



T.C.
SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŐTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

REZEKE EDİLEMİYEN EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA DEFİNİTİF EŞZAMANLI
KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Dr. Mehmet KIRSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŐTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

REZEKE EDİLEMEYEN EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA DEFİNİTİF EŞZAMANLI
KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Dr. Mehmet KIRSOY

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Mehmet Alpaslan Özgün

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	56
EKLER.....	57

TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini eksik etmeyen tez hocam Prof. Dr. Mehmet Alpaslan Özgün' e,

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda yardımcı olan ve üzerimizde emeği olan Prof. Dr. Mustafa KAPLAN' a,

Bilgi ve birikimiyle uzmanlık eğitim sürecimde emeği olan Dr. Öğretim Üyesi Musa Salmanoğlu ve kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimin tasarımı ve uygulanması sırasında bana yol gösteren Uzm. Dr. Özgür Ölmez' e

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve yanımda olduğu için hayattan çok keyif aldığım sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet KIRSOY

KISALTMALAR

ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
BHK	Büyük Hücreli Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
IARC	International Agency of Research on Cancer
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	Radyoterapi
SHK	Skvamöz Hücreli Karsinom
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer kanseri semptomlar ve bulguların görülme yüzdeleri.....	12
Tablo 2: ECOG performans durumu	16
Tablo 3: Yedinci ve sekizinci evreleme sistem değişikliklerine genel bakış.....	19
Tablo 4: 8. TNM evreleme ve açıklamaları	21
Tablo 5: 8.TNM evreleme sistemindeki evre gruplamaları	22
Tablo 6: KHDAK' inde hedefe yönelik tedaviler.....	28
Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik özellikleri.....	31
Tablo 8: Araştırmada değerlendirilen vakaların klinik özellikleri.....	32
Tablo 9: Araştırmada değerlendirilen vakaların KRT rejimleri ve yan etkileri.....	33
Tablo 10: Araştırmada değerlendirilen vakaların metastatik tedavi özellikleri.....	34
Tablo 11: Araştırmada değerlendirilen vakaların tedavi özellikleri.....	34
Tablo 12: Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre yaş oranlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 13: Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 14: Araştırmada değerlendirilen vakaların sağ kalım sürecine etki eden faktörlerin incelenmesi.....	38
Tablo 15: Demografik ve klinik özelliklere göre sağkalımların karşılaştırılması....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: GLOBACAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans mortalite dağılımı.....	3
Şekil 2: Araştırmada değerlendirilen vakaların sağkalımları.....	37
Şekil 3: Beyin metastazı göre sağkalım analizi	39
Şekil 4: Tümör grade durumuna göre sağ kalım analizi.....	40
Şekil 5: KT rejimine göre sağkalım analizi	41



ÖZET

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserleri içerisinde yaklaşık %80-85' lik bir dilimi oluşturur. Bu hastaların yaklaşık üçte biri, cerrahiye uygun olmayan (rezeke edilemeyen), evre III hastalık olarak başvurur. Bu hastalarda temel tedavi seçeneği kemoradyoterapi (KRT)' dir. Bu çalışmada rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastalarında definitif eşzamanlı KRT tedavisinin sonuçları ve sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han EAH Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Aralık 2015 ile Eylül 2022 arasında takip edilen, rezeke edilemeyen Evre III KHDAK hastalarının içerisinde definitif eşzamanlı KRT alan 82 hasta alınmıştır. Hastaların tümör histopatolojisi, klinik seyri, tedaviye yanıtı ve hastaların sağkalım durumları incelenmiştir. Yaş, sigara içme durumu, hastalık evresi, tümör grade, tutulan lenf nodu sayısı ve tümör histopatolojisine bakılmıştır. Ayrıca, metastaz veya nüks durumu incelenmiştir. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlenmiş olup, analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastaları içerisinde definitif eşzamanlı KRT alan hastaların % 14,7'sinde tam yanıt, % 36,6'sında parsiyel yanıt, % 28'inde stabil hastalık, % 20,7'sinde progresyon görülmüştür. Hastaların % 51,3'ünde objektif yanıt, %79,3'ünde ise klinik yanıt elde edilmiştir. Prognoza etki eden faktörler, Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi ile incelendiğinde, yaş (60 yaş üstü ve altı), sigara, evre, histopatolojik tip ve cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülürken; metastaz gelişimi ($p=0,004$) ve tümör grade 3 ($p < 0,001$) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ve bu faktörlerin diğer değişkenlerden bağımsız olarak sağkalımı olumsuz yönde etkileyen prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastalarının büyük çoğunluğunda definitif eşzamanlı KRT tedavisi ile hastalığın kontrol altına alındığı ve uzun dönemde de hastaların çoğunluğunda bu tedavi etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Tümör grade' inin yüksek olması ve takip sırasında metastaz gelişimi olmasının bağımsız birer kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, definitif eşzamanlı KRT tedavisinin etkin bir tedavi olduğu, hastaların büyük çoğunluğunda progresyon olmadığı, yanıtın uzun dönemde de devam ettiği ve bu tedaviyi alan hastaların büyük çoğunluğunun halen hayatta olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, definitif eşzamanlı kemoradyoterapi

ABSTRACT

Objective : Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes approximately 80-85% of lung cancers. Approximately one-third of these patients present with stage III disease that is not suitable for surgery (unresectable). The main treatment option in these patients is chemoradiotherapy (CRT). In this study, the results of definitive concomitant CRT therapy and its effect on survival were investigated in patients with unresectable stage III NSCLC.

Material and Methods: Among the unresectable Stage III NSCLC patients followed in SBU Sultan II. Abdulhamid Han EAH Medical Oncology Clinic between December 2015 and September 2022, 82 patients who received definitive concurrent CRT were included in this study. Tumor histopathology, clinical course, response to treatment and survival of the patients were examined. Age, smoking status, disease stage, tumor grade, number of lymph nodes involved, and tumor histopathology were evaluated. In addition, the status of metastasis or recurrence was examined. The significance level was determined as $p < 0.05$ for all analyzes and IBM SPSS 22.0 program was used in the analysis.

Results: In our study, 14.7% of the patients who received definitive concurrent CRT from unresectable stage III NSCLC had complete response, 36.6% partial response, 28% stable disease, and 20.7% progression. Objective response was obtained in 51.3% of the patients and clinical response was obtained in 79.3% of the patients. When the factors affecting the prognosis were examined by Multivariate Cox Regression Analysis, it was seen that age (over 60 years old and below), smoking, stage, histopathological type and gender were not statistically significant; It has been shown that there is a statistically significant difference in patients with metastasis development ($p=0.004$) and tumor grade 3 ($p < 0.001$) and there are prognostic factors that negatively affect survival, independent of other variables.

Conclusion: It has been shown that in the vast majority of patients with unresectable stage III NSCLC, the disease is brought under control with definitive

concomitant CRT therapy, and the effectiveness of this treatment continues in the long-term in the majority of patients. It has been shown that a high tumor grade and the development of metastases during follow-up are independent poor prognostic factors. In conclusion, it has been shown that definitive concomitant CRT treatment is an effective treatment, there is no progression in the majority of patients, the response continues in the long term, and the majority of patients who receive this treatment are still alive.

Key words: Lung cancer, definitive concurrent chemoradiotherapy



GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde ve Türkiye’de akciğer kanseri, kadınlarda ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık görülen nedenidir (1). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğuna ileri evrede tanı konmaktadır ve bu evrede tanı konan hastaların genel sağkalımı bir yılın altındadır (2).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80’inden fazlasını oluşturur. Bu hastaların yaklaşık üçte biri, cerrahiye uygun olmayan (rezeke edilemeyen) evre III hastalık olarak başvurur (3, 4). 1990’ lara kadar rezeke edilemeyen KHDAK’ li hastalarda standart tedavi radyoterapi (RT) idi. Ancak bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %10’ un altındaydı (5, 6). Son yirmi yıl içinde yapılan çalışmalar, kemoradyoterapi (KRT)’ nin sağkalımı uzatabileceğini ve rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastaları için tedavi edici olduğunu göstermiştir (5, 7). Rezeke edilemeyen evre III KHDAK için RT artı platin bazlı kemoterapi (KT) kombinasyonu, tek başına radyasyon tedavisine göre sağkalım açısından daha faydalı bulunmuştur ve bu tedavi artık standart tedavi olarak kabul edilmiştir (8, 9).

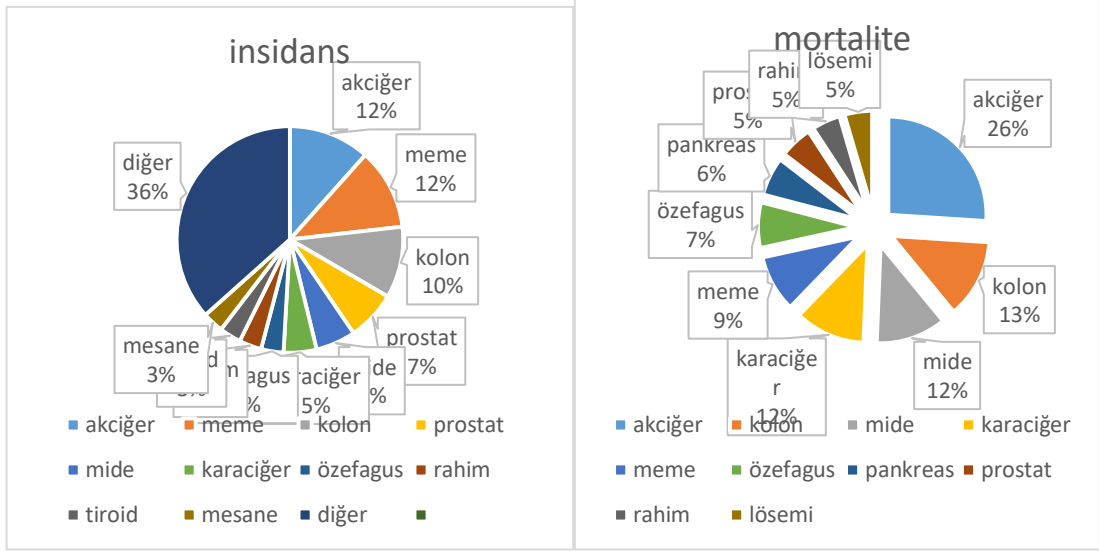
Bu çalışmanın amacı, rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastalarında definitif eşzamanlı KRT tedavisinin sonuçlarını ve sağkalım üzerine etkisini incelemektir. Bu çalışmada hastaların tümör histopatolojisi, klinik seyri ve hastaların sağkalım durumları incelenmiştir. Yaş, sigara içme durumu, hastalık evresi, tümör grade, tutulan lenf nodu sayısı ve tümör histopatolojisine bakılmıştır. Ayrıca, metastaz ve nüks durumuna bakılmıştır. Sonuçlar incelenmiş, anlamlı derecede görülen farklar ortaya konulmuş ve literatür ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın ülkemiz hastalarının verileri ile literatüre katkı sağlayacağı ve ülkemizde bundan sonra bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutulacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser sıklığı ve kanser kaynaklı ölüm oranları artış göstermektedir. Bu durum bu şekilde sürecekte olursa 2030 yılına gelindiği zaman dünya genelinde yılda yaklaşık 22 milyon yeni hastanın olması beklenmektedir. Bu durumda 2030 yılına kadar vaka sayılarında %85 artma olacağı beklenmektedir (10). Son yıllarda sigara içen kişi sayısının artması ile birlikte akciğer kanserinin görülme sıklığı giderek artmaktadır (11). Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başında çok sık görülmeyen bir hastalık iken; görülme sıklığı ve ölüm oranı, erkeklerde 1920'nin başlarından itibaren, kadınlarda ise 1960' lardan sonra sigara içme oranı ve hava kirliliğindeki artıştan dolayı giderek artmıştır (12). Akciğer kanserinin birinci nedeninin sigara olduğu 1964 U.S. Surgeon General's Smoking and Health raporunda bariz şekilde gösterilmiştir (13). Ayrıca; pasif sigara içiciliği, ikinci el maruziyeti, asbest maruziyeti, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğerin yineleyen enfeksiyonları ve akciğerdeki skar dokular, bis (klorometil) eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel ve organik arsenik bileşikleri gibi kimyasal maddelere maruziyet akciğer kanser riskini arttırmaktadır. Akciğer kanseri kadın ve erkek birlikte ele alındığında kanser kaynaklı ölümlerin ilk sırada gelen (tüm kanser ölümlerinin %18,4' ü) nedenidir. Akciğer kanseri 40 yaşından küçük olanlarda daha az sıklıkta görülür, 40-80 yaş arası görülme sıklığı artmakta ve 80 yaşından sonra ise daha az oranda görülmektedir. Hayat boyunca akciğer kanseri görülme olasılığı kadınlarda %6, erkeklerde ise %8 civarındadır (14). GLOBOCAN 2018 verilerine bakıldığında akciğer kanserinin, dünya çapında yaşa göre insidansı erkeklerde 100.000'de 31,4, kadınlarda ise 100.000'de 14,7 olduğu gösterilmiştir (1).



Şekil 1. GLOBACAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans ve mortalite dağılımı

Türkiye’de akciğer kanserinin yaşa göre düzenlenmiş insidansı erkeklerde 100.000’de 52,4, kadınlarda 100.000’de 8,8 olarak bulunmuştur (15). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2016 ve 2017 yılları içerisindeki kanser nedeni ölümlerin %31’inin nedeni akciğer kanseridir (16).

