epidermoid karsinom, 6 hastanın patolojisi büyük hücreli karsinom(%3.5) ve bir hastanın (%0.6) patolojisi adenoskuamöz karsinomdu. Otuz yedi hastanın (%21.4) patolojisi az differansiye KHDAK olarak belirtilmişti.

Çalışmaya alınan 1 hasta (%0.6) Evre I, 4 hasta (%2.3) Evre IIA, 15 hasta (%8.7) Evre IIB, 104 hasta (%60.1) Evre IIIA, 50 hasta (%28.3) Evre IIIB olarak evrelendirilmişti.

Hastaların tanı anındaki T evresi 11 hastada (%6.4) T1, 46 hastada (%26.6) T2, 63 hastada (%36.4) T3 ve 53 hastada (%30.6) T4 olarak belirlendi.

Hastaların tanı anında bölgesel lenf nodu evreleri 35 hastada (%20.2) N0, 11 hastada (% 6.4) N1, 98 hastada (%56.6) N2 ve 29 hastada (%16.8) N3 olduğu öğrenildi. Tanı anında N2 hastalığı olan hastaların 26'sında (%26.5) N2 tek lenf nodunda olup, geri kalan 73 hastada (%73.5) ise çoklu N2 hastalık vardı.

Çalışmadaki 143 hastanın tanı anında PET-BT sonuçları mevcuttu. Hastaların dosyadaki PET-BT sonuçlarına göre tanı anında çekilen PET-BT'nin primer kitlenin SUV Max'larının ortancası 15 ± 7 (0-42 aralığında) , Lenf bezlerinin SUV Max'larının ortancası ise 7 ± 6 (0-45 aralığında) idi.

Çalışmamızdaki 90 hastanın RT öncesi çekilen KT sonrası değerlendirme PET-BT sonuçları mevcuttu. Bu PET-BT'lerde primer kitlenin SUV Max'larının ortancası 10 ± 7.8 (0-34 aralığında) , lenf bezlerinin SUV Max'larının ortancası ise 3.7 ± 4.8 (0-24 aralığında) idi.

48 hastaya RT sonrası ilk bir yıl içinde çekilen PET-BT'lerinin primer kitle SUV Max'larının ortancası 3.75 ± 4.9 (0-22 aralığında) iken, lenf bezlerinin SUV Max'larının ortancası 3.75 ± 4.8 (0-24 aralığında) idi. Hastalardaki primer tümöre ait ya da lenf nodlarına ait SUV Max değerleri ile genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

3.4.Tedavi Özellikleri

3.4.1 Radyoterapi Özellikleri

Hastalar *Elekta® Synergy Platform* lineer hızlandırıcı cihazı, *Philips® SL25* lineer hızlandırıcı cihazı ve *Varian Clinac® DHX High Performance* lineer hızlandırıcı cihazında tedavi edilmiştir.

Konvansiyonel radyoterapi tekniğinde tümör ve tedavi edilecek lenfatik bölgeye 2 cm emniyet verilerek tedavi alanları ön-arka olarak oluşturuldu. Tümör yerleşimine ve mediasten tutulum bölgesine göre tedavi alanlarına supraklaviküler, mediastinal ve hiler bölgeler ilave edildi. Spinal kord tolerans dozuna yaklaşınca reçete edilen doz oblik alanlardan tamamlandı. *Philips® SL25* lineer hızlandırıcı cihazında tedavi uygulanan hastaların portal görüntülemesi yapılmadı. Alanlar konvansiyonel simülasyon cihazında oluşturuldu. Oluşturulan alan için koruma blokları döküldü.

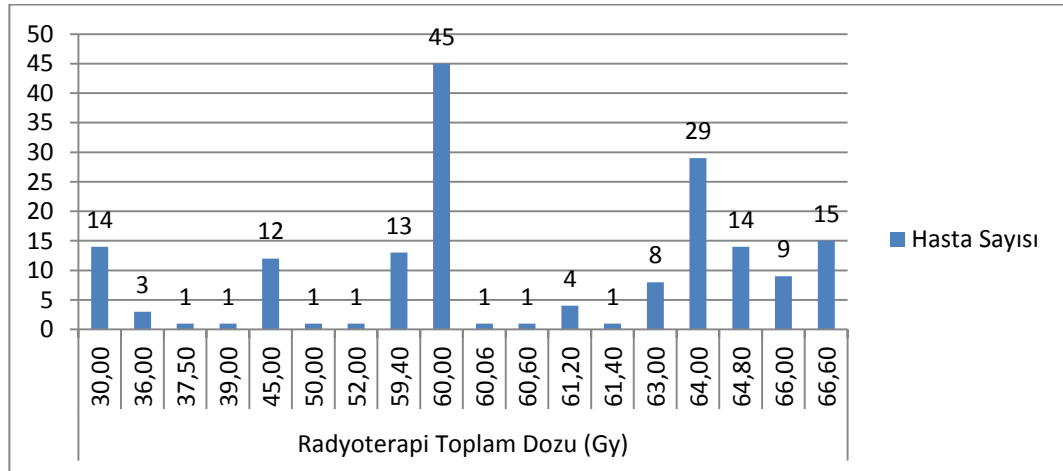
Üç boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak tedavi edilmiş hastalarda risk altındaki organlar ve hedef hacimler belirlendi. Primer gross tümör hacmine (GTV) emniyet verilerek klinik hedef hacmi (CTV) belirlendi. Adenokarsinom için 8 mm, skuamöz hücreli kanser için 6 mm, diğer patolojiker için ise 5 mm

sınır eklemendi. Tutulu lenf bölgeleri de tedavi alanı içine alındı. Planlanan hedef volüm (PTV) ise CTV'ye 10 mm emniyetle oluşturuldu. Tedavi edilen volüm (TV) hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de dikkate alındı. Kritik organlar olarak akciğerler, kalp, spinal kanal, özefagus, karaciğer, brakiyal plexus ve cilt çizildi.

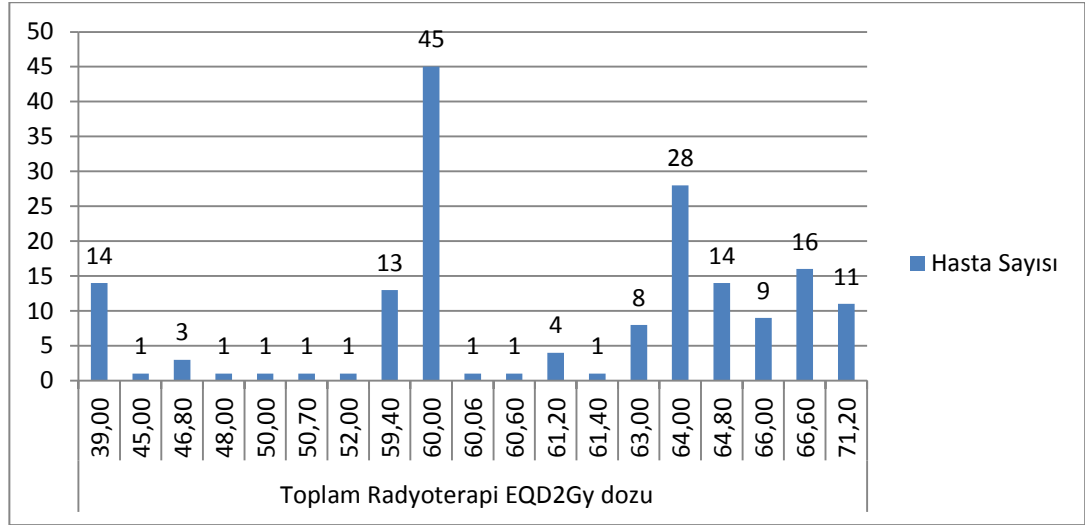
3 boyutlu konformal tedavi uygulamasında haftada bir elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID) ile alınırken, IMRT uygulanan hastalarda hergün portal görüntüleme alındı.

RT dozları 30Gy ile 66,6 Gy, fraksiyon doz aralığı 1.8 ile 3Gy arasında değişkenlik göstermekteydi ve ortancası 58 Gy'di. Doz reçetelenen CTV veya PTV hacmi 42,4 cm³ ile 1100cm³ arasındaydı (ort. 342.8 cm³). Her iki akciğerin toplam hacmine ait DVH incelendiğinde V20 değerleri %8 ile %55 arasında (ort. 26) , V10 %11 ile %72 arasında (ort. 38) , V5 ise %14 ile %85 arasındaydı (ort. %45). Özefagus maksimum dozları 3 ile 72,1 Gy arasında bulundu. (ort. 64Gy). Uygulanan RT dozların dağılımı Şekil-1 ve 2'de özetlenmiştir.

Şekil- 3.1 RT doz dağılımı



Şekil- 3.2 RT doz EQD2Gy eşdeğeri dağılımı



Tedavi edilen hastaların ortalama tümör boyutu 1 ile 18 cm arasında değişmekte olup en uzun aksında ortalama 5.3 ± 3.45 cm idi. Konvansiyonel 2 boyutlu RT ile tedavi edilen hasta sayısı 29'dur ve tüm hastaların %16.8'ini oluşturmaktadır. 3 boyutlu konformal tedavi edilen hasta sayısı 106'dır ve tüm hastaların %61.3'üdür. Yoğunluk ayarlı tedavi uygulanan hasta sayısı 32 (%18.5) ve 3 boyutlu konformal ve yoğunluk ayarlı RT ile hibrit plan ile tedaviye giren hasta sayısı 6 (%3.5) idi. Hibrit plan ile tedavi edilen hastalar, vaka sayısı azlığı ve hibrit modalite tanım olarak yoğunluk ayarlı RT uygulaması olduğundan univaryan analizde YART tedavisi uygulananlar ile birleştirildi. Radyoterapi uygulama şeması ile tedavi modaliteleri arasındaki ilişki Tablo-3.4'de özetlenmiştir.

Tablo- 3.4 Radyoterapi uygulanma şeması ile tedavi modaliteleri arasındaki ilişki

	RADYOTERAPİ	
	TEK BASINA	KONKOMİTAN
3D	44(%25.4)	62(%35.8)
IMRT	11(%6.3)	21(%12.1)
HİBRİD	3(%1.7)	3(%1.7)
2D	18(%10.4)	11(%6.3)

Hastaların RT fraksiyon dozları 144 hastada (%83.2) konvansiyonel şemalarla 1.8-2Gy/Gün olarak verilirken, 29 hastada (%16.8) hipofraksiyone RT uygulandı.

Çalışmaya alınan 173 hastanın tamamının mediastinal lenf nodu tutulumu bilgilerine ulaşıldı. En sık tutulan lenf nodu istasyonları hiler(%56.1), alt paratrakeal (%55.5) ve subkarinal (%52.0) bölgelerdi. Tanı anındaki mediastinal lenf bölgeleri tutulumları Tablo-3.5’de tanı mediastinal lenf bölgelerinin tutulumları özetlenmiştir.

Tablo- 3.5 Tanı Anında Mediastinal Lenf Bölgesi Tutulumları

Akciğer lenf bölgesi İstasyonu	Tanı anında tutulu olma yüzdesi
Üst mediasten	20(%11.6)
Üst paratrakeal	40(%23.1)
Prevasküler	54(%31.2)
Alt paratrakeal	96(%55.5)
Subaortik	36(%20.8)
Paraaortik	44(%25.4)
Subkarinal	90(%52.0)
Paraözefageal	21(%12.1)
Pulmoner ligament	12 (%6.9)
Hiler	97(%56.1)
TOPLAM ORTALAMA	51(%29.4)

Tablo- 3.6 Tanı Anındaki Mediastinal Lenf Bölgelerinin Tutulumuna Göre RT Uygulaması

Elektif Mediastinal RT Uygulanan Hasta Sayısı (%)	Tutulu Mediastinal RT Uygulanan Hasta Sayısı (%)	Mediasten Tutulumu Olmayıp RT Uygulanmayan Hasta Sayısı (%)
11/35 (%31.4)	138/138 (%100)	24/35 (%.68.6)

Planlamalı olarak tedaviye alınan 144 hastanın tanı anındaki lenf tutulumları ile RT uygulanan lenfatik bölgelerinin tablosundan da görüldüğü gibi tanı anında tutulu olan tüm lenfatikleri RT alanına dahil edilmiştir.

Radyoterapi alanına en sık giren lenf nodu istasyonları ise sırasıyla hiler (%80.9), alt paratrakeal (%67.1) ve subkarinal (%64.2) bölge oldu.

Tablo- 3.7 Radyoterapi Uygulanan Mediastinal Lenf Bölgeleri

Akciğer lenf bölgesi İstasyonu	Uygulanan hasta sayısı (%)
Üst mediasten	22(%12.7)
Üst paratrakeal	55(%31.8)
Prevasküler	76(%43.9)
Alt paratrakeal	116(67.1)
Subaortik	65(%37.6)
Paraaortik	63(%36.4)
Subkarinal	111(%64.2)
Paraözefageal	58(%33.5)
Pulmoner ligament	41 (%23.7)
Hiler	140(%80.9)
TOPLAM ORTALAMA	74.7(%43.1)

Tablo- 3.8 Mediastinal Radyoterapi ile Nüks İlişkisi Tablosu

Elektif Mediastinal RT Uygulanan ve Nüks Saptanan Hasta Sayısı (%)	Tutulu Mediastinal RT Uygulanan Hasta Sayısı (%)	Mediasten Tutulumu Olmayıp RT Uygulanmayan Hasta Sayısı (%)
2/11 (%18.1)	55/138 (%39.8)	4/24 (%16.7)

En sık nüks bölgesi hiler (%27.8) bölge, paraaortik (%20.4) ve subkarinal lenf bölgesi (%18.8) olarak tespit edildi.

Tanı anında N0 olan 35 hastanın 6'sında (%17.1) mediastinal nüks saptandı. Bu hastaların 3'ünde sadece tek bir istasyonda nüks saptanırken 3 hastada multipl mediastinal nüksler gelişti. Tek istasyonda nüks saptanan

hastaların nüks bölgesi kitlenin de olduğu hiler bölgede idi. Elektif olarak ışınlanan mediastinal lenf nodlarında nüks %18.1 oranla gelişirken ışınlanmayan tutulu olmayan mediastinal lenf nodlarında nüks %16.7 oranla gelişti. Olay azlığı nedeniyle aralarındaki istatistiksel fark hesaplanamadı.

Tablo- 3.9 Tutulu Lenf Nodu Seviyeleri ve Nüks Oranları

Tutulu Lenf Nodu Seviyesi	Alan İçi Nüks Oranları (%)
Üst mediasten	3/20(%15)
Üst paratrakeal	6/40(%15)
Prevasküler	7/54(%13)
Alt paratrakeal	17/96(%18)
Subaortik	5/36(%14)
Paraaortik	9/44(%20)
Subkarinal	17/90(%19)
Paraözefageal	2/21(%10)
Pulmoner ligament	1/12 (%8)
Hiler	27/97(%28)
TOPLAM ORTALAMA	94/510(%18.4)

Tablo- 3.10 Radyoterapi Uygulanan Hastaların Plan Karakteristikleri

Tedavi karakteristikleri	Sayı (%)
Radyoterapi modalitesi	
2D	29 (%16.8)
3D	106 (%61.3)
Yoğunluk ayarlı RT	32 (%18.5)
Hibrid	6 (%3.5)
Radyoterapi fraksinasyonu	
1.8Gy/gün	65 (%37.6)
2Gy/gün	79(%45.7)
3Gy/gün	29(%16.8)

Definitif RT şekli	
Konkomitan KT ile	97 (%56.1)
Tek başına	76 (%43.9)
Radyoterapi Ortanca Dozu (Gy)	57.8±10.5
Radyoterapi Ortanca EQD2Gy Dozu	60.5±7.8
CTVveyaPTV hacmi (cm3)	342±216
V5	%45(14-85)
V10	%38(11-72)
V20	%26(8-55)
Özefagus maksimum dozu(Gy)	64 (3-72)
Akciğer ortalama dozu	15.3(1-42.5)

3.4.2.Kemoterapi Özellikleri

Çalışmadaki 135 hastaya (%78) 1. basamak KT olarak platin bazlı çoklu KT uygulanırken, 17 hastaya (%9.8) tek ajan platin KT'si uygulandı, 21 (%12.1) hastaya ise yaş ve performans durumu nedeniyle tedavisinin hiçbir aşamasında KT uygulanmadı.

En sık kullanılan indüksiyon KT'si şeması Paklitaksel-Karboplatin (%32) ve Sisplatin-Gemistabin (%32), en sık kullanılan eş zamanlı şema ise Paklitaksel-Karboplatin (%32) olarak bulundu. Eş zamanlı KT şeması hastaların yaklaşık olarak %9'unda tedavi esnasında tekrar düzenlendi. Tablo-3.11'de kemoterapi özellikleri özetlenmiştir.

Tablo- 3.11 Kemoterapi Özellikleri

Hasta karakteristikleri	Sayı (%)
Kemoterapi durumu	
Neoadjuvan KT	
0 kür	56 (%32.4)
1-3 kür	67 (%38.7)
4-6 kür	48 (%27.8)
> 6 kür	2 (%1.2)
Konkomitan KT alan	97 (%56.1)

Adjuvan KT alan	27 (%15.6)
Hiç KT almamış	21 (%12.1)
Eş zamalı KT şeması	
Paklitaksel-Karboplatin	29(%29.8)
Dosetaksel-Sisplatin	21(%21.6)
Sisplatin-Etoposid	18(%18.5)
Tek başına Sisplatin veya Karboplatin	18(%18.5)
Sisplatin-Gemistabin	15(%15.4)
Diğer rejim	1(%1)
Neoadjuvan KT şeması	
Paklitaksel-Karboplatin	32(%27.3)
Sisplatin-Gemistabin	32(%27.3)
Sisplatin-Dosetaksel/Paklitaksel	19(%16.2)
Sisplatin-Vineralbin	8(%6.8)
Karboplatin-Gemistabin	7(%5.9)
Tek başına Sisplatin veya Karboplatin	7(%5.9)
Sisplatin-Pemetreksed	2(%1.7)
Diğer rejim	10(%8.6)

3.4.3. Oligometastatik Hastaların Özellikleri

Bölümümüzde 2008-2014 yılları arasında KHDAK tanısıyla toraksa yönelik RT uygulanan hastalardan evre IV olanlar da tespit edilerek ayrıca değerlendirildi. Bu hastalar arasından metastatik olup torasik RT uygulanan toplam 31 hasta tespit edildi. Hastalara ait özellikler Tablo-3.12’de özetlenmiştir.

Tablo- 3.12 Oligometastatik Hastaların Özellikleri

Hasta karakteristikleri	Sayı (%)
Toplam hasta	31 (%100)
Cinsiyet	
Erkek	27 (%87.1)
Kadın	4 (%12.9)
Ortanca yaş	59 ± 9
Sigara öyküsü	
Var	28 (%90.3)
Yok	3 (%9.7)
Tanı ECOG skoru	
0	9 (%29)
1	13 (%42)
2	9 (%29)
Şikayeti	
Aktif şikayet yok	9 (%29)
Öksürük	10 (%32.2)
Göğüs ve sırt ağrısı	4 (%12.9)
Hemoptizi	5 (%16.1)
Kilo kaybı	8 (%25.8)
Boyunda şişlik	4 (%12.9)

Tablo- 3.12 Oligometastatik Hastaların Özellikleri “devamı”

Histopatoloji	
Yassı hücreli karsinom	11 (%35.4)
Adenokarsinom	16 (%51.6)
Az differansiye KHDAK	4 (%12.9)
T evresi	
2	11 (% 35.4)
3	7 (%22.6)
4	13 (% 41.9)
N evresi	
0	2 (%6.4)
1	3 (% 9.6)
2	14 (%45.2)
3	12 (%38.7)
Metastatik odak sayısı	
Tek odak	20 (%64.7)
2 odak	8 (%26.5)
3 odak	2 (%5.9)
5 odak	1 (%2.9)
Primerin cerrahi durumu	
Opere	3 (%9.7)
Opere değil	28 (%90.3)

Tablo- 3.12 Oligometastatik Hastaların Özellikleri “devamı”

Kemoterapi durumu	
Radyoterapi öncesi KT kür sayısı	
0 kür	2 (%6.4)
3 kür	3 (%9.7)
4 kür	3 (%9.7)
6 kür	19 (%61.2)
> 6 kür	4 (%12.9)
Tümör boyutu ortalaması (cm)	5.6 ± 3.5

Hastaların medyan yaşı 59 (49-78 olup 27’si (%87.1) erkek ve 4’ü (%12.9) kadındı. Hastaların 28’inin sigara öyküsü vardı, 3 hasta hayatında hiç sigara içmemişti. Hastaların tanı anındaki ECOG performansları 9 hastada 0, 13 hastada 1 ve 9 hastada 2’ydi. 10 hastada öksürük, 5 hastada hemoptizi, 4 hastada boyunda şişlik ve 4 hastada sırt ve göğüs ağrısı mevcuttu.

Tanı anında metastatik olan bu 31 hastanın 20’sinde tanı anında tek odakta, 8 hastada iki odakta, 2 hastada 3 odakta ve 1 hastada beş odakta metastaz vardı. Bu oligometastatik hastaların metastatik odaklarının herbirine radikal tedavi uygulanmış olup, torasik primer bölgeye küratif radyoterapi uygulanmıştı.

