



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA METASTAZ
PATERNLERİ VE PROGNOZA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Feyza Merve SEKKİN SINICI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ersin GÜNAY

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA METASTAZ
PATERNLERİ VE PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Feyza Merve SEKKİN SINICI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ersin GÜNAY

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA METASTAZ
PATERNLERİ VE PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayan :Arş. Gör. Dr. Feyza Merve SEKKİN SINICI

Tez Savunma Tarihi :08.07.2019

Tez Kabul Tarihi :08.07.2019

Tez Danışmanı :Doç. Dr. Ersin GÜNAY

Bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Ersin GÜNAY

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR

Üye

Doç. Dr. Ümran ERBAY

ONAY

Prof. Dr. Adem ASLAN

DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimiyle desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Ersin GÜNAY'a, ve tecrübeleriyle beni aydınlatan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR'a;

Kendilerinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Aydın BALCI ve Uzm. Dr. Okan SELENDİLİ'ye, değerli iş arkadaşım Arş. Gör. Dr. Şule KARAMİŞE'ye, ve tüm göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde asıl emek sahibi, çocukları olmaktan her daim gurur duyduğum annem Rukiye SEKKİN ve babam Bahattin SEKKİN'e, bana hep iyi örnek olan ablam Op. Dr. Miray ESER'e;

Asistanlığım ve tez çalışmalarım boyunca bana her konuda destek olan, motivasyon ve huzur kaynağım, çok değerli eşim Uzm. Dr. Şükrü SINICI'ya;

Hayatta tüm zorlukları aşabilecek gücü bana veren, hekimlik serüvenimde kendisiyle beraber büyüdüğüm, yaşama sevincim canım oğlum Melih Bera'ma yürekten teşekkür ediyorum.

Dr. Feyza Merve SEKKİN SINICI

AFYONKARAHİSAR / 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ETYOLOJİ.....	4
2.2.1. SİGARA.....	4
2.2.2. ÇEVRE	5
2.2.3. GENETİK.....	5
2.2.4. EŞLİK EDEN MALİGN OLMAYAN AKCİĞER HASTALIKLARI.....	6
2.2.5. BESLENME	6
2.3. HİSTOPATOLOJİK TİPLER	6
2.3.1. SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER (SCC).....	7
2.3.2. ADENOKANSER	8
2.3.3. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	9
2.3.3.1. KÜÇÜK HÜCRELİ KANSER	9
2.3.3.2. BÜYÜK HÜCRELİ KANSER	10
2.3.3.3. KARSİNOİD TÜMÖR	10
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	12
2.4.1. İNTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE BULGULAR. 13	
2.4.2. EKSTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE BULGULAR	14
2.5. TANI	16
2.5.1. BALGAM SİTOLOJİSİ	16
2.5.2. FİBEROPTİK BRONKOSKOPİ.....	17
2.5.3. TRANSTORASİK BİYOPSİ / İĞNE ASPİRASYONU	18
2.6. EVRELEME.....	19

2.7. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ	23
2.7.1. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN TEDAVİSİ..	23
2.7.1.1. Evre 1 ve 2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi.....	24
2.7.1.2. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi.....	25
2.7.1.3. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	27
2.7.1.4. Oligometastatik Hastaya Yaklaşım	28
2.7.2. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	54
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY	56
9. KAYNAKLAR	57

TABLolar LİSTESİ

TABLO 1: 2015 WHO AKCİĞER KANSERİ KLASİFİKASYONU.....	11
TABLO 2: TNM 8'E GÖRE T EVRELEMESİ	20
TABLO 3: TNM 8'E GÖRE N EVRELEMESİ.....	21
TABLO 4: TNM 8'E GÖRE M EVRELEMESİ.....	21
TABLO 5: TNM 8' E GÖRE EVRE GRUPLARI	22
TABLO 6: HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	33
TABLO 7: OLGULARIN BAŞVURU SEMPTOMLARI	34
TABLO 8: CİNSİYETE GÖRE VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	34
TABLO 9: CİNSİYETE GÖRE HİSTOPATOLOJİK TİPLERİN DAĞILIMI.....	35
TABLO 10: OLGULARIN RADYOLOJİK DAĞILIMI.....	35
TABLO 11: OLGULARIN TANI YÖNTEMİ.....	36
TABLO 12: OLGULARIN TNM EVRELEMESİ	37
TABLO 13: OLGULARIN METASTAZ YERLERİ.....	38
TABLO 14: CİNSİYETE GÖRE METASTAZ BÖLGELERİNİN DAĞILIMI	39
TABLO 15: OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE ORTALAMA SAĞKALIM SÜRELERİ.....	40
TABLO 16: OLGULARIN TEDAVİ PROTOKOLLERİNE GÖRE SAĞKALIM SÜRELERİ.....	42
TABLO 17: OLGULARIN CİNSİYETE GÖRE SAĞKALIM SÜRELERİ	44
TABLO 18: OLGULARIN HÜCRE TİPİNE GÖRE SAĞKALIM SÜRELERİ.....	45
TABLO 19: OLGULARIN METASTAZ YERLERİNE GÖRE BİR VE BEŞ YILLIK SAĞKALIM ORANLARI.....	46
TABLO 20: UYGULANAN TEDAVİYE GÖRE BİR VE BEŞ YILLIK SAĞKALIM ORANLARI.....	47
TABLO 21: METASTAZI OLAN HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK ALT TİP VE METASTATİK BÖLGEYE GÖRE DAĞILIMI.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1: ORGAN METASTAZLARINA GÖRE HASTALARIN SAĞKALIM EĞRİSİ.....	41
ŞEKİL 2: HASTALARIN TEDAVİ YÖNTEMLERİNE GÖRE SAĞKALIM EĞRİSİ.....	43
ŞEKİL 3: HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE SAĞKALIM EĞRİSİ	44
ŞEKİL 4: HASTALARIN HÜCRE TİPİNE GÖRE SAĞKALIM EĞRİSİ.....	45



KISALTMALAR

AC: Akciğer

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ERS: Avrupa Solunum derneği

FEV1: Birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm

FOB: Fiberoptik bronkoskopi

IASLC: Uluslararası akciğer kanser araştırma birliği

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KRT: Kemoradyoterapi

KT: Kemoterapi

LCNEC: Large cell neuroendocrine carcinoma

MR: Manyetik rezonans

NOS: Not otherwise specified

NSCC: Non small cell carcinoma

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PPO: Predicted Postoperative

RT: Radyoterapi

SCC: Squamous cell carcinoma

SCLC: Small cell lung cancer

SD: Standart deviasyon

SH: Standart hata

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SRT: Stereotaktik radyoterapi

SSS: Santral sinir sistemi

TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TCGA: The Cancer Genome Atlas Research Network

TNM: Tümör Nod Metastaz evrelemesi

TTİA: Transtorasik iğne aspirasyonu

VKSS: Vena Kava Superior Sendromu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada tüm kanserler arasında ikinci en sık görülen kanser ve mortalitesi en yüksek kanser türüdür(1). Akciğer kanserinde risk faktörleri olarak şunlar belirtilmiştir; sigara, çevresel ve mesleki maruziyet, radyasyon, asbest, genetik faktörler, hava kirliliği, diyet, cinsiyet, zeminde bulunan akciğer hastalıkları, ileri yaş(2).

Her iki cinsiyette de maligniteye bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer kanseridir(1).

Akciğer kanseri tanısı, doğası gereği diğer visseral organ maligniteleri gibi ileri ya da lokal ileri evrede konulabilmektedir. Tanı esnasında inoperabl hasta oranı ABD ve Avrupa'da %70'lere varabilmektedir. Ülkemizde bu oran %86,7'ye ulaşabilmektedir. Tanıdan itibaren 5 yıllık mortalite ise %85-90 civarındadır. Akciğer kanserlerinde prognoza etki eden başlıca faktörler yaş, hastanın performans durumu, cinsiyet, kilo kaybı, hücre tipi, genetik faktörler, tümörün ikiye katlanma süresi ve tümörün evresidir. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir(3). Akciğer kanserinde prognozun semptomlarla ilişkili olduğu, asemptomatik olanların 5 yıllık sağkalımının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Hastaların %90'dan fazlası tümöre bağlı olarak bölgesel, metastatik, veya tümörün sistemik etkilerine sekonder olarak semptomatiktir. Başvuru şikayetleri öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, ses kısıklığı, halsizlik, kilo kaybı, nöropatik ağrılar olabilir(1,4).

Akciğer tümörleri temelde histopatolojik olarak dört tipte incelenmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri, skuamöz hücreli karsinom, adenokanser ve büyük hücreli karsinom. Küçük hücreli dışı akciğer tümörleri tüm akciğer kanserlerinin %75-80'ini oluşturur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzak organ metastazına sık rastlanır ancak, küçük hücreli akciğer kanserinin metastatik potansiyeli daha da yüksektir. Uzak organ metastazları sıklık sırasına göre karaciğer, surrenal bezler, kemik, beyin, akciğer, kalp ve diğer bölgelere (plevra, cilt, tiroid, yumuşak doku) olur(4).

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra akciğer dışı metastazların değerlendirilmesi amacıyla sistem taramalarının yapılması, metastazların erken saptanmasını sağlayacağından, hastaların sağkalımı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı konan hastaların uzak organ metastazlarının insan ömrüne olan etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

1900'lü yıllardan önce oldukça nadir görülen akciğer kanseri, ilerleyen zamanla birlikte daha sık görülmeye başlanmıştır. Olgular başlarda ağırlıklı olarak erkeklerde görülürken, yine ilerleyen zaman içinde kadınlarda da görülmeye başlanmış, kadın akciğer kanseri oranları giderek artmaktadır. Akciğer kanserinin kadınlarda görülme sıklığının artışında kadınlarda sigara kullanımının yaygınlaşması rol oynamaktadır. Her iki cinsiyette de sigara içimi akciğer kanseri ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Ülkemizde akciğer kanseri hastalarının %91,5'inin sigara içicisi olduğu saptanmıştır. Bunun haricinde diğer risk faktörleri; pasif sigara maruziyeti, radon, aileden akciğer kanseri varlığı, mesleki nedenler, cinsiyet, diyet, kronik akciğer hastalığı varlığı ve hava kirliliği olarak belirtilmiştir(1).

Gelişmiş ülkelerde sigara içiciliği oranı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken, gelişmekte olan ülkelerde sırayla %2-10 ve %40-60 olup, ülkemizde sigara içiciliği oranı ortalama erkeklerde %63, kadınlarda %24'tür(3).

Uluslararası Kanser Örgütü'nün tüm dünya verilerine bakacak olursak; dünyada her yıl 5,8 milyonu erkek, 5,06 milyonu kadın olmak üzere toplam 10,8 milyona yakın insan kanser tanısı almakta, 6,7 milyon ise her yıl kanserden dolayı ölmektedir. Dünyada her yıl 965.241'i erkek, 386.891'i kadın, toplam 1.352.132 kişi akciğer kanserine yakalanmaktadır. Bunların her yıl 1.180'i hayatını kaybetmektedir. Üstelik her yıl dünyada akciğer kanseri insidansı %0,5 artış göstermektedir. Tüm yeni kanser olgularının %12,5'i, tüm kanser ölümlerinin ise %17,5'i akciğer kanserindedir(4).

Ülkemizdeki sağlık kayıtlarının yetersizliği göz önünde bulundurularak, Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre, 2018 yılında olan tüm kansere bağlı ölümler arasında birinci sırayı 25.017 ölümlü akciğer kanseri almıştır. Bunların 20.010'u

erkek, 4007'si kadın olup, yıllar içinde kadın akciğer kanserli hasta mortalitesinde artış göze çarpmaktadır. Yine 2018 yılında kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında, vefat eden 4264 kişi ile meme kanserinden sonra ikinci sırayı akciğer kanseri almıştır. Kanser görülme sıklığında erkeklerde prostat kanserini, kadınlarda meme kanserini takip etmesine rağmen, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin 2018 yılındaki toplamı 7892 ile sınırlıdır(5). Akciğer kanserinin görülme sıklığı kadar, mortalitesinin de bu derece yüksek olması bu hastalığın karakterini daha iyi anlamamız ve bazı öngörülerde bulunmamızın faydalı olacağını göstermektedir.

2.2. ETİYOLOJİ

Ülkemizdeki yüksek sigara içme oranları dikkate alındığında (erkeklerde %63, kadınlarda %24) akciğer kanseri en sık görülen organ kanserlerindedir. Dünya genelinde akciğer kanserinin %80-90 nedeni tütün içiciliğidir. Mesleki ve çevresel kimyasal karsinogen maruziyeti, radon ve hava kirliliği başı çeken etkenlerdir.

2.2.1. SİGARA

Hastaların yaklaşık %85-90'ının sigara içicisi olması ve sigara bağımlılığının yaygınlığı, akciğer kanseri oluşumunda sigara faktörünün önemini göstermektedir. Kadınlarda %90, erkeklerde %79 oranında akciğer kanser ile ilişkili bulunmuştur. Kanser gelişme riskinde; sigaraya başlama yaşı, kullanma süresi, içilen sigara tipi(filtreli, filtresiz, puro, düşük nikotin içeriği, nargile vs.) ve günlük içilen sigara miktarı etkilemektedir. Sigara içicilerinin rölatif riski içmeyenlere oranla 10-30'dur. Bu risk özellikle 20 paket/yıldan sonra belirgin artmaktadır(3). Filtreli ya da düşük nikotinli sigara içenlerde, sigara içme alışkanlığının modifiye olmasına bağlı olarak(içilen sigara sayısında artma, dumanı akciğerde tutma süresini uzatarak) vücuda alınan katran miktarı değişmemekte, hatta artmaktadır. Bu yüzden beklenenin aksine kanser riski azalmamaktadır(4,6).