Ülkemizin 2014 yılı kanser verilerinde akciğer kanserlerinin %79,2’ si KHDAK, %16,6’ sı Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve %4,2’ si diğer olarak gruplandırılmıştır. KHDAK’ nin %43,9’ u adenokarsinom, %37,8’i Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK), %1,8’ i büyük hücreli karsinom (BHK) iken %16,5’ inde sınıflandırma yapılamamıştır (15).

2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

20. yy. ortalarında akciğer kanseri vakalarında artış görüldüğünden beri; epidemiyolojisini, nedenlerini ve ortaya çıkış mekanizmalarını anlamak için yoğun bir şekilde çalışmalar yapılmıştır. Aktif sigara kullanımı ön planda olmak üzere birden fazla akciğer kanseri nedeni bulunmuştur. Çevreden gelen tütün dumanı, krom, nikel, asbest ve arsenik gibi kanserojen maddelere mesleki sebeplerle maruz kalma, maden ocaklarındaki radon gazı ve hava kirliliğine maruz kalma nedenler arasında gösterilebilir (17). Akciğer kanserinin birçok alt türünün nedeni sigara ile bağdaştırılsa da özellikle SCC ve KHAK' nin sigara ilişkisi adenokarsinoma göre daha fazladır. Adenokarsinom tipinin sigara hiç içmemiş kadınlarda ve Doğu Asya ülkelerinde yaygın olarak görüldüğü bulunmuştur. Bu histolojik alt tip (adenokarsinom) sigara dumanına maruziyet, hava kirliliği, mesleki kanserojen maruziyet ile de ilişkili olarak gösterilmiştir (18).

2.1.2.1. Sigara

Sigara tüketimi dünya genelinde akciğer kanserinin sıklığının artmasındaki en önemli ve ilk sıradaki faktördür (17). Sigara içilmesinden dolayı 20. yüzyılda 100 milyon insanın öldüğü ve sigara tüketme alışkanlığı devam ettiği sürece 21. yüzyıl boyunca yaklaşık 1 milyar insanın kaybedileceği öngörülmektedir (19). Sigara, sadece akciğer kanserine neden olmaz bunun dışında farinks, larinks, özafagus, pankreas, renal, pelvik ve mesane kanserleri gibi birden fazla hastalığa neden olabilmektedir (13).

Akciğer kanserine yakalanma riski günlük tüketilen sigara adedi ve kişinin tüm hayatı süresince sigara tüketim süresiyle artar (20). Sigara kullananlarda akciğer kanseri oluşumuna neden olan diğer faktörler; sigaraya ilk ne zaman başladığı, soluma derecesi, sigarada bulunan nikotin ve katran oranıdır (21). Akciğer kanserinin alt türlerinin hepsinin gelişmesinde sigara ilişkisi mevcuttur (22). Fakat gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde akciğer kanserinin özellikleri son yıllarda farklılaşmıştır. Adenokarsinom görülme sıklığı artarken, SHK görülme sıklığı azalmıştır (23).

Adenokarsinom tipinin artmasındaki tahmin edilen en önemli neden, sigara türünün değişimidir (17).

Sigara tüketen insanlar, sigara tüketmeyen insanlarla mukayese edilirse 13-15 kat veya daha fazla akciğer kanserine yakalanma riski vardır. Yapılan genetik çalışmada, içilen her 15 sigaranın genetik bir mutasyonu tetiklediği gösterilmiştir (14). Sigara içmeyi bırakan insanlarla sigara içmeye halen devam eden insanlar kıyaslandığında, sigarayı bırakanlarda akciğer kanserine yakalana riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (24). Akciğer kanserinin bir diğer nedeni de çevresel tütün dumanı inhalasyonudur (14). Sigara kullanan insanların yanında yaşayan kişilerin, yanında sigara içmeyen insanlara oranla yaklaşık %20 ile %30 civarı daha fazla akciğer kanseri riski taşıdığı gösterilmiştir (25).

2.1.2.2 Meslek ve Çevresel Maruziyet

Çevresel kanserojen maddelere maruziyet, bronkoepitelyal hücrelerin malign hücrelere dönüşümünü tetikler veya kolaylaştırır (14). Asbest, arsenik, berilyum, krom, nikel, vinil klorür ve radon gibi işyeri malzemeleri kanserojen olarak tanımlanmıştır (26). Asbest, özellikle sigara kullanan insanlarda, havada bulunan liflere maruziyeti olan insanlarda akciğer kanserine yakalanma riskini arttırdığı kanıtlanan kanserojen bir maddedir. Akciğer kanseri nedenlerinin yaklaşık yüzde 5 ila 7'sini asbeste maruz kalmanın oluşturduğu düşünülmektedir ve asbest maruziyetiyle tütün kullanımının akciğer kanserini indüklemek için sinerjik mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (26). Asbest maruziyetiyle sigara-asbest ilişkilerini araştıran geniş zamana yayılan bir çalışmada sigara içmeyen grupta akciğer kanserine yakalanma riski sadece asbeste maruziyet dolayısıyla artmış; sigara içen grupta ise hem asbest hem sigaradan dolayı ekstra bir artış olduğu gösterilmiştir (27).

Radon gazı, uranyum maden ocaklarında çalışan kişilerde akciğer kanserine yakalanma riskinin artması ile ortaya çıkmıştır (28). Toprakta, kayalarda ve yeraltı sularında bulunmaktadır aynı zamanda evlerde birikebilir. Bir meta-analiz çalışmasına göre araştırmacılar radon gazına maruziyeti Avrupa'daki akciğer kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 2' sinden sorumlu tutmuşlardır (29). Mesleki nedenlerle

radon gazına maruz kalan uranyum madencilerinde, akciğer kanseri gelişme riski artar ve radona maruz kalma ile sigara içiciliği arasında sinerjik bir etki bulunur (30).

IARC' nin araştırmalarında vurguladığı diğer bir etken ise hava kirliliğidir. Hava kirliliği, akciğer kanseri risk faktörlerinden bir tanesi olarak gösterilmiştir (31). Evdeki hava kirliliği, havalandırması sınırlı olan evlerde odun, kömür ve diğer katı yakacaklardan ortaya çıkan zararlı dumanları kapsamaktadır. Avrupa ülkelerinde iç mekanlardaki hava kirliliği düzeyleri ile akciğer kanserine yakalanma riski arasında pozitif korelasyon olduğu raporlanmıştır (32).

2.1.2.3 Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Faktörler

Benign Akciğer Hastalığı ve Enfeksiyonlar

Alt zeminde bulunan bir akciğer hastalığı, akciğer kanseri duyarlılığını arttırabilir ve yakalanma riskini artırabilir (17). Edinsel akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hava akışının bozulduğu ve akciğer kapasitesinin kısıtlandığı fibrozisle seyreden hastalıklar olmak üzere iki ana başlıkta incelenir (33). KOAH' ın primer nedeni sigara içiciliğidir ancak sigara kullanmayı bıraktıktan sonra bile, KOAH ve akciğer kanseri gelişme riskindeki artış arasında önemli bir bağlantı bulunmaktadır (17). İdiyopatik pulmoner fibrozis, akciğer kanseri ile ilişkili bulunduğu gösterilen diğer bir akciğer hastalığıdır (17, 34).

Tüberkülozu olan ve geçiren hasta gruplarında da akciğer kanseri riskinin fazla olduğu gösterilmiştir. Klamidya pnömoni enfeksiyonu bulunan hastalarda akciğer kanser riskiyle pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (35, 36).

➤ Radyasyon

Yüksek doz radyasyon maruziyeti yaşayan insanlarda yapılan çalışmalar, iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiştir (37). Tıbbi görüntüleme sebepli kanser gelişme riski artmıştır. Özellikle bilgisayarlı

tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemenin artması bunda önemli rol oynar (26).

Bir başka maruziyet nedeni ise geçirilmiş malign hastalıkların tedavisinde toraksa RT uygulanmasıyla akciğer kanser gelişme riskinin artmasıdır. Lenfoma sebebiyle mediasten bölgesine RT uygulanan hastalarda akciğer kanseri riski 2,6-7 kat artmıştır.

➤ **Genetik**

Ailede bulunan akciğer kanseri öyküsünün, akciğer kanserine yakalanma riskini yaklaşık 1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda birden çok akrabada bulunan akciğer kanser öyküsünün riski daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (38).

➤ **Diyet**

Akciğer kanserinin diyet tarzıyla olan ilişkisini inceleyen bir meta- analizde, fazla sebze-meyve tüketenlerde akciğer kanserine yakalanma riski yaklaşık %8-18 oranda daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında 400 g/gün sebze-meyve tüketimi ile akciğer kanseri gelişme riski arasında ters orantı olduğu gösterildi (39).

Başka bir çalışmada ise sebze ve meyvelerdeki koruyucu madde olarak bilinen flavonoidin günlük 20 mg daha fazla alınmasının, akciğer kanseri oluşma riskinin %10 daha az olacağı gösterilmiştir (40). Diyetle alınan karotenoidlerin ise akciğer kanseri üzerinde olan etkilerinin araştırıldığı bir meta-analizde akciğer kanserine karşı koruduğu bildirilmiştir (41).

Yapılan yine başka bir çalışmada ise; DSÖ' nün önerilerinde bulunan fiziksel aktivite programını düzenli şekilde hayata geçiren bölgelerde akciğer kanserinden kaynaklı ölüm oranlarının azaldığı bildirilmiştir (42).

➤ **Alkol**

Sigara daha önce kullanmamış bir grupta yapılan çalışmada alkol kullanımının akciğer kanserine yakalanma riski ile ilişkisi hakkında kesin verilere ulaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda ise toplamda tüketilen alkolün ve alkol oranı fazla olan içkilerin doz bağımlı tepki modeli oluşturduğu teorisinde bulunulmuştur (43). Japonya' da yapılan

geniş bir kohort çalışması, her gün alkol tüketenlerin akciğer kanserine yakalanma riskinin arttığını belirtmiştir. Daha sonra bu etkinin, sigara kullanımı göz önüne alınarak yeniden çalışıldığında ortadan kalktığı gösterilmiştir (43).

Alkol kullanımı ile akciğer kanseri arasındaki bağlantıya yönelik birden fazla mekanizma ortaya atılmıştır. Alkol kullanımı nedeniyle akciğer lipidlerinde ve uyarılabilir enzim düzeylerinde önemli derecede değişiklikler görülmüştür. Tüm kanserlerin oluşmasında A vitamini yetersizliği bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Uzun süreli alkol kullanımı, vitamin A metabolizmasını etkileyerek akciğer kanseri gelişmesini artırabilir (44).

2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğer kanseri, DSÖ tarafından havayolu epiteli kaynaklı tümörler sınıfında tanımlanmıştır (14). Akciğerler toraks dışı dokularda ortaya çıkan kanserlerin fazlasıyla metastazının görüldüğü bir organdır; diğer yandan ise akciğerin primer kanserleri de sık görülür ve bunların ise %95' ini karsinomlar oluşturur (45).

Akciğer kanseri, KHDAK ve KHAK olmak üzere genel olarak iki gruba ayrılır. KHDAK tüm akciğer kanseri vakalarının %85' ini oluştururken, KHAK ise %15' lik bir dilimi oluşturur. KHAK' leri kötü ve hızlı seyirlidir. Genellikle cerrahi dışı sistemik yollarla ile tedavi edilir. KHDAK' leri ise hem cerrahi hem de sistemik tedavileri içine alan birden fazla kombinasyon tedavi modelleri ile yönetilirler (45).

KHDAK' lerin birden fazla alt tipi bulunur ve bu alt tiplerin büyük çoğunluğunu adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinom (BHK) oluşturur. DSÖ' nün 2015 yılında yapmış olduğu güncellemede KHDAK tanısı alan tüm hastaların moleküler ve immuno-histokimyasal olarak alt tiplerinin incelenmesi önerilmiştir (46, 47).

2.1.3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

➤ Adenokarsinom

En fazla bulunan grup adenokarsinomdur. Tüm akciğer kanserlerinde yaklaşık %40' lık dilimi oluşturur. KHDAK içerisinde ise %60' lık paya sahiptir. İnsidansı son 10-20 yıl içinde düzenli bir şekilde artmıştır ve artmaya devam etmektedir (46, 48).

Adenokarsinom yerleşim yeri genelde periferdir. Santral fibrozis ve plevranın büzüşmesi ile beraber bir tümör oluşturur. Aynı zamanda santral yerleşimli kitle, diffüz lobar konsolidasyon, iki taraflı çok sayıda nodüler dağılım, plevranın kalınlaşması ile de tanı alabilir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) ve Napsin-A ekspresyonu adenokarsinom hastalarının %80' inden fazlasında görülür. Bu markerler önem arz etmektedir (48, 49).

DSÖ'nün 2015 sınıflamasında prognoz açısından önemli olması sebebiyle rezeke edilen tümörün patolojik olarak tanımlamasında tümörün baskın paterninin de belirtilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir. Lepidik patern prognozu daha iyi, asiner ve papiller orta prognoz, solid ve mikropapiller patern diğerlerine göre daha kötü prognozu gösterir. Solid ve mikropapiller patern belirgin olan tiplerin adjuvan KT' den fayda sağladığı gösterilmiştir (14, 46).