Metastaz bölgeleri 8 hastada beyinde, 6 hastada sürrenal bezde, 5 hastada kemiklerde, 4 hastada karaciğerde, 3 hastada karşı akciğerde, 2 hastada boyun lenfatiklerinde, 2 hastada hem kemik hem de karşı akciğerde, 1 hastada hem sürrenal bezde hem de kemiklerinde mevcuttu.

Tablo- 3.13 Oligometastatik Hastaların Tedavi Özellikleri

Tedavi karakteristikleri	Sayı (%)
Radyoterapi modalitesi	
2D	4 (%12.9)
3D	16 (%51.6)
Yoğunluk ayarlı RT	11 (%35.4)
Radyoterapi fraksinasyonu	
1.8Gy/gün	3 (%9.7)
2Gy/gün	14(%45.1)
3Gy/gün	14(%45.1)
Konkomitan KT durumu	
Konkomitan KRT	10 (%32.2)
Tek başına RT	21 (%67.7)
Radyoterapi Ortanca Dozu (Gy)	59.2±13.2
Radyoterapi Ortanca EQD2Gy Dozu	64.1±15.2
CTV veya PTV hacmi (cm3)	268±181
V5	%39 (11-54)
V10	%32 (16-48)
V20	%18 (7-29)
Özefagus maksimum dozu(Gy)	52.1 ±18.1
Akciğer ortalama dozu	10.5±7.3

4.BULGULAR

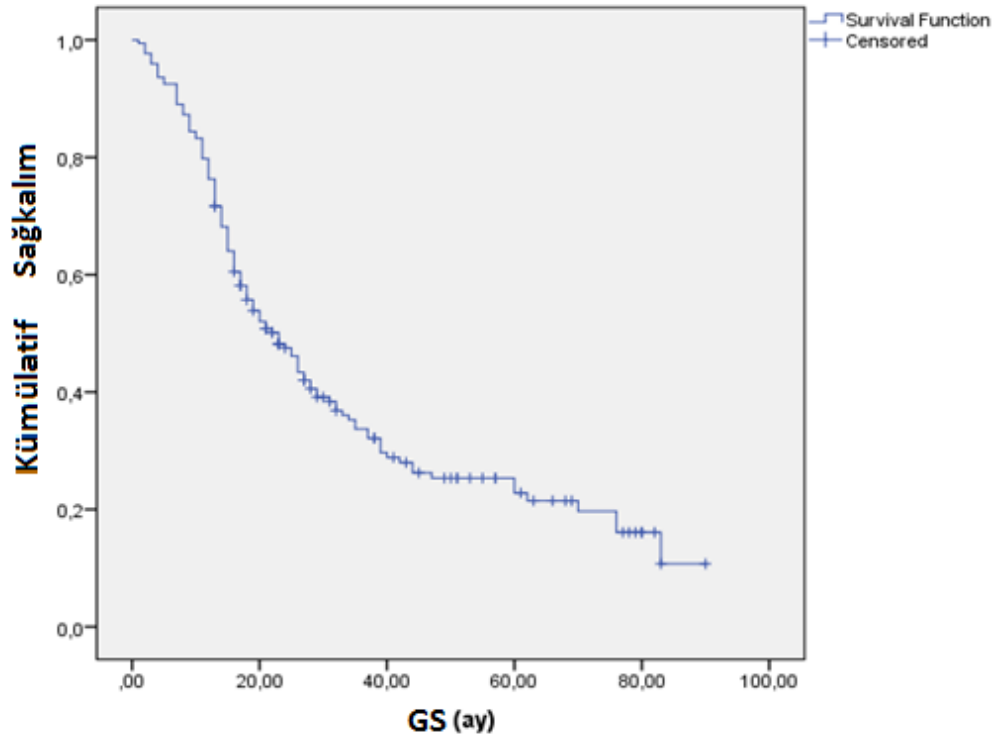
4.1. Genel Sağkalım Analizleri

Çalışmamızın ortalama takip süresi: 18 ay (12 ay ile 98 ay arasında). Sağkalım analizleri hastaların biyopsi tarihi, progresyon tarihi, uzak metastaz tarihi ve hasta ölüm tarihi kullanılarak hesaplandı. Tablo-4.1’de tüm hastaların ortalama sağkalımı ay cinsinden verilmiştir.

Tablo- 4.1 Evrelere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Evre	Progresyonsuz sağkalım (ay)	Uzak metastazsız sağkalım (ay)	Genel sağkalım (ay)
Evre I-II	26	26	26
Evre IIIA	17	19	23
Evre IIIB	13	13	19

Şekil- 4.1 Genel Sağkalım Eğrisi



Tablo- 4.2 Univaryan Analizde Genel Sağkalım ile İlişkili Bulunan Parametreler

Parametre	P değeri
Sigara kullanımı	0.017
KOAH tanısı	0.037
Tanı anındaki performans durumu	0.001
RT öncesi performans durumu	0.001
Radyoterapinin toplam dozu	0.049
Radyoterapi EQD2 dozu	0.009
Tümör boyutu	0.007
KT uygulaması	0.001
Tümör histopatolojisi	0.024
Paklitaksel KT	0.036
Karboplatin KT	0.004
İndüksiyon KT	0.001
RT'ye iyi cevap	0.001
Evre	0.22
T	0.22
N	0.18
Sitopeni	0.29
Derece III ve üstü pnömoni	0.058
Kilo kaybı	0.11
Cinsiyet	0.099
Günlük fraksiyon dozu	0.20
RT modalitesi	0.11

Çalışmamıza alınan hastaların ortanca genel sağkalımı 23 aydır (SH: 2,5; %95 GA: 18.0-27,9)

1 yıllık genel sağkalım: %76.3

2 yıllık genel sağkalım: %47.5

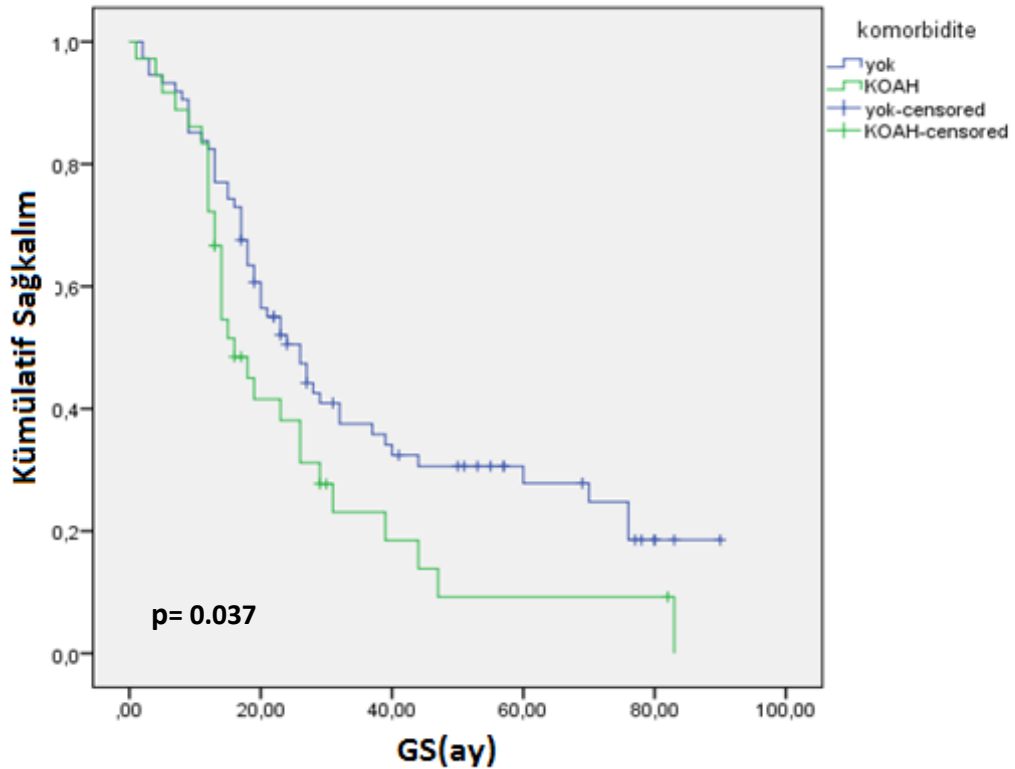
3 yıllık genel sağkalım: %33.7

5 yıllık genel sağkalım: %22.8

Univaryan analizlerde genel sağkalım ile ilişkili olabilecek parametrelere bakıldı. Sigara kullanımı ($p=0.017$), KOAH tanısı($p=0.037$), tümör histopatolojisinin ($p=0.024$), tanı anındaki performans durumu ($p<0.001$), RT öncesi performans durumu($p<0.001$), radyoterapinin toplam dozu($p=0.049$), radyoterapi EQD2 dozu($p=0.009$), tümör boyutu($p=0.007$), KT uygulaması ($p<0.001$), özellikle paklitaksel ($p=0.036$) ve/veya karboplatin ($p=0.004$) KT'si almak, indüksiyon KT'sine veya RT'ye cevap ($p<0.001$) genel sağkalım ile ilişkili olarak bulundu.

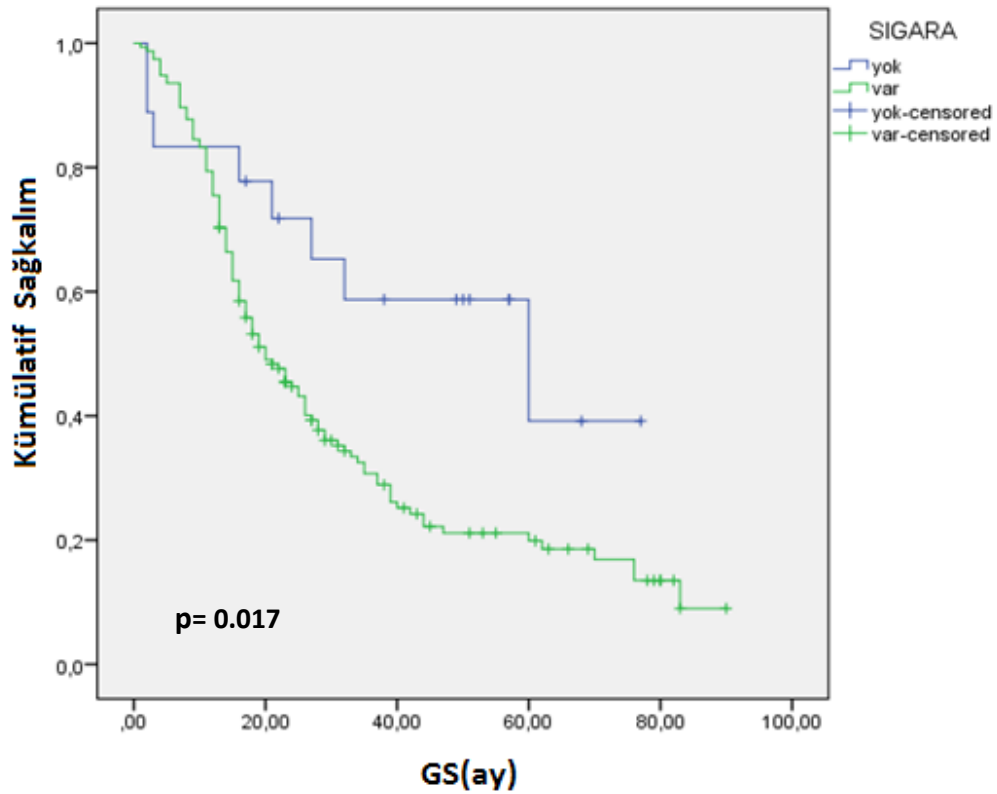
Univaryan analizde KOAH hastalığı olan 36 hasta ile komorbiditesi olmayan 74 hastanın dataları karşılaştırıldığında KOAH'lı hastaların median sağkalımı 16 ay (SH: 3,292; GA:%95; 19,54-32,45), komorbiditesi olmayan hastaların median sağkalımı 26 ay (SH: 2,038; GA:%95; 12,00-19,99) bulundu. İstatistiksel fark anlam taşımaktaydı ($p=0.037$). Diğer ek kronik hastalıkların sağkalım ilişkisine bakıldı ve aralarında anlamlı ilişki bulunamadı. Univaryan analizde genel sağkalım ile ilişkili parametreler Tablo-21'de özetlenmiştir.

Şekil- 4.2 KOAH Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi



Hastalarımızın %89,7'si sigara kullanmıştı. Sigara kullanımı ile sağkalım ilişkisine bakıldığında sigara içenlerin ortalanca sağkalımı 20 ay (SH: 2,56; GA:%95; 14,98-25,01) iken, sigara içmeyenlerin ortalanca sağkalımı 60 ay (SH: 25,61; GA:%95; 9,80-110,19) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.018$).

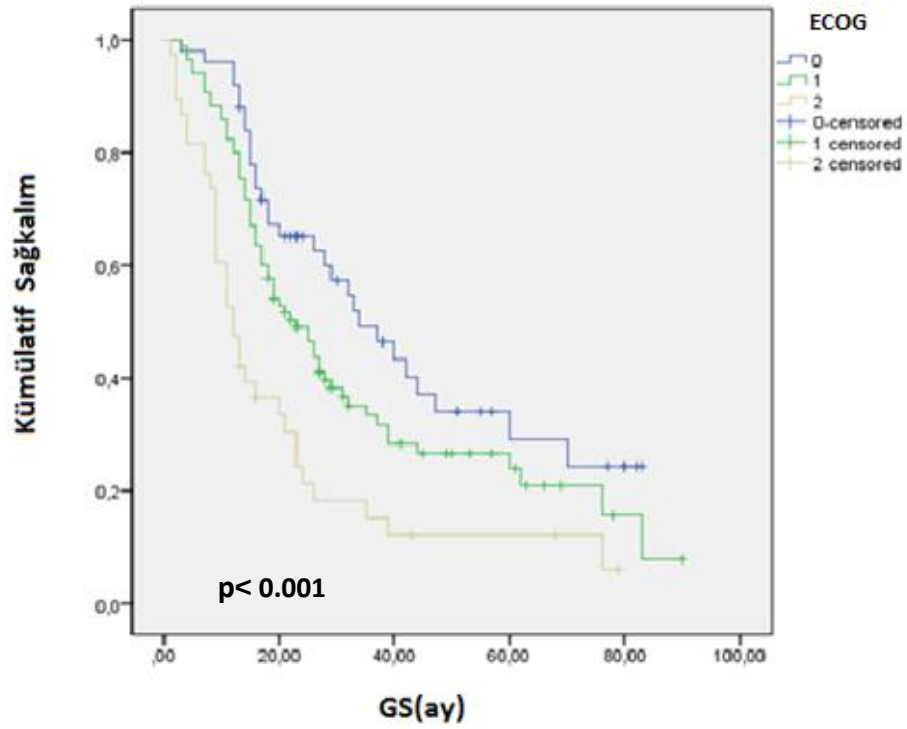
Şekil- 4.3 Sigara ile Genel Sağkalım İlişkisi



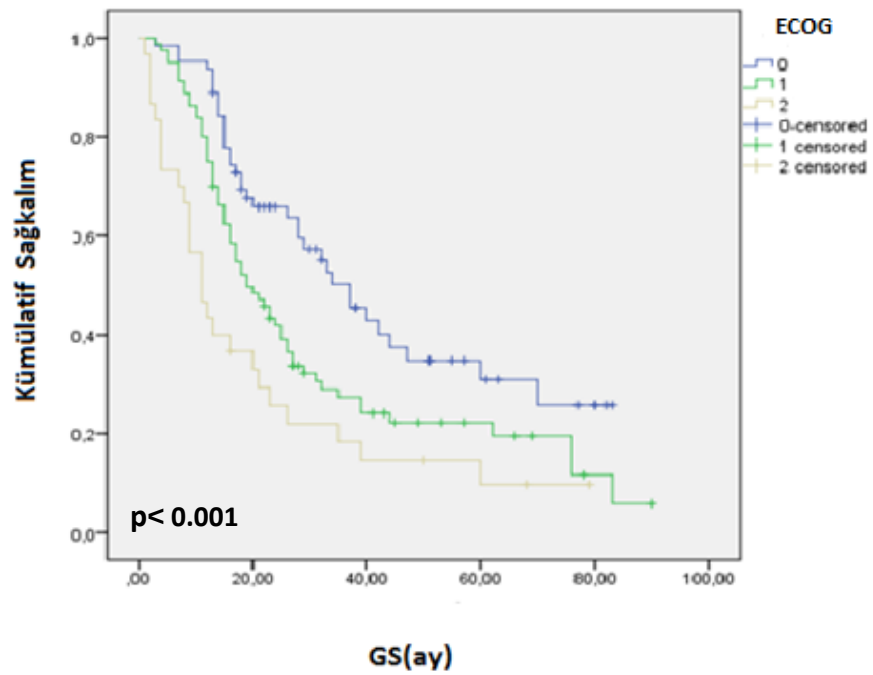
Tanı anında ECOG skoru 0 olan hastaların ortalanca sağkalımı 34 ay (SH: 6,03; GA:%95; 22.17-45.82) , skoru 1 olan hastaların 23 ay (SH: 3.14; GA:%95; 16.84-29.15), skoru 2 olan hastaların 12 ay (SH: 1.75; GA:%95; 8.55-15,44) olarak bulundu ($p<0.001$).

Radyoterapi öncesi değerlendirilen ECOG skoru 0 olan hastaların ortalanca sağkalımı 37 ay (SH: 4,61; GA:%95; 27.96-46.03) , skoru 1 olan hastaların 19 ay (SH: 2.56; GA:%95; 13.97-24.02), skoru 2 olan hastaların 11 ay (SH: 2.04; GA:%95; 6.98-15,01) olarak bulundu ($p<0.001$).

Şekil- 4.4 Tanı Anındaki ECOG Performans Skalası ile
Genel Sağkalım İlişkisi



Şekil- 4.5 Radyoterapi Öncesi ECOG Performans Skalası ile
Genel Sağkalım İlişkisi



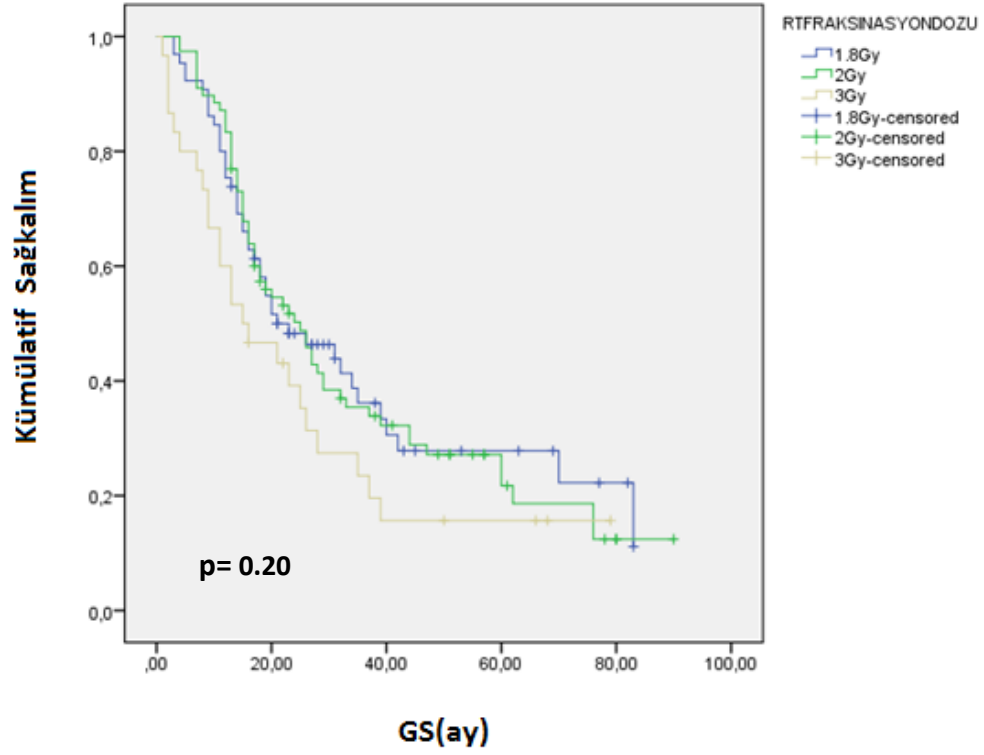
Genel sağkalım ile RT günlük fraksiyon dozu ilişkisi değerlendirildi. Aralarında anlamlı fark bulunamadı($p=0.20$).

Hipofraksiyone şema ile konvansiyonel şema 60Gy st ve 60Gy altı olarak ayrı ayrı genel sağkalım açısından değerlendirildi. Aralarında anlamlı fark saptanmadı($p=0.89$).