Pasif olarak sigara dumanını inhale edenlerde de akciğer kanseri riskinin arttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hiç sigara içmemiş akciğer kanseri vakalarının dörtte birinde pasif içicilik saptanmıştır. Eşi sigara içen kadınlarda, eşi sigara içmeyen kadınlara göre akciğer kanseri riski %25-30 artmıştır(4).

Histolojik tipler incelendiğinde, sigara içenlerde skuamöz hücreli ve küçük hücreli, içmeyenlerde adenokanser ön plana çıkmaktadır(4).

2.2.2. ÇEVRE

Çevresel ve mesleki olarak maruz kalınan karsinojenler akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynar. Asbest, hem çevresel (ak toprak ve zeolit), hem de endüstriyel alanlarda (gemi ve otomotiv sanayi, izolasyon) kullanımı ile başta mezotelyoma olmak üzere, gastrointestinal sistem malignitelerine de yol açar. Ak toprak ülkemizde birçok yerde kırsal kesimde ev sıvası amacıyla kullanılır. Zeolit de Nevşehir'de peribacalarında yer alan mineraldir. Ayrıca doğal bir radyoaktif gaz olan radon gazı, arsenik, klorometil eter, nikel ve bileşikleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, yüksek frekanslı radyasyon, krom, berilyum, kadmiyum ve formaldehit de akciğer kanseri gelişiminde yer alan önemli çevresel etkenlerdir(3). Sigara içmenin mesleki kanserojenlerin etkisini artırdığı görülmüştür(4).

2.2.3. GENETİK

Akciğer kanserli bir hasta ile birinci derece akrabalığı olanlarda akciğer kanseri ve diğer kanser riski 2,4 kat artmaktadır. Bunun üzerine sigara içimi ve çevresel faktörlerin de eklenmesi onkogenler ve tümör baskılayıcı genler yoluyla kanser gelişimine yol açmaktadır(3).

2.2.4. EŞLİK EDEN MALİGN OLMAYAN AKCİĞER HASTALIKLARI

Hem Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hem akciğer kanserinin etyolojisinde önemli yer alan sigara nedeniyle, akciğer kanseri ve KOAH ilişkisi, KOAH olmayanlara göre 3-4 kat daha fazladır. KOAH'da artmış inflamasyon ve oksidan stres kansere dönüşümde rol oynamaktadır(4).

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve sistemik skleroza sekonder interstisyel akciğer hastalığı ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğu düşünülmüştür(4).

Sarkoidozda akciğer kanseri gelişim riski 3 kat artmış olup, tüberküloza bağlı skar varlığında risk 8 kat artmaktadır. Ülkemizde akciğer kanseri hastalarının %0,3'ünde idiyopatik fibrozis, %2,9'unda akciğer tüberkülozuna sekonder fibrozis zemininde kanser geliştiği saptanmıştır. Skar zemininde gelişen malignite özellikle adenokanser tipinde olmaktadır(6).

2.2.5. BESLENME

Diyetinde beta karoten miktarı yüksek olanlarda akciğer kanseri riskinin %40 azaldığı tespit edilmiştir. Beta karoten A vitamininin öncülü olup, yeşil sebzeler, turunçgiller ve balıkta bulunur. Antioksidan içeriği yüksek olan sarı-yeşil-kırmızı sebze ve meyvelerin yeterli alımı riski azaltır. Özellikle yeşil ve beyaz çayın da koruyucu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(6).

2.3. HİSTOPATOLOJİK TİPLER

Yıllardır akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve karsinoid tümör olarak sınıflandırılmıştır. Küçük hücreli dışı

akciğer kanseri tüm bu kanserlerin %80' ini oluşturmakta olup subtip olarak adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri akciğer kanserlerinin yaklaşık %15' ini oluşturmakta olup sıklıkla sigara ile ilişkili bulunmuştur(7). Yıllar içinde bu histolojik sınıflamanın revize edilmesi ihtiyacı doğmuş olup 2015 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yeni bir histopatolojik sınıflandırma yayınlanmıştır ve bu sınıflandırma tablo 1' de görülmektedir(7,8).

Cinsiyete göre akciğer kanseri subtiplerinde farklılıklar göze çarpmaktadır. Erkeklerde daha çok skuamöz hücreli alt tip (%49) görülürken, kadınlarda adenokarsinom (%55,9) daha sık görülmektedir. Totalde ise en sık skuamöz (%46,4), ikinci en sık adenokarsinom (%26,9), sonrasında küçük hücreli karsinom (%24,5) görülmektedir(2).

2.3.1. SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER (SCC)

Genellikle santralde yerleşen skuamöz hücreli kanser, düzensiz sınırlı ve genelde büyük boyutludur. Kesit alındığında santral kısmında nekroza bağlı kavitasyon görülebilir. Bu özellik kanserli hücrelerin balgama daha çok düşmesine yol açar ve balgam sitolojisi ile tanıyı kolaylaştırır. Aynı zamanda skuamöz hücreli kanserde endobronşiyal oluşum lümeni tam tıkayarak, periferinde atelektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir(4).

WHO 2015 sınıflamasına göre 4 alt tipi vardır. Bunlar keratinize, nonkeratinize, bazaloid ve preinvaziv (in situ SCC) tipleridir(8) (Tablo 1). Bazaloid tip, daha önce büyük hücreli karsinomun alt grubuyken, skuamöz hücreli kanserin markerlarıyla pozitif boyanmasından ötürü skuamöz hücreli kanser tipi olduğuna karar verilmiştir(9).

Skumöz hücreli kanser, santral yerleşmesi ve preoperatif olarak kolay ulaşılabilirliği ile alınan biyopsi materyallerinde en çok doğru tanı alan tümör tipidir. Tüm skuamöz hücreli kanserler P40, CK 7 (sitokeratin 7) ve CK 20 (sitokeratin 20) ile negatif, CK 5/6 ile %100 pozitif boyanır(4).

The Cancer Genome Atlas Research Network(TCGA)'un 2012 yılında yayınladığı bir çalışmada, skuamöz hücreli akciğer kanserinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan 11 çeşit mutasyon bildirilmiştir. TP53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, HLA-A bunlardan en önemlileri olup, TP53 görülme oranı %90 olarak bulunmuştur(9,10).

2.3.2. ADENOKANSER

Genç yaş, kadın hasta grubu, sigara içmeyen ya da bırakmış kişilerde görülen tümör tipi olup, gelişmiş ülkelerde en sık görülen tümör tipidir. Genellikle periferik yerleşimli, multipl kitleler şeklindedir. Plevraya komşu olduğu yerlerde çekintiler oluşturabilir. Yani skara sekonder değil, skarı oluşturan kanser tipidir. Çok sayıda alt tipi tanımlanan adenokanserin mikroskopik olarak sadece tek tip olma olasılığı %30'dur. Genellikle kombinasyonlar şeklinde izlenir(4,8). WHO 2015 sınıflamasında adenokanserler lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, invaziv müsinöz, kolloid, fetal, enterik, minimal invaziv, preinvaizv ve solid olmak üzere alttıplere ayrılmıştır(8). TTF-1, Napsin-A, CK7, CK20, CD15, B72.3 adenokanser için özellikli belirteçlerdir. Adenokanser tanısı konulduktan sonra tümörde ALK, EGFR, ROS-1 gibi mutasyonların varlığının araştırılması özellikli tedavilerin yolunu açmakta, bu da tedavi başarısını artırmaktadır(8).

Adenokanserin 18 çeşit mutasyonla birarada bulunabildiği Amerika'da The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada bildirilmiştir. En sık rastlanan gen mutasyonları şunlardır: TP53(%46), K-

RAS(%33), KEAP1(%17), STK11(%17), EGFR(%14), NF1(%11) ve BRAF(%10). Bu mutasyonların %75'i RTK/RAS/RAF yolağı üzerinden çalışmaktadır(9,11).

EGFR mutasyonu saptanan adenokanser vakalarına özellikle Batı Asya bölgesinde, kadın cinsiyette, sigara içmeyen veya az içenlerde daha sık rastlandığı bulunmuştur. Patolojik olarak EGFR mutasyonu ile nükleer TTF-1 boyanma, mikropapiller patern ve hobnail hücreleri ilişkilidir.

Kanserin patolojik olarak non-small olduğunun belirlenmesinin ardından skuamöz mü yoksa adenokanser mi olduğunun ayırt edilmesi önemlidir. 2015 WHO sınıflaması öncesinde adenokarsinom asiner/tübüler yapılar veya müsinöz yapılarla ayırt edilirken, skuamöz hücreli kanser keratinizasyon veya intraselüler köprü yapılarıyla ayırt edilmekteydi. Ancak az diferansiye karsinomlarda glandüler ve keratinizasyon olmadan skuamöz diferansiyasyon bir arada görülebilir. Yeni sınıflamada bu ayırım için adenokarsinom markerları (TTF-1, Napsin-A) ve SCC markerları (p40, CK5/6, p63) kullanılması önerilmiştir(8,9).

2.3.3. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Yeni WHO klasifikasyonunda ilk defa nöroendokrin tümörler bir kategori olarak göze çarpmış olup, 3 önemli sub tipe sahiptir: Küçük hücreli karsinom(SCLC), Büyük hücreli karsinom(LCNEC) ve karsinoid tümör. SCLC ve LCNEC yüksek grade'li olması nedeniyle patolojik ve klinik olarak önemlidir. Yüksek grade içeren tümörler agresif seyirli olup ağır sigara içicilerinde görülürken, karsinoid tümörler sigara öyküsü olmayanlarda görülen, benign prognozlu bir sub tiptir(8,9,12).

2.3.3.1. KÜÇÜK HÜCRELİ KANSER

Küçük hücreli kanser kökenini bronş epiteli içinde dağınık olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden alır. Yüksek grade'li nöroendokrin tümörlerden olup,

genelde perihiler yerleşerek büyük kitleler oluşturur. Geniş nekroz alanları ve buna sekonder yumuşak kitleler görülür. Tümöre yakın lenf nodlarında da genelde yayılım görülmektedir(4). Bu tümör oldukça agresif seyirli olup, tedavi edilmediğinde hızla büyür ve ortalama 2-4 ay içinde mortal seyreder. Kromogranin A, sinaptofizin, CD56, CD57 ile boyanır. Bir adenokanser belirteci olan TTF-1 ile de %85,5 oranında boyanma gösterir(4). Yeni WHO sınıflamasına göre küçük hücreli kanser nöroendokrin tümörler başlığında bir alt grup olarak görülmektedir(8).

2012 de yapılan bir çalışmada SOX2 mutasyonu ile SCLC ilişkisi ortaya konulmuştur(9,13). SOX2 ye yönelik özel tedavi ajanları geliştirilmektedir.

2.3.3.2. BÜYÜK HÜCRELİ KANSER

Skvamöz hücreli veya glandüler diferansiyasyonu olmayan, nöroendokrin morfolojide olmayan, küçük hücreli görünüm olmayan kanser türüdür. 2015 WHO sınıflamasında, alınan küçük materyallerle tanısı NSCC (non-small cell carcinoma) ve NOS(not otherwise specified) olarak adlandırılanlar da büyük hücreli karsinom olarak kabul edilmeye başlandı(8).

2.3.3.3. KARSİNOİD TÜMÖR

Nöroendokrin tümörlerin içinde iyi seyirli bir alt gruptur. Salgıladığı mediatörlere sekonder klinik tablolar oluşturabilir.

Tablo 1: WHO 2015 akciğer kanseri sınıflaması

Epitelyal tümöner

Adenokarsinom

- Lepidik adenokarsinom*
- Asiner adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Mikropapiller adenokarsinom*
- Solid adenokarsinom
- İnvaziv münöz adenokarsinom*
- Kolloid adenokarsinom
- Fetal adenokarsinom
- Enterik adenokarsinom*
- Minimal invaziv adenokarsinom*
 - Nonmünöz
 - Münöz
- Preinvaziv lezyonlar
 - Atipik adenomatöz hiperplazi
 - Adenokarsinoma in situ*
 - Nonmünöz
 - Münöz
- Yassı epitel hücreli karsinom
 - Keratinize yassı epitel hücreli karsinom*
 - Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom*
 - Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom*
 - In situ yassı epitel hücreli karsinoma

Nöroendokrin tümörler

- Küçük hücreli karsinom
 - Kombine küçük hücreli karsinom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Karsinoid tümörler
 - Tipik karsinoid tümör
 - Atipik karsinoid tümör
 - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

Büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinomlar

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

Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar

- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- NUT karsinom*

Tükruk bezi tipi tümörler

- Mukoepidermoid karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
- Pleomorfik adenom
- Papillom
 - Yassı epitel hücreli papillom
 - Glandüler papillom
 - Mikst skuamöz ve glandüler papillom

Adenomlar

- Sklerozan pnömositom*
- Alveoler adenom
- Papiller adenom
- Münöz kistadenom
- Müköz gland adenomu

Mezenkimal tümörler

- Pulmoner hamartoma
- Kondroma
- PEComatöz tümörler*
 - Lenfangiomatomatozis
 - PEComa, benign*
 - Berrak hücreli tümör
 - PEComa, malign*
- Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör
- Diffüz pulmoner lenfangiomatozis
- İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- Epiteloid hemanjioendotelyoma
- Plevropulmoner blastom
- Sinovyal sarkom
- Pulmoner arter intimal sarkom
- Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*
- Miyoepitelyal tümörler*
 - Miyoepitelyoma
 - Miyoepitelyal karsinoma

Lenfohistositik tümörler

- MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli
- Diffüz büyük hücreli lenfoma
- Lenfomatoid granüloatozis
- Intravasküler büyük B hücreli lenfoma*
- Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz
- Erdheim-Chester hastalığı*

Ektopik kökenli tümörler

- Germ hücreli tümörler
 - Teratom, matür
 - Teratom, immatür
- Intrapulmoner timoma
- Melanom
- Meningiom, NOS

Metastatik tümörler

* Sınıflandırmaya yeni eklenen başlıklar.