Uzak doğuda yaşayan, sigara kullanmayan kadınlarda görülen bir grup adenokarsinom, epidermal growth factor receptor (EGFR)'de aktive edici mutasyonları içermektedir. Adenokarsinom vakalarının yaklaşık %10-35' inde EGFR mutasyonu saptanmıştır. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) ve c-MET tirozin kinaz genleri, adenokarsinom vakalarının %4-6' sında bulunur.

➤ Skuamöz Hücreli Karsinom

SHK erkeklerde kadınlara göre sık görülür. Sigara içimiyle doğrudan ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %20' lik bölümünü oluşturur (50). Sigara tüketiminin azalması ile birlikte son zamanlarda insidansı giderek azalmıştır. SHK çoğunlukla akciğer orta zonlarda, büyük hava yollarında ortaya çıkar.

Daha büyük boyutlara ulaştığı zaman kavite oluşturabilmektedir. SHK, mikroskopla yapılan incelemede karakteristik olarak hücreler arası köprüler ve keratinizasyon içermektedir. SHK; keratinize, non-keratinize, bazaloid olmak üzere gruplandırılmıştır (51).

Keratinizasyon, keratin incileri ve hücrelerin arasındaki köprüleşme biyopsilerde SHK tanısı koymaya yardımcı olur ancak tümör az diferansiye olduğunda veya morfolojik olarak güvenli bir gruplama yapılamadığında; p40, CK5, CK5/6 ve p63 gibi belirteçler SHK tanısı için kullanılmaktadır. Çoğunlukla TTF-1 negatif bulunur (52, 53). SHK alt türünün belirlenmesi ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemek açısından önem arz eder. Örneğin, SHK tanısı alan hastalarda bevasizumab kullanmak ciddi şekilde pulmoner kanamayı artırabilir. Bundan dolayı SHK olan hastalarda bevasizumab kullanmak kontrendikedir (54, 55).

➤ **Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinomlar, KHDAK vakalarının az bir kısmını oluşturur ve kendine has farklılıklar içermez (46). Adenokarsinom, SHK veya KHAK'lerin immünohistokimyasal ve morfolojik göstergelerini içermez (boş immünofenotip). Genelde yerleşim yeri periferdir. Büyük hacimli ve nekrotik görünüme sahiptir. Akciğer kanseri vakaları içerisinde yüzde 3' ten daha az bir orana sahiptir (47, 50).

2.1.3.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Akciğer kanserlerinde %10-15'lik dilim KHAK'lerden oluşur (56). Hemen hemen bütün hastalarda sigara kullanım hikayesi vardır ve bu kanser türünün seyri agresiftir. İlk tanı anında çoğunlukla metastatik bulunurlar. Bu hastaların çoğunda tedavi aldıktan sonraki iki yıl içerisinde nüks görülür. Metastatik hastaların iki yıl içindeki sağkalım oranı %10' dan daha azdır (57). KHAK'leri solunum yollarında çoğunlukla santralde yerleşmeye eğilimlidir. Akciğer kanserlerinin diğer alt tiplerine göre daha küçüktür. Yüksek bölünme hızına sahiptirler. Biyopsi incelemelerinde genellikle ezilme artefaktları görülür. KHAK' de Ki-67 indeksinin yüksek olması (genellikle >%50), bu kanser tipi için ayırt edicidir (58).

2.1.4. İmmunohistokimya

Akciğer kanserinde tanı ve sınıflandırma amacıyla kullanılan immünohistokimsyal yöntemlerin önemli bir yeri vardır. Etkin ve doğru şekilde sınıflandırma, yanlış teşhisin önüne geçme, metastatik tümörlerin geliştiği yer açısından doğru bilgi verme gibi amaçları vardır (59).

Doğru histolojik tanıyı koymak ve bunların neticesinde hastalara spesifik tedavi ajanlarının uygulanmasından dolayı son derece önemlidir. Bu yöntem küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinde tanı koymada yardımcı olur. Çoğu zaman adenokarsinom tanısı koymak için TTF-1 (diğeri Napsin-A) ile boyanma, SHK tanısı içinse p40 veya p63 (veya CK5/6, CK5) ile boyanma yeterlidir. Adenokarsinom olan vakalarda ve özellikle sigara kullanmamış, genç ve kadın hastalarda genellikle EGFR mutasyonları görülür. Ancak son kılavuzlar KHDAK' lerin hepsinde EGFR mutasyonlarına bakılmasını önermektedir (60).

ALK, KHDAK' li hastaların yüzde %4-7' sinde pozitif bulunmuştur. Bunlar çoğunlukla adenokarsinom tanılı, genç, sigara hiç kullanmamış ve başka genetik bozukluğu bulunmayan hastalardır (61). KRAS akciğer kanseri olan vakalarda bulunan RAS onkogen ailesine ait bir gen mutasyonudur (62). PD-1, bir transmembran proteindir ve KHDAK' lerinin %60'ında PD-1 mutasyonu tespit edilir (63).

2.1.5. Akciğer Kanseri Semptom ve Klinik Bulguları

Akciğer kanserlerinde daha erken tanı için çalışmalar devam etmekte ancak yine de birçok hastaya ileri evrede tanı konulmaktadır. Akciğer kanseri nedeniyle tanı alan hastaların yarısından çoğunda ilk tanı esnasında genelde lokal ileri yada metastatik bulunmuştur (14). Akciğer kanseri tedavisinde başarıya ulaşmak için erken teşhis önemlidir bu yüzden erken evrede tanı koymak için klinik belirtileri tanımak son derece önemlidir.

Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 25'ine erken dönemde tanı konulur. Bu hastaların genelde belirgin bir semptomu bulunmaz. Bu hastalar çoğunlukla kanserden başka rahatsızlıklar için araştırılırken şans eseri tanı alırlar (26).

Akciğer kanserlerinin semptomatik bulguları; tümörün lokal etkisi, intratorasik yada ekstratorasik metastaz ve paraneoplastik sendromlar olmak üzere 3 başlığa ayrılır. Öksürük, hemoptizi ve dispne akciğer kanseri hastalarında en çok görülen semptomların başında gelir (64). Bu hastalarda kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi ve ateş gibi semptomlar da gözlenebilir (14).

Tablo 1. : Akciğer kanseri semptomlar ve bulguların görülme yüzdeleri

semptomlar-bulgular	görülme sıklığı
Öksürük	%8-70
Dispne	%3-62
Kilo kaybı	%0-66
Kanlı balgam	%7-36
Kemik ağrıları	%3-24
Göğüs ağrıları	%21-48
Ateş	%2-21
Halsizlik	%2-11

Tablo (64) numaralı referanstan uyarlanmıştır

2.1.5.1 Tümörün Lokal Etkisi

Lokal etki nedeniyle oluşan semptomlar, tümörün başladığı bölgeye ve çevresinde tuttuğu alanlara bağlıdır. Tümör merkezde ya da periferde yerleşebilir (65).

Merkezde yerleşen tümörler; öksürük, wheezing, hemoptizi, tıkanıklığa bağlı pnömoni, çarpıntı ve senkopa neden olabilir. Ayrıca bu tümör kaviteye yapmış ise

bu alanda pnömoni gelişimini tetikleyebilir. Buna bağlı ise ateş ve göğüs ağrısı görülebilir (66, 67).

Periferde yerleşmiş tümörler ise plevra ve göğüs duvarına uzanım gösterirler. Semptom olarak öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı görülebilir. Plevra tutulumu gerçekleşmiş ise pleval effüzyon, plaklar ve pnömotoraks gibi durumlar ortaya çıkabilir. Toraks duvarı tutulumu çok fazla semptom vermez ancak ele gelen nodül olarak görülebilir (65). Periferik yerleşimli tümörler brakial pleksus tutulumu yapmış ise pancoast sendromu ortaya çıkabilir. Eğer frenik sinir tutulursa diyaframda paralizisi, servikal sempatik zincir tutulursa da Horner sendromu görülmesi muhtemeldir (68).

2.1.5.2. İntratorasik Yayılımla Bağlantılı Semptom ve Bulgular

Toraksta bulunan bazı yapılar, lokal veya lenf yoluyla ile yayılmaya duyarlıdır. Genellikle hiler ve mediastinal bölgedeki lenf nodlarına yayılım görülür. Tümörün toraks içerisindeki yayılımından dolayı oluşan semptomlar; plevra, damar gibi yapıların invazyon veya obstrüksiyonuyla alakalıdır (64). Tümör toraks duvarına invaze olursa; kaburga destrüksiyonuna veya ağrılı yumuşak doku kitleleri gibi akciğer kanserine özgü olmayan semptomlara neden olabilir (64). Malign pleval efüzyon nedeniyle ağrı, nefes darlığı ve öksürük ortaya çıkabilir (14).

Bazı sinirlere akciğer kaynaklı tümörler tarafından invazyon görülür. Sol tarafta bulunan tümörler eğer sol rekürren laringeal sinire bası yaparsa rekürren laringeal sinir paralizisi gelişebilir. Bunun sonucunda ortaya çıkan vokal kord paralizisi ses kısıklığı, öksürük ve aspirasyon gibi semptomlara neden olabilir (64).

Vena kava superior sendromunun en sık oluşma sebebi akciğer kanserleridir ve en çok dıştan bası nedeniyle oluşur. Yüzde dolgunluk, kızarıklık, nefes darlığı, baş ağrısı, öksürük ve ödem gibi karakteristik semptomlar görülür. Bronkojenik karsinomlar, vena kava superior sendromunun günümüzdeki en sık nedenidir (64). Tümör perikarda yayılım gösterirse perikardiyal tamponad ve aritmi gibi semptomlar ortaya çıkabilir (64).

2.1.5.3. Ekstratorasik Yayılımla Bağlantılı Semptom ve Bulgular

Otopsilerde; adenokarsinomda % 82, BHK'de % 86, SHK'de % 54 oranında ekstratorasik metastaz olduğu gösterilmiştir (69). Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık yüzde 30-35' inde uzak organ metastazı nedeniyle bazı semptomlar ortaya çıkar (14). Uzak metastaz görülen hastalarda; kilo kaybı, iştahsızlık veya bitkinlik gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir (70). Lenf bezleri, karaciğer, adrenal bezler, kemik, plevra ve beyin metastazın en yaygın olduğu bölgelerdir (64).

Karaciğere metastaz sonucu sağ üst kadranda ağrı, hepatomegali, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Karaciğer enzimlerinde bozukluk ve safra yolunda tıkanıklık pek görülmez. Adrenal beze sık metastaz görülür fakat metastatik kitle fazla büyük değilse ağrı veya adrenal yetmezlik pek sık görülmez (14). Metastatik akciğer kanseri hastaların %6-25' inde tanı anında semptom olarak kemik ağrısı görülebilir. Vertebra kemikleri metastaz için en yaygın bölgedir ancak başka herhangi bir kemik de tutulabilir (64).

Akciğer kanseri kaynaklı santral sinir sisteminin en sık malign tutulumu, intrakraniyal metastazlardır. Semptom olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet veya mental durum değişiklikleri ortaya çıkabilir. Paraneoplastik sendrom kaynaklı da bu nörolojik semptomlar görülebilir (64).

2.1.5.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendrom, tümör hücresinden salgılanan bazı maddelerden (hormon vs) kaynaklı ancak tümörün yayılımından bağımsız malignitelerle ilişkili durumlardır (71). Akciğer kanseri bulunan hastalarda paraneoplastik sendromlar görülebilir. KHAK tanılı hastalarda bu sendromlara daha sık rastlanır. İştahsızlık, kaşektik görünüm, kilo kaybı, ateş gibi semptomların etiyolojisi bilinmiyor ya da en azından iyi tanımlanmamış paraneoplastik sendromlardır (14). Paraneoplastik sendromları genelleyecek olursak ya hormonal ya da immünolojik temele dayalı sınıflandırabiliriz (64).

Hormonal temele dayanan, paraneoplastik sendromlar içerisinde daha sık görülenler; Uygunsuz Antidiüretik Hormon sendromu, malign hiperkalsemi, ektojik Cushing sendromu ve karsinoid sendrom olarak sayılabilir. İmmünolojik temele dayananlara arasında daha çok görülenler ise; Anti-Ri sendromu, Anti-Yo sendromu, Anti-Hu sendromu, Lambert-Eaton sendromu ve otoimmün otonom gangliopatilerdir (64).

Hastaların yaklaşık %12' sinde endokrin nedenli sendromlar izlenir. Antidiüretik hormon ve atriyal natriüretik peptidin uygunsuz salınması sonucu hiponatremi ortaya çıkabilir (64). KHAK ve karsinoid tümörlerde kortikotropin salınımına bağlı Cushing sendromu görülebilir (26).

2.1.6. Hastanın Performans Durumu

Performans durumu, kanser hastalarında en önemli prognostik faktörlerindendir. Tedavi faydasını ve toksisitesini tahmin etmeye yardımcı olur. Aynı zamanda hastanın komorbiditelerinin de bir ölçütü olarak kabul edilir. Prognoz, tedavi etkinliği ve sağkalım hakkında önemli bilgiler verir. Akciğer kanseri olanlarda, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veya Karnofsky Performans durumu Ölçeği kullanılır (72).(Tablo 2)

Tablo 2. ECOG PERFORMANS DURUMU

PUAN	
0	Aseptomatik
1	Semptom + ancak hasta ayakta işlerini yapabilir durumda
2	Semptom + (%50'den fazla ayakta)
3	Semptom + (%50'den fazla yataktadır)
4	Yatalak
5	Ölüm

2.1.7. Akciğer Kanseri Tanı

Akciğer kanseri şüphesinde ilk başta; anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, rutin biyokimya ve akciğer grafisi planlanmalıdır.