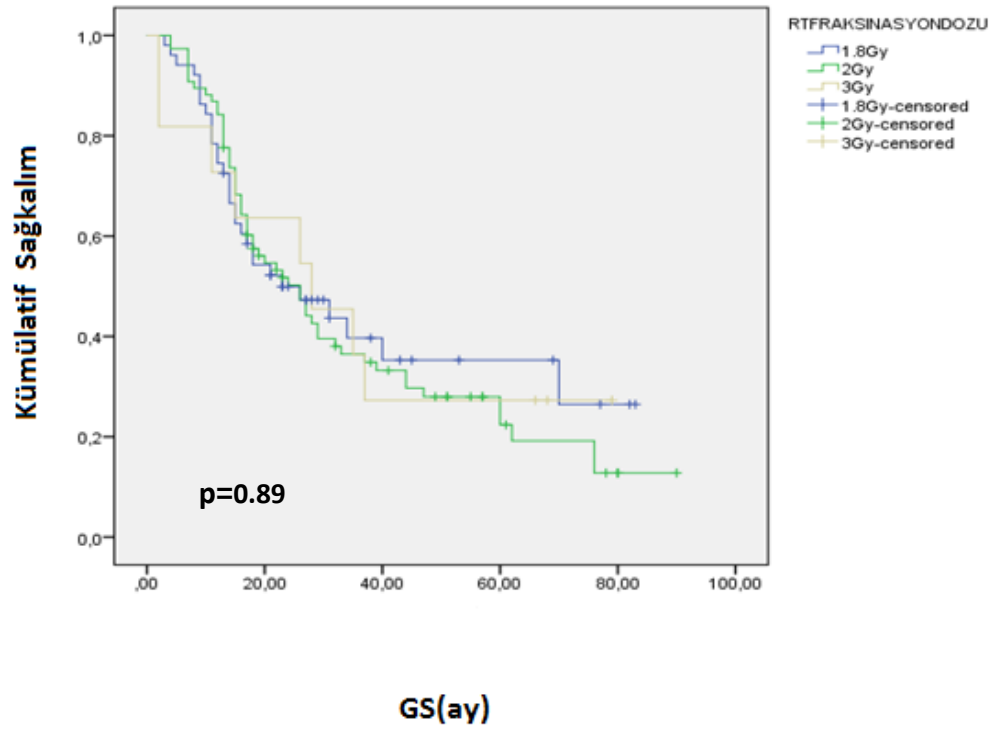
Radyoterapi dozu ile sağkalım ilişkisi araştırıldı. 60 Gy ve st RT dozu (maksimum doz 66.6 Gy) uygulanan hastaların ortanca sağkalımı 26 ay (SH: 3.68; GA:%95; 18.77-33.22) saptanırken, 60 Gy altındaki doz uygulanan hastaların ortanca sağkalımı 19 ay (SH: 2.83; GA:%95; 13.44-24.55) olarak bulundu($p=0.049$).

Hastaların bir kısmına hipofraksiyone tedavi uygulandığından 2Gy eşdeğeri EQD2 toplam doz hesaplandı. 60 Gy ve st EQD2 dozu uygulanan hastaların ortanca sağkalımı 26 ay (SH: 3.15; GA:%95; 19.81-32.18) saptanırken, 60 Gy altındaki doz uygulanan hastaların ortanca sağkalımı 19 ay (SH: 3.32; GA:%95; 12.47-25.52) olarak bulundu($p=0.009$).

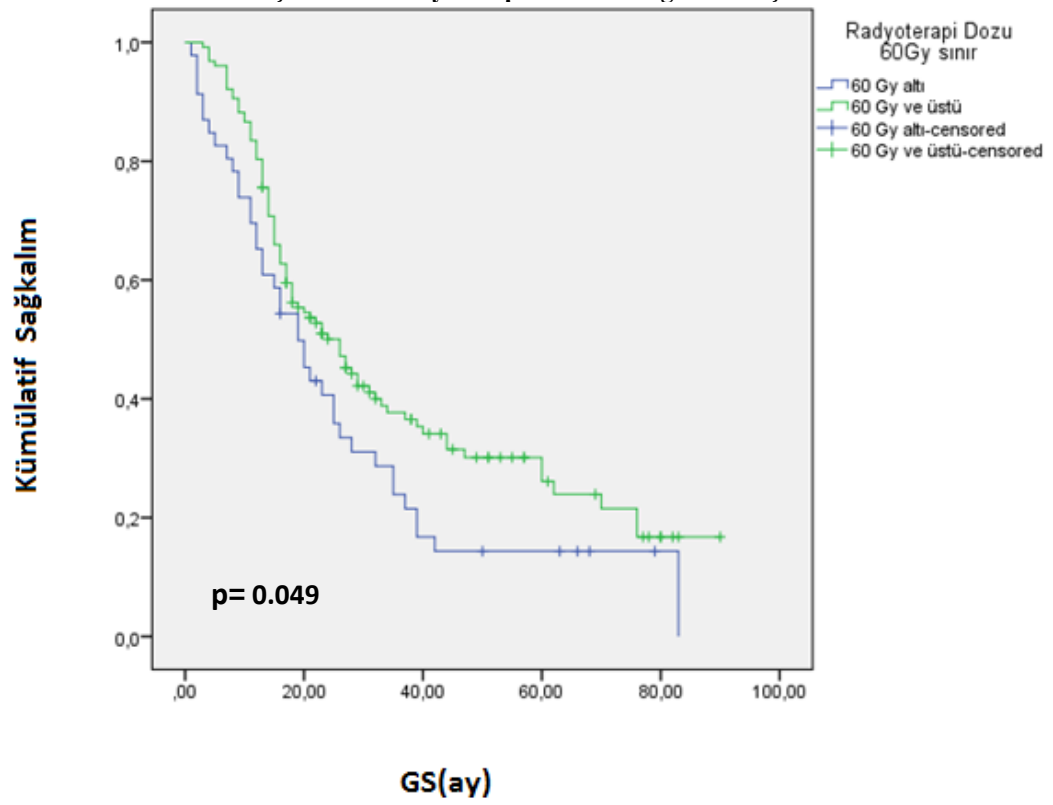
Şekil- 4.6 Genel Sağkalım ile RT Günlük Fraksiyon Dozu İlişkisi



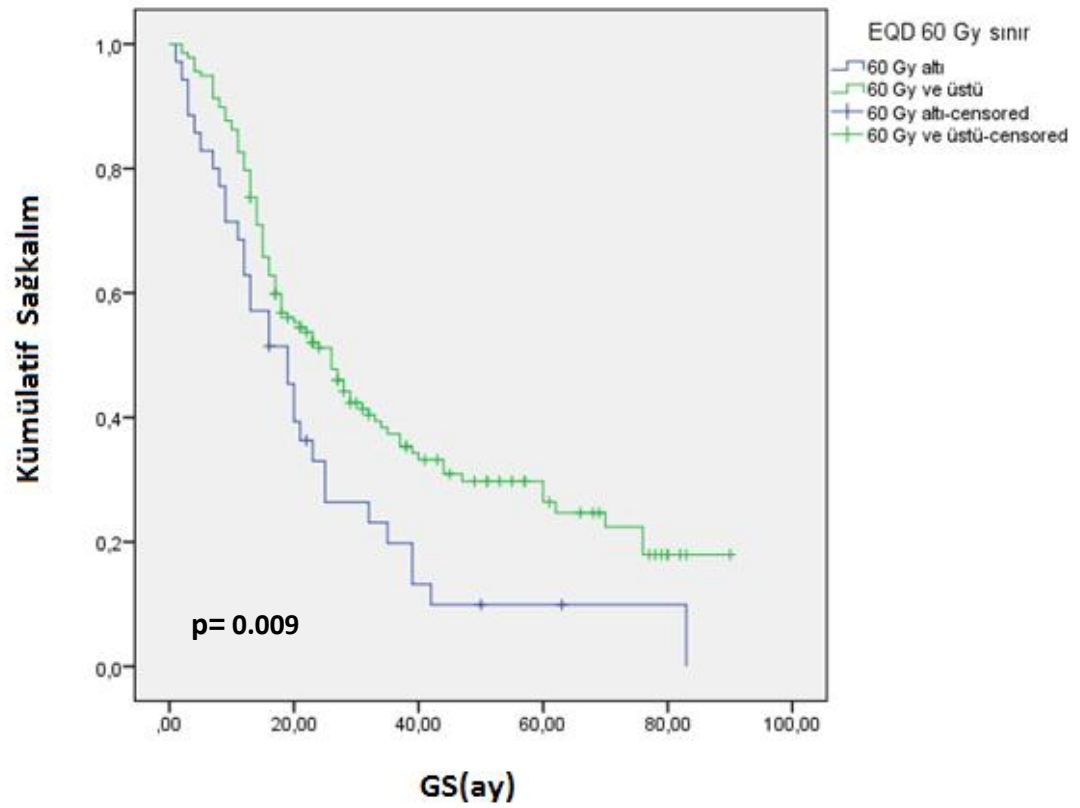
Şekil- 4.7 Doz Eskalasyonu Sonrası Fraksiyon Dozu ile Genel Sağkalım ilişkisi (EQD2 $\geq$ 60Gy)



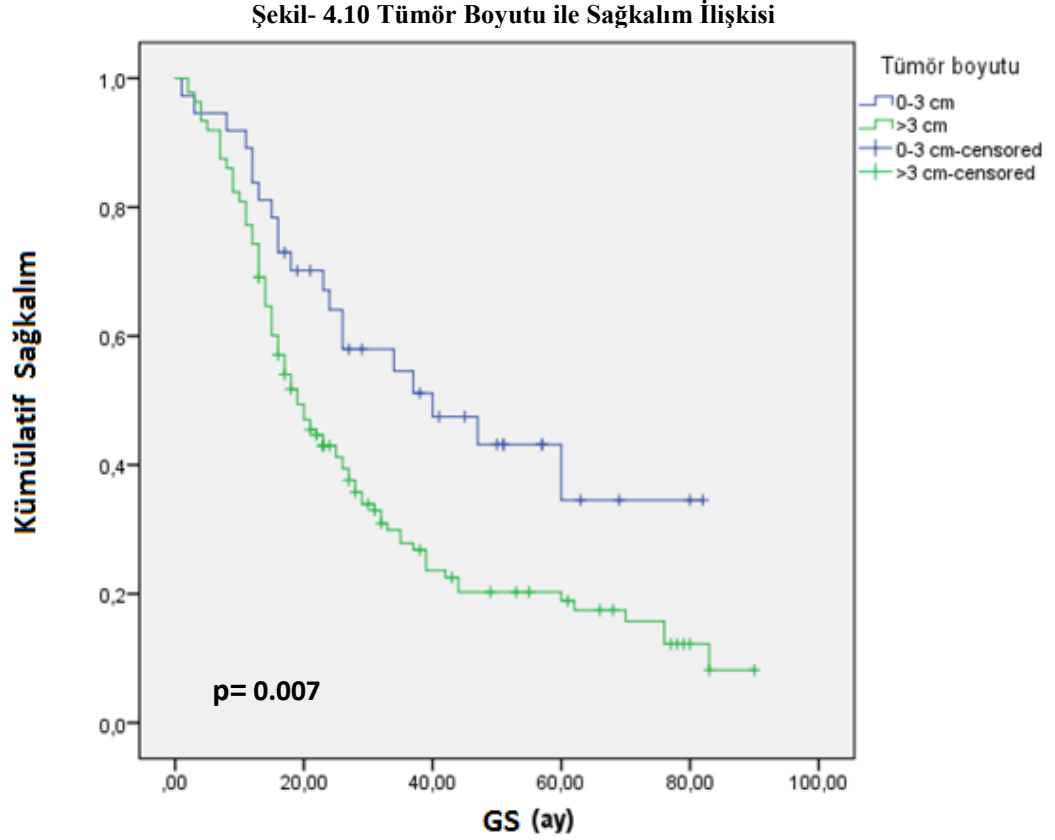
Şekil- 4.8 Radyoterapi Dozu ile Sağkalım İlişkisi



Şekil- 4.9 Radyoterapi EQD2 Dozu ile Sağkalım ilişkisi



Tümör boyutu ile sağkalım ilişkisi incelendi. Primer tümör boyutu ≤ 3 cm olan hastaların ortanca sağkalımı 40 ay (SH: 12.44; GA:%95; 15.61-64.38) iken, tümör boyutu >3 cm olan hastaların ortanca sağkalımları 19 ay (SH: 2.09; GA:%95; 14.90-23.09) saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.007$).

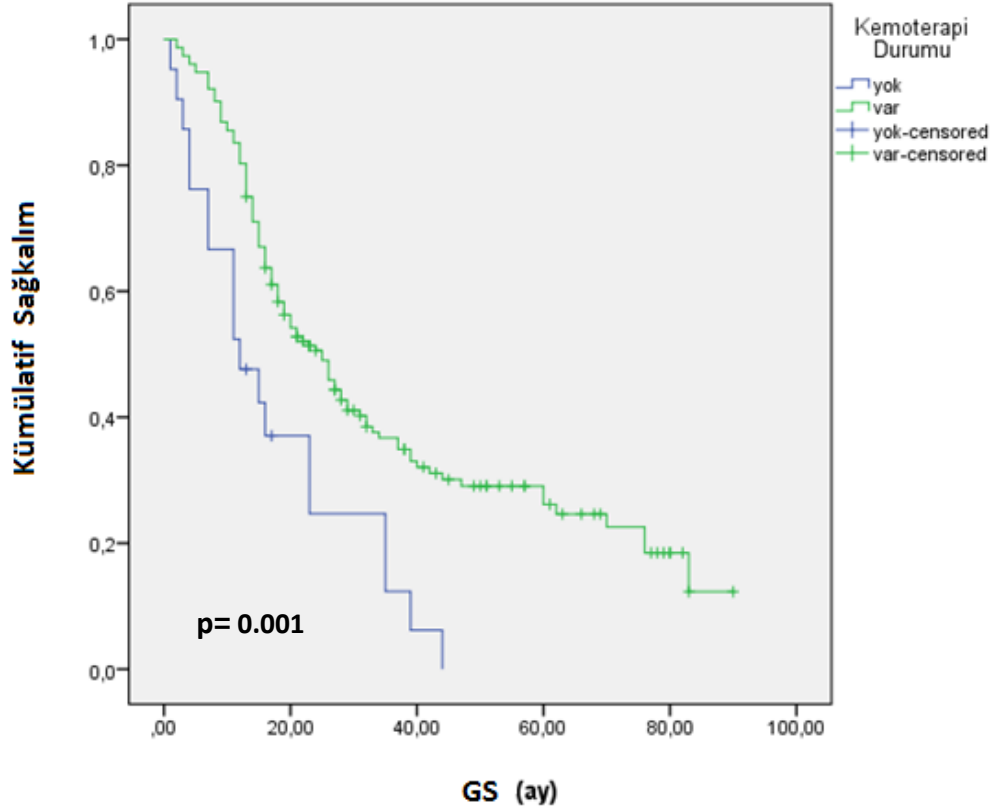


Hastalarımızın kemoterapi durumu ile sağkalım ilişkisi araştırıldı. Konkomitan KRT uygulanan hastalar ile tek başına RT uygulanan hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. Neoadjuvan KT uygulanan hastaların uygulanmayanlara göre sağkalım farkına bakıldı ve fark saptanmadı. Neoadjuvan KT alan hastalar üç kür indüksiyon KT alanlar ile üç kür almayanlar olarak sınıflandırıldığında sağkalım farkı saptanmadı.

Konkomitan alsın-almasın kemoterapi uygulanan hastalar ile uygulanmayanlar arasındaki sağkalım farkına bakıldığında KT uygulananların median sağkalımı 25 ay (SH: 2.77; GA:%95; 19.56-30.43) olarak bulunurken, KT

almayan hastalarinki 12 ay (SH: 3.58; GA:%95; 4.97-19.02) olarak bulundu (p=0.001).

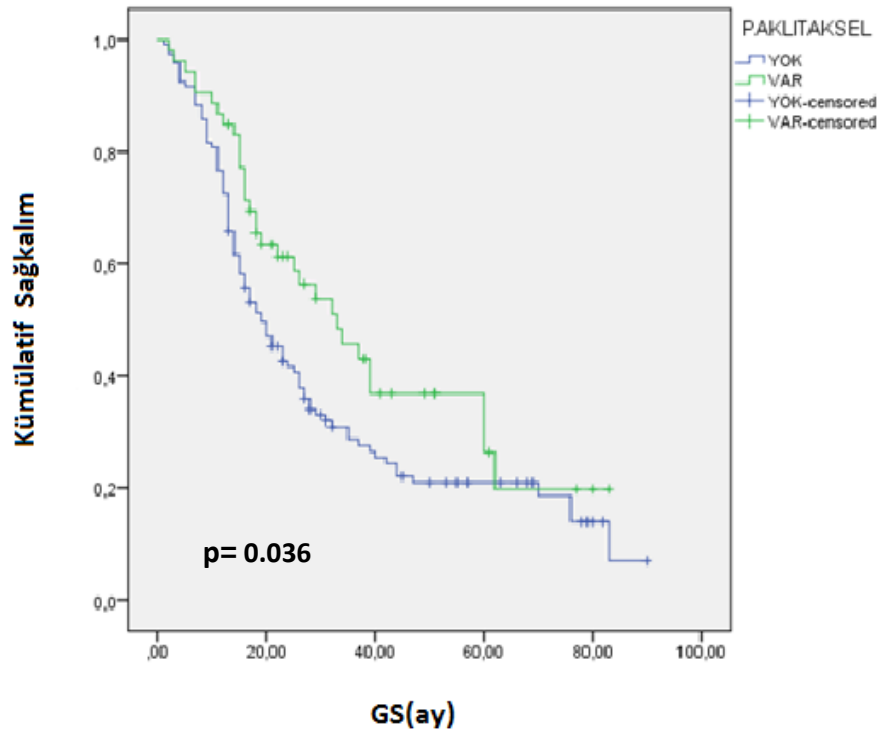
Şekil- 4.11 Hastaların KT Alıp-Almama Durumu ile Genel Sağkalım İlişkisi



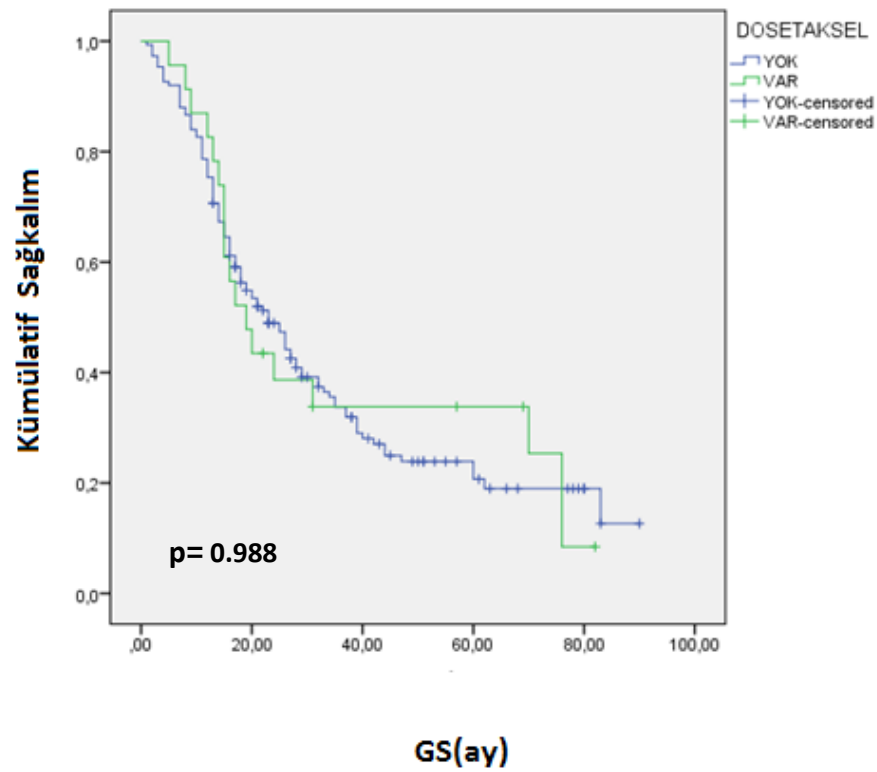
Hastaların tedavisinde neoadjuvan, konkomitan ve adjuvan olarak kullanılan kemoterapi ajanlarının tek tek sağkalım ilişkisine bakıldığında etoposid (p=0.624), vineralbin, gemistabin (p=0.926) , pemetreksed, novalbin, dosetaksel (p=0.988) ve sisplatinin (p=0.876) sağkalıma katkısı bulunamadı.

Tedavi protokolünde karboplatin olan hastaların ortanca sağkalımı 37 ay (SH: 6.66; GA:%95; 23.93-50.06), olmayan hastalarinki ise 18 ay (SH: 1.72; GA:%95; 14.62-21.38) bulundu(p=0.004). Aynı şekilde paklitaksel kullanan hastaların ortanca sağkalımı 33 ay (SH: 6.13; GA:%95; 20.96-45.03), kullanmayan hastalarinki 19 ay (SH: 2.44; GA:%95; 14.20-23.79) saptandı (p=0.036).