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Akciğer kanserinde hücre tipi, büyük ölçüde kanserin yerleşim ve yayılım şeklini, radyolojik görünümünü etkiler. Akciğer kanserine bağlı semptom ve bulgular; primer lezyona, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara, paraneoplastik sendromlara ilişkin olabilir. Akciğer kanseri hastalarının %90'ı semptomatik olup, %27'si primer tümöre bağlı semptomlar (öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, nefes darlığı), %34'ünde nonspesifik semptomlar (kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi gibi), %32'sinin de metastaza sekonder belirtilerle başvurduğu bildirilmiştir(4).

Skvamöz hücreli kanser, daha çok akciğerin santralinde, ana bronşlara veya hiluslara yerleşir, endobronşiyal büyür, bu nedenle erken semptom verir. Atelektazi, hemoptizi, postobstrüktif pnömoni, abse gibi komplike tablolar oluşturabilir. Eğer periferik yerleşirse o zaman da çoğunlukla kavite oluşturur.

Adenokanser daha çok periferik buzlu cam dansitesinde nodül olarak başlar. Nodül takibinde uzun yıllar stabil seyredebilir. Ancak yavaş ve uzun sürede lokal olarak büyür. Bu nedenle uzun süre belirtisiz kalır. Ancak torasik yapılardan birine ulaştınca semptom verir. Bu yüzden tanı konulduğunda çoğunlukla lokal olarak yaygın, periferik büyük bir lezyon olur.

Küçük hücreli kanser daha çok santralde bir lezyon olarak görülür. Hücreleri hızlı büyür, bölünür ve submukozaya hızlıca invaze olur. Erkenden lenfatiklerle ve hematojen yolla yayılır. Böylece nefes darlığı, göğüs ağrısı, mediastinal ve/veya uzak metastaz semptomları görülebilir.

Evre 1 ve 2 KHDAK(Küçük hücreli dışı akciğer kanseri)'li hastalarda yapılan çalışmada, ilk semptomlar ve tanı sonrası cerrahi arasında geçen süresi 90 günden kısa

ve uzun olan iki grup karşılaştırıldığında, bu iki grubun 5 yıllık sağ kalımları arasında anlamlı fark görülmemiştir. İleri evredeki hastalarda, metastaza bağlı semptomlarla hasta sağlık kuruluşuna başvurmakta, bu semptomlardan itibaren geçen süre ortalama 3-4 ay olmasına rağmen prognozun kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır(14).

Metastaza sekonder bulgular; intratorasik yayılıma bağlı ve ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular olarak iki grupta incelenebilir.

2.4.1. İNTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE BULGULAR

İntratorasik yerleşen, sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve iç organlardaki metastazları ifade eder.

Ses kısıklığı sigara içen bir kişide görüldüğü zaman iki ihtimal vardır; akciğer veya larinks kanseri. Daha çok sol akciğer apeksinde yerleşen tümörlerden kaynaklanan rekürren laringeal sinir paralizisine işaret eder. Akciğer kanserli hastaların %2-18'inde görülebilir.

Frenik sinirin primer tümör tarafından veya bulky lenfadenopatiler ile hasarlanmasından kaynaklı frenik sinir paralizisi görülebilir. Daha çok sol hemitoraks yerleşimli kitlelerde görülür.

Hiler ve bulky lenfadenopatilerin basısına bağlı olabileceği gibi, rekürren laringeal sinir paralizisi sonrası disfonksiyon nedeniyle disfaji görülebilir.

Genellikle sağ paratrakeal kitlenin vena kava superior'u bası altına almasıyla ortaya çıkan vena Kava Superior Sendromu(VKSS), kk hücreli akciğer kanserlerinde daha sık görülmektedir. Semptomları dispne, bağ ve boyunda ağrı ve Őiřlik, venöz dolgunluk, dilate ve torsiyone venler, siyanoz, pletorik görünüm olarak sıralanabilir. Grafide tipik olarak genişlemiş mediasten ve sağ hiler kitle izlenir. Bütün semptomlar kitlenin tedavisiyle gerileme gösterir.

Pancoast tümörü, diğer adıyla süperior sulkus tümörü, sekizinci servikal, 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca yerleşen tümörlerdir. Buradaki sinirlerin bası etkisiyle ortaya çıkan miyozis, pitozis ve anhidrozis triadına Horner Sendromu denilmektedir. En yaygın olarak KHDAK'lerden adenokanserde görülmektedir.

Plevral tutulum akciğer kanserlerinde %8-15 görülmektedir. Plevral invazyon başlangıcında plöritik ağrı görülürken, plevral aralıkta sıvı toplandıka ağrı kaybolur. Plevral sıvının malign olması durumunda ancak palyatif tedavi verilebilir. Ancak sıvı benign ise hastanın cerrahi Őansı olabileceği unutulmamalıdır. Benign olduğunu kesinleştirmek için, yanlış negatiflik ihtimalini azaltmak amacıyla en az 2-3 negatif sitoloji kanıtlanmalıdır(1,4).

2.4.2. EKSTRATORASİK YAYILIMA BAğLI SEMPTOM VE BULGULAR

KHDAK'lerde, KHAK kadar olmasa da metastaz potansiyeline sık rastlanır. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/3'nde uzak organ metastazı saptanır. Bunlar genellikle karaciğer, adrenal bez, kemik, beyin, akciğerde olur.

Karaciğer metastazları; genel olarak asemptomatik olup, otopsi bulgularına göre tüm akciğer kanser olgularının %30-45'inde görülmektedir. Halsizlik ve kilo kaybı bu metastazı düşündürülebilir ve kötü prognoza işaretlerir.

Kemik metastazı, KHDAK'lerde %20 oranında görülmekte olup, bu oran KHAK'de %30-40'a varabilmektedir. Daha çok osteolitik metastazlar görülür ve buna bağlı ağrı, kostalarda tutulum varsa plöritik ağrı, patolojik kemik fraktürleri, yaygın kemik tutulumu varsa serum ALP ve kalsiyum yüksekliği görülebilir.

Adrenal bezler %40 gibi sık metastaz görülmesine rağmen nadiren semptom verirler. Nadiren ciddi abdominal ağrı, adrenal yetmezlik tablosu olabilir.

Santral sinir sistemi(SSS) metastazı tanı sırasında %10 oranda görülürken otopsi serilerinde bu oran %50-60 civarına çıkmaktadır. Klinik açıdan SSS metastazları ile KHDAK'li hastalarda görülen SSS ile ilişkili paraneoplastik sendromların birbirinden ayrılması önemlidir. Metastazda görüntüleme ile lezyon tespit edilebilir. Ancak görüntüleme normalken, nörolojik muayenede simetrik ve multipl nörolojik defisitler varsa paraneoplastik sendromlar akla getirilmelidir. Beyin metastazlarında en sık semptomlar olarak baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kraniyal sinir defisitleri ve felç sayılabilir. Spinal kord metastazı nadir olsa da saptandığında acil müdahale edilmesi gereken metastaz yeri olarak görülür. Bunun nedeni nörolojik defisitinin irreversibl olması, duyuşal refleks, motor kayıp, inkontinans ve parapleji ile sonuçlanabilmesidir.

Bunların yanında nadir olarak deri, yumuşak doku, bağırsaklar, tiroid, over, pankreas metastazları da görülebilir(4).

2.5. TANI

Akciğer kanseri şüphesi tümörün bahsedilen lokal veya sistemik etkilerine bağlı oluşan semptomlar, buna eşlik eden radyolojik bulgular üzerine oluşmaktadır. Tanıya giden yol ise primer lezyonun yeri, büyüklüğü, hangi yöntemle ulaşılabilirliği, metastatik yayılım varlığı ve olası tedavi yöntemine göre değişmektedir. Tanı ve evrelemede en fazla faydayı sağlayacak, en az invaziv işleme, hastayı en az yoracak işlem seçilmelidir. Balgam sitolojisi, bronkoskopik yöntemler, cerrahi işlemler, transtorasik iğne biyopsileri başlıca tanı yöntemleridir.

2.5.1. BALGAM SİTOLOJİSİ

Tanıda kullanılabilen en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Özellikle KHK'lerinden şüphelenen, ancak bronkoskopi reddeden veya ağır kalp hastalığı veya KOAH gibi ciddi morbiditeleri nedeniyle bronkoskopinin kontrendike olduğu durumlarda tanıya yardımcı olabilir. Duyarlılığı %66, özgüllüğü %99 olarak bulunmuştur. Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde %82.5 iken, periferik yerleşenlerde %48'dir. Tercihen sabah saatlerinde kuvvetli öksürükle veya indüklenerek elde edilen, beklenmeden laboratuvara ulaştırılmış optimal bir balgam örneğinden sitoloji çalışılması önerilmektedir(15). Üç örnekten sonra duyarlılıkta çok az bir artış olmakla beraber, tek örnek ile %68, iki örnek ile %78, üç örnek ile %85-86 duyarlılık saptanmaktadır.

Balgam sitolojisinin negatif olması, malignite yokluğuna işaret eden kesin bir kriter değildir. Hasta kaliteli bir materyal vermiş olsa bile, kanserli bronş segmentinin tıkalı olması, yerlerinden kopan hücrelerin balgama atılmasını önleyebilir. Böyle olgularda bronkoskopiden sonra verilen balgamın incelenmesi tanıya daha yardımcıdır(16). Aynı çalışmada pre-bronkoskopik balgam pozitifliği %13,6, post-bronkoskopik balgam pozitifliği %31,8 olarak bulunmuştur. Yani balgamın bronkoskopi sonrası tanı oranı 2 kattan fazla artmıştır(16).

2.5.2. FİBEROPTİK BRONKOSKOPİ

Fiberoptik bronkoskopi(FOB) akciğer kanseri tanısında en önemli araçtır. Bronşlar subsegmentlere kadar gözlemlenebilir ve uygun yerlerden gereken örnekler alınabilir. Endoskopik bakı tamamen normal olabileceği gibi, tümörün direkt veya indirekt etkileri (dıştan bası, mukozal ödem ve infiltrasyon, karina küntleşmesi gibi) de saptanabilir. Endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj(BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu(TBİA) gibi teknikler uygulanarak tanıya gidilebilir. TBİA son yıllarda geliştirilen ve FOB'un görüş alanına girmeyen, havayoluna komşu lezyonlardan (tümör veya lenf nodu) örnek alınmasını mümkün kılan bir tekniktir. Bu yolla evrelemeye yardımcı olmasının yanında, daha invaziv girişimler olan mediastinoskopi, mediastinotomi ve torakotomi ihtiyacını önemli ölçüde azaltmaktadır. Santral yerleşimli lezyonlarda FOB'un duyarlılığı %88 olup, tekniklerden en yüksek duyarlılığa %74 ile forseps biyopsiyi takiben, %59 ile bronşiyal fırçalama ve %48 ile bronşiyal lavaj sahiptir(17). Periferik kitlenin tanısında ise FOB'un duyarlılığı %78 olup; en yüksek duyarlılığa %65 ile TBİA, sonrasında %57 transbronşiyal biyopsi, %54 bronşiyal fırçalama, %43 bronşiyal lavaj/BAL sahiptir(18). Duyarlılığı artırmak için dikkat edilebilecek olan faktörler ise şunlardır: Bronkoskopinin floroskopi veya ultrasonografi eşliğinde yapılması, transbronşiyal biyopsi sayısının altıdan fazla olması, bilgisayarlı tomografide lezyon içine uzanan bronş işaretinin olması ve bu bronşun işlemde takip edilmesi önemlidir. Duyarlılık bir biyopsi ile %45 iken, altı biyopsiyle %70'e kadar yükselmektedir. Lezyonun büyüklüğü de tanısal duyarlılık açısından en iyi belirteçlerden olup; 2 cm'den küçük lezyonlarda tanı değeri %30 iken, 2 cm'den büyük lezyonlarda %64'e çıkmakta, 4 cm çapından büyük olanlarda ise bu değer yaklaşık %80 olmaktadır(16).

Fiberoptik bronkoskopun görüş alanı dışında kalan, havayoluna komşu lezyonların veya lenf nodlarının görüntülenmesi ve tümörün komşu yapılarla ilişkisinin ve invazyon derinliğinin saptanmasını sağlayan ve bu lezyonlardan biyopsi alınmasında rehber yöntem olarak kullanılan Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS), son yıllarda KHDAK'nin tanı ve evrelemesinde önem kazanmıştır. EBUS

rehberliğinde alınan biyopsiler ile bronkoskopik transbronşiyal biyopsilerin tanısal duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada, 3 cm'den daha büyük lezyonlarda EBUS ile alınan biyopsinin duyarlılığı %80, bronkoskopik transbronşiyal biyopsinin duyarlılığı %77 olarak bulunmuş olup; 3 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılık sırasıyla %75'e karşılık %31, 2 cm ve daha küçük lezyonlarda duyarlılık sırasıyla %71 ve %23 bulunmuştur(19).

Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı 2009 yılında yaptığı bir çalışmada FOB ile görülemeyen santral yerleşimli lezyonlarda EBUS rehberliğinde yapılan TBİA'ların tanısal etkinliği sayesinde hastaların %47'sinde transtorasik iğne aspirasyon biyopsisinin, %30'unda da tanısal amaçlı cerrahi girişimin önlendiği bulunmuştur(20).