Posteroanterior akciğer grafisi görüntülemeye etkili rolü vardır ancak ilk başvuru esnasındaki akciğer grafi görüntüsü değişken olabilmektedir. Çoğu zaman üst loblarda alt loblara göre daha sık ve sağ tarafta sola göre daha fazla tespit edilir (73). Akciğer grafisinin normal olması kesin olarak akciğer kanserini dışlayamaz ve halen kanser şüphesi varsa kontrastlı BT ve PET/CT istenebilir (74).

Torakotomi ve video yardımcı toraks cerrahisi, KHDAK ve erken evre olarak değerlendirilen cerrahiye aday olan hastalarda doku tespiti ve evreleme için uygun seçenek olabilir. Metastatik KHDAK' li hastalarda ise plevral effüzyon örnekleme, eksizyonel biyopsi, ulaşılabilir lenf nodu ekzisyonu, bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu gibi mümkün olan en az invaziv yöntem kullanılmalıdır. Balgam sitolojisi non-invazivdir spesifitesi %99' dur ancak santral yerleşimli tümörlerde %71, periferik yerleşimli tümörlerde %50 duyarlılık gösterir (75).

2.1.7.1 Bilgisayarlı Tomografi

BT, akciğer kanseri taramasında faydalıdır. Sıklıkla akciğer nodülü tanısı koymada kullanılır. Tomografi, akciğeri 1-2 milimetrelik kesitlerle taramamızı sağlar. Yıllık düşük doz toraks BT; 55-74 yaş, 30 paket/yıldan fazla sigara içmiş, halen içen ve son 15 yıl içinde sigarayı bırakan yüksek risk grubu hastalarda tarama testi olarak önerilmektedir (76). Nodül incelemesinde; periferik nodüller, nodülün büyüklüğü (>2cm), nodül içerisinde hava bronkogramı, çıkıntılı düzensiz nodüller, psödokaviteasyon, eksantrik kalsifikasyon olması maligniteyi düşündürülebilir. Kontrastlı görüntülemelerde kötü huylu lezyonlar genelde daha fazla kontrast madde tutarlar (76).

2.1.7.2 Torasentez

Plevral effüzyonu olan hastalarda torasentez endikasyonu bulunur. Torasentez ve plevral sıvı hücre incelemesinin duyarlılığı %90'dan fazla, özgüllüğü %80 civarındadır.

2.1.7.3 Bronkoskopi

Akciğer kanseri tanısı koymada önemli yöntemlerinden bir tanesidir. Bronkoskopi aracılığı ile tümörün yeri, yaygınlığının derecesi, tümörün evrelemesi ve in situ kanserler tespit edilebilir. Bunların yanında lazer tedavisi, brakiterapi ve endobronşiyal stent uygulaması gibi tedavi uygulamaları da yapılabilir. Bronkoskopinin duyarlılığı %90, özgüllüğü santral tümörlerde %88, periferik yerleşimli tümörlerde yaklaşık %60-70'dir.

2.1.7.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu

Transbronşiyal iğne aspirasyon sonucu negatif olan ve opere olamayan periferik yerleşimli tümörlerde genelde kullanılır. Periferik yerleşimli tümörlerde duyarlılığı %97, özgüllüğü %90'dır.

2.1.7.5 PET-BT

Klinik evreleme, tedavi planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi amaçlarda sık tercih edilen yöntemdir. Ayrıca akciğer nodüllerinin malignite yönünden değerlendirmesi amacıyla da kullanılır. Tümör FDG uptake' ini, standardize edilmiş tutulum değeri (SUV max) gösterir. Bu gösterge akciğer kanseri de dahil olmak üzere kanserlerde prognostiktir (77).

2.1.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evrelendirilmesi

Tedavinin planlanmasında en önemli basamak evrelemedir. Akciğer kanseri tanısında ciddi şüphe varsa evrelemeye başlanmalıdır (26). Hastada biyopsi tanısı ile değerlendirmesinde; kilo kaybı, sigara öyküsü ve performans durumu sorgulanır. Daha sonra torakoabdominal BT görüntülemeleri, tam kan, biyokimya ve solunum fonksiyon testi planlanır (78).

Toraks BT veya PET-BT, KHDAK olan hastaların hepsinde ilk görüntüleme yöntemi olarak yapılmalıdır. PET-BT, BT ve PET' e göre evreleme açısından daha başarılıdır (14). Evre IB' ye kadar olan hastalarda beyin görüntülemesi hekime göre değişmektedir ancak Evre II ve sonrasında beyin görüntüleme yapılması gerekir (78). Manyetik rezonans görüntüleme, beyin metastazlarının gösterilmesinde en iyi görüntüleme yöntemidir (14).

Akciğer kanserinde erken tanı için yapılan cerrahi rezeksiyon aynı zamanda tedavi açısından da yarar sağlamış olabilir. Bu yüzden akciğer kanserinin erken tanısı için uygun tarama yöntemlerinin uygulanması amaçlanmaktadır. Düşük dozlu BT taramalarının, akciğer grafisi ile yapılan taramalara göre daha yüksek oranda akciğer kanseri tanısı koyduğu gösterilmiştir. Bu yapılan çalışmalarda çoğunlukla Evre I akciğer kanseri tespit edilmiştir (14).

KHDAK evrelemesi, American Joint Committee on Cancer tarafından düzenlenen TNM evreleme sistemi ile yapılır. T faktörü; primer tümörün boyutu,

komşuluğu ve invazyon özellikleri gibi durumlar dikkate alınarak değerlendirilmektedir (79). TNM evreleme sistemi 2017 yılında 8.baskı olarak revize edildi. Bundan önceki evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında T ve M faktörü üstünde değişik yapıldığı, 'N' faktörü üstünde değişiklik yapılmadığı görülmektedir (80). Bu evrelemede en göze çarpan değişiklikler T faktörü üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmaya göre tümör çapındaki artış kötü prognoz göstergesi olarak gösterilmiştir. Bu yüzden T sınıflamaları boyuta göre yeniden şekillendirilmiştir. Tümör çapı 5 cm' ye kadar olanlarda her cm için ayrı T sınıflaması yapılmıştır. 5 ile 7 cm arası tümörler T3 ve 7 cm'den daha büyük tümörler ise T4 grubunda sınıflandırılmıştır. Akciğerin herhangi bir bölgesini tutan obstrüktif pnömonitis, ana bronş tutulumunun karinadan uzaklığına bakılmaksızın (karina tutulumu olmadan) T2 olarak sınıflandırılmıştır. Diyafram invazyonu var ise T4 olarak sınıflandırılmış ve T tanımlamasından mediastinal plevra invazyonu çıkarılmıştır (80).

Ekstratorasik metastazlar, 7. evreleme sisteminde M1b olarak sınıflandırılmıştır ancak 8. TNM sınıflandırılmasında, tek organda tek metastazı olan hastalarda prognozun çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilerek buna yer verilmiştir. Bu revizyonla oligo-metastatik hastalığın tedavi ve prognozunun daha net öngörülmesi hedeflenmektedir (81).

Tablo 3. Yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış

	7.SINIFLAMA	8.SINIFLAMA
T		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom	-	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b

> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Karinaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karina invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil) invazyonu	T3	T3
Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)	T3	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4	T4
N		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
M		
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1b	M1c

Tablo (82) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Değişiklik olanlar	Değişiklik olmayan alanlar
--------------------	----------------------------

Tablo 4. 8. TNM evreleme ve açıklamaları

T – Primer Tümör	
T x	Tümör değerlendirilemiyor yada malign hücrelerin balgamda gösterildiği fakat görüntüleme yöntemleri tümörün bulunamadığı durumlar
T 0	Tm delili yoktur.
T is	karsinoma in-situ
T 1	En geniş yeri 3 cm'den küçük,
T 1a(mi)	Minimal invaziv adeno karsinom
T 1a	Tm en geniş yeri 1 cm'den küçük
T1 b	Tm en geniş yeri >1 cm ancak 2 cm'den küçük
T 1c	Tm en geniş yeri >2 cm ancak 3 cm'den küçük
T 2	Tm en geniş yer >3 cm, 5 cm'den küçük veya ; - ana bronş invazyonu -visseral plevra invazyon -Hiler bölgeye kadar olan atelaktazi yada pnomoni
T 2a	Tm en geniş yeri >3 cm fakat 4 cm'den küçük
T 2b	Tm en geniş yeri >4 cm fakat 5 cm'den küçük
T 3	Tm en geniş yeri 5-7 cm, aynı lobta tm nodülü olması yada bazı yapılara direkt invaze olması (Göğüs duvarına invazyon, frenik sinir, parietal perikard)
T 4	Tm en geniş yeri >7 cm, aynı tarafta farklı bir lobta tm nodülü olması -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea direk invazyon
N – Bölgesel lenf Nodu tutulumu	
N x	Değerlendirilemeyen lenf nodu
N 0	bölgesel lenf nodu (-)
N 1	Aynı taraflı peribronşiyal yada hiler lenf nodlarına yada intrapulmoner lenf nodlarına metastaz
N 2	Aynı taraflı mediastinal yada subkarinal lenf nodlarına metastaz
N 3	Karşı taraflı mediastinal ve hiler, aynı taraflı veya kontralateral skalen yada supraklavikular lenf noduna metastaz
M – Uzak Metastaz	

M 0	metastaz (-)
M 1	metastaz (+)
M 1a	Karşı akciğerde aynı tm nodülü, plevral veya perikardiyal nodüller, malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M 1b	torakdışı tek organda tek metastaz
M 1c	tek veya birden fazla organda birden çok metastaz

Tablo (83, 84) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Not: 7. TNM evrelemesine göre değişiklik olanlar koyu olarak gösterilmiştir.

Tablo 5. 8.TNM evreleme sistemindeki evre gruplamaları

T yada M	N			
	N 0	N 1	N 2	N 3
T1a	2A	2B	3A	3B
T1b	2A	2B	3A	3B
T1c	3A	2B	3A	3B
T2a	2B	2B	3A	3B
T2b	2A	2B	3A	3B
T3	2B	3A	3B	3C
T4	3A	3A	3B	3C
M 1a	4A	4A	4A	3A
M 1b	4A	4A	4A	3A
M 1c	4B	4B	4B	4B

Tablo (80) numaralı kaynaktan tasarlanmıştır.

2.1.9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserindeki Prognostik Faktörler

TNM sınıflaması; tümör boyutu, nodal tutulum ve metastaz gibi üç ayrı bilgiyi özetleyen prognoz açısından son derece önem arz eden bir sınıflandırmadır. Bu üç faktör, ayrı bir şekilde alındığında da her biri prognozu belirleyen faktörlerdendir. Tümör boyutunun artması prognoz açısından kötüdür. Cerrahi açıdan tedavi ihtimalini değerlendirmede en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur (85). Metastaz bulunan hastalarda, çoklu bölgede metastaz bulunması tek bölgede bulunmasına göre daha kötü prognostik göstergedir (85).

Karnofsky ve ECOG performans skalası da prognostik göstergelerden biridir (85). KHDAK' de sağkalımı belirlemede performans durumu önemli bir faktör olarak bilirse de sigara, evre, yaş ve cinsiyetin prognoz açısından önemi arasındaki ilişki hakkında çok az literatür vardır (86).

Performans durumu, sigara kullanımı, evre, cinsiyet ve yaş bağımsız prognostik faktörlerdendir. Kadın cinsiyet, sigara hiç içmemiş kişi ve erken evrede olması sağkalımın daha iyi olmasıyla anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

Nöroendokrin tümörler prognoz açısından en kötü özellikli olanlardır (85). Adenokarsinom ve SHK arasındaki prognoz farkı yapılan çalışmalarda kesin olarak gösterilememiştir. Çalışmaların bazılarında skuamöz hücreli, bazılarında ise adenokarsinomlar prognoz açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir (85, 87). Ancak bu iki kanser türü, adenoskuamöz karsinom ve büyük hücreli karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir (87).

Tümör nekrozu, vasküler, plevral ve lenfatik invazyon gibi bazı histolojik özellikler bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir (87). Erken relaps ile ilişkili olan vasküler invazyon, uzak metastatik hastalığı gösterirken lenf nodu metastazı riski ise lenfatik invazyon ile ilişkilidir (88, 89). Tümörün agresif seyri, ileri evre ve kötü diferansiyasyon çoğu prognozla ilişkili bulunmuştur (47). Tümörün çoğalma hızı

prognoz açısından önem arz eder. Mitotik aktivitenin fazla olması, tümörün hızlı büyümesinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Mitotik endeksi yüksek olanlar kötü diferansiye tümörlerle ilişkilendirilmiştir (87).

Akciğer kanserinde en çok görülen mutasyon, TP53 mutasyonudur ve kötü prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir. Kras mutasyonu sigara, kötü diferansiye tm ve ileri evre ile ilişkilendirilmiştir. Muhtemelen de prognozu etkilemektedir (87). EGFR mutasyonları; genelde hiç sigara içmemiş ve kadın cinsiyetle ilişkilendirilir ve iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilir (87). EGFR mutasyonları iyi diferansiye adenokarsinomlar, düşük evre kanser ve lepidik paterne sahip tümörlerle ilişkilidir. Bu faktörlerin hepsi iyi prognoz göstergesidir (90).