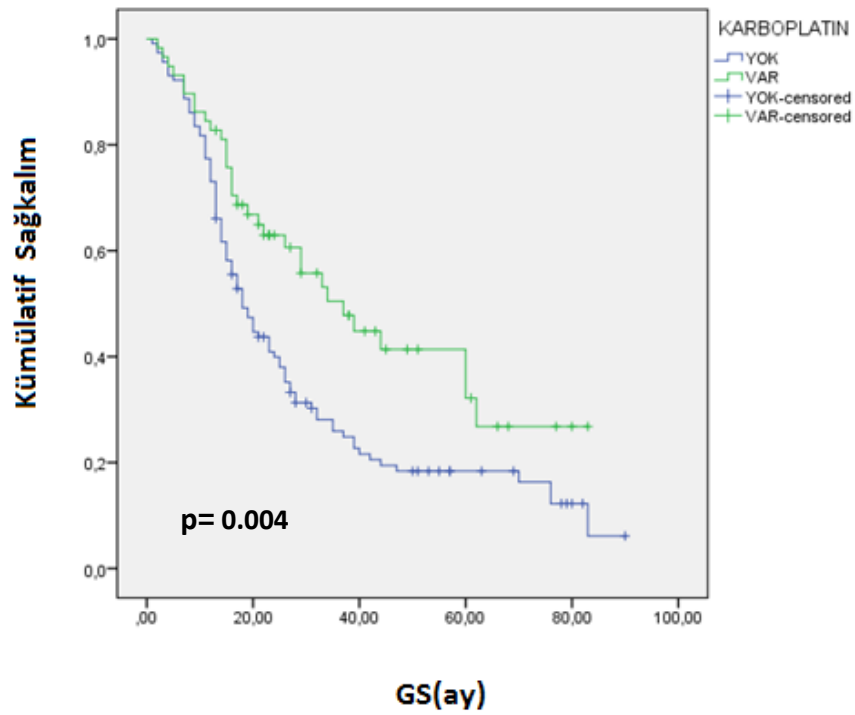
Şekil- 4.12 Paklitaksel Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi



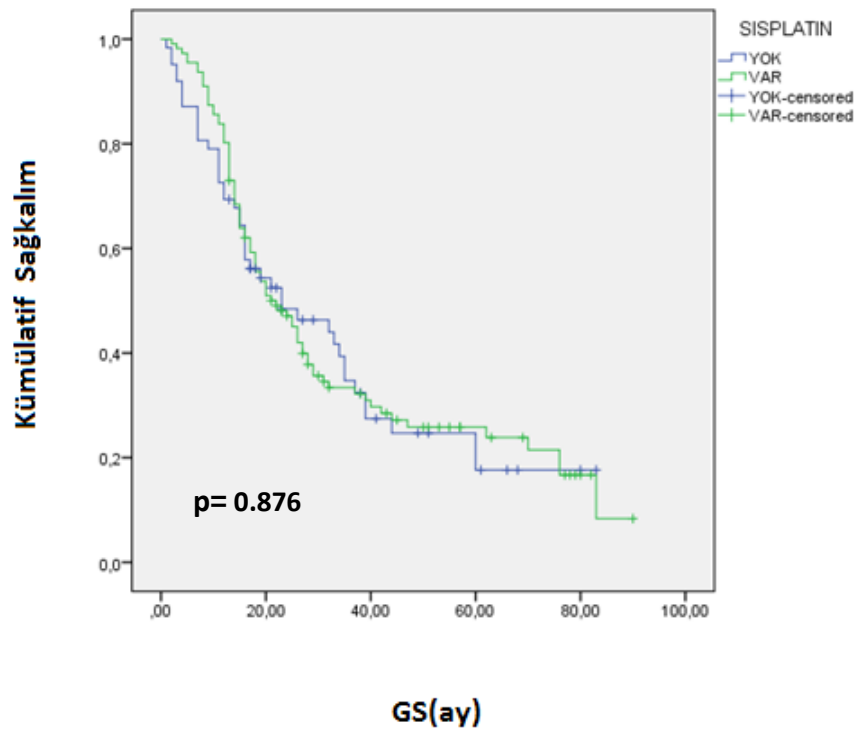
Şekil- 4.13 Dosetaksel Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi



Şekil- 4.14 Karboplatin Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi

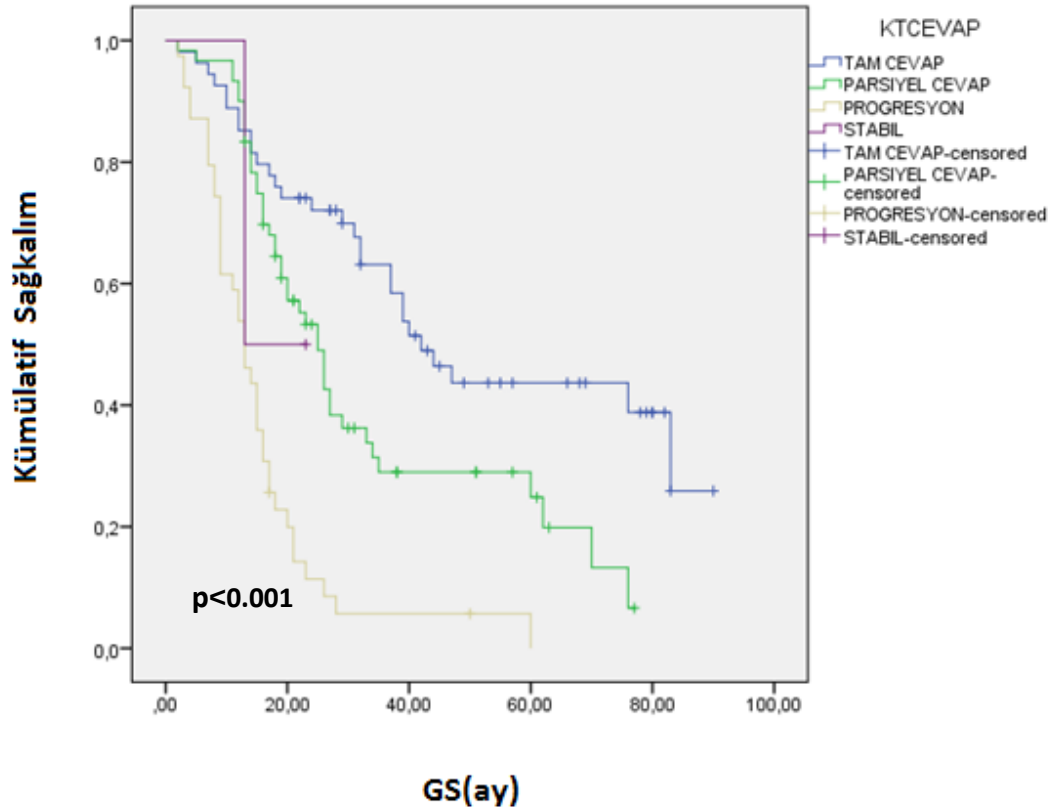


Şekil- 4.15 Sisplatin Kullanımı ile Sağkalım İlişkisi

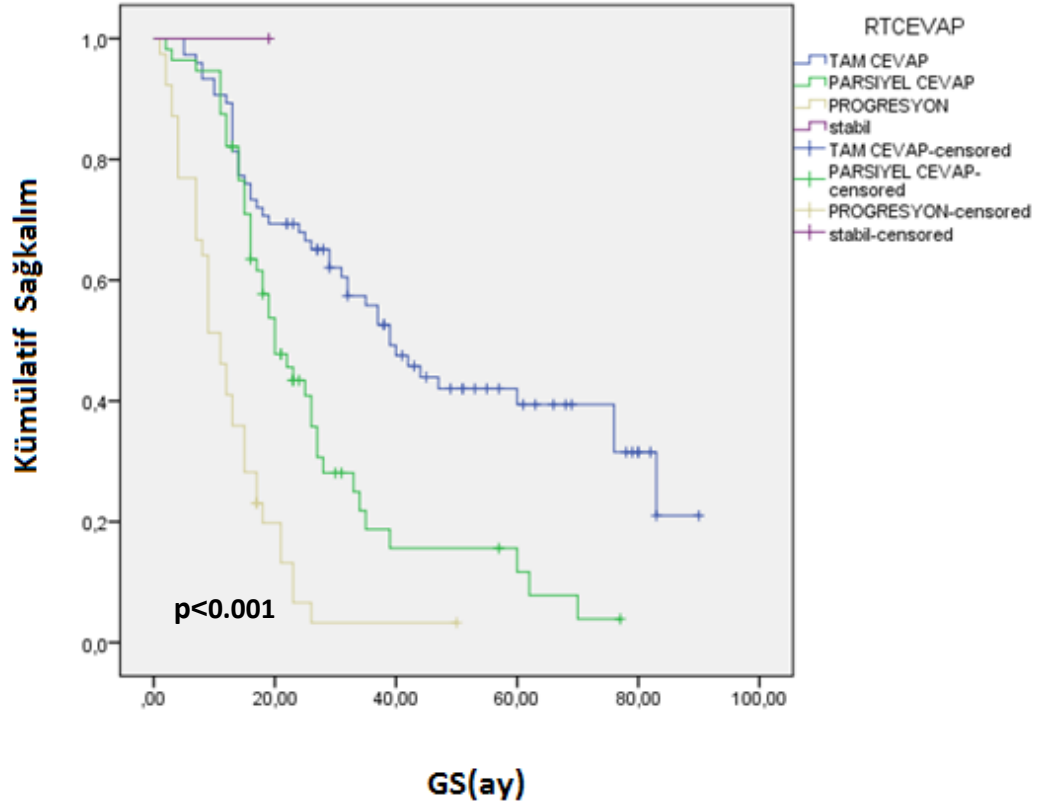


Kemoterapi ve radyoterapiye RECIST v1.1 kriterlerine göre yanıtın sağkalım ilişkisine bakıldı. Radyoterapi ve kemoterapiye tam cevaplı hastaların ortalama sağkalımı 42 ay, parsiyel cevabı olanlarınki 25 ay, stabil hastalık veya progresyon saptanan hastaların ortalama sağkalımı 13 ay olarak hesaplandı ($p<0.001$).

Şekil- 4.16 Kemoterapi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi



Şekil- 4.17 Radyoterapi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi

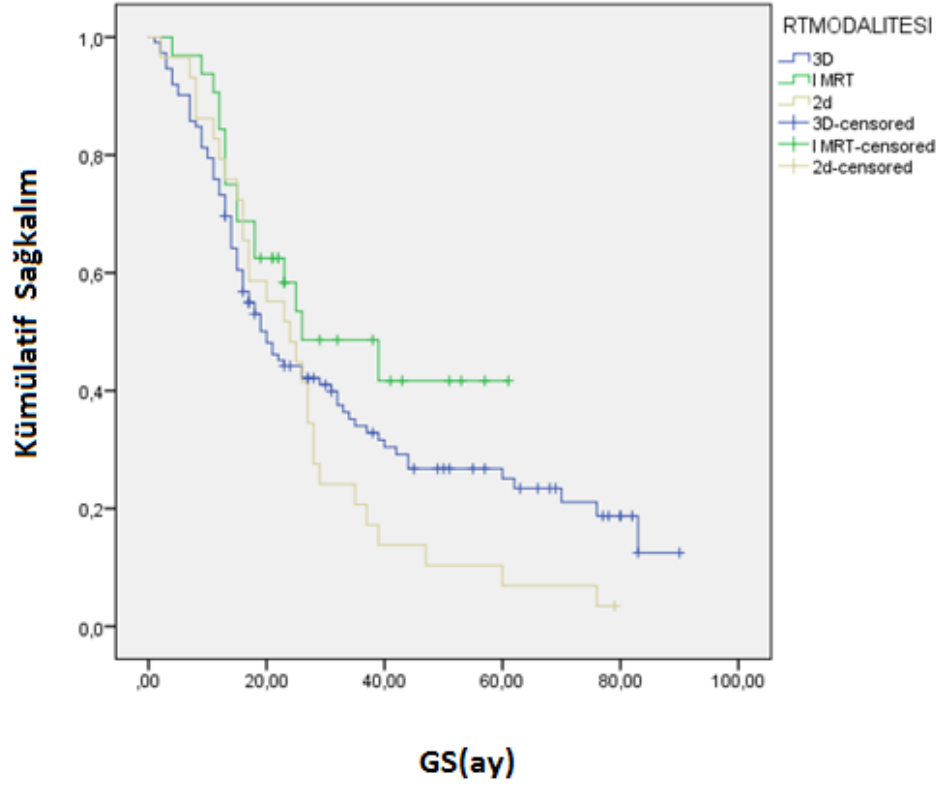


Konvansiyonel RT ile konformal RT, YART ile konvansiyonel RT, YART ile 3 boyutlu konformal tedavi hem tüm modaliteler birlikte hem ayrı ayrı Kaplan-Meier ile OS, PFS, metastazsız sağkalımlara bakıldı.

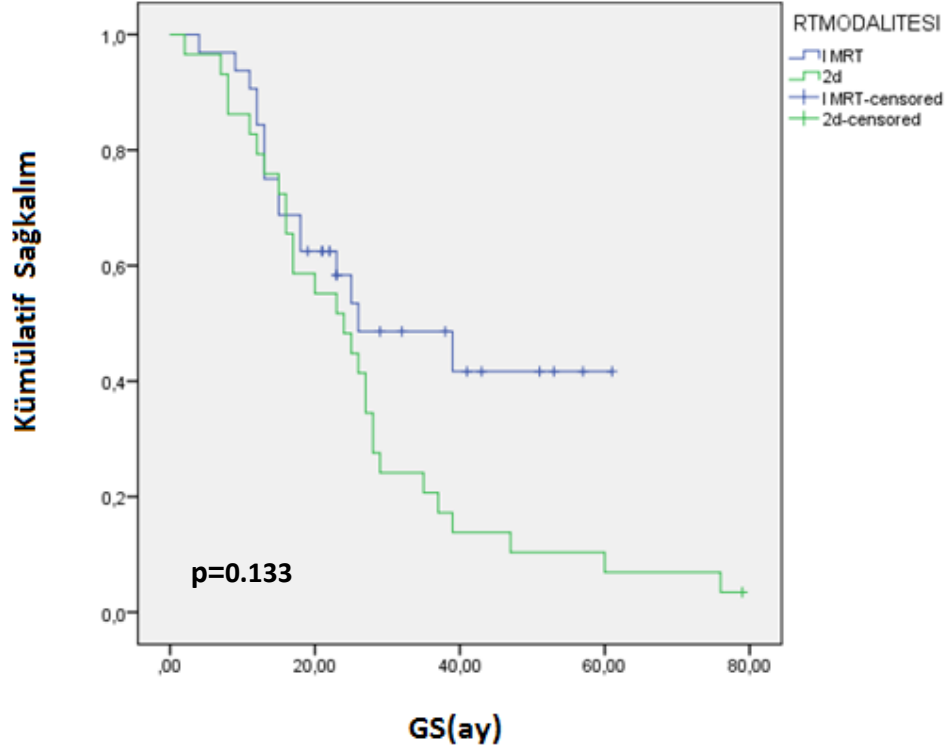
Üç boyutlu konformal RT ile tedavi edilen hastaların ortanca sağkalım 20 ay, yoğunluk ayarlı RT ile 24 ay, 2 boyutlu konvansiyonel RT ile 24 ay bulundu. Veriler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.113$). İki boyutlu tedavisi uygulanan hastaların 3 yıllık sağkalımı %20,7; 5 yıllık sağkalımı %6,9; Üç boyutlu tedavi uygulananların 3 yıllık sağkalımı %34,0; 5 yıllık sağkalımı %25,1; Yoğunluk ayarlı tedavi uygulanan hastaların 3 yıllık sağkalımı %48,8; 5 yıllık sağkalımı %41,7 bulundu (SH: 2,5; %95 GA: 18,1-27,9).

İki boyutlu radyoterapi ile tedavi edilen hastaların yoğunluk ayarlı RT ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında genel sağkalım farkı saptanmadı($p=0.051$).

Şekil- 4.18 Radyoterapi Modalitelerinin Genel Sağkalım ile İlişkisi

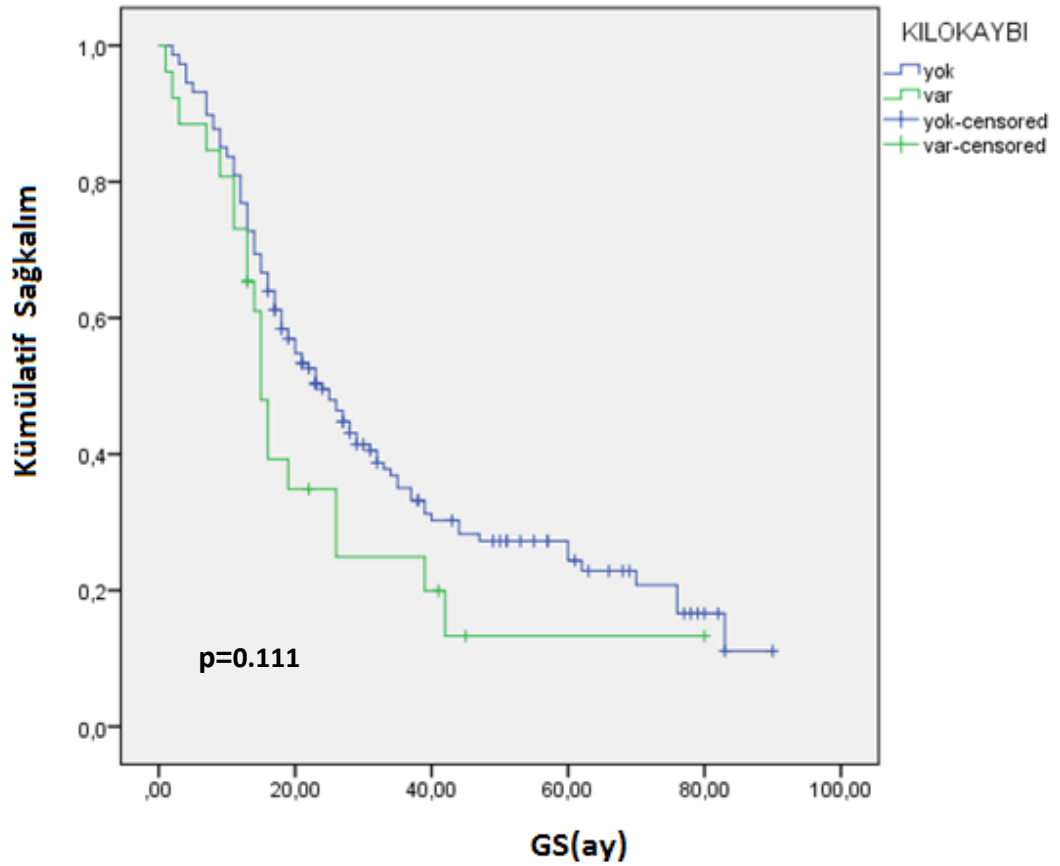


Şekil- 4.19 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin Genel Sağkalım ile İlişkisi

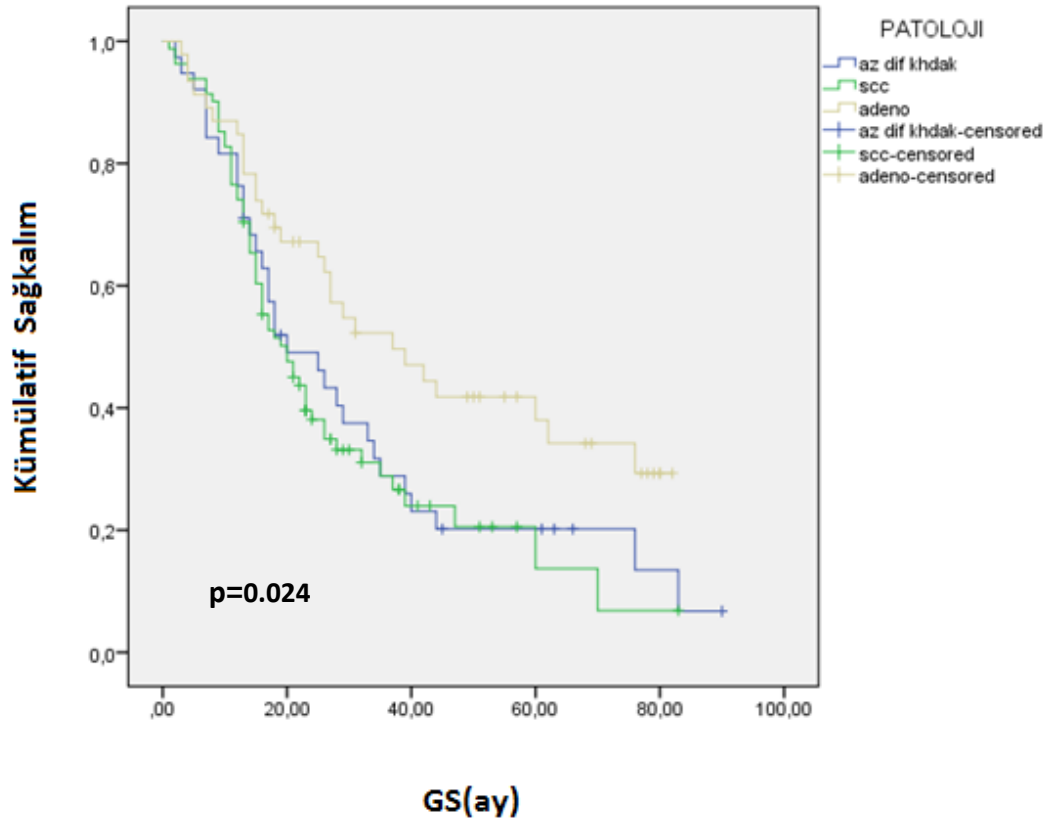


Univaryan analizde kilo kaybının sağkalımla ilişkisine baktığımızda kilo kaybı olanların sağkalımının daha kısa olduğu dikkati çekti. Kilo kaybı olmayanların ortalama GS 24 ay (SH:2.74; %95 GA: 18.61-29,38) iken kilo kaybı olanların ortalama GS 15 ay (SH:0.92; %95 GA: 13.17-16.82) olarak hesaplandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.111$).