Bronkoskopi komplikasyon oranı %0.12, mortalite oranı %0.04 civarında olup oldukça güvenli bir yöntemdir. En sık görülen komplikasyonlar hemoraji, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi, bronkospazm ve ateştir.

2.5.3. TRANSTORASİK BİYOPSİ / İĞNE ASPİRASYONU

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİA) tanıda kullanılan etkin ve güvenli bir yöntemdir. Akciğer kanserinden şüphelenilen, FOB'u tolere edemeyen veya reddeden bazı hastalarda ve cerrahiye uygun olmadığı halde kemoradyoterapi için doku tanısı gereken hastalarda faydalıdır. Periferik yerleşimli kitlelerde TTİA duyarlılığı %90 civarındadır ve FOB'un duyarlılığından yüksektir. Bu işlem floroskopi, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılabilir. TTİA'nin kitle boyutuyla duyarlılık ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, boyutu 1,5cm'den büyük lezyonlarda duyarlılık %94, 1,5 cm ve altındaki lezyonlarda %72 olarak saptanmıştır(4).

Bu işlemle ilgili en büyük problem yalancı negatiflik oranının yüksek olmasıdır. Yetersiz örnekleme, nekrozdan biyopsi alınması veya tümör çevresindeki inflamasyon nedeniyle %20-%30 yalancı negatiflik oranı mevcuttur.

TTİA sonrası en sık görülen komplikasyon %27 ile pnömotoraktır.

2.6. EVRELEME

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirilmesiyle ortaya konulan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son 2017 yılında güncellenen 8. TNM sistemi 1999-2010 yılları arasında International Association for Lung Cancer Study (IASCLC) tarafından çeşitli merkezlerde yapılan ve bir araya getirilen prospektif bir çalışmanın ürünü olup, prognozu öngörmede kullanılması vazgeçilmez bir kılavuzdur(21).

Yeni evrelemede dikkati çeken ilk değişiklik T faktöründe yapılmıştır. Tümör çapındaki her santimetrelik artışın elde edilen verilere göre daha kötü prognozun habercisi olduğunun saptanması nedeniyle T sınıfları yeniden düzenlendi. Yedinci evreleme sisteminde 3 cm'den küçük tümörler T1; 3 ile 5 cm arasındakiler T2a; 5 ile 7 cm arasındaki tümörler T2b, 7 cm'den büyükler ise T3 olarak sınıflandırılmaktaydı. Sekizinci evrelemede ise 5 cm'ye kadar olan tümör boyutları her bir santimetrede bir kademe yükselecek şekilde T1a, T1b, T1c, T2a, T2b olmak üzere 5 gruba ayrıldı. 5-7 cm arası tümörler T3, 7 cm'den büyükler ise T4 sınıfına yükseltildi(21) (Tablo 2).

Visseral plevra invazyonunun yine T2 olarak belirlendiği yeni sistemde, karina tutulumu olmaksızın, karinaya 2 cm'den daha yakın ana bronştaki tümörler T3'ten T2'ye indirilirken; atelektazi veya obstruktif pnömoninin kısmen veya total olması da aynı grupta, T2 olarak değerlendirilmektedir. Diğer T3 lezyonlardan daha kötü prognozlu olduğu tespit edilen diyafragma invazyonu T4 sınıfına yükseltildi. Bunlara ek olarak invazyonun 5 mm ve altında olduğu, tümör boyutunun da 3 cm ve altında

olduğu adenokarsinom için T1a(mi) (minimal invaziv adenokarsinom) tanımlaması yapıldı (Tablo 2).

Göğüs duvarı invazyonu, paryetal plevra, paryetal perikard, frenik sinir invazyonu, süperior sulkus tümörleri ya da aynı lobda satellit nodüller de T3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte mediasten invazyonu T evrelemesinden çıkarılmıştır. Diyafragma invazyonu 8. Evrelemede T4 olarak değerlendirilmiştir. Kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodüller de T4 kapsamındadır(21) (Tablo 2).

Tablo 2: TNM 8'e göre T evrelemesi

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronšta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hilere bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir düzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

7. ve 8. evrelemeler arasında N faktörü belirlenirken değişiklik yapılmamıştır. Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemediğinde Nx, herhangi bir lenf bezi saptanamadığında N0, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1; tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz sayısı dikkate alınmaksızın N2; tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, yine aynı ya da karşı tarafta saptanan skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da N3 olarak değerlendirilmektedir. Bunların dışındaki lenf bezi metastazları M1 (uzak organ metastazı) olarak değerlendirilmektedir(21) (Tablo 3).

Tablo 3: TNM 8'e göre N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

M faktörüne bakıldığında uzak organ metastazının yokluğuna M0, karşı akciğerde metastatik nodul/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1a olup, önceki sınıflamayla arada bir değişiklik yapılmamıştır. Toraks dışı metastazları kapsayan M1b grubunun verileri analiz edildiğinde metastatik lezyon sayısının birden fazla olduğu hastalarda prognozun birden az olan hastalardan daha kötü olduğunun saptanması üzerine bu hastalara yeni bir grup oluşturuldu. Toraks dışı tek metastaz M1b ve toraks dışı multipl metastaz M1c (tek organda çok sayıda veya birden fazla organda tek veya multipl) olarak değerlendirilmeye başlanmıştır(21,22) (Tablo 4).

Tablo 4: TNM 8'e göre M evrelemesi

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz	

⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümöre ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Yapılan T, N, M evrelemesinden yola çıkılarak elde edilen nihai evre grupları tablo 5'te gösterilmiştir(22).

Tablo 5: TNM 8'e göre evre grupları

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	NO	M0
Evre 0		Tis	NO	M0
Evre I	IA1	T1mi	NO	M0
		T1a	NO	M0
	IA2	T1b	NO	M0
	IA3	T1c	NO	M0
IB	T2a	NO	M0	
Evre II	IIA	T2b	NO	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
T3	NO	M0		
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	NO	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.7. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ

Kansere bağılı ölümlerin tüm dünyada en önde gelen nedeni akciğer kanseridir. Akciğer kanserinde tedavi kararı; tümör histolojisi, hastalığın evresi, hastanın yaşı, pulmoner işlevler, komorbiditeler gibi hastaya spesifik özellikler doğrultusunda verilir. Ancak tedavi protokollerini belirlemek ve prognozu öngörebilmek için kuşkusuz en önemli aşama evrelemedir. Tanısal yöntemler kullanılarak ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen, klinik evre ile patolojik evre uyumu %50-60 oranında kalmaktadır(23).

2.7.1. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde(KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18, evre 1 ve 2 de cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %50-60 olmaktadır. Lokalize, evre 1 ve evre 2 hastalık tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır. Anatomik olarak cerrahiye uygun, mediasten invazyonu olmayan, non metastatik evre 1 ve 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahidir(24).

KHDAK'nin tüm evrelerinde sigaranın bırakılması teşvik edilmelidir. Aksi takdirde sigara sistemik tedaviyle etkileşime geçerek, tedaviden edinilen faydayı azaltabilir. Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda, tanıyla beraber oluşan suçluluk duygusu ve oluşan bu pesimistik düşüncelerle günlük içilen sigara miktarı artış gösterebilir. Hastalara bu nedenle sigara bırakmanın önemi vurgulanmalı, gerekirse sigara bırakma tedavileri başlanmalıdır.(25)

Cerrahiye aday olan hastalarda, akciğer kanserinde ehil göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisinin oluşturduğu multidisipliner bir yaklaşım eşliğinde karar verilmesi önerilmektedir. Operasyon sonrası akciğer kapasitelerinde zaten bir düşüş beklendiğinden, mortalite öngörülmesinde operasyon

öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ile bu konuda anahtar niteliğindeki öngörülen postoperatif (PPO) FEV1 ve akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO) hesaplanması büyük önem taşımaktadır. PPO FEV1 ve DLCO %60'ın üzerindeyse cerrahi rezeksiyon tolere edilebilir(26). Bu oranlar; pnömonektomi dahil rezeksiyon sonrası perioperatif mortalite ve kardiyopulmoner komplikasyon beklentisinin düşük olduğunu göstermektedir. Bahsedilen 2 değerinde %30'un altında olması durumunda perioperatif ölüm ve kardiyopulmoner komplikasyon riskinin arttığı gösterilmiştir(26).

2.7.1.1. Evre 1 ve 2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Detaylı bir evreleme ve preoperatif değerlendirilmeden sonra evre 1 ve evre 2 hastalarda temel tedavi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle erken evre KHK'de lobektominin segmentektomi veya wedge rezeksiyona kıyasla sağkalım katkısı sağladığı, yaklaşık 20 yıl önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir(27). Bu konu yeni evrelemede yer alan T1a tümörler için yeniden tartışılır hale gelmiştir(23).

Birçok ülkede akciğer kanseri tarama programlarının kullanılması ile daha küçük boyuttaki nodüller tespit edilmiş ve bu lezyonlara yaklaşım araştırmalara konu olmuştur. 2011 yılında IASLC/ATS/ERS (Uluslararası akciğer kanser araştırma birliği/ Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Solunum derneği) ortak konsensusunda, özellikle adenokarsinom öncülü olmasıyla önem arzeden, küçük boyuttayken saptanan buzlu cam dansitesindeki opasiteler patolojik olarak tanımlanmıştır(28).

Radyolojik patolojik klasifikasyon ile subsolid nodüllerin (adenokarsinoma in situ(AIS), Tis) ölçüm yöntemi IASLC tarafından belirtilmiştir. 3 cm ve altındaki saf buzlu cam nodülleri için klinik Tis; 3 cm ve altında olup saf lepidik büyüme gösteren, invazyon içermeyen buzlu cam nodülleri için patolojik Tis terimi kullanılmıştır. Eğer BT'de saf buzlu cam nodulu veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın

olan nodul 3 cm'den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak sınıflanır ve T1a olarak adlandırılır. T1a grubu da kendi içinde büyüme paterni ve solid/subsolid dominans farkına göre alt gruplara ayrılır(29).

Bu bilgiler ışığında skuamöz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda lobektomi wedge rezeksiyona üstün olup, segmentektomi ile arasında anlamlı fark saptanamamıştır(30,31).

Adenokarsinomun sağkalım ve nüks özellikleri alt tiplerine göre değişiklikler göstermektedir. Prognozun en kötü olduğu subtipler; mikropapiller ve solid adenokarsinomdur. Boyutu 2 cm'nin üzerinde olan solid lezyonlarda seçkin tedavi lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği minimal invaziv adenokarsinom, adenokarsinoma in situ veya lepidik paternde adenokarsinom gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilmektedir(32).

Cerrahi girişimi kabul etmeyen veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan, periferik lezyonu olan evre 1 hastalar için stereotaktik radyoterapi (SRT) altın standart bir tedavi seçeneğidir. Bu yolla 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bulunmuştur. Cerrahi rezeksiyona uygun bulunmayan santral yerleşimli evre 1 olgularda da SRT uygulanabilir ancak ana bronş ve trakeayı içeren alana bu yaklaşım uygun değildir(33).

2.7.1.2. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Evre 3 akciğer kanseri oldukça heterojen bir grup olmasıyla tedavisi konusunda tartışmalara sebep olmuştur. Sekizinci evreleme sisteminde 5 cm ve üzerinde tümöre eşlik eden hiler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf nodu tutulumu (T3N1) veya lenf nodu tutulumu olmadan 7 cm ve üzerinde tümör (T4) evre 3 olarak sınıflandırılır. Yedinci evrelemeden farklı olarak T3/T4-N3 hastalık evre 3C olarak belirlenmiştir(34,35).

Rezeke edilmesi planlanan olgularda cerrahi sonrası geride rezidü bırakılmayacağı mümkün görünse de, cerrahi öncesi mediasteninin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastalarda her ihtimale karşın beyin MR (manyetik rezonans) görüntülemesi yapılarak beyin metastazı ekarte edilmiş olmalıdır(36).

Tüm ayrıntılı preoperatif değerlendirmelere rağmen intraoperatif N2 hastalık saptanırsa, cerrahi rezeksiyonun tamamlanması ve ardından KT (kemoterapi) uygulanması önerilmektedir.

T4N0 hastalarda invaziv yöntemlerle nodal evreleme yapılmalı, rezidü bırakmayacak şekilde opere edilebilecekse rezeksiyon, ardından adjuvan KT önerilmektedir. N2 olduğu tespit edilen olgularda; rezeksiyon sonrası adjuvan KT, veya indüksiyon KT sonrası rezeksiyon, veya indüksiyon KRT (kemoradyoterapi) sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Operasyon öncesi tespit edilen N2'ye yönelik evreyi geriletmek amaçlı verilen indüksiyon KT sonrası, pnömonektomiden kaçınılmalıdır(36).

Tanısal işlemlerle başlangıçta rezidüsüz rezeksiyon yapılamayacağına karar verilmiş olgular, rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık olarak tanımlanmaktadır ki, böyle hastalarda kabul edilmiş en uygun tedavi kemoradyoterapidir. Genel durumu ve akciğer fonksiyonları yeterli olan hastalarda sağkalım oranının daha yüksek bulunduğundan önerilen tedavi yaklaşımı KT ve RTnin eşzamanlı uygulanmasıdır. Yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalarda ise ardışık KRT önerilmektedir(23).

İrrezektabl hastalarda uygun KT seçeneği kontrendikasyon yoksa sisplatinli kombinasyonlardır. Hedefe yönelik tedavilerin evre 3'te yeri olmamakla birlikte, evre 4 hastalıkta çok önemli bir seçenektir.