Tümör metabolizmasını yansıtan ve evrelemede yaygın bir şekilde kullanılan PET sisteminde gördüğümüz yüksek SUV max değerleri; tümör metabolizmasının yüksek olduğunu gösterir. Yüksek SUV max değerleri; SHK, santral tümör yerleşimi, kötü diferansiye tümör, büyük tümör boyutu, plevraya invazyon, lenf nodu metastazı ve ileri evre ile ilişkilidir. Bu yüzden kötü bir prognoz göstergesidir (87). Yüksek LDH, düşük albümin, hemoglobün ve beyaz küre sayısının prognostik açıdan kötü olduğu gösterilmiştir. Trombosit sayısı yüksek olan akciğer kanseri hastalarında prognozun kötü olduğu görülmüştür (91).

2.1.10. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Akciğer kanserlerinde tedavi; tümörün histolojik tipine, moleküler özelliğine, hastanın tanı evresine, komorbiditesine ve performansına göre şekillenir.

KHDAK' de tedavi evrelere bakılarak değerlendirilir. Evre I ve II erken evre olarak tanımlanır. Evre I ve evre II hastalık için genel tedavi prensibi; lobektomi, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve adjuvan KT olarak planlanır. Evre III ise, lokal ileri evre olarak tanımlanır. Evre III hastalıkta multidisipliner tedavi (neoadjuvan KT, cerrahi, eş zamanlı KRT vs.) yaklaşımı gerekir. Uzak metastaz bulunması ise Evre IV olarak adlandırılır. Tedavisi palyatif yaklaşımlardır (92).

2.1.10.1. Evre I ve II KHDAK Tedavisi

Evre I ve II tanılı hastalar, KHDAK içerisinde yaklaşık %30' luk bir grubu oluşturur. 8. TNM evreleme sistemine göre, tümör boyutu <5 cm veya lenf nodu en fazla N1 ve T3 olup lenf noduna metastaz olmayanlar (N0) Evre I ve II grubuna girer (80).

Akciğer kanserinde tümör rezeke edilebiliyorsa asıl tedavi prensibi tümörün cerrahi olarak rezeksiyonudur (93). Kama (wedge) rezeksiyon yerine anatomik rezeksiyon yapılması önerilir (94). Adenokarsinom ve SHK' un her ikisinde de lobektomi, wedge rezeksiyona göre daha üstündür (95). Cerrahi sırasında lenf nodu yönetimi, öncelikle "R0 rezeksiyon" durumu için evreleme gereksinimlerine göre belirlenir. En az altı lenf nodunun cerrahi olarak değerlendirilmesi gereklidir. Bu lenf nodlarının alt karinal istasyon dahil olmak üzere üç tanesi mediastinal olmalıdır (96). Evre 1' de lenf nodu değerlendirme yöntemi genel sağkalımı, lokal nüksleri ve uzak metastazları etkilemiyor gibi görünse de evre 2 ve 3A da sistematik lenf nodu diseksiyonu önerilir (97).

15-20 yıllık bir sürede, N1 ve N2 tutulumu (Eve II ve III) olanlarda adjuvan KT' nin yararlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca 5 yıl içerisinde sağkalımı % 4-5 oranında iyileştirdiği gösterilmiştir (98). Evre IA hastalarında cerrahi sonrası uygulanan KT daha kötü olarak sonuçlanmıştır (94). Evre IB' de ise 4 cm' den büyük tümörü olan hastalardaki sonuçlardan dolayı hafif bir yarar bulunmuştur (98, 99). Sonuç olarak, rezeke edilen evre II ve III hastalarda adjuvan KT önerilmelidir ancak rezeke Evre IB ve tümörü 4 cm'den büyük, visseral plevrada tutulum bulunan, vasküler invazyonu olan hastalarda düşünülmemelidir (94, 100).

RT; birden fazla komorbiditesi bulunan, cerrahi olarak inoperabl veya ameliyatı istemeyen, periferik yerleşimli Evre I olan hastalarda, 5 yılda % 90 civarı lokal kontrol sağlaması ile tercih edilen bir yöntemdir (101, 102). Stereotaktik vücut radyoterapisi, Evre I KHDAK hastalarında cerrahi olmayan tedavi yöntemidir. 5 cm' den büyük, inoperabl tümörü olan hastalarda radikal RT önerilir. Bütünüyle rezeke edilen erken evrelerde cerrahi sonrası RT tavsiye edilmez (94).

2.1.10.2. Evre III (Lokal İleri Evre) KHDAK Tedavisi

8. TNM evreleme sistemine göre metastaz olmamak kaydıyla; T4 tümörü olan, N2 veya N3 olan hastalar ve T3N1 olan hastalar Evre III olarak sınıflandırılır (80). Evre III hastalık oldukça karışık olduğu için tedavi çoğu yönden tartışmalıdır. Bu yüzden Evre III hastalar için tek tip bir tedavi planı önerilmez (14).

Evre III olup tedavi planlanan hastalarda; toraks dışı metastazı, beyin dışı metastazı dışlamak ve mediastinal lenf nodunu değerlendirmek için tarama yapılması gerekir. Bu tarama ideal olarak tedavinin başlamasından önceki 1 ay içinde yapılması önerilir. Beyin metastazını değerlendirmek için kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme tercih edilir (94).

Rezeke edilebilen evre 3 KHDAK tedavisi tartışmalıdır. N2 olan hastalık sadece intraoperatif olarak kanıtlanırsa cerrahi sonrasında adjuvan KT uygulanmalıdır. Eğer tek istasyonlu N2 hastalık ameliyat öncesi patolojik olarak gösterilebiliyorsa rezeksiyondan sonra adjuvan KT yada neoadjuvan KT' den sonra ameliyat yapılabilir. N2 veya N3 çok istasyonluysa KT mutlaka tercih edilmelidir (94).

Rezeke edilebilen veya edilemeyen evre III KHDAK hastalarında, sağkalıma olumlu etki sağladığı için platin bazlı KT' ler tedavide önemli yer tutar. Sistemik tedavi durumunda, küratif tedavi olarak platin bazlı KT (tercihen sisplatin) önerilir (94). Eğer mutasyon pozitifliği bulunuyorsa hedefe özgü tedavi planlanmalıdır (100).

Neoadjuvan KT' den sonra bile tam rezeksiyonun mümkün olmayacağı durumlar unrezektabl (rezeke edilemeyen) olarak tanımlanır. Bu grup içerisindeki hastalar için tedavi olarak definitif eşzamanlı KRT yöntemi uygulanır. Eş zamanlı KRT, 5 yıllık sağkalım yüzdelerinin artmasına neden olur. Ayrıca 30-33 günlük fraksiyonlarda 60-66 Gray verilmesi önerilmektedir (94). Yapılan çalışmada eşzamanlı KRT ile 74 Gray verilenlerin 60 Gray verilenlere göre daha kötü bir sağkalıma yol açtığı gösterilmiştir (103). Sisplatin bazlı KT' de en az 300 mg/m² toplam doz amaçlanır (94). Platin bazlı uygulanan KRT sonrasında hedefe özgü tedavi yöntemlerinden birisi olan Durvalumab ile devamı önerilmektedir (100).

2.1.10.3. Evre IV KHDAK Tedavisi

Tümör çap ve lenf nodu metastazına bakmaksızın, karşı lobta tm nodülü, plevral yada perikardiyal nodül, malign plevral yada perikardiyal efüzyon olması veya toraks dışı metastaz olması durumunda Evre 4 olarak gruplandırılır (80). Vakaların %40 kadarı tanı anında ileri evre olarak saptanmaktadır (14). En çok metastazın görüldüğü beyin ve adrenalde tek metastaz varsa ve akciğerdeki tümör rezektabl ise bazı seçilen vakalarda cerrahi yapılabilir. Evre IV hastalarda amaç; yaşam süresini uzatmak, bu süredeki hayat kalitesini artırmak ve tedavinin yan etkilerini en aza indirmektir.

Sitotoksik KT, hedefe özgü tedavi ve immünoterapiler Evre IV hastalıktaki tedavi seçenekleridir (100). Evre IV hastalıkta moleküler belirteçler negatif ise performans durumu iyi olan hastaların tedavisinde platin bazlı KT rejimleri önerilir. Paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, gemitabin ve pemetreksed gibi yeni nesil ilaçlarla platin bazlı ilaçların kombinasyonları eski ajanlara göre tedavide ve sağkalımda daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (104, 105). Performansı kötü ve tedavi altında progresyon gelişen ve durumu kötüleşen hastalara palyatif destek tedavisi verilebilir. Hava yolu açıklığını sağlamak için bronkoskopi ile tümörün çıkarılması gibi palyatif yöntemlerle semptomlar azaltılabilir.

KHDAK' de histolojik tanı planı için önem arz eder. Moleküler kanser alanındaki son gelişmelere göre adenokarsinomların yaklaşık %60' ında ve SHK' lerin yaklaşık %20' sinde hedefe yönelik tedavilerin başarılı bir şekilde geliştirilmesine yol açmıştır. Tedavi öncesinde EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600 E mutasyon pozitifliği varsa hedefe özgü tedavi ajanları kullanılır. Eğer tedavi esnasında pozitiflik bulunursa tedaviye cevap alınan hastalarda sistemik tedavinin tamamlanması gerekir ya da tirozin kinaz inhibitörü geçilmesi önerilmektedir (106). Ayrıca PDL-1 durumuna da bakılarak bu hastalarda immünoterapi önerilmektedir.

Tablo 6. KHDAK' inde hedefe yönelik tedaviler

EGFR hedefli	EGFR-TKİ	Erlotinib, Gefitinib (1. Kuşak)
		Afatinib, (2. Kuşak)
		Osimertinib (3. Kuşak)
	Anti-EGFR	Cetuximab
ALK hedefli	Crizotinib	
	Ceritinib	
	Lorlatinib	
	Alectinib	
	Brigatinib	

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

Tablo (107) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han EAH Tıbbi Onkoloji Kliniğinde, 2015 Aralık ayı ile 2022 Eylül ayı arasında takip edilen rezeke edilemeyen Evre III KHDAK hastaları içerisinde definitif eşzamanlı KRT alan 82 hasta alınmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Hastalara ait veriler Sultan 2. Abdülhamid Han EAH Tıbbi Onkoloji Kliniği arşivindeki hasta dosyalarından, hastane bilgi sisteminden ve Sağlık Bakanlığı veri tabanından (e-nabız) alınmış olup, buradan ulaşamadığımız bilgiler için hastaların kendileri ile veya ex olan hastaların yakınları ile görüşülmüştür.

Hastaların tümör histopatolojisi, klinik seyri ve hastaların sağkalım durumları incelenmiştir. Yaş, sigara içme durumu, hastalık evresi, tümör grade, tutulan lenf nodu sayısı ve tümör histopatolojisine bakılmıştır. Ayrıca, metastaz veya nüks durumuna bakılmıştır. Hastaların son görülme tarihine onkoloji kliniği hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Exitus olan hasta verileri onkoloji kliniği arşiv dosyalarından, e-nabız sisteminden veya telefon ile aranan hasta yakınlarından elde edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelenmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre yaş, RT süresi ve tümör çaplarının karşılaştırılması Mann Whitney U testi Testine göre yapılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre yaş, demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Ki-Kare Analizi kullanılarak

yapılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların sağ kalım sürecine etki eden faktörlerin incelenmesinde Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edilmiştir. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	66	80,5
	Kadın	16	19,5
Hastanın son durumu	Sağ	60	73,2
	Ex	22	26,8
Sigara	Evet	74	90,2
	Hayır	8	9,8
Aile öyküsü	Var	71	86,6
	Yok	11	13,4
	Ort.±SS.	Minimum	Maksimum
Yaş	66,34±9,23	32,00	83,00
Tanı yaşı	64,91±9,28	30,00	83,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen vakaların 66' sının (%80,5) erkek, 60' ının (%73,2) sağ, 74' ünün (% 90,2) sigara kullandığı, 11' inde (%13,4) aile öyküsü olduğu bulunmuştur.

Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş ortalamalarının 66,34±9,23 (Min.=32,00-Maks.=83,00), tanı yaşı ortalamalarının 64,19±9,28 (Min.=30,00-Maks.=83,00) olduğu bulunmuştur.

Tablo 8. Araştırmada değerlendirilen vakaların klinik özellikleri

		N	%
Tümörün histolojik tipi	Skvamöz hücreli karsinom	51	62,2
	Adenokarsinom	30	36,6
	pleomorfik karsinom	1	1,2
Tümör grade	2	59	72,0
	3	23	28,0
Lenf nodu	N0	3	3,7
	N1	24	29,3
	N2	46	56,1
	N3	9	11
Tanı evresi	3A	57	69,5
	3B	24	29,3
	3C	1	1,2
	Ort. ±SS.	Minimum	Maksimum
Tümör çapı (cm)	5,45±2,07	1,20	10,00
RT süresi	28,20±4,84	12,00	40,00
Takip süresi (progresyonsuz)	11,66±8,76	3,00	48,00

Araştırmada değerlendirilen vakaların 51' inin (%62,2) skuamöz hücreli karsinom, 30' unun (%36,6) adenokarsinom, 1' inin (%1,2) pleomorfik karsinom histolojik tipli tümör olduğu, 59' unun (%72) tümör grade 2 olduğu, 3' ünün (%3,7) N0, 24' ünün (%29,3) N1, 46' sının (%56,1) N2, 9' unun (%11) N3 lenf nodu olduğu 57' sinin (%69,5) evre 3A, 24' ünün (%29,3) evre 3B, 1' inin (%1,2) evre 3C olduğu bulunmuştur.