Şekil- 4.20 Kilo Kaybına Göre Sağkalım Eğrisi



Şekil- 4.21 Kanser Patolojisi ile Genel Sağkalım İlişkisi

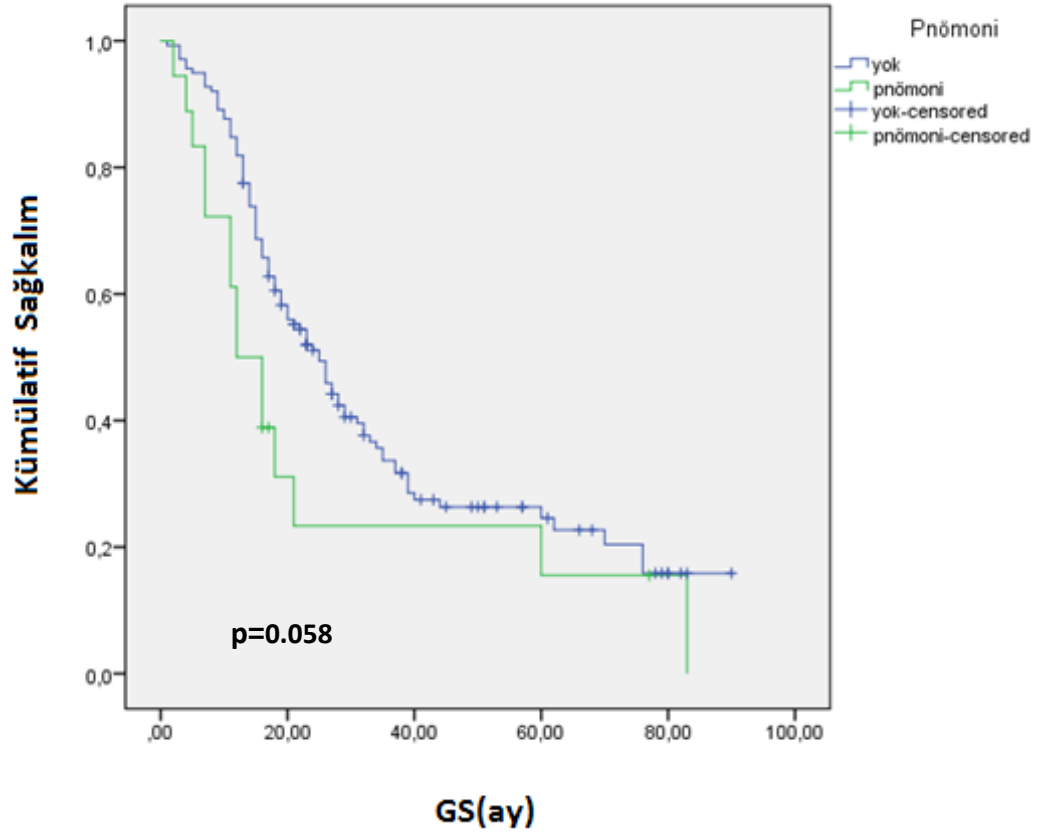


Histopatolojinin etkisine bakıldığında adenokarsinom tanılı hastaların ortalanca sağkalımı 37 ay (SH:8.99; %95 GA: 19.38-54.62), epidermoid karsinom ve az diferansiye KHDAK tanılı hastaların ortalanca sağkalımı 20 ay (SH:2.72; %95 GA: 14.66-25.33) olarak hesaplandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.024$).

Hastalarımızın %18.3'ünde RT sırasında sitopeni tablosu gelişti. Sitopeni gelişmeyen hastaların ortalanca sağkalımları 23 ay (SH: 2,86; GA:%95; 17,38-28,65), gelişenlerin ortalanca sağkalımları 18 ay (SH: 4,42; GA:%95; 9,32-26,68) olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.29$).

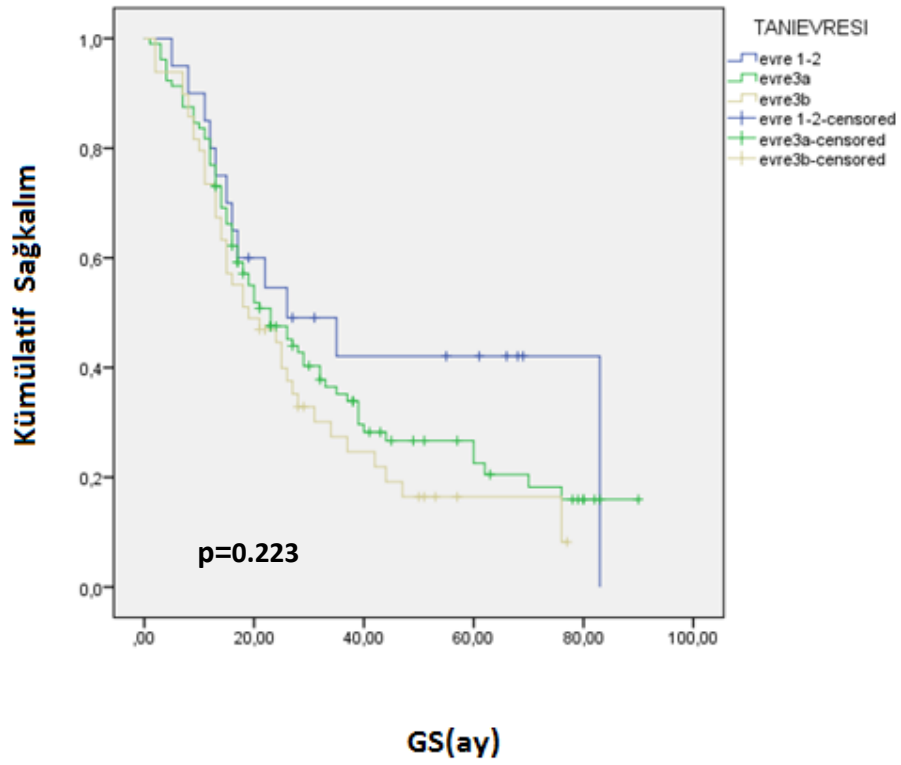
Radyoterapi esnasında ya da ilk 3 ay içinde derece III ve üstü pnömoni geliştiren 18 hastanın ortalanca sağkalımları 12 ay, derece III pnömoni gelişmeyenlerin ortalanca sağkalımı 25 ay bulundu fakat aradaki fark istatistiksel anlam kazanmadı($p=0.058$).

Şekil- 4.22 Derece III ve Üstü Pnömoni ile Genel Sağkalım İlişkisi

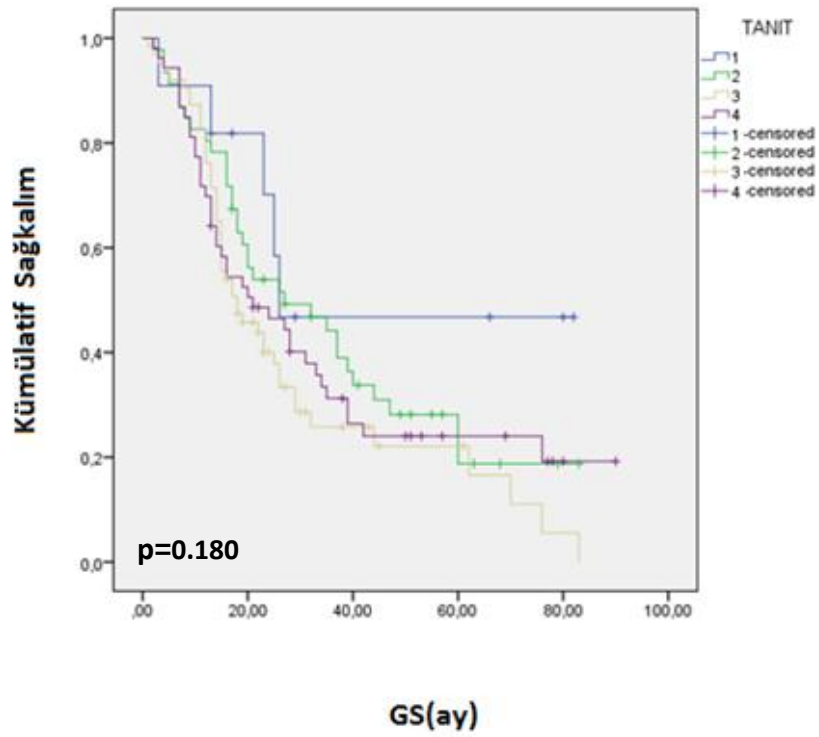


Evre ile genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve metastatik sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.223$). Aynı şekilde hastalarımızın tanı anındaki T evresi ile N evresinin genel sağkalım ile ilişkisine baktığımızda tanı anındaki T evresinin ($p=0.180$) ve N evresinin ($p=0.226$) genel sağkalımla ilişkisi bulunamadı. Evresi N2 olan hastaların N2 durumu tekli ve çoklu olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.779$).

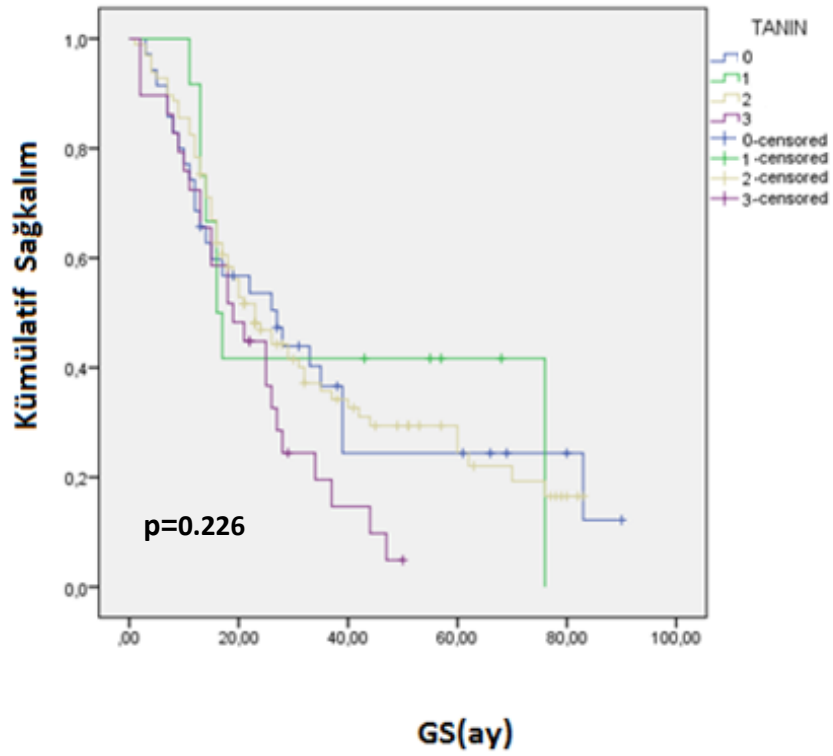
Şekil- 4.23 Tam Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi



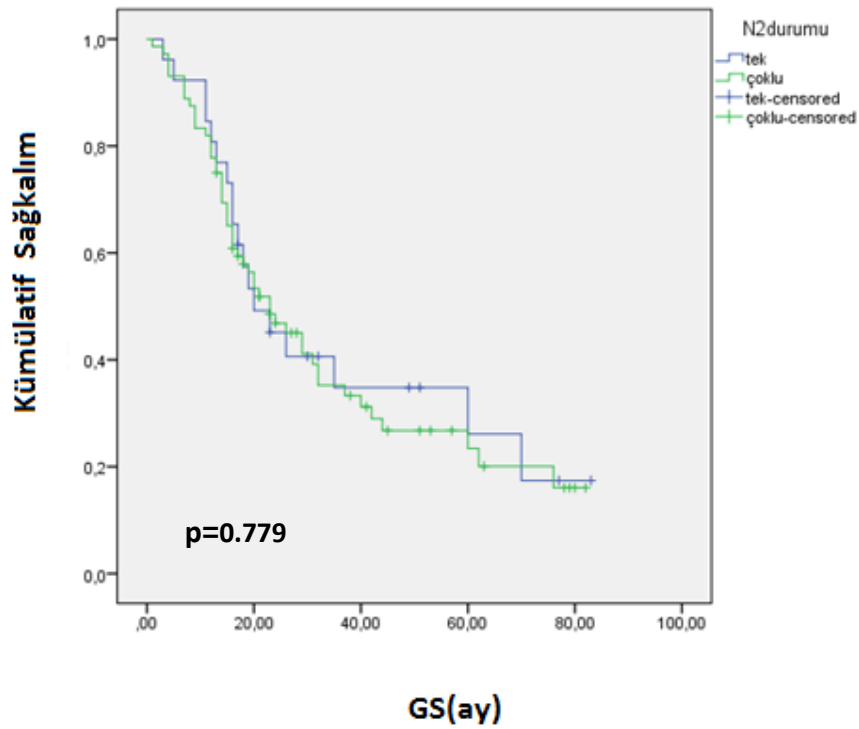
Şekil- 4.24 Tam T Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi



Şekil- 4.25 Tanı N Evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi

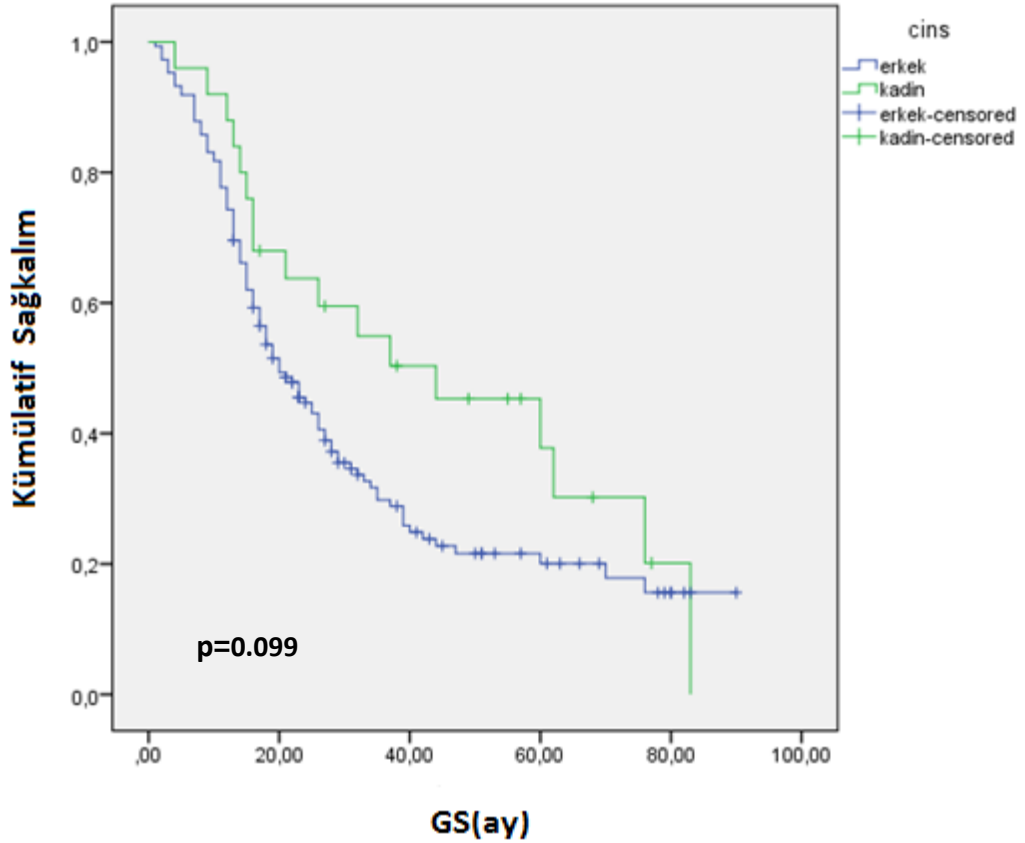


Şekil- 4.26 Tanı N2 Tekli ve Çoklu Durumu ile Genel Sağkalım İlişkisi



Çalışmamızdaki erkek hastalar için ortalanca genel sağkalım 20 ay , kadınlar için ortalanca genel sağkalım 44 aydır ($p=0.099$).

Şekil- 4.27 Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Eğrisi



Univaryan analizde anlamlı çıkan ve genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve metastazsız sağkalım ile ilişkilendirilebilecek olan ve tek başına anlamlı olabilecek bağımsız prognostik faktör olduğu düşünülen, hipotezimize uygun olan verileri çoklu değişkenli Cox Regresyon testine tabi tuttuk.

Sigara kullanımı, ECOG performans durumu, KT uygulanıp uygulanmaması, histopatoloji, RT EQD2 dozu ve tümör boyutu çoklu değişkenli analizde genel sağkalım açısından hesaplandı.

Tanı anında iyi performans durumu ($p=0.042$) ile adenokarsinom ($p=0.032$) histopatolojisi çoklu değişkenli analizde daha iyi sağkalım ile ilişkili bulundu.

Tablo- 4.3 Cox Regresyon Analizi (Genel Sağkalım)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Sigara var/yok	-,608	,441	1,903	1	,168	,544	,229	1,292
KT var/yok	,460	,293	2,465	1	,116	1,584	,892	2,814
RT EQD2 dozu	-,020	,012	2,655	1	,103	,980	,957	1,004
Tanı ECOG durumu			6,318	2	,042			
ECOG 1	-,723	,292	6,151	1	,013	,485	,274	,859
ECOG 2	-,472	,255	3,441	1	,064	,624	,379	1,027
Patoloji			5,036	2	,081			
Az differansiye	,508	,284	3,204	1	,073	1,662	,953	2,897
Adenokarsinom	,531	,248	4,596	1	,032	1,701	1,047	2,764
Tümör boyutu	,013	,027	,244	1	,621	1,013	,961	1,068

4.2. Progresyonsuz Sağkalım Analizleri

Çalışmamızdaki hastaların progresyona kadar geçen süre ortanca 17 aydı (SH: 1,7; %95 GA: 13,4-20,5).

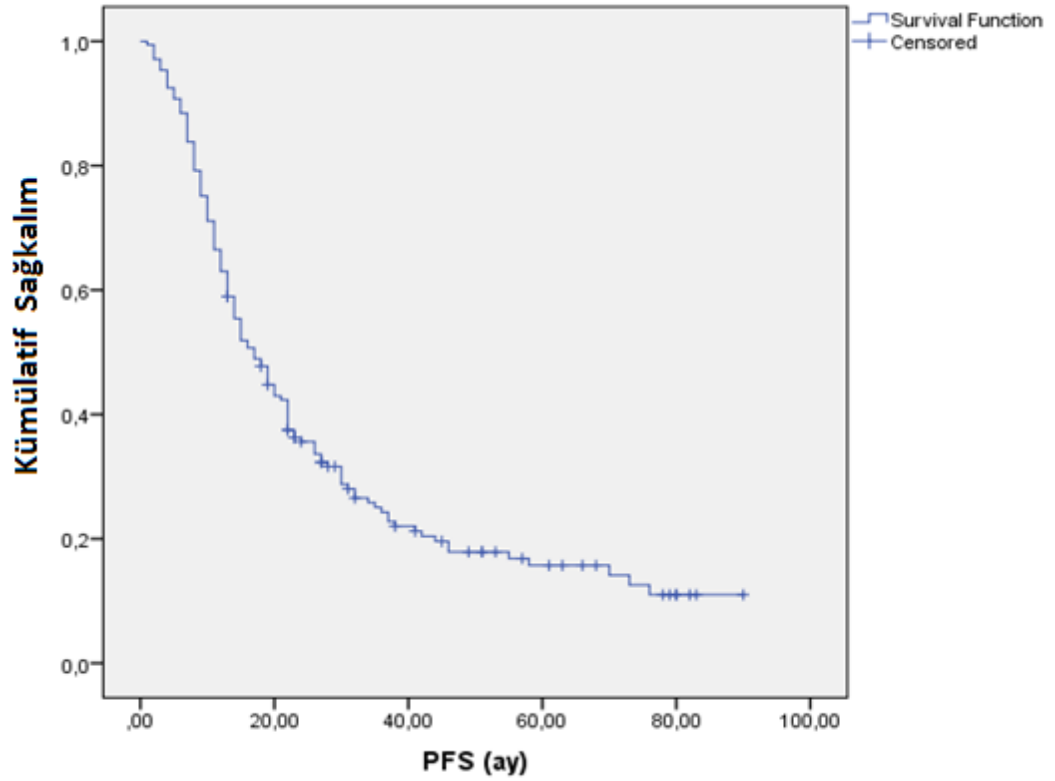
1 yıllık progresyonsuz sağkalım: %63,0 idi.

2 yıllık progresyonsuz sağkalım: %35,6 idi.

3 yıllık progresyonsuz sağkalım: %24,3 idi.