2.7.1.3. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre 4 KHDAK'de tedavi ile; mümkün olduğunca yan etkileri minimum düzeyde tutarak, hasta konforunu koruyarak, yaşam süresini uzatmak hedeflenmiştir. Tedaviyi belirlerken hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve yerleşimi, histolojisi, epidermal growth faktör reseptör (EGFR), ROS1, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) varlığı, tümörde programlanmış sürücü mutasyonu, yani hücre ölüm reseptörü (PD-L1) ekspresyonu varlığı tedaviyi yönlendiren önemli kilit noktalardır. Bir hastada evre 4 hastalık tespit edildiği zaman, hastanın sigara içme durumuna göre, 15 pk-yılından az içiciyse veya hiç sigara içmemişse; bakılabiliyorsa moleküler testler (ALK/EGFR/ROS1/BRAF) çalışılması önerilmektedir. Tümörde ALK mutasyonu saptanırsa spesifik ajanı olan krizotinib/alectinib/ceritinib/brigatinib; EGFR mutasyonu saptanırsa gefitinib/afatinib/erlotinib/dacomitinib/osinertinib/bevacizumab, BRAF mutasyonu bulunursa dabrafenib/trametinib, ROS1 translokasyonu mevcutsa krizotinib seçilebilir(25).

Eğer hastada herhangi bir mutasyon saptanamazsa, hastanın yaş ve performans durumuna göre tedavisi belirlenir. Hastanın yaşı ne olursa olsun performans skoru(PS) 3-4 ise yapılacak tek şey, destek tedavidir(23).

Hasta 70 yaştan genç, performans skoru 0-1 ise; hastaya 4-6 kür arası karboplatin+paklitaksel veya sisplatin+pemetrekset/gemcitabin/docetaksel kombinasyonlarından biri verilebilir. Bu kombinasyonun yanına tercihen bevacizumab eklenebilir. Eğer hasta 70 yaştan genç olmasına rağmen performans skoru 2, veya 70 yaştan yaşlı ve performans skoru 0-2 ise karboplatin içeren ikili tedavi rejimleri veya tek ajanla kemoterapi 4-6 kür uygulanabilir. Kemoterapi tamamlandıktan sonra hastalıkta kısmi yanıtı veya progresyon yoksa, idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde verilebilen ajanlar; pemetrekset, erlotinib ve bevacizumab'dır. Progresyon varsa ve hastanın PS hala 0-2 ise, pemetrekset,

docetaksel, erlotinib, nintedanib+docetaksel, ramudrumab+docetaksel verilebilir. Hastada sürücü (PD-L1) mutasyonu saptanırsa pembrolizumab başlanabilir. PD-L1 mutasyonu saptanmazsa, kemoterapinin kombinasyon şeklinde verilmesi önerilmektedir(23,25).

2.7.1.4. Oligometastatik Hastaya Yaklaşım

Oligometastaz, az sayıda ve belli organlara metastaz bulunması demektir. Oligometastatik hastada yapılan beyin MR, PET-BT, mediastinal evreleme ile primer kitlenin anatomik olarak rezeksiyona uygun olduğu kanıtlanmışsa, seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N evresi 0-1 ise, hem primer lezyonun eksizyonu, hem de metastazektomi uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası sistemik KT ve/veya RT (radyoterapi) eklenebilir(37).

2.7.2. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ

Küçük hücreli akciğer kanseri, hızla iki katına çıkma süresi ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir. Öyle ki, tanı anında olguların %60'ında hematojen metastaz mevcuttur. Sadece evre 1 hastalarda, mediastende metastatik lenf nodları saptanmazsa cerrahi düşünülebilir, ancak bu kısım hastaların sadece %2-5'ini oluşturur. Hastalarda ayrıntılı bir evreleme yapılması gerekmektedir. Bunun için PET-BT, kraniyal MR, toraks ve abdomen BT (bilgisayarlı tomografi) incelenmelidir. Hastalığın sınırlı mı yaygın mı olduğuna karar verilmelidir. Sınırlı hastalık, bir hemitoraksa sınırlı, güvenli RT aralığına girebilen lezyondur. Yaygın hastalık ise, malign plevral/perikardiyal efüzyonu da içeren, bir hemitoraksı aşmış hastalığı ifade eder. Küçük hücreli karsinomda, kontralateral mediastinal ve aynı tarafta supraklavikuler lenf bezi sınırlı hastalığa dahilken, kontralateral hiler ve supraklavikuler lenf bezleri yaygın hastalık göstergesi olarak kabul edilmektedir. Evre 1 ve 3 küratif RT için uygun olmakla beraber, metastatik nodüller nedeniyle T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık sayılmaktadır(38).

Hastalık sınırlı da yaygın da olsa, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kranial RT önerilmektedir. Sınırlı hastalık varlığında tedavinin hedefi k ratif olmaktır. Bunun için RT ile platin bazlı KT (sisplatin+etoposid) en seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise hedef palyasyondur. Sistemik KT ile beraber konsolidatif RT uygulanarak tedaviye anlamlı yanıt elde edildiği kanıtlanmıştır(39).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı tarafından 2008-2019 yılları arasında akciğer malignitesi tanısı konan ve takip edilen, 18-90 yaş arasında, akciğer malignitesine bağlı metastazı olan ve olmayan hastalar retrospektif olarak dosya taramasına alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti ve klinik prezentasyon şekilleri, tanı yöntemi, eşlik eden akciğer hastalıkları, yaşama durumu, tedavi protokolleri, radyolojik bulguları, lezyonların yeri ve yerleşimi, evreleri (8. TNM evreleme sistemi ile evre I-II-III-IV), akciğer malignitesinin histolojik tipi, metastaz varlığı (kemik, beyin, sirenal, karşı akciğer, karaciğer ve diğer (plevra, böbrek, cilt, yumuşak doku, ekstratorasik lenf nodu, kas), metastaza bağlı diğer semptomlar (ağrı, ses kısıklığı, baş dönmesi, görme bozuklukları, VKSS semptomları gibi), kemik metastazı olan hastalarda patolojik kırık varlığı, yerleşim bölgesi, sebep olduğu komorbiditeler ve hastalardaki sağkalım bilgileri kaydedilmiştir. Hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından verilerine ulaşamayan, histolojik tiplendirmesi yapılamamış olanlar, primer akciğer malignitesi olmayan hastalar, metastaz tetkikleri yetersiz olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşam durumları ulusal ölüm bildirim sisteminden (<https://obs.saglik.gov.tr/>) sorgulandı ve ölen hastaların ölüm tarihleri kaydedildi.

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu 14.06.2019 tarih ve 2019/7 toplantı numarası ve 2011-KAEK-2 kodu ile onay alınmıştır.

3.1. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için ABD menşeli SPSS (Statistical Package for social Sciences) versiyon 20 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verildikten sonra yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log-rank

istatistiği kullanılarak test edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ki-kare test istatistikleri, ölçülebilir verilerin kıyasında ise T-testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Olasılık katsayısı $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastanemiz hasta arşivinden akciğer kanseri tanısı girilmiş 1022 hasta arasından, tanısı hastanemizde koyulmuş, tedavi ve takipleri hastanemizde yapılmış, ex olmuş veya hala hayatta olup çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun olan 483 hasta alındı. Bu hastaların 430'u erkek, 53'ü kadın cinsiyetteydi. Erkek hastaların yaş ortalaması $63,76 \pm 9,77$, kadın hastaların yaş ortalaması $64,66 \pm 11,09$ olarak hesaplandı (Tablo 6). Olguların hücre tiplerine göre yapılan analizinde, sırasıyla skuamöz hücreli karsinom(%43,4) ve adenokarsinom (%33,5) en sık görülmektedir. Hastaların 386'sı(%79,9) ex olmuş, 97'si(%20) hayatta idi. Sağkalım analizleri bu nedenle 386 hasta üzerinden yapıldı. Sigara içme durumları karşılaştırıldığında hastaların %14,2'si hiç sigara içmemiş, %45,7'si eski sigara içicisi, %39,9'unun ise halen aktif sigara kullanıcısı olduğu görüldü. Verilen tedavi protokollerine göre yapılan analizde hastaların %8'inin opere edildiği, %54,6'sına radyoterapi uygulandığı, %90,9 gibi yüksek bir oranda hastalara kemoterapi uygulandığı görüldü. %6'lık bir kesime ise çeşitli nedenlerden dolayı hiçbir tedavi verilemediği bulundu (Tablo 6).

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların hastaneye başvuru sırasındaki şikayetlerine yönelik yapılan analizde dispne(%34,6), öksürük(%33,7), ağrı ve ses kısıklığı gibi metastaza bağlı semptomlar(%28,1) en sık semptomlar olup, hastaların %4,7'sinde herhangi bir aktif şikayet olmayıp başka amaçlarla yapılan taramalar sırasında kitle saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 6: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	Sayı(N)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	430	89
Kadın	53	11
Toplam	483	100
Sigara		
Bırakmış	221	45,8
İçiyor	193	39,9
Hiç içmemiş	69	14,3
Toplam	483	100
Hücre Tipi		
Skuamöz	210	43,4
Adenokarsinom	162	33,6
Küçük hücreli	100	20,7
Diğer	11	2,3
Toplam	483	100
Yaşam durumu		
Ex	386	79,9
Yaşıyor	97	20,1
Toplam	483	100
Tedavi durumu		
KT alan	439	90,9
RT alan	264	54,6
Opere edilen	39	8
Tedavi almayan	29	6

Tablo 7: Olguların başvuru semptomları

	Sayı(N)	Yüzde(%)
Dispne	167	34,6
Öksürük	163	33,7
Metastaza bağlı semptomlar	136	28,1
Hemoptizi	62	12,8
Kaşeksi	55	11,4
Asemptomatik	23	4,7

Kadın hastaların $37,08 \pm 11,09$ pk-yılı(paket yılı), erkek hastaların ise $46,15 \pm 17,47$ pk-yılı sigara kullandıkları bulundu. Bununla birlikte, akciğer kanseri tanısı konan kadınların ortalama $15,97 \pm 11,11$ ay, erkeklerin $14,59 \pm 12,56$ ay sağkalımları olduğu görüldü. İki cinsiyet arasında bu analizlerde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması

	Kadın (Ort±SD)	Erkek (Ort±SD)	P
Yaş	$64,66 \pm 11,09$	$63,76 \pm 9,77$	0,535
Sigara tüketimi (pk-yılı)	$37,08 \pm 20,16$	$46,15 \pm 17,47$	0,79
Sağkalım süresi	$15,97 \pm 11,11$	$14,59 \pm 12,56$	0,515

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, pk: Paket yılı

Tablo 9’ da cinsiyete göre histopatolojik tiplerin dağılımı gözlenmektedir. Erkeklerde en sık skuamöz hücreli kanser (N=204, %47,4) ve kadınlarda en sık adenokanser (N=35, %66,0) tanısı konulmuştur. (P<0,001)

Tablo 9: Cinsiyete göre histopatolojik tiplerin dağılımı

	Erkek(n(%))	Kadın(n(%))	P
Skvamöz hücreli karsinom	204(47,4)	6(11,3)	
Adenokarsinom	127(29,5)	35(66,1)	<0,001*
Küçük hücreli karsinom	94(21,9)	6(11,3)	
Diğer	5(1,2)	6(11,3)	
Toplam	430(100)	53(100)	

(*): p<0,05

Akciğer kanserli hastaların, lezyon yerleşimine bakıldığında; kitlelerin %25,2 oranda multipl odağı kapsayan yerleşim gösterdiği, en sık üst loblarda (%34,4), ikinci en sık olarak alt loblarda (%21,4) yerleştiği saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların radyolojik dağılımı

	Sayı(N)	Yüzde(%)
Üst lob	167	34,6
Multipl	122	25,2
Alt lob	104	21,6
Ana bronş	71	14,7
Mediasten	16	3,3
Plevra	3	0,6
Toplam	483	100

Tanı yöntemlerinden birinci sırada bronkoskopik bronş biyopsisi (%58,8), bunu takiben lenf nodu örnekleme (%10,3) ve bronkoskopik parankim biyopsisi (%8,7) ile tanıya ulaşıldığı bulundu. Bronkoskopik olarak ulaşılamayan veya tanı konulamayan olgularda cerrahi yöntemlerle (VATS, mediastinoskopi) (%4,1), veya transtorasik (%7,9) ve plevra biyopsileriyle (%3,5) tanı konulduğu saptandı. Uzak organ metastazından tanı konulan hastaların oranının %4,8 gibi azımsanamayacak bir çoklukta olduğu görüldü. Uzak metastazlara biyopsi yapılanlar arasında ince bağırsak biyopsisi, kas biyopsisi gibi akciğer kanserinin ön tanılarda düşünülmediği olgulara da rastlandı (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların tanı yöntemi

	Sayı(N)	Yüzde(%)
Bronkoskopik bronş biyopsisi	284	58,8
Lenf nodu biyopsisi	50	10,3
Bronkoskopik parankim biyopsisi	42	8,7
Transtorasik biyopsi	38	7,9
Uzak metastazdan biyopsi	23	4,8
Cerrahi biyopsi	20	4,1
Plevra biyopsisi	17	3,5
Sıvı bazlı sitoloji	9	1,9
Toplam	483	100

Olguların tanı anındaki evrelerine bakıldığında en çok evre IVA'da (%27,9) ve evre IVB'de (%52,6) tanı konulduğu, erken evrelerde hasta sayısının azken, ileri evrelerde giderek artmakta olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: Olguların TNM evrelemesi

	Sayı(N)	Yüzde(%)
IA1	1	0,2
IA2	6	1,2
IA3	1	0,2
IB	2	0,4
IIA	3	0,6
IIB	7	1,4
IIIA	14	2,9
IIIB	22	4,6
IIIC	38	7,9
IVA	135	28,0
IVB	254	52,6
Toplam	483	100

Tablo 13' te metastaz yerlerine göre olguların oranları belirtilmiştir. Buna göre en sık metastaz %37 ile iskelet sistemine olurken, %25,2 beyin metastazı ve %22,8 ile karşı akciğer metastazı bunu takip etmektedir. Hastalarda karaciğer metastazı %16,8 oranda görülürken, %14 oranda da surrenal metastazı saptanmıştır.