Araştırmada değerlendirilen vakaların tümör çapı (cm) ortalamalarının 5,45±2,07 (Min.=1,20-Maks.=10,00), RT süresi (gün) ortalamalarının 28,20±4,84 (Min.=12,00-Maks.=40,00), Progresyonsuz takip sürelerinin (ay) ortalamasının 11,66±8,76 (Min.=3,00-Maks.=48,00) olduğu bulunmuştur.

Tablo 9. Araştırmada değerlendirilen vakaların KRT rejimleri ve yan etkileri

		n	%
Definitif eşzamanlı KRT deki KT rejimi	carboplatin+paklitaksel	72	87,8
	cisplatin+etopozid	4	4,9
	cisplatin+gemcitabin	1	1,2
	vinorelbine+cisplatin	5	6,1
KRT yan etkisi	Allerji	1	1,2
	baş ağrısı	2	2,4
	baş dönmesi	2	2,4
	Bulantı	22	26,8
	Karın ağrısı	1	1,2
	bulantı, baş ağrısı	1	1,2
	eklem ağrısı	1	1,2
	Halsizlik	21	25,6
	İshal	14	17,1
	Kusma	1	1,2
	Mukozit	6	7,3
	Nöropati	2	2,4
	Nötropeni	1	1,2
	sırt ağrısı, bulantı	1	1,2
Yok	6	7,3	
KRT tamamlanmış mı	Evet	71	87
	Hayır	11	13
KRT esnasında nötropeni	Evet	38	46,9
	Hayır	43	53,1

Araştırmada değerlendirilen vakaların 72' sinin (%87,8) haftalık carboplatin+paklitaksel, 4' ünün (%4,9) cisplatin + etopozid, 1' inin (%1,2) cisplatin+gemcitabin, 5' inin (%6,1) vinorelbine+cisplatin KT rejimi aldığı bulunmuştur.

Araştırmada değerlendirilen vakaların 1' inde (%1,2) alerji, 2' sinde (%2,4) baş ağrısı, 2' sinde (%2,4) baş dönmesi, 22' sinde (%26,8) bulantı, 1' inde (%1,2) eklem ağrısı, 21' inde (%25,6) halsizlik, 14' ünde (%17,1) ishal, 1' inde (%1,2) kusma, 6' sında (%7,3) mukozit, 2' sinde (%2,4) nöropati, 1' inde (%1,2) nötropeni, 1' inde (%1,2) sırt ağrısı, bulantı yan etkisinin olduğu, 6' sında (%7,3) KRT yan etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Tablo 10. Araştırmada değerlendirilen vakaların metastatik tedavi özellikleri

		N	%
Metastatik hastalıkta verilen KT rejimleri (sırasıyla yazılacak)	Metastaz yok	70	85,4
	cisplatin+etoposid	1	1,2
	cisplatin+gemsitabin	2	2,4
	cisplatin+pemtrexad	1	1,2
	hasta istemedi	2	2,4
	nivolumab	1	1,2
	pemetrexad	1	1,2
	vinorelbin+cisplatin	2	2,4
	Tedavi almamış	2	2,4

Tablo 11. Araştırmada değerlendirilen vakaların tedavi özellikleri

		N	%
Tm yanıtı (tam, parsiyel, stabil, progresyon)	tam	12	14,7
	parsiyel	30	36,6
	stabil	23	28,0
	progresyon	17	20,7
Nüks	Evet	22	26,8
	Hayır	60	73,2
Nüks şekli (lokal, regional veya metastaz)	Yok	60	73,2
	lokal	9	11,0
	metastaz	8	9,8
	regional	5	6,1
Lokal nüks sonrası tedavi (cerrahi veya radyoterapi)	Nüks yok	60	73,2
	hasta tolere edemedi	1	1,2
	radyoterapi	10	12,2
	Tedavi yok	9	11,0
Beyin metastazı durumu	Var	5	6,1
	Yok	77	93,9

Araştırmada değerlendirilen vakaların 12' sinde (%14,7) tam yanıt, 30' unda (%36,6) parsiyel yanıt, 23' ünde (%28) stabil hastalık, 17' sinde (%20,7) progresyon görülmüştür. . Hastaların %51,3' ünde objektif yanıt, %79,3' ünde ise klinik yanıt elde edilmiştir. 22' sinde (%26,8) nüks olduğu, 60' unda (%73,2) nüks olmadığı, 9' unda (%11) lokal, 5' inde (%6,1) regional nüks, 8' inde (%9,8) metastaz olduğu bulunmuştur.

Tablo 12. Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre yaş oranlarının karşılaştırılması

		Sağ		Ex		p
		n	%	N	%	
Yaş	≥60	13	21,7	1	4,5	0,068
	<60	47	78,3	21	95,5	

Ki-Kare Analizi

Ki-Kare analizine göre mortalite durumları arasında yaş oranlarının istatistiksel açıdan benzer olduğu ($p=0,068$) bulunmuştur.

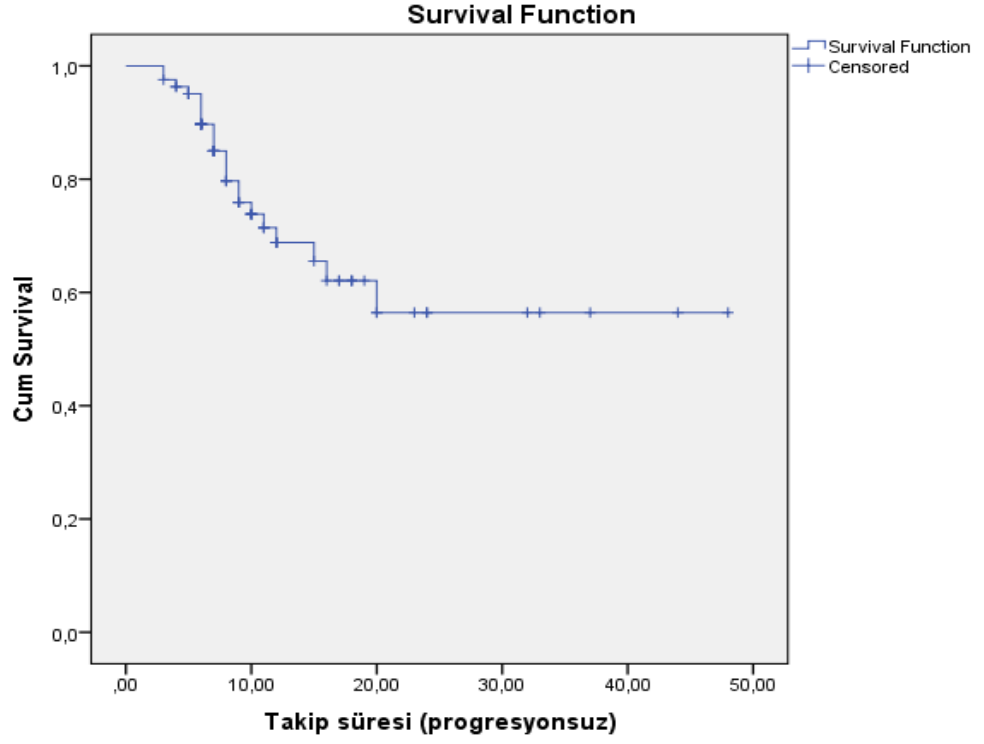
Tablo 13. Araştırmada değerlendirilen vakaların mortalite durumuna göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Sağ		Ex		p
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	50	83,3	16	72,7	0,283
	Kadın	10	16,7	6	27,3	
Sigara	Evet	56	93,3	18	81,8	0,119
	Hayır	4	6,7	4	18,2	
Aile öyküsü	Var	8	13,3	3	13,6	0,972
	Yok	52	86,7	19	86,4	
Histolojik tip	Adenokarsinom	21	35,0	9	40,9	0,623
	Diğer	39	65,0	13	59,1	
Tanı evresi	3A	43	71,7	14	63,6	0,484
	3B	17	28,3	8	36,4	
Tümör grade	2	51	85,0	8	36,4	<0,001
	3	9	15,0	14	63,6	
Beyin metastazı durumu	Var	1	1,7	4	18,2	0,006
	Yok	59	98,3	18	81,8	

Ki-Kare Analizi

Ki-Kare analizine göre mortalite durumları arasında, tümör grade ($p<0,001$) ve beyin metastazı durumu ($p=0,006$) oranlarının istatistiksel açıdan farklı olduğu bulunmuştur. Cinsiyet ($p=0,283$), sigara ($p=0,119$), aile öyküsü ($p=0,972$), histolojik tip ($p=0,623$), tanı evresi ($p=0,484$) istatistiksel açıdan benzer olduğu bulunmuştur.

Şekil 2. Araştırmada değerlendirilen vakaların sağ kalımları



Hastaları % 73,2'si hayatta olduğu için medyan genel sağkalım süresine ulaşamamıştır.

Tablo 14. Araştırmada değerlendirilen vakaların sağ kalım sürecine etki eden faktörlerin incelenmesi

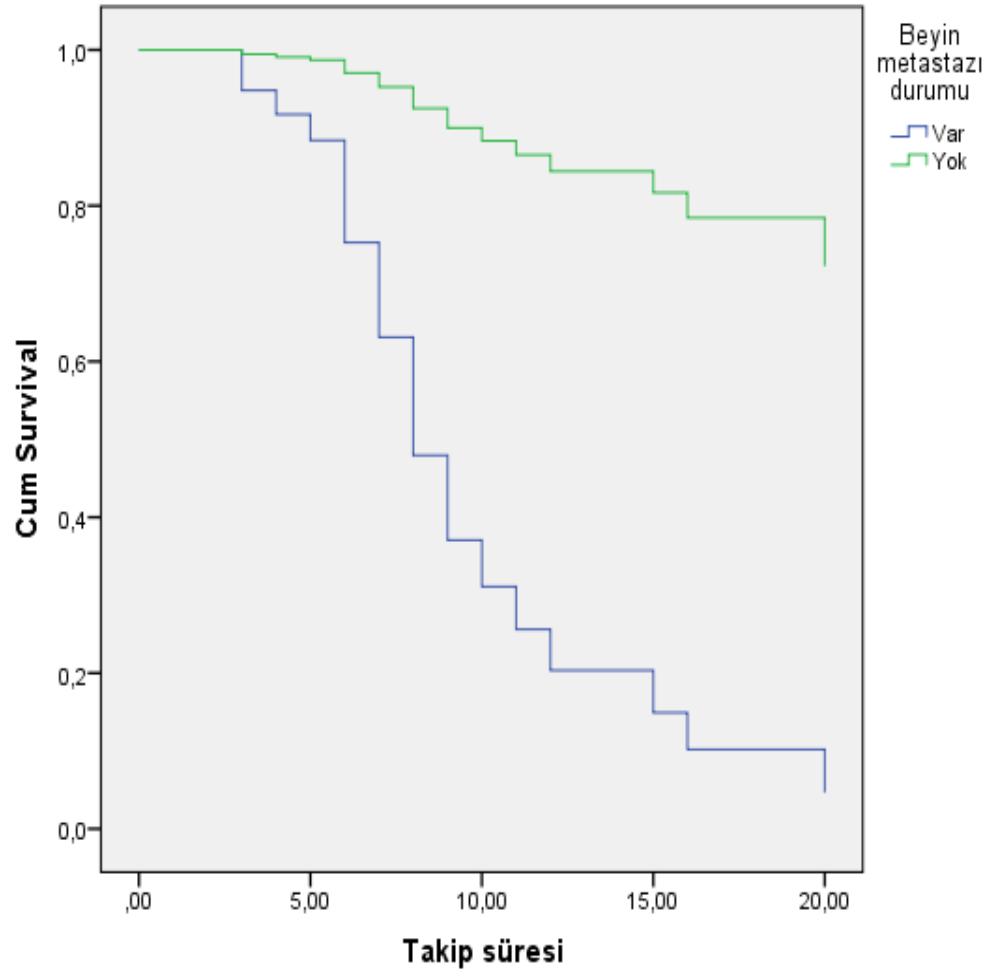
	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% GA	
							AL	ÜL
Yaş	-,192	,090	4,560	1	,033	,826	,693	,984
Tanı yaşı	,298	,101	8,752	1	,003	1,347	1,106	1,641
Cinsiyet	,039	,718	,003	1	,957	1,039	,254	4,245
Sigara (Var)	-1,276	,879	2,108	1	,147	,279	,050	1,563
Aile öyküsü (Var)	-1,063	,837	1,611	1	,204	,346	,067	1,783
Histolojik tip	,563	,754	,559	1	,455	1,756	,401	7,694
Tanı evre (3A)	-,228	,584	,153	1	,696	,796	,254	2,498
Tümör çapı cm	-,165	,141	1,369	1	,242	,848	,643	1,118
Tümör grade (3)	2,153	,587	13,477	1	<,001	8,614	2,728	27,196
Beyin metastazı (Var)	2,242	,779	8,275	1	,004	9,410	2,043	43,342

Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi, AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, X²=46,56, p<0,00