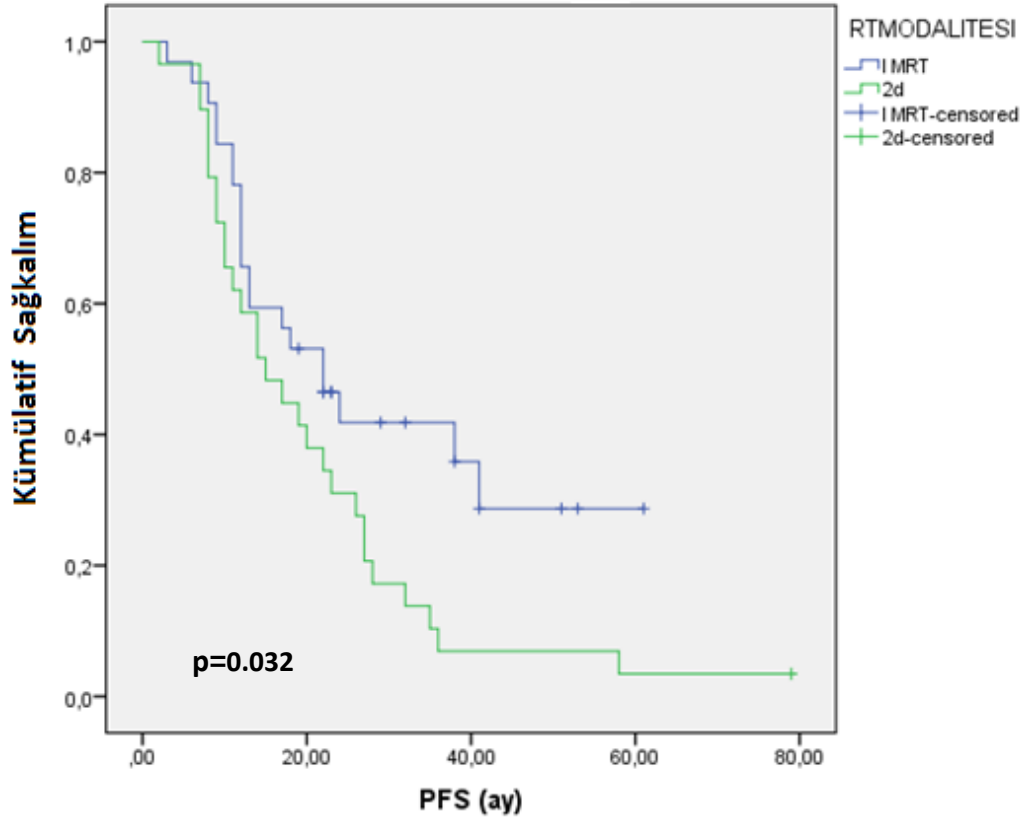
5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %15,7 idi.

Şekil- 4.28 Tüm Hastaların Progresyona Kadar Geçen Zaman Eğrisi



Genel sağkalım ile ilişkili olmayan fakat progresyonsuz sağkalım ile ilişkili parametrelere bakıldığında IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre PFS'de ($p=0.032$) anlamlı daha üstün olduğu anlaşıldı.

**Şekil- 4.29 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin
Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkisi**



Cinsiyet, yaş, kilo kaybı, indüksiyon KT'sini 3 kür almak ya da almamak, tanı evresi, T ve N evresi, konkomitan KRT yada tek başına RT almak, RT yan etkileri olarak pnömoni ve sitopeni gelişmesi ve radyoterapinin fraksiyon dozu parametrelerinin PFS ile anlamlı ilişkisi bizim çalışmamızda bulunamadı.

Sigara kullanımı, ECOG performans durumu, KT uygulanıp uygulanmaması, histopatoloji, RT EQD2 dozu ve tümör boyutu çoklu değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım açısından hesaplandı.

Radyoterapi EQD2 dozundaki her 1Gy'lik artışın progresyon riskini %2.7 düşürdüğü sonucuna ulaşıldı ($p=0.018$).

Tablo- 4.4 Cox Regresyon Analizi (Progresyonsuz Sağkalım)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Sigara var/yok	-,316	,364	,754	1	,385	,729	,357	1,488
KT var/yok	,551	,290	3,605	1	,058	1,734	,982	3,062
RT EQD2 dozu	-,027	,012	5,581	1	,018	,973	,951	,995
Tanı ECOG durumu			4,640	2	,098			
ECOG 1	-,561	,271	4,290	1	,038	,570	,335	,970
ECOG 2	-,419	,241	3,035	1	,081	,658	,410	1,054
Patoloji			1,498	2	,473			
Az differansiye	,319	,264	1,464	1	,226	1,376	,821	2,306
Adenokarsinom	,178	,226	,619	1	,431	1,194	,767	1,859
Tümör boyutu	,017	,025	,435	1	,510	1,017	,968	1,068

4.3. Lokal Bölgesel Nüksüz Sağkalım Analizleri

Çalışmamızdaki hastaların lokal progresyona kadar geçen süre ortalama 17 aydı (SH: 1,83; %95 GA: 13,4-20,6).

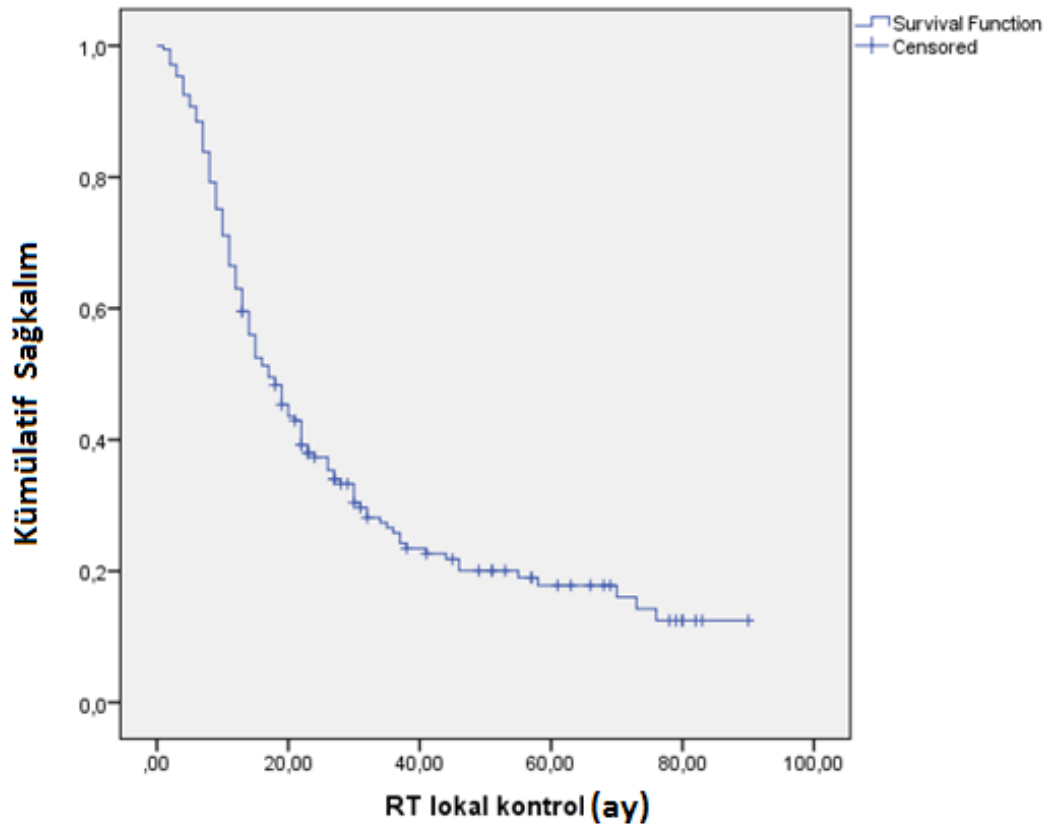
1 yıllık lokal kontrol : %66,5 idi.

2 yıllık lokal kontrol: %37,3 idi.

3 yıllık lokal kontrol: %25,8 idi.

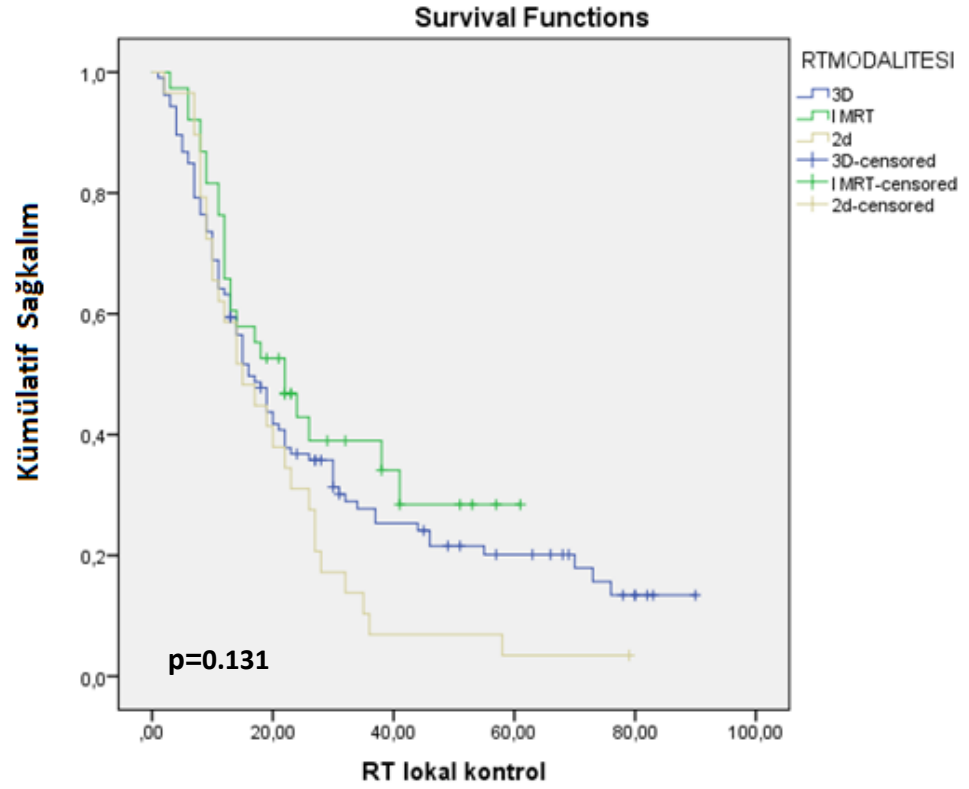
5 yıllık lokal kontrol: %17,8 idi.

Şekil- 4.30 Radyoterapi Lokal Kontrol Eğrisi



Lokal kontrol ile ilişkili parametrelere bakıldığında RT modalitesinin lokal kontrol ile ilişkili bulunmadı($p=0.131$).

Şekil- 4.31 Lokal Bölgesel Nüksüz sağkalım ile RT Modalitesi İlişkisi



Lokal bölgesel relapssız sağkalım (LRRFS) için prognostik önemli olabilecek parametrelere bakıldı. RT EQD2 dozunun 60Gy'den daha yüksek olamsı daha iyi LRRFS ile ilişkili bulundu ($p=0.001$). Başka hiçbir parametre ile istatistiksel anlamlı bulunamadı.

4.4. Uzak Metastazsız Sağkalım Analizleri

Tanı anındaki metastatik hastaların içine alınmadığı analizde hesaplanan metastaza kadar geçen süre ortanca 19 aydı (SH: 1,7; %95 GA: 15,6-22,3)

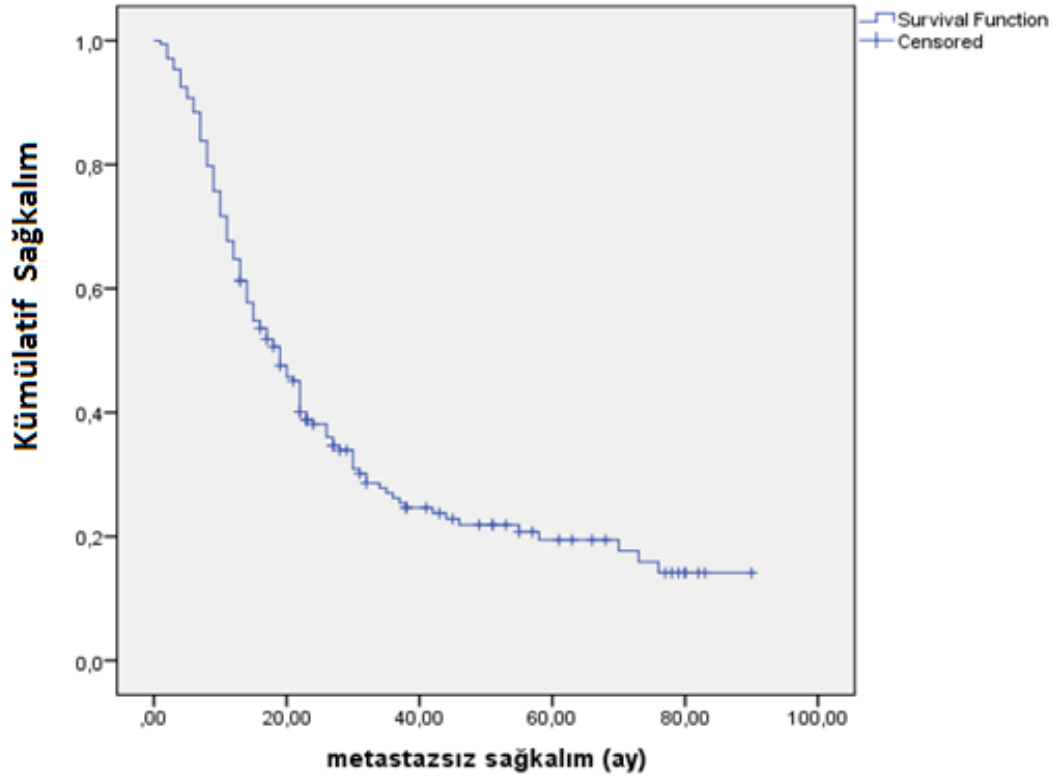
1 yıllık metastazsız sağkalım: %64.7

2 yıllık metastazsız sağkalım: %38.1

3 yıllık metastazsız sağkalım: %26.2

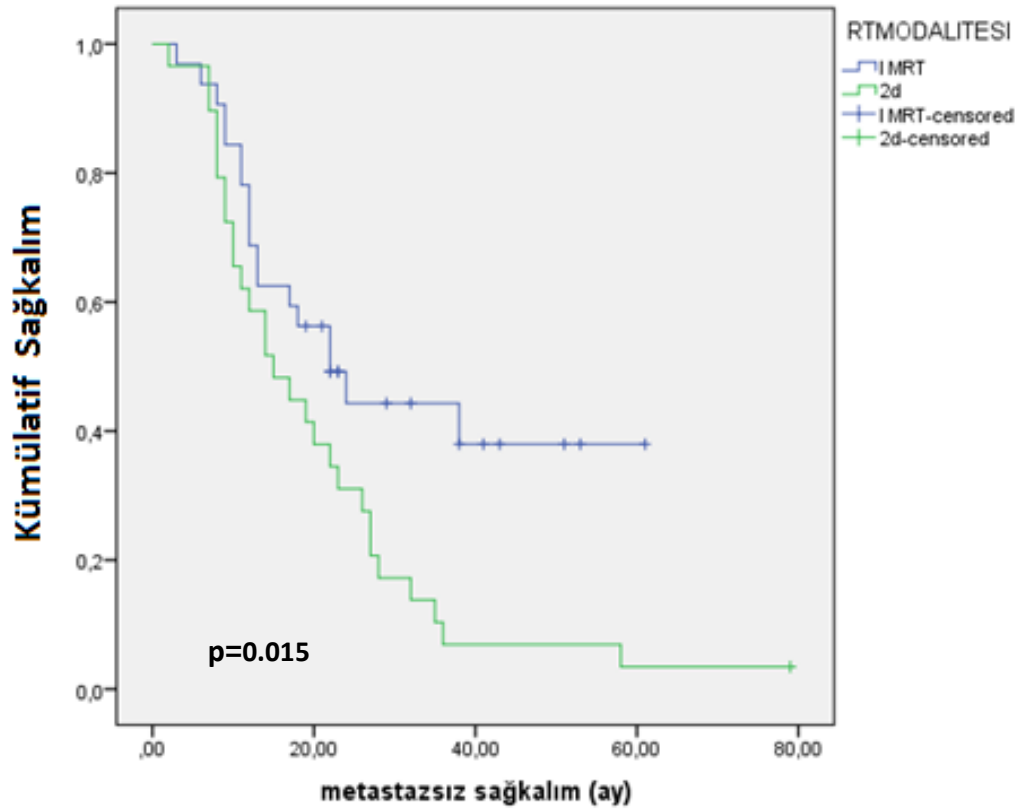
5 yıllık metastazsız sağkalım: %19.4

Şekil- 4.32 Metastaza Kadar Geçen Süre



Genel sağkalım ile ilişkili olmayan fakat metastazsız sağkalım ile ilişkili parametrelere bakıldığında IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre metastazsız sağkalımda ($p=0.015$) anlamlı daha üstün olduğu anlaşıldı.

Şekil- 4.33 Yoğunluk Ayarlı ve Konvansiyonel RT'nin Metastazsız Sağkalım ile İlişkisi



Cinsiyet, yaş, kilo kaybı, indüksiyon KT'sini 3 kür olması, tanı evresi, T ve N evresi, konkomitan KRT yada tek başına RT almak, RT yan etkileri olarak pnömoni ve sitopeni gelişmesi ve radyoterapinin fraksiyon dozu parametrelerinin metastazsız sağkalım ile anlamlı ilişkisi bizim çalışmamızda bulunamadı.

Sigara kullanımı, ECOG performans durumu, KT uygulanıp uygulanmaması, histopatoloji, RT EQD2 dozu ve tümör boyutu çoklu değişkenli analizde metastazsız sağkalım açısından hesaplandı.

Radyoterapi EQD2 dozundaki her 1Gy'lık artışın metastaz riskini %2.8 düşürdüğü ($p=0.019$), tedaviye KT eklemenin ise metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğu sonucu çıkmıştır ($p=0.032$).

Tablo- 4.5 Cox Regresyon Analizi (Metastazsız Sağkalım)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Sigara var/yok	-,443	,387	1,311	1	,252	,642	,301	1,370
KT var/yok	,625	,292	4,581	1	,032	1,869	1,054	3,314
RT EQD2 dozu	-,028	,012	5,492	1	,019	,972	,950	,995
Tanı ECOG durumu			4,110	2	,128			
ECOG 1	-,563	,284	3,941	1	,047	,569	,326	,993
ECOG 2	-,388	,249	2,428	1	,119	,679	,417	1,105
Patoloji			2,011	2	,366			
Az differansiye	,374	,268	1,947	1	,163	1,454	,860	2,458
Adenokarsinom	,124	,234	,279	1	,597	1,132	,715	1,790
Tümör boyutu	,018	,026	,467	1	,495	1,018	,968	1,071

4.5.Toksisite

Hastalarımızın %18.3'ünde RT sırasında hematolojik toksisite gelişti. Radyoterapiyi KT ile konkomitan alanlarda sitopeni, tek başına alanlara göre anlamlı artmış bulundu ($p<0,001$).

Tablo- 4.6 Sitopeni ile Konkomitan KT İlişkisi

(p<0.001)	Tek başına RT	Konkomitan KRT
Sitopeni yok	63 (%41.4)	61(%40.1)
Sitopeni var	4(%2.6)	24(%15.7)

Hastalarımızın 69’unda (%39.9) RT tedavisi esnasında hematolojik olmayan toksisite gelişti. On dokuz hastada derece 1-2 bulantı şikayetleri olup, verisine ulaştığımız hastaların hiçbirinin kusması olmamıştı. Hastaların 39’unda tedavi esnasında özefajit gelişti. Semptomatik özefajiti olan 37 hastanın özefajiti hafif iken 2 hastanın yatırılarak tedavi edilmesi gereken özefajiti saptandı. Yirmi beş hastanın tedavi esnasında halsizliği vardı, 13 hastanın radyolojik, 18 hastanın derece III ve üstü pnömonisi gelişti ve yatırılarak tedavi edilmesi gerekti.

Özefajit gelişen hastaların ortalama özefagus maksimum dozları 61.6Gy iken özefajit gelişmeyenlerin ortalama özefagus maksimum dozu 57.4 Gy idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Eş zamanlı kemoterapi varlığında RT sonrası özefajitin anlamlı olarak artmakta olduğu görüldü (p=0.04).

Tablo- 4.7 Eş Zamanlı KT ile Özefajit İlişkisi

(p=0.04)	Tek başına RT alan hasta sayısı	Eş zamanlı KRT alan hasta sayısı
Özefajit yok	56	61
Özefajit var	11	28

Sigara tüketimi ile pnömoni arasındaki ilişkiye bakıldığında, sigara içenlerde pnömoni anlamlı bir şekilde daha az geliştiği bulundu (p=0.006).

Pnömoni gelişimi ile V5, V10, V20 ve ortalama akciğer dozu ilişkisine bakıldı ve aralarındaki fark anlamlı saptanmadı.

Tablo- 4.8 Sigara ve Derece III ve Üstü Pnömoni İlişkisi

(p=0.006)	Sigara	
	Yok	Var
Pnömoni yok	11(%7.05)	127(%81.4)
Derece III ve üstü pnömoni varlığı	6(%3.84)	12(%7.69)

Elektif mediastinal radyoterapi uygulanan 11 hastadan 1 hastada RT sonrası hematolojik pnömoni saptandı. Olay yetersizliği nedeniyle istatistiksel ilişki bulunamadı.

Radyoterapi EQD2 dozu ile toksisite ilişkisine bakıldı, 60Gy ve üzeri doz uygulandığında RT sonrası yan etki anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.013).

Radyoterapi dozu ile toksisite ilişkisine bakıldı, 60Gy ve üzeri doz uygulandığında RT sonrası yan etki anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.005).