Tablo 13: Olguların metastaz yerleri

	Sayı(N)	Yüzde(%)
Kemik	179	37
Multipl tutulum	73	40,8
Omurga	52	29,0
Toraks	26	14,5
Ekstremitte	15	8,4
Pelvis	8	4,5
Kranium	5	2,8
Beyin	122	25,2
Korteks	69	56,5
Multipl tutulum	32	26,2
Serebellum	17	13,9
Beyin sapı	4	3,3
Karşı akciğer	110	22,8
Karaciğer	81	16,8
Sürrenal	68	14,1
Plevra	25	5,2
Diğer	123	25,4

Metastazların cinsiyete göre dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir. Buna göre erkeklerde (N=156, %36,3) ve kadınlarda (N=23, %43,4) en sık kemik metastazı saptanmıştır.

Tablo 14: Cinsiyete göre metastaz bölgelerinin dağılımı

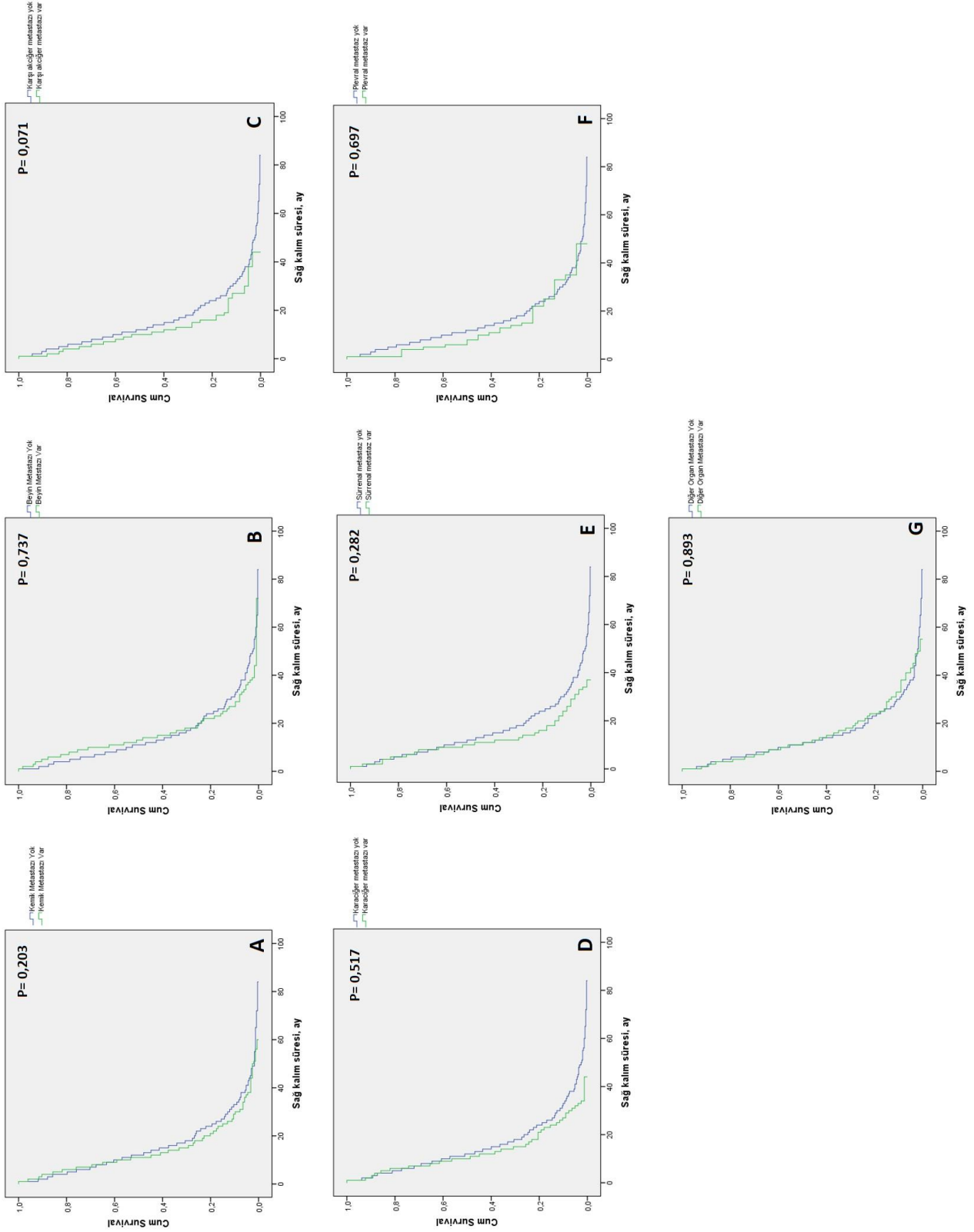
		Erkek(n(%))	Kadın(n(%))	P
Kemik				
	Var	156(36,3)	23(43,4)	0,311
	Yok	274(63,7)	30(56,6)	
Beyin				
	Var	108(25,1)	14(26,4)	0,837
	Yok	322(74,8)	39(73,6)	
Karaciğer				
	Var	69(16)	12(22,6)	0,225
	Yok	361(83,9)	41(77,3)	
Surrenal				
	Var	59(13,7)	9(16,9)	0,520
	Yok	371(86,3)	44(83)	
Karşı akciğer				
	Var	95(22,1)	15(28,3)	0,309
	Yok	335(82,5)	38(71,7)	
Plevra				
	Var	22(5,1)	3(5,7)	0,866
	Yok	408(94,9)	50(94,3)	
Diğer				
	Var	107(24,9)	16(30,2)	0,403
	Yok	323(75,1)	37(69,8)	

Hastaların metastaz bölgelerine göre yapılan sağkalım analizinde kemik metastazı olan hastaların ortalama $14,00 \pm 0,88$ ay, olmayan hastaların ortalama $15,57 \pm 0,93$ ay yaşadığı görüldü. Beyin metastazı olan hastalar ortalama $14,70 \pm 1,00$, olmayanlar $15,02 \pm 0,83$ ay yaşarken, karşı akciğer ve diğer bölgelere metastazı olan hastaların olmayanlardan daha uzun sağkalıma sahip olduğu görüldü (Tablo 15) (Şekil 1).

Tablo 15: Olguların klinik özelliklerine göre ortalama sağkalım süreleri

	Hasta sayısı	Yüzde(%)	Ortalama sağkalım (Ay± SH)	P
Kemik metastazı				
Yok	227	59,3	15,57±0,93	0,203
Var	156	39,7	14,00± 0,88	
Beyin metastazı				
Yok	278	72,6	15,02±0,83	0,737
Var	105	27,4	14,70±1,00	
Karaciğer metastazı				
Yok	306	79,9	15,47±0,78	0,071
Var	77	20,1	12,81±1,05	
Surrenal metastazı				
Yok	328	85,6	15,13±0,73	0,517
Var	55	14,4	13,78±1,37	
Plevra metastazı				
Yok	361	94,3	15,1±0,68	0,282
Var	22	5,7	12,22± 2,74	
Karşı akciğer metastazı				
Yok	296	77,3	14,81±0,75	0,697
Var	87	22,7	15,34±1,34	
Diğer metastazlar				
Yok	283	73,9	14,90±0,77	0,893
Var	100	26,1	15,02± 1,25	

SH: Standart hata



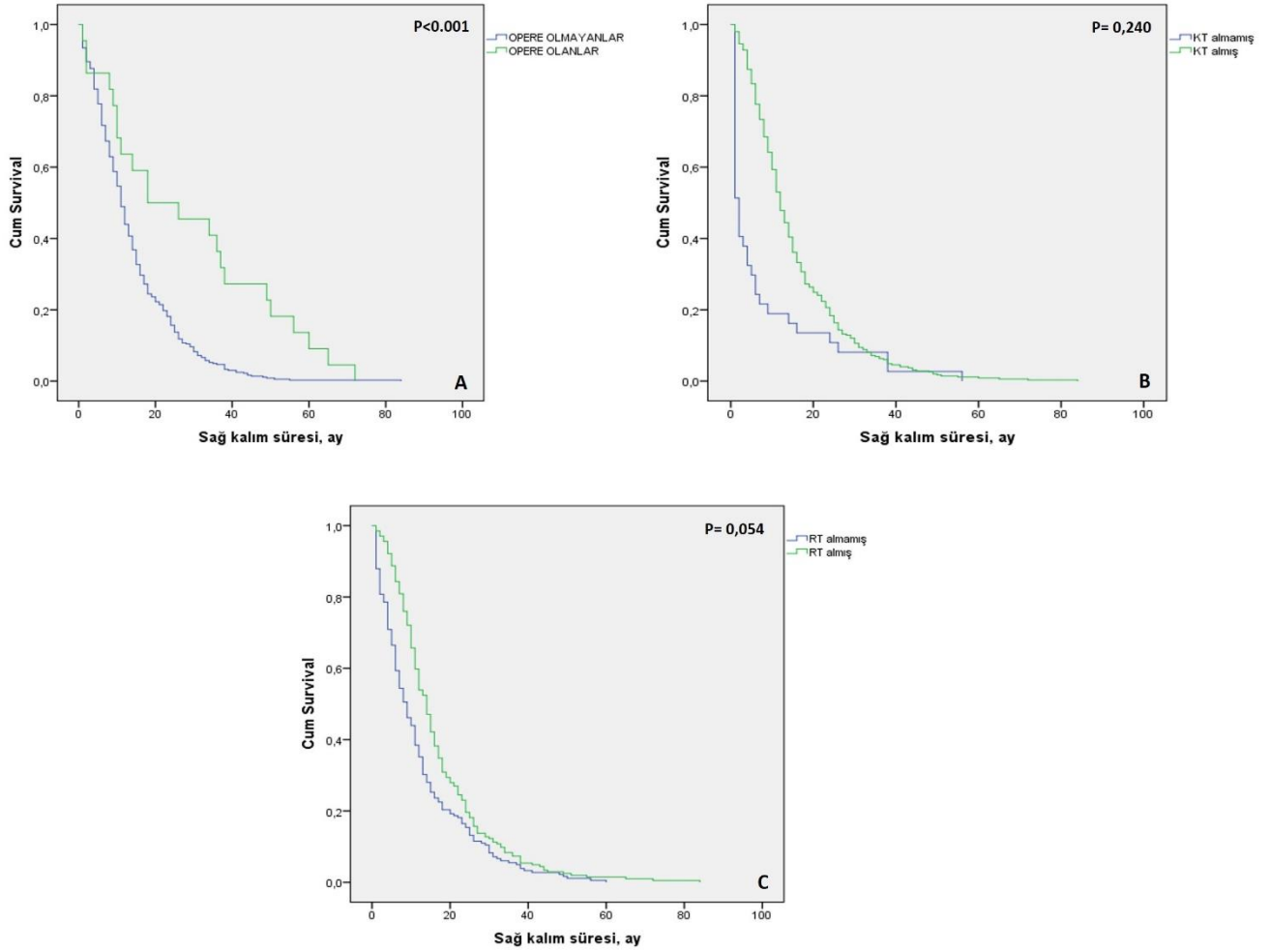
Şekil 1: Organ metastazlarına göre hastaların sağkalım eğrisi (A: Kemik metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, B: Beyin metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, C: Karşı akciğer metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, D: Karaciğer metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, E: Sürenal metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, F:Plevra metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi, G: Diğer organ metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrisi)

Hastaların aldıkları tedavilere göre yapılan sağkalım analizinde, herhangi bir tedavi alan hastaların sağkalım süresinin hiçbir tedavi almayan hastalara göre anlamlı fark gösterdiği ($p<0,001$), opere edilen hastaların, opere edilmeyenlere göre anlamlı şekilde daha uzun sağkalımı olduğu ($p<0,001$), radyoterapi alan hastaların almayanlara göre yine anlamlı olarak daha uzun sağkalımı olduğu ($p=0,048$) görüldü. Kemoterapi alanlarla almayanlar arasında herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 16) (Şekil 2).