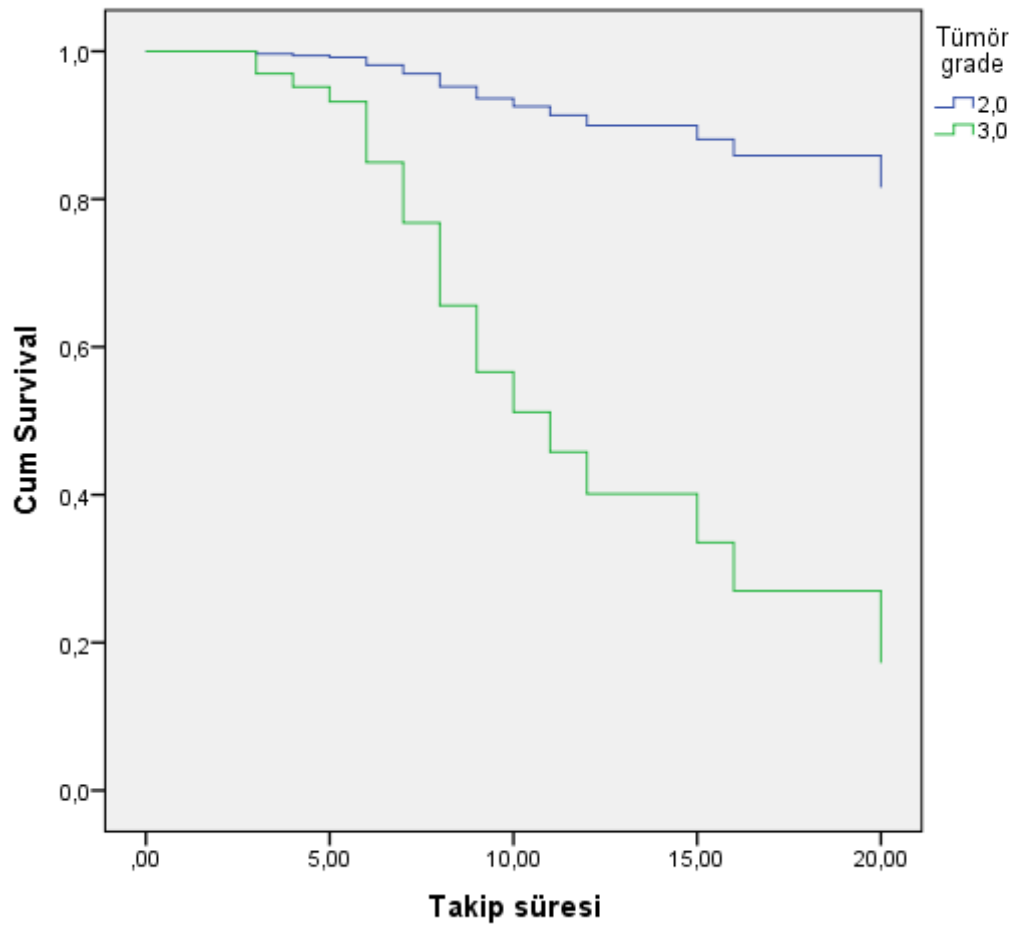
Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizine göre beyin metastazı olan vakaların istatistiksel açıdan anlamlı seviyede mortalite riskini 9,410 kat (p=0,004, GA;2,043-43,342) arttırdığı bulunmuştur.

Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizine göre Tümör grade (3) olan vakaların istatistiksel açıdan anlamlı seviyede mortalite riskini 8,614 kat (p<0,001, GA;2,728-27,196) arttırdığı bulunmuştur.

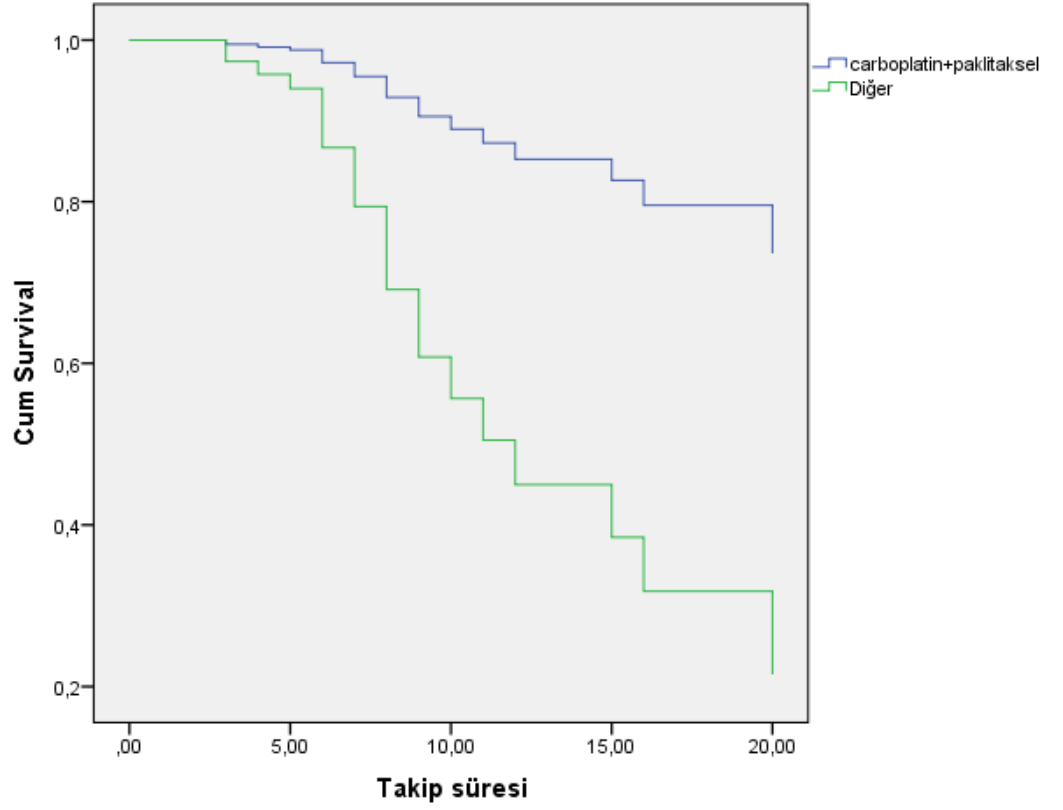
Şekil 3. Beyin metastazı göre sağ kalım analizi (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi sonucunda elde edilen)



Şekil 4 Tumor grade durumuna göre sağ kalım analizi (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi sonucunda elde edilen)



Şekil 5. KT rejimine göre sağ kalım analizi (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi sonucunda elde edilen)



Tablo 15. Demografik ve klinik özelliklere göre sağkalımlarının karşılaştırılması

		Ort.	Med.	SS.	%25	% 75	p
Cinsiyet	Erkek	11,23	8,50	8,42	6,00	12,00	0,404
	Kadın	13,44	10,00	10,15	6,50	18,00	
Sigara	Evet	11,39	9,00	8,16	6,00	12,00	0,975
	Hayır	14,13	7,50	13,61	6,00	19,00	
Aile öyküsü	Var	10,09	8,00	5,77	6,00	12,00	0,722
	Yok	11,90	9,00	9,14	6,00	15,00	
Histolojik tip	Adeno karsinom	12,80	9,50	11,35	6,00	15,00	0,969
	Skvamöz hücreli karsinom	11,00	8,50	6,89	6,00	12,00	
Tümör grade	2	12,34	9,00	9,22	6,00	16,00	0,214
	3	9,91	8,00	7,35	6,00	12,00	
Tanı Evre	3A	11,42	8,00	7,66	6,00	15,00	0,952
	3B+C	12,20	9,00	11,03	6,00	12,00	
Nüks	Evet	9,00	8,00	5,09	5,00	12,00	0,136
	Hayır	12,63	9,50	9,62	6,00	15,50	
KRT tamamlanmış mı	Evet	11,65	9,00	8,30	6,00	15,00	0,175
	Hayır	8,33	6,00	5,24	6,00	7,00	
Beyin metastazı durumu	Evet	8,00	7,00	5,96	4,00	8,00	0,222
	Hayır	11,90	9,00	8,88	6,00	15,00	
KT Rejimi	carboplatin+paklitaksel	11,39	8,00	8,30	6,00	13,50	0,624
	Diğer	13,60	9,00	11,92	6,00	18,00	

Mann Whitney U testi

Sigara (p=0,975), Aile öyküsü (p=0,722), Histolojik tip (p=0,969), Tümör grade (p=0,214), Tanı Evresi (p=0,952), Nüks (p=0,136), KRT tamamlanmış mı (p=0,175), Beyin metastazı durumu (p=0,222) ve KT Rejimine (p=0,624) göre sağ kalım süre medyan değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda, çok değişkenli analizlere göre; yaş, evre, sigara kullanımı, performans ve cinsiyet bağımsız prognostik faktörlerdir. Performansın iyi olması, sigara kullanmamak ve erken evreler sağkalımın iyi olmasıyla anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (86).

Bazı çalışmalar ve meta-analizler, definitif eşzamanlı KRT' nin, rezeke edilemeyen evre III KHDAK tedavisinde ardışık tedaviden üstün olduğunu göstermektedir (108, 109). Eşzamanlı KRT tedavisi ile hastalarda medyan 17-20 aylık genel sağkalım ve % 22-27' lik 3 yıllık sağkalım elde edilmektedir. SWOG 9504 çalışmasında 5 yıllık %29 gibi sağkalımın yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (110, 111).

Ülkemizde rezeke edilemeyen Evre III KHDAK' inde definitif eşzamanlı KRT uygulanan hastaların sonuçlarıyla ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda rezeke edilemeyen evre III KHDAK' li hastalarda bazı prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerini incelemeyi ve sonuçlarını görmeyi amaçladık. Çalışmamıza, rezeke edilemeyen evre III KHDAK olan hastalardan definitif eşzamanlı KRT alan 32 ile 83 yaşları arasında, ortanca yaşları 64,19±9,28 olan 66 (% 80,5) erkek, 16 (19,5) kadın hasta dahil ettik ve sonuçlarını inceledik.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %56 oranında objektif yanıt (tam + parsiyel yanıt) elde edilmiştir (112). Ming-Szu Hung ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise objektif yanıt oranı %44,7 olarak bulunmuştur (113). Yine Walter J.Curran, ve arkadaşları yaptığı diğer bir çalışmada ise %65 oranında objektif yanıt elde edilmiştir (113). Dae Ho Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %72,5 oranında daha yüksek bir objektif tümör yanıtı elde edilmiştir (114). Çalışmamızda definitif eşzamanlı KRT alan hastaların sonuçlarına bakacak olursak hastaların % 14,7' sinde tam yanıt, %36,6' sında parsiyel yanıt, %28' inde stabil hastalık, %20,7' sinde progresyon görülmüştür. Hastaların %51,3' ünde objektif yanıt, %79,3' ünde ise klinik

yanıt elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki klinik yanıt oranının yüksek olmasının hastaların takip süresinin daha kısa olmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

De Perrot ve arkadaşlarının yaptıkları KHDAK olan hastalarda cinsiyete göre sağ kalım araştırılan bir çalışmada; Evre IIIA olan kadınlarla erkekler arasında bir sağ kalım farkı yokken (19,4 ve 15,7 ay), evre IIIB hastalarda kadınların sağkalımının erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (33 ay ve 6,8 ay) (115). Bir meta-analizde ise erkeklerin kadınlara göre prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (116). B. Jeremic ve arkadaşlarının, Evre III KHDAK hastalarında RT ile birlikte definitif eşzamanlı KT uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada kadınlardaki medyan sağkalımı erkeklerden daha fazla bulmuşlardır (30 ve 16 ay) (117). Morgensztern ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada ise kadınlardaki mortalitenin erkeklere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$) (118). D. S. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetle mortalite arasında ilişki bulunamamıştır (119). Yine E.C.J Phernembuq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise cinsiyetle sağkalım arasında ilişki saptanamamıştır (120). Bizim çalışmamızda ise erkek ve kadın cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,283$). Kadın hasta sayımızın erkek hasta sayısına göre düşük olması (sırasıyla, % 19,5 ve % 80,5) sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Morgensztern ve arkadaşlarının Evre III KHDAK' li hastalarda yapmış olduğu çalışmalarda hastaları 60 yaş üstü ve altı şeklinde gruplandırıp genel sağkalımlarını karşılaştırdıklarında daha genç olan hastaların sağkalımlarının ikinci gruptaki daha yaşlı olan hastalardan daha iyi olduğunu bulmuşlardır ($p = 0.0003$) (118). Deniz Arslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise < 60 yaş hastalarda > 60 yaş olanlara göre genel sağkalımın daha iyi olduğunu bulmuşlardır (22,7 ay ve 15 ay, $p = 0.007$) (121). Branislaw Jeremic ve arkadaşları ise 60 yaş altı ve üstü hastalarda genel sağkalıma baktıklarında bir fark bulamamışlardır (sırasıyla, 18 ay ve 19 ay, $p = 0.37$) (117). Dong Soo Lee ve arkadaşları ise hastaları < 65 yaş ve > 65 yaş olarak iki gruba ayırmış ve istatistiksel anlamlılık sınırda bulunmuştur ($p = 0.062$) (119). Zuo-Lin Xiang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar < 70 ve > 70 yaş olarak sınıflandırılmış ve bu iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farkı bulunamamıştır ($HR = 0.902$, $p = 0.766$) (122). Bizim çalışmamızda ise 60 yaş üstü ve altı şeklinde hastaları iki grup olarak ele aldığımızda sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,068$).