Tablo- 4.9 Radyoterapi EQD2 Dozu ile Toksisite İlişkisi

(p=0.013)	<60Gy	≥60Gy
Hematolojik olmayan toksisite yok	23	64
Hematolojik olmayan toksisite var	7	62

Tablo- 4.10 Radyoterapi Dozu ile Toksisite İlişkisi

(p=0.005)	<60Gy	≥60Gy
Hematolojik olmayan toksisite yok	30	57
Hematolojik olmayan toksisite var	10	59

Radyoterapi modalitesi ile hematolojik olmayan toksisite arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.37$). En az üç kür neoadjuvan KT ile hematolojik olmayan toksisite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.74$).

4.6. Oligometastatik Hastalarda Bulgularımız

Bölümümüzde 2008-2014 yılları arasında KHDAK tanısıyla toraksa yönelik RT uygulanan hastalardan evre IV olanlar da tespit edilerek ayrıca değerlendirildi. Bu hastalar arasından metastatik olup torasik RT uygulanan toplam 31 hasta tespit edildi.

Oligometastatik hastaların ortalama sağkalımı 14 aydır (SH: 4,03; %95 GA: 6.0-21,9)

1 yıllık genel sağkalım: %61.3

3 yıllık genel sağkalım: %28.7

5 yıllık genel sağkalım: %12.8

Metastatik hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımı 11 aydır (SH: 6,11; %95 GA: 0-22,9)

1 yıllık hastalıksız sağkalım: %44.9

3 yıllık hastalıksız sağkalım: %28.6

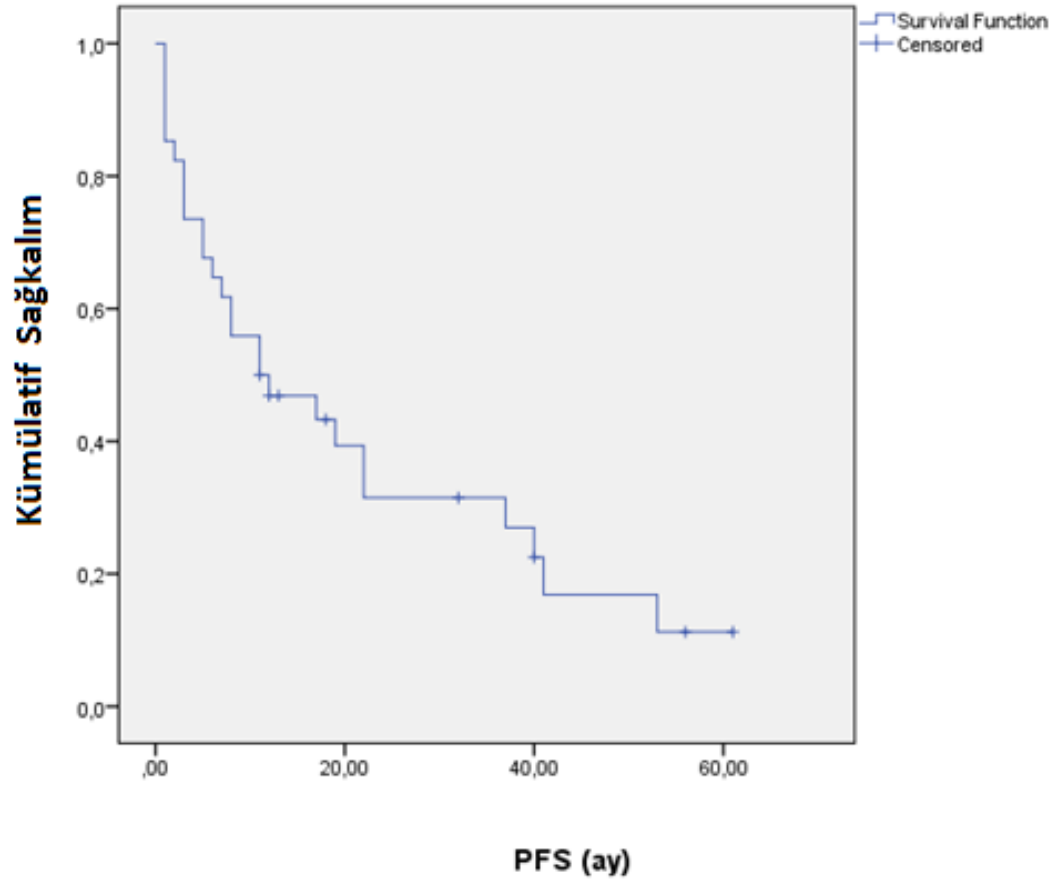
5 yıllık hastalıksız sağkalım: %11.9

Genel sağkalım için önemli parametreler incelendiğinde, univaryan ve multivaryan analizlerde hasta yaşı ($p:0.008$) ve performans durumu ($p:0.001$) anlamlı bulundu.

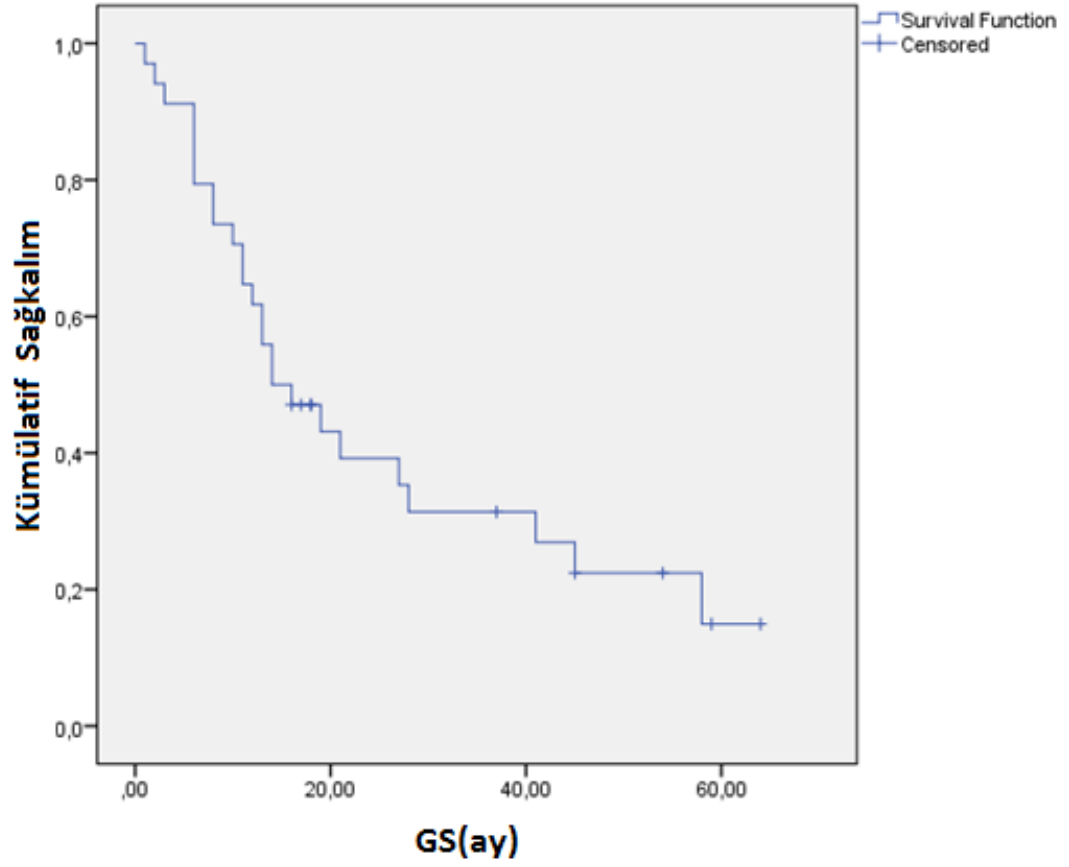
Lokal progresyonsuz sağkalım açısından multivaryan analizde, hasta yaşı ve performans durumu prognostik olarak önemli olduğu bulundu.

Metastaz bölgesine ve metastaz sayısına göre sağkalım farkı saptanmadı.

Şekil- 4.34 Oligometastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi



Şekil- 4.35 Oligometastatik Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi



5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı KHDAK olgularında definitif tedavi sonuçlarımızı retrospektif olarak değerlendirmektir. Tanı yaşı ortanca 63 ve en sık gözlenen histoloji epidermoid karsinom bulundu. Ortanca sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve metastaza kadar geçen süre ortanca sırasıyla 23, 17 ve 19 aydı. Beş yıllık sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve metastazsız sağkalım sırasıyla %22.8; %15.6 ve %19,4'tü. 5 yıllık lokal bölgesel nüksüz kontrol %17,8'ydı. Univaryan analizlerde sigara kullanımı ($p=0.017$), KOAH tanısı ($p=0.037$), performans durumu ($p<0.001$), tümör histopatolojisi ($p=0.024$), radyoterapinin toplam dozu ($p=0.049$), tümör boyutu (≤ 3 cm; >3 cm) ($p=0.007$), KT uygulanması ($p<0.001$), paklitaksel ($p=0.036$) ve/veya karboplatin ($p=0.004$) KT'si almak, KT'ye veya RT'ye iyi cevap ($p<0.001$) genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Hastalıksız ve metastazsız sağkalım ile ilişkili parametreler araştırıldığında, IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre hem progresyonsuz sağkalımda ($p=0.032$) hem de metastazsız sağkalımda ($p=0.015$) daha üstün olduğu tespit edildi. Tanı anında iyi performans durumu ($p=0.042$) ile adenokarsinom ($p=0.032$) histopatolojisi çoklu değişkenli analizde daha iyi genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Daha yüksek RT dozları çoklu değişkenli analizde daha iyi progresyonsuz ($p=0.018$) ve metastazsız ($p=0.019$) sağkalım ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki T evresinin OS ve PFS ile ilişkisi kurulamayınca tümör boyutu ile bir ilişki varlığı araştırıldı. Populasyonumuzu primere hiç cerrahi uygulanmayan radyoterapi ile tedavi edilen hastalar oluşturmaktaydı. Yapılan değerlendirmede tümör boyutunun genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisi olduğu anlaşıldı. Primer tümör bölgesine cerrahi uygulanmayan 173 hastanın 37'sinde tümör ≤ 3 cm, 136 hastada tümör boyutu >3 cm olarak saptandı. Hastaların tümör boyutuna göre genel sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve metastaza kadar geçen süre ile istatistiksel anlamlı ters ilişki bulundu.

Kupelian ve arkadaşlarının (91) 1996 yılında yaptığı çalışmada N0 definitif RT ile tedavi edilen 71 KHDAK hastasının OS etkileyen parametrelerini incelenmiştir. T evresi ile OS ve lokal kontrol sonuçlarına göre genel sağkalımda T2 tümör T1 tümörden daha iyi, T4 tümör sonuçları ise T3 tümörden daha iyiydi.

T evresi ile OS arasında istatistiksel fark yoktu. Tumor boyutu ile OS ve PFS ilişkilerinde ise anlamlı fark olup 5 cm'den küçük tümörlerde sağkalım daha iyi sonuç veriyordu ($p=0.016$). Dört cm altındaki tümör boyutuna sahip olmak lokal kontrolü arttırmaktaydı.

Kemoterapi uygulamasının sağkalıma katkısı çalışmamızda bulundu. Ancak ajanların tek tek sağkalıma katkısı incelendiğinde en sık kullanılan şemadaki ajanlar olan karboplatin ve paklitaksel dışındaki KT ajanlarının katkısı gösterilemedi. Bunun en büyük nedeni hasta sayısının bunu gösterecek yeterli sayıda olmaması olduğu düşünüldü.

Tüm hastaların 148'u (%85.5) erkek, 25'i (%14.5) kadın idi. Hem erkeklerde hem kadınlarda tanı anında yaş ortalama 63 olarak bulundu ve bu sonuçlar daha önce ülkemizde yapılan çalışma sonuçları ile uyumluydu. Göksel ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada tanı anındaki hasta yaşı 58.4 (20-84) iken hastaların %56.7'si 46 ile 65 yaş arasında bulunmuştu.

Batı toplumlarında güncel ortanca tanı yaşı 70-72, kadın oranı da %41.6 olup bu sayılar bizim hasta popülasyonumuza göre oldukça yüksektir (87, 88). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %89.6'sında sigara öyküsü vardı. Daha önce bahsedilen çalışmadaki prevalans %88.7 bulunmuştu ve bizim sonuçlarımızla uyumlu idi (11).

Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsünün 2007 SEER verilerine göre Evre IIIA ve IIIB KHDAK hastalarının 5 yıllık sağkalım yüzdesi sırasıyla %14 ve %5 iken çalışmamızdaki aynı evredeki hastaların sağ kalım oranları sırasıyla %22.6 ve %16.4 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda SEER datasına göre daha başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda, 81 hastanın (%46.8) patolojisi epidermoid karsinom, 46 hastanın (%26.6) patolojisi adenokarsinom, 6 hastanın (%3.6) patolojisi büyük hücreli karsinom, bir hastanın (%0.6) patolojisi adenoskuamöz karsinomdu. Otuz sekiz hastanın (%22) patolojisi az differansiye KHDAK olarak belirtilmiş, ileri ayırım yapılamamıştı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da akciğer kanserinin en sık görülen patolojisi %45.4 epidermoid karsinom olup, benzer oranlar gelişmekte olan diğer ülkelerde de söz konusudur (11).

ECOG performans skorunun dağılımı sıklık sırasıyla 50 hastada (%28.9) 0, 85 hastada (%49.1) 1, 38 hastada (%22.0) 2 olarak saptandı. Univaryan ve multivaryan analizde düşük ECOG performans skoru genel sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktör olarak saptandı ($p<0.001$). İnoperabl KHDAA hastalarının değerlendirildiği çalışmada sağkalım için önemli olabilecek 50 farklı prognostik parametre değerlendirildi. En önemli parametrenin hastanın performans durumu, hastalık yaygınlığı ve son altı ayda saptanan kilo kaybı olduğu saptandı (89, 90). Çalışmamızda hastaların sadece %15'inin kilo kaybı olduğu dikkat çekmektedir. Kilo kaybı oranı çalışmadan çalışmaya %0 ila %68 oranlarında değişebilmektedir (25). Bu bulgunun kadar geniş aralıkta olmasının sebebi anamnez sırasında hastaların henüz kabullenme aşamasında olmaları ve dolayısı ile kilo kaybını görmezden gelmeleri olabilir. İkinci bir sebep ise kilo kaybının tam olarak ölçülememesi olabilir. Kilolu hastaların sarkopeniye girmesi çoğu zaman doktorunun gözünden kaçabilir. Bundan dolayı sadece beden kitle endeksine endekli olmayan kas gücü, kas kalınlığı gibi parametreleri de bulunduran kanserli hastaların kilo kaybına spesifik ölçüm parametresine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tedavi protokolüne karboplatin ve paklitaksel eklenmesinin genel sağkalıma katkısı gösterildi. Diğer KT ajanlarının ise aynı etkiyi sağlayamadığı görüldü.

Japonya'da yapılan bir çalışmada eş zamanlı karboplatin-paklitaksel KT rejiminin, bizim çalışmamızdaki gibi, daha az yan etki ile 5 yıllık sağkalımı %19.5'e çıkarttığı belirtilmektedir (92).

Auperin ve arkadaşları (93) konkomitan KRT ile ardışık tedaviyi değerlendiren meta-analizde sadece hematolojik değil, hematolojik olmayan yan etkilerin de eş zamanlı KRT ile arttığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada derece 3 ve üstü öze fajit vakalarının KRT ile altı kat arttığı vurgulanmaktadır (93). Çalışmamızda literature ile uyumlu olarak eş zamanlı KRT alan hastalarda tek başına RT alan hastalara göre hematolojik olmayan etkilerin, özellikle de derece 3 öze fajitin, daha fazla olduğu gösterilmişti.

Küçük hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM sınıflamasında T evresinin tümör boyutu ve cerrahi rezektabiliteye göre sınıflandığını bilmekteyiz. T4

tümörün boyutu ne olursa olsun, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi veya karinadan herhangi birini invaze eden tümör; veya aynı tarafta farklı lobda tümör nodül(leri) varlığı olarak sınıflandırılmıştır. Radyasyon Onkoloğu açısından bakıldığında uygun doz ve emniyetlerle küçük tümörlere uygulanan RT ile lokal kontrolün artacağı tahmin edilmektedir. Radyoterapinin doğru modifikasyonu ile invaze olmuş organda tolere edilebilir hasar ile tümör kontrolü sağlanmaktadır.

TNM evrelemesinin en önemli amaçlarından biri prognoz tahmini olduğundan ve mevcut T evrelemesinin RT alan hastalarda bu ihtiyacı tam karşılamadığından Radyasyon Onkolojisinin tedavi şemalarını da göz önünde bulunduran yeni bir evrelemeye ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Bizim analizimiz de bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

Akciğer kanseri görülme sıklığının batı toplumları için erkek kadın oranı 1950'lerde 6.8:1 iken yakın gelecekte 1:1 olacağı tahmin edilmektedir. Daha önceki çalışmalarda da kadınlarda NSCLC'nin daha iyi seyrettiği belirtilmiştir (94, 95). Bunu açıklamak için biyolojik farklılıklar (96), daha genç tanı yaşı, sigara içenlerin daha az olması ve adenokarsinomun daha sık olması sebep olarak öne sürülmüştür (97,98). Opere hastalarda patolojik inceleme yapıldığında kadınlarda daha iyi sağkalım yalnızca 65 yaş ve üstü, patolojik evre I, Ki-67 indeksi %3 veya altında olan iyi veya orta diferansiye adenokarsinom patolojisine sahip gösterilmiştir (99). Ancak cinsiyetin multivaryan analiz sonucu bağımsız prognostik faktör olduğu ve erkekler için ölüm riskinin %20 daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (100,101). Kadınlar genel olarak erkeklerin bir önceki evrede gösterdikleri prognozu sergilemekte ve evre IV'te ise erkeklerden anlamlı daha uzun yaşamaktadır. Bizim çalışmamızda univaryan analizde kadınlarda daha iyi sağkalım saptanmadı.

Günümüzde altın standart olan genel sağkalım verisinin eldesindeki güçlük ve anlamlı fark elde etmek için ihtiyaç duyduğu yüksek hasta sayısı nedeniyle PFS ve DFS parametrelerinin GS yerine yeterli bir sonlanım noktası olabileceği araştırılmıştır. Cerrahi uygulanmış vakalarda adjuvant tedaviler için DFS, definitif cerrahi dışı tedavilerde PFS'nin güven ile kullanılabileceği saptanmıştır (90). Söz konusu hasta popülasyonunun hem ileri yaş hem de olasılıkla uzun dönem sigara

kullanımına bağı kronik akciğer ve kardiyovasküler hastalıkları mevcuttur. Bu nedenle optimal kanser tedavi rejimini belirlemede kanser spesifik sağkalım da uygun bir sonlanım olabilir.

Çalışmadaki 173 hastadan 143 hastanın tanı anında PET-BT sonuçları mevcuttu. PET-BT'nin bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz taraması ve evreleme açısından standart BT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (102). Bu nedenle bizim hastaların evrelemesinin PET öncesi eski çalışmalara göre daha doğru yapıldığı düşünülebilir. SUVmax, metabolik tümör hacmi ve total lezyon glikolizi değerlerinin rekürrens ve ölüm riski için prognostik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (103). Bizim hasta sayımızın düşüklüğü ve hasta grubumuzun heterojenitesi nedeniyle metaanaliz sonucunda ortaya konan PET-BT'nin prognostik değerini çalışmamızda gösteremedik. Bizim çalışmamızda hastalardaki primer tümöre ait ya da lenf nodlarına ait SUV Max değerleri ile genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda uygulanan RT dozları 30Gy ile 66.6Gy arasında değişiklik göstermekte olup ortalama 57.8 ± 10.5 Gy doz uygulanmıştır. RTOG 0617 doz eskalasyon çalışmasında konkomitan uygulamada konvansiyonel fraksinasyonda 60Gy ile 74Gy karşılaştırıldığında 60Gy dozu daha iyi sonuç vermişti (104). Multivaryan analizde EQD2 değerleri PFS ve TTM ile ilişkili bulundu. Bu da 66.6Gy altındaki dozlar için EQD2 dozu artışı ile tümör kontrolünün iyileştiğine işaret etmektedir. Bu nedenle palyatif tedavilerde bile uzun süreli lokal kontrol amaçlanıyorsa EQD2 dozu değeri daha yüksek tedaviler seçilmelidir.

Tanı anında metastatik olan hastalarımızın 20'sinde tek odakta, 8 hastada iki odakta, 2 hastada üç metastatik odak vardı. Bu oligometastatik hastaların metastatik odaklarının herbirine radikal tedavi uygulanmış olup, torasik primer bölgeye definitif radyoterapi uygulanmıştı. Chiang Y. ve arkadaşlarının yaptığı 56 hastanın olduğu bir çalışmada metastatik KHDAK hastalığı olup ekstratorasik hastalığı kontrol altına alınan hastalara eklenen torasik tedavi ile sağkalımları artmakta olduğu gösterildi (105).