Tablo 16: Olguların tedavi protokollerine göre sağkalım süreleri

	Hasta sayısı	Yüzde(%)	Ortalama sağkalım(Ay± SH)	P
Operasyon				
Yok	334	94,1	14,94±0,63	<0,001*
Var	21	5,9	29,38±4,90	
Kemoterapi				
Yok	10	2,8	17,20± 6,49	0,553
Var	345	97,2	15,75±0,68	
Radyoterapi				
Yok	154	43,4	14,16±1,06	0,048*
Var	201	56,6	17,04±0,89	
Herhangi bir tedavi				
Yok	27	7	4,07±1,08	<0,001*
Var	356	93	15,76±0,68	

SH: Standart hata, (*): $p<0,05$



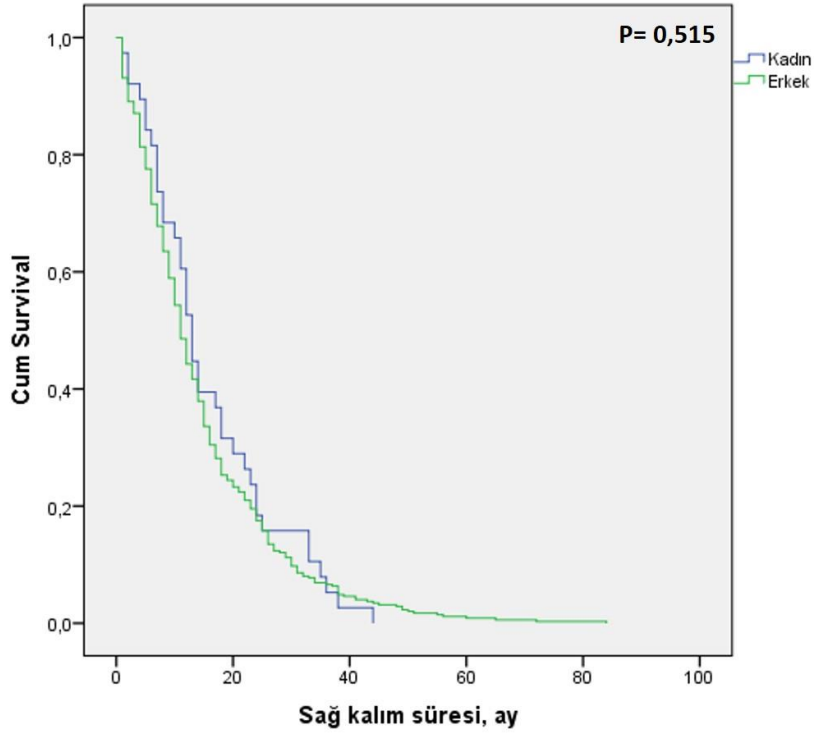
Şekil 2: Hastaların tedavi yöntemlerine göre sağkalım eğrisi. A: Opere olan ve olmayan hastalar, B: KT almış ve almamış hastalar, C: RT almış ve almamış hastalar

Akciğer kanseri tanılı hastalar arasında sağkalım sürelerinin cinsiyete göre ayrımında; kadınların $15,97 \pm 1,80$ ay, erkeklerin $14,58 \pm 0,67$ ay yaşamış olduğu bulundu (Tablo 17) (Şekil 3).

Tablo 17: Olguların cinsiyete göre sağkalım süreleri

	Hasta sayısı	Yüzde	Ortalama sağkalım(Ay± SH)	P
Erkek	348	90,2	14,58±0,67	0,569
Kadın	38	9,8	15,97±1,80	

SH: Standart hata



Şekil 3: Hastaların cinsiyete göre sağkalım eğrisi

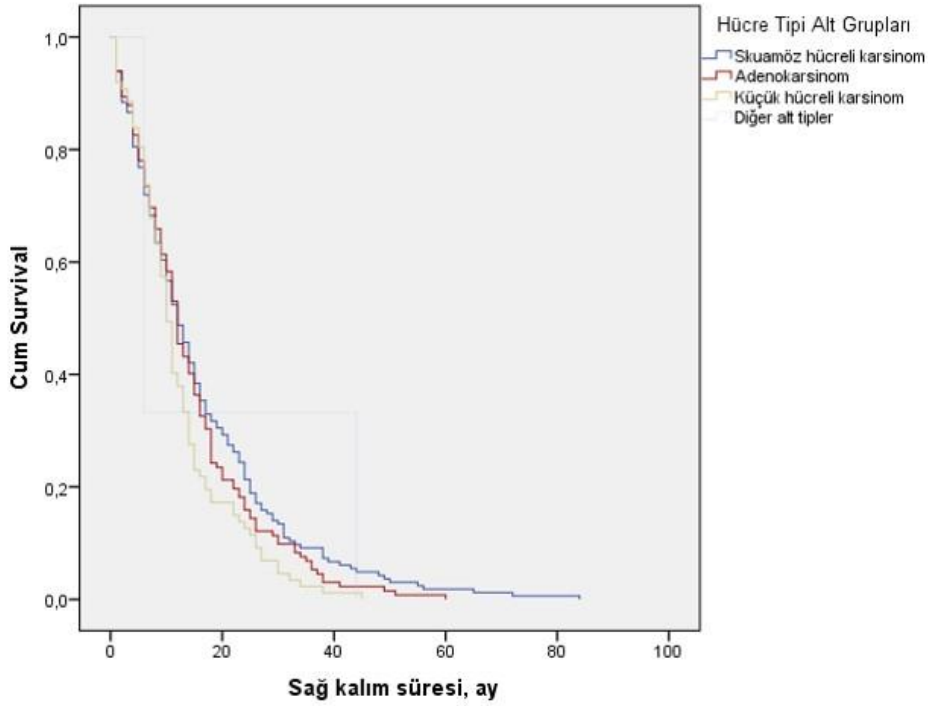
Hastaların hücre tiplerine göre ortalama sağkalımlarının, skuamöz hücreli kanser hastalarında 16,11±1,12 ay, adenokarsinomlu hastalarda 14,47±0,98 ay, KHAK'nde 12,35±0,96 ay, bunların dışında kalan türlerde ise 18,66±12,66 ay olduğu bulundu. Bunlardan skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanserler arasında anlamlı fark olduğu görüldü(p:0,019) (Tablo 18) (Şekil 4).

Tablo 18: Olguların Hücre Tipine Göre Sağkalım Süreleri

	Hasta sayısı	Yüzde(%)	Ortalama sağkalım(Ay±SH)
Skvamöz	164	42,5	16,11±1,12
Adenokarsinom	132	34,2	14,47±0,98
Küçük hücreli	87	22,5	12,35±0,96
Diğer	3	0,8	18,66±12,66

(1)p:0,271(Skvamöz hücreli ve adenokarsinom karşılaştırması)
(2)**p:0,019*** (Skvamöz hücreli ve KHAK karşılaştırması)
(3)p:0,761(Skvamöz ve diğer karşılaştırması)
(4)p:0,099(Adeno ve KHAK karşılaştırması)
(5)p:0,545(Adeno ve diğer karşılaştırması)
(6)p:0,409(KHAK ve diğer karşılaştırması)

SH: Standart hata, * : p<0,05



Şekil 4: Hastaların hücre tipine göre sağkalım eğrisi

Olgularımızın metastaz yerlerine göre bir ve beş yıllık sağkalım oranları tablo 19’ da görülmektedir. Buna göre bir yıllık en yüksek sağkalım oranının kemik metastazı olmayanlarda, beş yıllık sağkalım oranının en yüksek beyin metastazı olmayanlarda olduğu görülmüştür. Kemik, karaciğer, surrenal ve karşı AC metastazları olmayan olgularda bir yıllık sağkalım metastaz olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kemik, beyin, karaciğer, surrenal ve karşı AC metastazları olmayan olgularda ise beş yıllık sağkalım metastaz olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 19: Olguların metastaz yerlerine göre bir ve beş yıllık sağkalım oranları

		Sayı	Bir yıllık sağkalım (n(%))	P	Beş yıllık sağkalım (n(%))	P
Kemik	Var	181	96(53,0)	0,018*	26(14,4)	0,006*
	Yok	302	193(63,9)		75(24,8)	
Beyin	Var	115	68(59,1)	0,860	9(7,8)	<0,001*
	Yok	368	221(60,1)		92(25,0)	
Karaciğer	Var	81	38(46,9)	0,009*	3(3,7)	<0,001*
	Yok	402	251(62,4)		98(24,4)	
Surrenal	Var	68	42(61,8)	0,020*	13(19,1)	0,045*
	Yok	415	247(59,5)		88(21,2)	
Karşı AC	Var	110	70(63,6)	0,020*	23(20,9)	0,045*
	Yok	373	219(58,7)		78(20,9)	
Plevra	Var	25	11(44,0)	0,097	3(12,0)	0,261
	Yok	458	278(60,7)		98(21,4)	
Diğer	Var	123	73(59,3)	0,899	23(18,7)	0,485
	Yok	360	216(60,0)		70(21,7)	

AC: Akciğer, * : P<0,05

Olgulara uygulanan tedavi rejimlerine göre bir ve beş yıllık sağkalım oranları Tablo 20’ de sıralanmaktadır. Buna göre bir yıllık ve beş yıllık en yüksek sağkalım oranının opere olan hastalarda olduğu izlenmiştir. Tedavi olan tüm olgularda bir yıllık sağkalım, tedavi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yalnızca opere edilen hastalarda beş yıllık sağkalım oranı opere olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 20: Uygulanan tedaviye göre bir ve beş yıllık sağkalım oranları

		Sayı	Bir yıllık sağkalım(n(%))	P	Beş yıllık sağkalım(n(%))	P
Opere	Yok	444	258(58,1)	0,009*	81(18,2)	<0,001*
	Var	39	31(79,5)		20(51,3)	
KT	Yok	43	13(30,2)	<0,001*	6(14,0)	0,240
	Var	440	276(62,7)		95(21,6)	
RT	Yok	218	106(48,6)	<0,001*	37(17,0)	0,054
	Var	265	183(69,1)		64(24,2)	

(*): P<0,05, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

Tablo 21’ de akciğer kanseri olup metastaz saptanan hastaların histopatolojik alttıpe göre ve metastaz bölgesine göre dağılımı izlenmektedir. Buna göre SCC ve adenokarsinomda metastaz sayısı yüksek bulunmuş olup, bütün hücre tiplerinde kemik metastazı yüksek oranda saptanmıştır.

Tablo 21: Metastazı olan hastaların histopatolojik alt tip ve metastatik bölgeye göre dağılımı

	Metastaz olan hasta sayısı(n(%))	Kemik (n(%))	Beyin (n(%))	Karaciğer (n(%))	Surrenal (n(%))	Plevra (n(%))	Karşı akciğer (n(%))	Diğer metastaz (n(%))
Skvamöz hücreli karsinom	152(38,9)	53(34,9)	38(25)	28(18,4)	17(11,2)	12(7,9)	48(31,6)	54(35,5)
Adenokarsinom	147(37,7)	85(57,8)	51(34,7)	21(14,3)	30(20,4)	7(4,8)	44(29,9)	48(32,6)
Küçük hücreli karsinom	88(22,6)	40(45,5)	32(36,3)	30(34)	9(10,2)	6(6,8)	17(19,3)	20(22,7)
Diğer	3(0,8)	1(33,3)	1(33,3)	2(66,6)	0	0	1(33,3)	1(33,3)
Toplam	390(100)	179(45,9)	122(31,3)	81(20,7)	56(14,3)	25(6,4)	110(28,2)	123(31,5)

n(%): Sayı, Yüzde

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserinin etyolojisinde birçok faktör yer aldığı halde, şimdiye kadar yapılan araştırmalarda sigara içiciliğinin %85-90'a varan oranlarda olması, ne kadar önemli bir etken olduğunu göstermektedir(1). Bizim çalışmamızda sigarayı hiç içmemişlerin oranı %14,2 olup, geri kalan %85,6'sı aktif veya eski sigara içicisi olarak bulundu. Bunların %45,7'si eski sigara içicisi, %39,9'unun ise halen aktif sigara kullanıcısı olduğu görüldü. Kadın hastaların 37,08±20,16 pk-yılı, erkek hastaların ise 46,15±17,47 pk-yılı sigara kullandıkları bulundu. Bununla birlikte, akciğer kanseri tanısı konan kadınların ortalama 15,97±11,11 ay, erkeklerin 14,59±12,56 ay sağkalımları olduğu görüldü. İki cinsiyet arasında bu analizlerde sağkalım ve sigara kullanma miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda da sigara içme öyküsü olan hastaların bariz bir şekilde daha yüksek akciğer kanseri tanısı aldıkları görüldü.

Kefeli ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları bir çalışmada akciğer kanseri olan hastalarda cinsiyetler arasında histopatolojik tiplendirmenin farklı oranlarda olduğu, sigaranın bu durumu etkilediğini, fakat cinsiyet, sigara ve histopatolojik yapı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlardır(40). Bu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda da iki cinsiyetin sağkalımları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Kinoshita ve arkadaşları kadınların akciğer kanserinde prognozunun erkeklerden daha iyi olduğunu ve Osaka'da akciğer kanseri sağkalımındaki cinsiyet farklılıklarının arttığını, bunun kısmen histolojik tip ve evre oranlarındaki cinsiyet farklılıkları ile açıklanabileceğini ifade etmiştir(41). Bizim çalışmamızda ise akciğer kanseri olan hastalarda cinsiyetler arasında sağkalım açısından farkın olmadığı görülmüştür.

Yapılan diğer çalışmalarda kadın hasta oranının düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bunu destekler biçimde hastaların %90,2'si erkek, %9,8'i kadındı.

2018 yılında yayınlanan bir derlemede akciğer kanserinin tedavisinin hücre türüne, tümörün evresine, moleküler özelliklerine, hastanın genel medikal durumuna göre değiştiği ifade edilmiştir(23). Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı olan, tedavi aşamasında cerrahiye uygun ve cerrahi tedavi alan hastaların sağkalımlarının anlamlı olarak daha uzun olduğu, radyoterapi veya kemoterapi uygulamasının da aynı zamanda sağkalımı uzattığı sonucuna varılmıştır. Kemoterapi alan hasta oranının çok yüksek (%97,2) olması nedeniyle sağkalım üzerine olan olumlu etkisi radyoterapi ve cerrahiye kıyasla anlamlı bulunmamıştır. Hiçbir tedavi verilemeyen hastaların küçük bir kısmı kendi isteğiyle tedaviyi reddetmiş, bir kısmı performans durumunun uygun olmayışı nedeniyle tedavi alamamıştı. Hiçbir tedavi almayan hastaların ortalama sağkalımı $4,07 \pm 1,08$ ay iken, herhangi bir tedavi alan hastaların $15,76 \pm 0,68$ ay yaşadığı sonucuna varıldı. Bu iki grubun sağkalımı arasında anlamlı fark bulundu.