Tütün içimi ile insan vücudu çok sayıda karsinojen maddeye maruz kalmaktadır. Sigara kullanımı ile DNA hasarı oluşmakta ve genlerde değişikliklere neden olarak kansere yol açmaktadır (123). Anöploid tümör sıklığının ağır sigara içenlerde hafif sigara içenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak hayatta kalma ve ömür boyu sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (124). Sigara içen, hiç içmemiş ya da sigarayı uzun zaman önce bırakmış hastaların retrospektif olarak tedavi sonrası sonuçlarının araştırıldığı 4 çalışmanın meta analizinde sigara içen hastalarda kısmi yanıt oranlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Sigarayı bırakmışlarda ise progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (125). Ülkemizden Deniz Arslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise sigara tüketim miktarı ile sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır (HR=1, p=0.88) (121). Mun Sem Liew ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sigara içenler ve hiç içmeyenler arasında sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır (HR=0.75, p=0.355) (126). Zuo-Lin Xiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise yine aynı şekilde sigara tüketimi ile sağkalım arasında ilişkisi saptanmamıştır (HR=0.249, p=0.171) (122). Bizim çalışmamızda 74 hasta (% 90,2) sigara içmekteydi. 8 hasta (%9.8) ise sigara hiç içmemişti. Sigara içenlerde sağkalım 11,4 ay, sigara içmeyen hastalarda ise 14,1 ay olarak bulunmuştur. Ancak bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,975). Çalışmalar birbirinden farklı olmakla beraber sigara içen hastalarda, tümörde ek mutasyonların ve KOAH gibi komorbid hastalıkların daha fazla olması beklenir. Buna bağlı olarak da akciğerin fonksiyonel rezervinin daha kötü olması beklendiğinden sağkalımın da daha kötü olacağı beklenmektedir. Bu beklentiyi destekler nitelikte çalışmalar olsa da gerek bizim çalışmamız, gerekse yukarıda bahsettiğimiz bazı araştırmalar bu görüşü desteklememektedir.

Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skuamöz hücreli histolojiye sahip hastalar adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom tiplerine göre daha iyi bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (24 ay, 17 ay, 12 ay ve 18 ay, p< 0.001) (117). Zuo Ling Xiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise skuamöz hücreli histolojiye sahip olanlar ile adenokarsinom histolojisine sahip olan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (HR: 0.637,

p=0.222) (122). Deniz Arslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da yine aynı şekilde tümör histolojisi ile genel sağkalım ilişkisi bulunmamıştır (p=0.36) (121). Mellempgaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise histolojik alt tiplere yapılan gruplar arasında sağkalım açısından fark bulunmamıştır (127). Mun sem Liew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SHK ve diğer alt tipler karşılaştırılmış ancak sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır (p=0.427) (126). Morgensztern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SHK' un diğer histolojik tiplere göre sağkalım açısından daha iyi olduğu saptanmıştır (HR:0.98, p<0.001) (118). Bizim çalışmamızda hastaların histopatolojilerine göre sağkalım analizleri yapıldığında medyan sağkalım adenokarsinomda 12,8 ay, SHK' de 11 ay bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,969). Bizim çalışmamız da yukarıdaki diğer birçok çalışma ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Branislaw Jeremic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre IIIA olan hastaların sağkalımı evre IIIB olanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (26 ay ve 13 ay, p<0.001) (117). Morgensztern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde evre IIIA olanların genel sağkalımı evre IIIB' lerden daha iyi olduğu saptanmıştır (11 ay ve 9 ay HR1.12, p<0.001) (118). De Cos Escuin JS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre III KHDAK' li, KRT alanlarda prognostik faktörler incelenmiş ve TNM evresi ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (p=0.08) (128). Mun sem Liew ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yine evre IIIA ile IIIB arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır (HR: 1.15, p=0.681) (126). Dong Soo Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da evre IIIA ve IIIB hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0.5466) (119). Bizim çalışmamızda ise medyan sağkalım süresi, evre IIIA' da 11,4 ay, evre IIIB' de 12,2 ay bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.952).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde Evre III rezeke edilemeyen KHDAK hastalarında definitif eş zamanlı KRT tedavisi sonuçlarını inceleyen yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada definitif eşzamanlı KRT tedavisinin sonuçları ve sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu tedaviyi alan hastalarda objektif yanıt oranı yaklaşık % 51, klinik yanıt oranı ise yaklaşık % 80 bulunmuştur. Tedavi alan hastaların halen büyük çoğunluğu (% 73) hayattadır. Çalışmamızda cinsiyet, evre 3 alt tipi, histolojik alt tipi, sigara içme durumu, 60 yaş altı ve üstü durumunun sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Tümör grade 3 ve beyin metastazı durumunun ise sağkalımı olumsuz yönde etkileyen birer prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, rezeke edilemeyen evre III KHDAK hastalarında definitif eşzamanlı KRT tedavisinin etkin bir tedavi olduğu, bu etkinliğin uzun dönemde de devam ettiği ve hastaların büyük çoğunluğunda bu tedavi ile hastalığın kontrol altına alındığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı ve ülkemizde bundan sonra bu konuda yapılacak çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir. Ancak bunun yanında, definitif eşzamanlı KRT sonuçlarının daha iyi incelenebilmesi için, çok fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun takip süresi olan geniş ölçekte çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1277-80.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
5. Koning CC, Belderbos JS, Uitterhoeve AL. From Cisplatin-Containing Sequential Radiochemotherapy towards Concurrent Treatment for Patients with Inoperable Locoregional Non-Small Cell Lung Cancer: Still Unanswered Questions. *Chemother Res Pract.* 2010;2010:506047.
6. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(4):195-201.
7. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311(7010):899-909.
8. Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, Taylor P, Faivre-Finn C. How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2014;83(2):117-25.
9. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000;117(2):358-64.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
11. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1166-96.
12. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res.* 1984;44(12 Pt 1):5940-58.
13. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol.* 2014;179(4):403-12.
14. Horn L LC. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, NY: McGraw-Hill; 2018.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara2017 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf].

16. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017” Haber Bülteni 2018 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2017-27620>.
17. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
18. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
19. Eriksen M MJ, Ross H. *The Tobacco Atlas*. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
20. Mattson ME PE, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you?: *Am J of Public Health*; 1987.
21. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004;328(7431):72.
22. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3):139-48.
23. Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2009.
24. *Smoking and Health: A National Status Report*. In: Services UDoHaH, editor. Washington, DC1987.
25. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2016.
26. DeVita VT J, Lawrence TS, Rosenberg SA. *DeVita, Helman, and Rosenberg’s Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 2019;11th Edition.
27. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):90-6.
28. Lubin JH, Boice JD, Jr., Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):817-27.
29. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330(7485):223.
30. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1280-7.
31. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer*. 2014;33(4):189-96.
32. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2005;162(4):326-33.
33. Cotran RS KV, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
34. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):431-7.
35. Aoki K. Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1993;23(4):205-20.
36. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):773-8.

37. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington (DC)1999.
38. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1091-104.
39. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):81-96.
40. Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB, Ma J. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(6):352-9.
41. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):372-83.
42. Khaltaev N, Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1526-32.
43. Garcia-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit*. 2016;30(4):311-7.
44. Potter JD, McMichael AJ. Alcohol, beer and lung cancer--a meaningful relationship? *Int J Epidemiol*. 1984;13(2):240-2.
45. AN H. *Akciğer Tümörleri*. İstanbul: Elsevier; 2014.
46. Travis WD, BE, Burke AP. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon (France: IARC Press; 2015).
47. Travis WD, BE, Müller-Hermelink HK. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
48. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):15-25.
49. Tacha D, Yu C, Bremer R, Qi W, Haas T. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012;20(3):201-7.
50. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92.
51. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res*. 2014;20(22):5777-86.
52. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Paz-Ares L, Belda-Iniesta C, Hidalgo M, et al. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(7):503-8.
53. Hayashi T, Sano H, Egashira R, Tabata K, Tanaka T, Nakayama T, et al. Difference of morphology and immunophenotype between central and peripheral squamous cell carcinomas of the lung. *Biomed Res Int*. 2013;2013:157838.
54. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-91.
55. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
56. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Review 1975-2010: National Cancer Institute; 2016 [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/].

57. Planchard D, Le Pechoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer*. 2011;47 Suppl 3:S272-83.
58. Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(2):209-16.
59. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447-68.
60. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(6):828-60.
61. Toyokawa G, Seto T. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement in lung cancer: its biological and clinical significance. *Respir Investig*. 2014;52(6):330-8.
62. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):930-49.
63. Rafei H, El-Bahesh E, Finianos A, Nasserredine S, Tabbara I. Immune-based Therapies for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(2):377-87.
64. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S.
65. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(3):273-7.
66. Adenle AD, Edwards JE. Clinical and pathologic features of metastatic neoplasms of the pericardium. *Chest*. 1982;81(2):166-9.
67. Wallace RJ, Jr., Cohen A, Awe RJ, Greenberg D, Hadlock F, Park SK. Carcinomatous lung abscess. Diagnosis by bronchoscopy and cytopathology. *JAMA*. 1979;242(6):521-2.
68. Johnson DH, Hainsworth JD, Greco FA. Pancoast's syndrome and small cell lung cancer. *Chest*. 1982;82(5):602-6.
69. PA K. Lung Cancer.Continuing medical education course syllabus,. USA2002.
70. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(1):1-33.
71. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(4):313-20.
72. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1135-41.
73. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
74. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250-6.
75. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC, American College of Chest P. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):129S-36S.
76. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23(1):123-36.
77. Colarinha P. Why And When To Request For A Pet/Ct Scan In A Lung Cancer Patient? *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2020;27(3):167-77.

78. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
79. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990-1003.
80. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
81. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(3):300-11.
82. Dr. Kutsal Turhan DTG. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi izmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı; [Available from: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/b68519154cbccde07a387687e60523fa91dda3554c006e7daf02b909bc70a6b2.pdf].
83. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):381-5.
84. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):668-84.
85. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer: The European Respiratory Society; 2012.
86. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):620-30.
87. Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*. 2013;11(2):137-49.
88. Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, et al. Pathological vascular invasion and tumor differentiation predict cancer recurrence in stage IA non-small-cell lung cancer after complete surgical resection. *J Thorac Oncol*. 2012;7(8):1263-70.
89. Higgins KA, Chino JP, Ready N, D'Amico TA, Berry MF, Sporn T, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):1141-7.
90. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009;4(1):22-9.
91. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. 2004;71(2):170-3.
92. Rami-Porta R, Call S, Doooms C, Obiols C, Sanchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J*. 2018;51(5).

93. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-22; discussion 22-3.
94. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
95. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3447-53.
96. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer Staging C. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49(1):25-33.
97. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109979.
98. Artal Cortes A, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):191-7.
99. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. 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*. 2008;26(31):5043-51.
100. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):497-530.
101. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Kallskog V, Hoyer M, Lund JA, Lax I, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015;54(8):1096-104.
102. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of Disease Recurrence after SABR for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Optimizing Follow-Up Schedules for Salvage Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1195-200.
103. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. 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*. 2015;16(2):187-99.
104. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2133-41.
105. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):360-7.
106. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.
107. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36-54.

108. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD002140.
109. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
110. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3120-5.
111. Movsas B, Scott C, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2145-54.
112. Yilmaz U, Yilmaz U, Yasar Z, Kirakli EK, Ulger S, Ozdogan Y, et al. Definitive chemoradiotherapy in Stage III nonsmall cell lung cancer: Turkey experience. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):334-9.
113. Hung MS, Wu YF, Chen YC. Efficacy of chemoradiotherapy versus radiation alone in patients with inoperable locally advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16167.
114. Lee DH, Han JY, Cho KH, Pyo HR, Kim HY, Yoon SJ, et al. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine followed by concurrent chemoradiotherapy with oral etoposide and cisplatin in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1037-44.
115. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):245-9; discussion 9-50.
116. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(5):469-80.
117. Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer*. 2011;117(13):2995-3003.
118. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small-cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) survey from 1998 to 2003. *J Thorac Oncol*. 2012;7(10):1479-84.
119. Lee DS, Kim YS, Kang JH, Lee SN, Kim YK, Ahn MI, et al. Clinical Responses and Prognostic Indicators of Concurrent Chemoradiation for Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2011;43(1):32-41.
120. Phernambucq ECJ, Spoelstra FOB, Verbakel W, Postmus PE, Melissant CF, Maassen van den Brink KI, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer and significant comorbidity. *Ann Oncol*. 2011;22(1):132-8.
121. Arslan D, Bozcuk H, Gunduz S, Tural D, Tattli AM, Uysal M, et al. Survival results and prognostic factors in T4 N0-3 non-small cell lung cancer patients according to the AJCC 7th edition staging system. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2465-72.
122. Xiang ZL, Erasmus J, Komaki R, Cox JD, Chang JY. FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer with high-dose proton therapy and chemotherapy. *Radiat Oncol*. 2012;7:144.

123. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Publications and Reports of the Surgeon General. Atlanta (GA)2010.
124. Holli K, Visakorpi T, Hakama M. Smoking and survival from lung cancer. *Acta Oncol.* 1999;38(8):989-92.
125. Eckhardt SG PD, Hilsenbeck SG. Response to chemotherapy in smoking and nonsmoking patients with non-small cell lung cancer. 1995;14.
126. Liew MS, Sia J, Starmans MH, Tafreshi A, Harris S, Feigen M, et al. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2013;2(6):916-24.
127. Mellempgaard A, Luchtenborg M, Iachina M, Jakobsen E, Green A, Krasnik M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):272-9.
128. de Cos Escuin JS, Delgado IU, Rodriguez JC, Lopez MJ, Vicente CD, Miranda JA. [Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: results of chemotherapy combined with radiation therapy and analysis of prognostic factors]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(7):358-65.