Beşinci yıl sonunda Evre IV hastaların genel sağkalımı Evre IIIB hastalar ile benzer sonuç vermiştir. Bunu sebebi Evre IIIB hastaların metastatik hale

gelmesi ve çalışmadaki Evre IV hastaların oligometastatik olup küratif yaklaşımla tedavi edilmesi olabilir. Nitekim literatürde de oligometastatik hastaların OS 13.5 ay, PFS 6.6 ay, 1 ve 2 yıllık OS sırasıyla %54 ve %38 olup diğer Evre IV hastalara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğu görülmektedir (106).

IMRT'nin konvansiyonel RT'ye göre PFS'de ve metastazsız sağkalımda anlamlı daha üstün olduğu anlaşıldı. Bu sonucun birçok nedeni olabilir. Birincisi 2 boyutlu tedavi esnasında tedavi öncesinde EPID görüntüsünün alınmaması ve tümör belirsizliğinin fazla olması olabilir. İkincisi IMRT'nin daha homojen doz dağılımına sahip olması ve daha iyi konformaliteye sahip olması olabilir. Üçüncüsü ise 2 boyutlu tedavi uygulanan hastaların daha eski tarihlerde tedavi alması, dolayısı ile daha eski rejim KT alması olabilir.

Schiller ve arkadaşlarının (107) yürüttüğü randomize çalışmada; 4 kemoterapi protokolu (paklitaksel-sisplatin, gemsitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin, paklitaksel-karboplatin) karşılaştırılmaktadır. Hiçbir protokolün sağkalım açısından birbirine üstünlüğü gösterilememektedir. Paklitaksel-karboplatin protokolu, daha az oranda toksik etkilere neden olduğundan ECOG tarafından bu çalışmadan sonraki çalışmalarda referans rejim olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise paklitaksel ve karboplatin'in diğer KT şemalarına göre sağkalım açısından daha avantajlı olduğu gösterildi. Bunun en önemli nedeni paklitaksel-karboplatin rejiminin en sık kullanılan rejim olması olabilir. Diğer rejimler daha az kullanıldığından istatistiksel anlama ulaşamamış olabilir.

Çalışmamızın zayıf taraflarına gelecek olursak,retrospektif veri, uzun zaman diliminde, farklı dozlar, farklı tedavi şemaları, farklı teknikler, farklı KT şemaları ve heterojen bir grup olması bizim çalışmamızın en önemli handikapıdır. Ayrıca hastanemizde yapılan solunum fonksiyon testleri yakın bir zamana kadar bilgisayar tabanlı arşive rutin olarak kaydedilmiyordu. Bu nedenle çok az hastanın dosyalarında ve bilgisayar notlarında SFT'lere ulaşılabilirdi. Tanı anındaki SFT'lerin bazılarında ulaşılabilirdi ancak RT sonrası SFT'ler istenmediğinden kayda girememişti. Bu nedenle RT'ye bağlı akciğer kapasitesindeki olan azalma çalışmamıza dahil edilemedi.

Yan etki ve radyoterapi sonrası solunum fonksiyonları hastaların komorbiditeleri ile de yakından ilgilidir (108). Bunlar dışında merkezimizde düşük evreli hastaların stereotaksik vücut radyoterapisi ile tedavi edilmesi çalışmadaki düşük evreli hasta sayısını kısıtlamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Tümör boyutu ≤ 3 cm ve > 3 cm olan olgularda sağkalım önemli ölçüde değişmektedir. Radyoterapi uygulanan hastaların T evresinin genel ve hastalıksız sağkalımları öngörmede yetersiz olduğu, esas olarak cerrahi rezektabiliteye göre yapılan T hastalık evrelemesinin radyoterapiyi göz önünde bulunduracak şekilde değişmesi gerektiği düşünüldü.

2-İyi lokal kontrol hedefleniyorsa radyoterapinin EQD2 değerleri en az 60 Gy olacak şekilde planlanmasının uygun olacağı düşünüldü. Dozun 66.6Gy'e kadar yükseltilmesi daha iyi lokal ve metastazsız sağkalım ile ilişkili bulundu.

3-Tanı anında iyi performans durumu ile adenokarsinom histopatolojisi daha iyi genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

4-Kemoterapi uygulamasının metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğu, çalışmamıza alınan hastaların ise özellikle paklitaksel ve karboplatin KT şemasından daha fazla fayda gördüğü izlendi.

5-Sigara içen hastalarda derece III ve üstü pnömoni anlamlı bir şekilde daha az saptandı.

6-İki boyutlu konvansiyonel RT ile IMRT arasında IMRT lehine PFS farkı saptandı. Bu yüzden KHDAK tedavisinde modern tekniklerin kullanılmasını her tedavi öncesi portal görüntülemenin alınmasını önermekteyiz.

7-Literatürle uyumlu olarak oligometastatik KHDAK hastalarının küratif radikal tedavi edilmesi gerektiği ve bu şekilde tedavi edildiğinde bir alt evredeki hastaların prognozuna sahip olabilecekleri düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61 (2), 69-90.
2. Ezzati, M., Henley, S.J., Lopez, A.D., Thun, M.J. (2005) Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer*, 116 (6), 963-971.
3. *Health effects of radon exposure. Report of the Council on Scientific Affairs, American Medical Association*, in *Arch Intern Med*. 1991. p. 674-7.
4. Alberg, A.J., Brock, M.V., Samet, J.M. (2005) Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*, 23 (14), 3175-3185.
5. Williams, M.D., Sandler, A.B. (2001) The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res*, 105, 31-52.
6. Ginsberg, R.J., Rubinstein, L.V. (1995) Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*, 60 (3), 615-622; discussion 622-613.
7. Heinzerling, J.H., Kavanagh, B., Timmerman, R.D. (2011) Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J*, 17 (1), 28-32.
8. Darling, G.E., Allen, M.S., Decker, P.A., Ballman, K., Malthaner, R.A., Inculet, R.I. ve diğ erleri. (2011) Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141 (3), 662-670.
9. van Meerbeeck, J.P., Kramer, G.W., Van Schil, P.E., Legrand, C., Smit, E.F., Schramel, F. ve diğ erleri. (2007) Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 99 (6), 442-450.
10. Kubota, K., Furuse, K., Kawahara, M., Kodama, N., Yamamoto, M., Ogawara, M. ve diğ erleri. (1994) Role of radiotherapy in combined modality

treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 12 (8), 1547-1552.

11. Goksel, T., Akkoclu, A., Turkish Thoracic Society, L., Pleural Malignancies Study, G. (2002) Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration*, 69 (3), 207-210.
12. Lee, P.N., Forey, B.A., Coombs, K.J. (2012) Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*, 12, 385.
13. Singh, N., Aggarwal, A.N., Gupta, D., Behera, D., Jindal, S.K. (2012) Quantified smoking status and non-small cell lung cancer stage at presentation: analysis of a North Indian cohort and a systematic review of literature. *J Thorac Dis*, 4 (5), 474-484.
14. Hackshaw, A.K., Law, M.R., Wald, N.J. (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*, 315 (7114), 980-988.
15. Lam, W.K. (2005) Lung cancer in Asian women-the environment and genes. *Respirology*, 10 (4), 408-417.
16. Krinsky, N.I., Johnson, E.J. (2005) Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med*, 26 (6), 459-516.
17. Osann, K.E. (1991) Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res*, 51 (18), 4893-4897.
18. Boffetta, P. (2004) Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene*, 23 (38), 6392-6403.
19. WHO. (2013) WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. *World Health Organization*.
20. Henschke, C.I., McCauley, D.I., Yankelevitz, D.F., Naidich, D.P., McGuinness, G., Miettinen, O.S. ve diğ erleri. (1999) Early Lung Cancer Action Project:

overall design and findings from baseline screening. *Lancet*, 354 (9173), 99-105.

- 21.Henschke, C.I., Naidich, D.P., Yankelevitz, D.F., McGuinness, G., McCauley, D.I., Smith, J.P. ve diğeri. (2001) Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*, 92 (1), 153-159.
- 22.National Lung Screening Trial Research, T., Aberle, D.R., Adams, A.M., Berg, C.D., Black, W.C., Clapp, J.D. ve diğeri. (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365 (5), 395-409.
- 23.Fidaner, C., Eser, S.Y.,Parkin, D.M. (2001) Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*, 37 (1), 83-92.
- 24.Travis, W.D. (2011) Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 32 (4), 669-692.
- 25.Spiro, S.G., Gould, M.K., Colice, G.L.,American College of Chest, P. (2007) 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 (3 Suppl), 149S-160S.
- 26.Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. (1997) *Am J Respir Crit Care Med*, 156 (1), 320-332.
- 27.Qi, W., Li, X.,Kang, J. (2014) Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer. *J Cancer Res Ther*, 10 Suppl, C95-C101.
- 28.McCloud, T.C. (2002) Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, 23 (1), 123-136.
- 29.Munden, R.F.,Bruzzi, J. (2005) Imaging of non-small cell lung cancer. *Radiol Clin North Am*, 43 (3), 467-480, vii.
- 30.Detterbeck, F.C., Boffa, D.J.,Tanoue, L.T. (2009) The new lung cancer staging system. *Chest*, 136 (1), 260-271.
- 31.De Wever, W., Stroobants, S., Coolen, J.,Verschakelen, J.A. (2009) Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*, 33 (1), 201-212.

- 32.Munley, M.T., Marks, L.B., Scarfone, C., Sibley, G.S., Patz, E.F., Jr., Turkington, T.G. ve diğerleri. (1999) Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer*, 23 (2), 105-114.
- 33.Artinian, V.,Kvale, P.A. (2005) Update in screening of lung cancer. *Respirology*, 10 (5), 558-566.
- 34.Thunnissen, F.B. (2003) Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol*, 56 (11), 805-810.
- 35.Petty, T.L. (2003) Sputum cytology for the detection of early lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 9 (4), 309-312.
- 36.Gildea, T.R., Mazzone, P.J., Karnak, D., Meziane, M.,Mehta, A.C. (2006) Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, 174 (9), 982-989.
- 37.Schreiber, G.,McCrory, D.C. (2003) Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 123 (1 Suppl), 115S-128S.
- 38.Yoneda, K.Y., Mathur, P.N.,Gasparini, S. (2007) The evolving role of interventional pulmonary in the interdisciplinary approach to the staging and management of lung cancer. Part III: diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Clin Lung Cancer*, 8 (9), 535-547.
- 39.Detterbeck, F.C., Jantz, M.A., Wallace, M., Vansteenkiste, J., Silvestri, G.A.,American College of Chest, P. (2007) Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132 (3 Suppl), 202S-220S.
- 40.Cerfolio, R.J., Bryant, A.S., Eloubeidi, M.A., Frederick, P.A., Minnich, D.J., Harbour, K.C. ve diğerleri. (2010) The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 90 (2), 427-434.

41. Defranchi, S.A., Edell, E.S., Daniels, C.E., Prakash, U.B., Swanson, K.L., Utz, J.P. ve diğ erleri. (2010) Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann Thorac Surg*, 90 (6), 1753-1757.
42. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R. ve diğ erleri. (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2 (8), 706-714.
43. Mountain, C.F., Dresler, C.M. (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 111 (6), 1718-1723.
44. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., Ward, E. (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 60 (5), 277-300.
45. Jeremy George, P., Banerjee, A.K., Read, C.A., O'Sullivan, C., Falzon, M., Pezzella, F. ve diğ erleri. (2007) Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax*, 62 (1), 43-50.
46. Simone, C.B., 2nd, Friedberg, J.S., Glatstein, E., Stevenson, J.P., Sterman, D.H., Hahn, S.M. ve diğ erleri. (2012) Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 4 (1), 63-75.
47. Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., Carpagnano, F., Ramlau, R., Gonzales-Larriba, J.L. ve diğ erleri. (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7 (9), 719-727.
48. Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Johnston, M., Butts, C. ve diğ erleri. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352 (25), 2589-2597.
49. Strauss, G.M., Herndon, J.E., 2nd, Maddaus, M.A., Johnstone, D.W., Johnson, E.A., Harpole, D.H. ve diğ erleri. (2008) Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung

cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*, 26 (31), 5043-5051.

50. Wright, G., Manser, R.L., Byrnes, G., Hart, D., Campbell, D.A. (2006) Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*, 61 (7), 597-603.
51. Scott, W.J., Howington, J., Feigenberg, S., Movsas, B., Pisters, K., American College of Chest, P. (2007) Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132 (3 Suppl), 234S-242S.
52. Depierre, A., Milleron, B., Moro-Sibilot, D., Chevret, S., Quoix, E., Lebeau, B. ve diğeri. (2002) Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20 (1), 247-253.
53. Gilligan, D., Nicolson, M., Smith, I., Groen, H., Dalesio, O., Goldstraw, P. ve diğeri. (2007) Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 369 (9577), 1929-1937.
54. Pepe, C., Hasan, B., Winton, T.L., Seymour, L., Graham, B., Livingston, R.B. ve diğeri. (2007) Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol*, 25 (12), 1553-1561.
55. Group, P.M.-a.T. (2005) Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD002142.
56. Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S. ve diğeri. (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 17 (9), 2692-2699.

- 57.O'Rourke, N., Roque, I.F.M., Farre Bernado, N.,Macbeth, F. (2010) Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (6), CD002140.
- 58.Rosell, R., Gomez-Codina, J., Camps, C., Javier Sanchez, J., Maestre, J., Padilla, J. ve diğ erleri. (1999) Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*, 26 (1), 7-14.
- 59.Komaki, R., Cox, J.D., Hartz, A.J., Byhardt, R.W., Perez-Tamayo, C., Clowry, L. ve diğ erleri. (1985) Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol*, 8 (5), 362-370.
- 60.Narayan, S.,Thomas, C.R., Jr. (2006) Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol*, 3 (9), 484-491.
- 61.Rusch, V.W., Giroux, D.J., Kraut, M.J., Crowley, J., Hazuka, M., Winton, T. ve diğ erleri. (2007) Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*, 25 (3), 313-318.
- 62.Kunitoh, H., Kato, H., Tsuboi, M., Shibata, T., Asamura, H., Ichinose, Y. ve diğ erleri. (2008) Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol*, 26 (4), 644-649.
- 63.Gomez, D.R., Cox, J.D., Roth, J.A., Allen, P.K., Wei, X., Mehran, R.J. ve diğ erleri. (2012) A prospective phase 2 study of surgery followed by chemotherapy and radiation for superior sulcus tumors. *Cancer*, 118 (2), 444-451.
- 64.Van Raemdonck, D.E., Schneider, A.,Ginsberg, R.J. (1992) Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 54 (5), 999-1013.
- 65.Langendijk, J.A., ten Velde, G.P., Aaronson, N.K., de Jong, J.M., Muller, M.J.,Wouters, E.F. (2000) Quality of life after palliative radiotherapy in

non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47 (1), 149-155.

66. Ettinger, D.S., Akerley, W., Bepler, G., Blum, M.G., Chang, A., Cheney, R.T. ve diğeri. (2010) Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 8 (7), 740-801.
67. Nichols, L., Saunders, R., Knollmann, F.D. (2012) Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 136 (12), 1552-1557.
68. Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J. ve diğeri. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346 (2), 92-98.
69. Helsing, M., Bergman, B., Thane, L., Hero, U. (1998) Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer*, 34 (7), 1036-1044.
70. Lee, C.K., Brown, C., Gralla, R.J., Hirsh, V., Thongprasert, S., Tsai, C.M. ve diğeri. (2013) Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 105 (9), 595-605.
71. Kao, H.F., Lin, C.C., Yang, J.C. (2013) EGFR inhibitors as the first-line systemic treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*, 9 (7), 991-1003.
72. Cheruvu, P., Metcalfe, S.K., Metcalfe, J., Chen, Y., Okunieff, P., Milano, M.T. (2011) Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*, 6, 80.
73. Arrieta, O., Villarreal-Garza, C., Zamora, J., Blake-Cerda, M., de la Mata, M.D., Zavala, D.G. ve diğeri. (2011) Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol*, 6, 166.

74. Lopez Guerra, J.L., Gomez, D., Zhuang, Y., Hong, D.S., Heymach, J.V., Swisher, S.G. ve diğerleri. (2012) Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84 (1), e61-67.
75. Dillman, R.O., Herndon, J., Seagren, S.L., Eaton, W.L., Jr., Green, M.R. (1996) Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 88 (17), 1210-1215.
76. Armstrong, J., McGibney, C. (2000) The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*, 56 (2), 157-167.
77. Graham, M.V., Purdy, J.A., Emami, B., Harms, W., Matthews, J. (1996) 3-D conformal radiotherapy for lung cancer. The Washington University experience. *Front Radiat Ther Oncol*, 29, 188-198.
78. Hayman, J.A., Martel, M.K., Ten Haken, R.K., Normolle, D.P., Todd, R.F., 3rd, Littles, J.F. ve diğerleri. (2001) Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol*, 19 (1), 127-136.
79. Giraud, P., Antoine, M., Larrouy, A., Milleron, B., Callard, P., De Rycke, Y. ve diğerleri. (2000) Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (4), 1015-1024.
80. Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., van Herk, M., Kagei, K. ve diğerleri. (2000) Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (4), 1187-1195.
81. Wong, J.W., Sharpe, M.B., Jaffray, D.A., Kini, V.R., Robertson, J.M., Stromberg, J.S. ve diğerleri. (1999) The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44 (4), 911-919.

- 82.Sunyach, M.P., Falchero, L., Pommier, P., Perol, M., Arpin, D., Vincent, M. ve diğerleri. (2000) Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (2), 459-463.
- 83.Graham, M.V., Purdy, J.A., Emami, B., Harms, W., Bosch, W., Lockett, M.A. ve diğerleri. (1999) Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 (2), 323-329.
- 84.Health, N.I.o.,Institute, N.C. (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.
- 85.Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T. ve diğerleri. (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6), 649-655.
- 86.Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R. ve diğerleri. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45 (2), 228-247.
- 87.Howlader N, N.A., Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z,Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA , edc. (April 2015). SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, based on November 2014 SEER data submission 10.01.2016, Ağ Sitesi: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/
- 88.Eberhardt, W.E., De Ruysscher, D., Weder, W., Le Pechoux, C., De Leyn, P., Hoffmann, H. ve diğerleri. (2015) 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 26 (8), 1573-1588.
- 89.Stanley, K.E. (1980) Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 65 (1), 25-32.
- 90.Mauguen, A., Pignon, J.P., Burdett, S., Domerg, C., Fisher, D., Paulus, R. ve diğerleri. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-

- analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*, 14 (7), 619-626.
- 91.Kupelian Patrick, R.K., Pamela Allen (1996) Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 36 (No. 3), 607-613.
- 92.Yamamoto, N., Nakagawa, K., Nishimura, Y., Tsujino, K., Satouchi, M., Kudo, S. ve diğ erleri. (2010) Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*, 28 (23), 3739-3745.
- 93.Auperin, A., Le Pechoux, C., Rolland, E., Curran, W.J., Furuse, K., Fournel, P. ve diğ erleri. (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28 (13), 2181-2190.
- 94.Moore, R., Doherty, D., Chamberlain, R.,Khuri, F. (2004) Sex differences in survival in non-small cell lung cancer patients 1974-1998. *Acta Oncol*, 43 (1), 57-64.
- 95.Fu, J.B., Kau, T.Y., Severson, R.K.,Kalemkerian, G.P. (2005) Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*, 127 (3), 768-777.
- 96.Shafer, D.,Albain, K. (2009) Lung cancer outcomes in women. *Semin Oncol*, 36 (6), 532-541.
- 97.Chang, J.W., Asamura, H., Kawachi, R.,Watanabe, S. (2009) Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137 (4), 807-812.
- 98.Hsu, L.H., Chu, N.M., Liu, C.C., Tsai, S.Y., You, D.L., Ko, J.S. ve diğ erleri. (2009) Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer*, 66 (2), 262-267.
- 99.Sterlacci, W., Tzankov, A., Veits, L., Oberaigner, W., Schmid, T., Hilbe, W. ve diğ erleri. (2011) The prognostic impact of sex on surgically resected non-

small cell lung cancer depends on clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol*, 135 (4), 611-618.

100. Batevik, R., Grong, K., Segadal, L., Stangeland, L. (2005) The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*, 47 (2), 173-181.
101. Visbal, A.L., Williams, B.A., Nichols, F.C., 3rd, Marks, R.S., Jett, J.R., Aubry, M.C. ve diğerleri. (2004) Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*, 78 (1), 209-215; discussion 215.
102. De Wever, W., Vankan, Y., Stroobants, S., Verschakelen, J. (2007) Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*, 29 (5), 995-1002.
103. Liu, J., Dong, M., Sun, X., Li, W., Xing, L., Yu, J. (2016) Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 11 (1), e0146195.
104. Bradley, J.D., Paulus, R., Komaki, R., Masters, G., Blumenschein, G., Schild, S. ve diğerleri. (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 16 (2), 187-199.
105. Chiang, Y., Yang, J.C., Hsu, F.M., Chen, Y.H., Shih, J.Y., Lin, Z.Z. ve diğerleri. (2015) The Response, Outcome and Toxicity of Aggressive Palliative Thoracic Radiotherapy for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Controlled Extrathoracic Diseases. *PLoS One*, 10 (12), e0145936.
106. Griffioen, G.H., Toguri, D., Dahele, M., Warner, A., de Haan, P.F., Rodrigues, G.B. ve diğerleri. (2013) Radical treatment of synchronous

oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*, 82 (1), 95-102.

107. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
108. De Ruysscher, D., Faivre-Finn, C., Nestle, U., Hurkmans, C.W., Le Pechoux, C., Price, A. ve diğeri. (2010) European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*, 28 (36), 5301-5310.