Çalışmamızda kanserlerin histopatolojik tiplendirilmesinde hastaların %43,4'ü skuamöz hücreli, %33,5'i adenokarsinom, %20,7'si küçük hücreli ve geri kalan %2,2'si sayılanların dışında kalan hücre tiplerindeydi. Literatürde Günbahar ve arkadaşlarının yaptığı 108 erkek ve 31 kadın olmak üzere 139 akciğer kanseri tanısı alan hastada en sık görülen histopatolojik tiplerin sırasıyla skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom olduğu akciğer kanserli hastalarda yaşam süresine hücre tiplerinin katkısı olmadığı, tedavinin yaşam süresine olumlu etkisi olduğunu bulmuşlardır(42).

Acar ve arkadaşlarının ülkemizde yayınladığı bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda en sık görülen tipin skuamöz hücreli karsinom olduğunu, en sık metastaz yerlerinin sırasıyla kemik, kontralateral akciğer, karaciğer, beyin, surrenal bez ve plevra olduğunu belirtmişlerdir. Kanser tipi, metastaz sayısı, kilo kaybı, kötü performans durumu, kemik ve beyin metastazı yapan KHAK'lerinde semptomların olmamasının, karaciğer metastazında ise semptomların olmasının sağkalım oranları üzerine ters etkisi olduğunu ifade etmişlerdir(43).

Çalışmamızda 38 kadın, 348 erkek hasta değerlendirildi. Kadınların ortalama sağkalımı 15,97±1,80 ay, erkeklerin sağkalımı 14,58±0,67 ay olarak bulundu. İki cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

Olgularda kitlelerin radyolojik dağılımları ana bronş sistemi, üst loblar, orta lobu da içermekle birlikte alt loblar, plevra, mediasten ve multipl yerleşimler olarak gruplandırıldı. Bunlardan %34,4'ü üst loblarda, %25,2 oranla multipl, %21,4'ü de alt loblarda lokalize olduğu saptandı.

Akciğer kanserinin metastaz yaptığı yerler ve sağkalıma etkisini araştıran Riihimaki ve arkadaşları, 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada en çok metastazın sinir sistemine(%47), kemiklere (%39) ve karaciğere(%35) olduğunu bulmuştur(44). Bizim çalışmamızda ise kemik metastazı %37, santral sinir sistemi metastazı %25,2, karaciğer %16,8, %14 surrenal ve %22,8 oranda da karşı akciğere metastazların olduğu bulundu. Bahsedilen çalışmada sinir sistemi veya karşı akciğer metastazı olan hastalarda, kemik ve karaciğer metastazlarına göre sağkalımın daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır(44). Bizim çalışmamızda da metastaz yerlerinin bir ve beş yıllık sağkalıma olan etkisi benzer sonuçlarda bulundu.

Bazı çalışmalarda akciğer kanserinden kaynaklanan kemik metastazının %14-40 arasında değiştiği, kemik metastazlarının sıklıkla omurga, kosta, pelvis ve femurda olduğu, en sık görülen semptomun ağrı olduğu ifade edilmiştir(45-47). Çalışmamızda da en sık görülen metastaz bölgesinin kemik olduğu, kemik metastazlarının ise sıklıkla multipl lokalizasyonlu ve omurga bölgesinde olduğu bulunmuştur.

Akciğer kanserli vakalarda , tanı anında yaklaşık %4-19'unda beyin metastazı vardır ve hastalık süresince bu rakam %40-60' a kadar çıkabilir(48). Çoğu hastada beyin metastazları multipl olup, frontal lob yerleşiminin diğerlerine göre daha sık görüldüğü, en sık baş ağrısının semptom olarak görüldüğü belirtilmiştir(43). Çalışmamızda da beyin korteks bölgesinin sık metastaz lokalizasyonu olduğu, ikinci sıklıkta ise multipl lokalizasyonların olduğu görüldü.

Akciğer kanserinde karaciğer metastazı %1-35 arasında, adrenal metastazı ise %2-22 oranında, plevra tutulumu %8-15 oranında değişmektedir(3). Bizim çalışmamızda da karaciğer kanseri metastazı %16,8 oranında görülmüştür. Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer kanseri olan hastalarda karşı akciğer metastazının %32,8 olduğu, bu metastazların sıklıkla skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olduğu bulunmuştur(43). Biz ise çalışmamızda karşı akciğer metastazlarının oranını %22,8 olarak bulduk.

Riihimäki ve arkadaşları 2014 yılında akciğer kanserinin metastatik paternleri üzerine yaptıkları bir çalışmada, metastatik bölgenin ve surveyin histolojik tip, cinsiyet ve yaş ile değişiklikler gösterdiğini belirtmişlerdir. Skuamöz hücreli karsinomda diğer tiplere kıyasla daha az metastaz görülürken, küçük hücreli karsinomda daha fazla karaciğer ve beyin metastazı, adenokarsinomda ise daha fazla kemik ve akciğer metastazı saptandığını belirtmişlerdir. Daha genç yaşta tanı alan hastalarda semptomlar akciğer ve karaciğer harici metastazlarla ilişkili olarak bulunmuştur. Beyin metastazları daha çok kadın hastalarda saptanmıştır(44). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlardan farklı olarak skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom tanılı hastaların metastaz oranı yüksek olup, skuamöz hücreli karsinom sıklıkla kemiğe ve karşı akciğere, adenokarsinom sıklıkla kemik ve beyine, küçük hücreli karsinom ise sıklıkla kemik, beyin ve karaciğere metastaz yapmıştır. Karşı akciğer metastazı bütün hücre tiplerinde yakın oranda bulunurken, en az küçük hücreli karsinomda karşı akciğer metastazı olduğu görülmüştür.

Kemik metastazlı hastaların bir yıllık sağkalımı %53 iken, beyin metastazı olanlarda bu oran %59,1, karaciğer metastazı olanlarda %46,9, surrenalde metastazı olanlarda %61,8, karşı akciğerde metastazı olanlarda %63,6, plevraya metastazı olanlarda %44, ve bunların haricinde kalan yerlere (ekstratorasik lenf nodları, böbrek, yumuşak doku, cilt, gastrointestinal sistem vs.) olan metastazlarda %59,3 olarak bulundu.

Kemik metastazlı olgularda beş yıllık sağkalımın %14,4'e düştüğü görülürken, kemik metastazı olmayanların sağkalımı %24,8 oranında bulundu. Beyin metastazı olmayanların beş yıllık sağkalımı %25, olan hastalarda bu oran %7,8 idi. Beyin

metastazı varlığı, bir yıldan beş yıllık sağkalıma geçildiğinde, sağkalım oranında ciddi bir düşüş gözlenmekte olup, beş yıllık sağkalım açısından kötü prognoz göstermiştir. Benzer şekilde karaciğer metastazı olmayan hastaların beş yıllık sağkalımı %24,4, olan hastaların oranı %3,7 olup, karaciğer metastazı varlığı da beş yıllık sağkalım açısından kötü prognoz göstermiştir. Karşı akciğer ve surrenal metastazlı olguların, metastazı olmayan olgulara göre beş yıllık sağkalımında belirgin bir düşüklük olmadığı gözlenmiştir. Yani sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmemiştir. Beyin metastazı olmayanların ve kemik metastazı olmayanların beş yıllık sağkalımı en yüksek olduğu izlenmiştir

Lenf nodları, yumuşak doku, gibi sayılanların dışında kalan yerler metastaz gösteren olgularda bir yıllık sağkalımda belirgin kötüleşme görülmezken, beş yıllık sağkalımda da diğer metastazı olmayanlara göre sağkalım oranında belirgin düşüş saptanmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hastaların komorbid durumlarının bilinmeyişi, mesleki faktörler, sosyoekonomik durumlarının kaydedilmeyişi, hastaların düzenli poliklinik kontrolüne gelmeyişi, hastanemizde 2014 yılına kadar PET (pozitron emisyon tomografisi) tomografilerin dış merkezde çekilmesi nedeniyle sistemimizde PET-BT sonuçlarına ulaşılamayan hastalar dahil edilemedi. KHDAK hastaların mutasyon analiz sonuçlarının çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Ayrıca hastaların neoadjuvan veya adjuvan KT veya hangi RT protokolünü aldıkları çalışma dizaynında belirtilmemiştir. Bu nedenle genel olarak KT alan hastalar tek grup halinde değerlendirilmiştir. Diğer bir kısıtlılığımız da, KT için kullanılan ajanlar çalışmada veri girişinde gruplandırılmamıştır. Erken evre ve geç evrelerdeki hastaların bir arada dahil edilmiş olması da çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır.

Akciğer kanseri olan hastaların metastaz ve prognoza yönelik yapılan çalışmaların artmasının bu hususta literatüre ek katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri olan hastaların metastazları ve prognoza etkisi üzerine yaptığımız çalışmamızda ;

1-Ele alınan hastaların çoğunluğu erkek, sigara öyküsü olan, vefat etmiş, daha çok skuamöz sitolojide ve KT almış olan hastalardı.

2-Radyolojik olarak akciğer kanseri en fazla üst loblarda görülmekteydi.

3-En sık tanı yöntemi bronkoskopik bronş biyopsisiydi. TNM-8 evresi en sık evre-4B idi.

4-En sık metastaz yeri kemikler olup, lokalizasyonu en çok multipl idi. Beyinde en sık metastaz yeri korteks olarak saptandı.

5-En sık başvuru semptomları dispne ve öksürüktü.

6-Herhangi bir organa uzak metastaz olup olmamasının sağ kalım üzerine anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

7-Herhangi bir tedavi alanların almayanlara göre sağ kalımı daha yüksek bulunmuştur. Tedavi alanlar arasında ise RT ve cerrahi yapılanların, yapılmayanlara göre sağkalımı daha yüksektir. KT alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebinin KT verilen hasta oranının yüksekliği olduğu düşünülmüştür. Opere edilen hastaların bir ve beş yıllık sağkalımları en yüksek bulunmuştur.

8-Cinsiyetler arasında sağ kalım farkı bulunmamıştır.

9-Skuamöz hücreli alttipin sağkalımı diğerlerine göre daha yüksek bulundu.

10-Metastaz yerlerine göre yapılan kıyaslamada; kemik metastazı olmayanların bir yıllık sağkalımı, beyin metastazı olmayanların beş yıllık sağkalımı en yüksek bulunmuştur.

7. ÖZET

Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı konan hastaların uzak organ metastazlarının insan ömrüne olan etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya akciğer kanseri tanısı konan 430'u erkek (%89), 53'ü kadın (%11) toplam 483 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, radyolojik dağılımı, tanı yöntemleri, TNM evrelemesi, metastaz yerleri, başvuru semptomları, histopatolojik tipleri, yaşam süreleri, dosya taraması yapılarak kaydedildi. Kaydedilen verilerin sıklığı, sağkalıma etkileri araştırıldı.

Olguların en sık başvuru semptomları dispne(%34,6) ve öksürüktü(%33,7). Olguların çoğunluğu(%43,4) skuamöz hücreli karsinomdu. Olguların %85,6'sının sigara öyküsü mevcuttu. Tanı yöntemi olarak %58,8 oran ile bronkoskopik bronş biyopsisi en çok kullanılmaktaydı. En sık metastaz yeri %37 ile iskelet sistemi olurken, ikinci sıklıkta %25,2 ile beyin gelmekteydi. Akciğer kanseri nedeniyle herhangi bir tedavi alan hastaların sağkalımı daha uzun olduğu saptandı ($p<0,001$). Akciğer kanseri olan hastaların bir yıllık sağkalımına bakıldığında; kemik metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,018$), karaciğer metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,009$), surrenal metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,020$), karşı akciğer metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,020$) sağkalımının daha uzun olduğu görüldü. Akciğer kanseri olan hastaların beş yıllık sağkalımına bakıldığında; kemik metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,006$), beyin metastazı olmayanların olanlara göre ($p<0,001$), karaciğer metastazı olmayanların olanlara göre ($p<0,001$), surrenal metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,045$), karşı akciğer metastazı olmayanların olanlara göre ($p=0,045$) sağkalımının daha uzun olduğu görüldü.

Sonuç olarak, akciğer kanseri olan hastalarda histopatolojik alttip, metastaz bölgesi ve tedavi yöntemi sağkalımı etkilemektedir.

8. SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effect of distant metastasis on human life of patients with lung cancer retrospectively.

A total of 483 patients (430 male (89%) and 53 female (11%) diagnosed with lung cancer were included in the study. Demographic data, radiological distribution, diagnostic methods, TNM staging, sites of metastasis, presentation symptoms, histopathological types, survival, and file scans were recorded. The frequency of recorded data and their effects on survival were investigated.

The most common presentation symptoms were dyspnea (34.6%) and cough (33.7%). The majority of the cases (43.4%) were squamous cell carcinoma. 85.6% of the patients had a history of smoking. Bronchoscopic bronchial biopsy was the most commonly used diagnostic method with a rate of 58.8%. The most common site of metastasis was skeletal system with 37% and the second was brain with 25.2%. The survival rate of patients receiving any treatment for lung cancer was longer ($p < 0.001$). One-year survival of lung cancer patients; the survival rates were longer in patients without bone metastases ($p = 0.018$), in patients without liver metastases ($p = 0.009$), in patients without surrenal metastases ($p = 0.020$) and in patients without counter lung metastases ($p = 0.020$). When the five-year survival of patients with lung cancer is examined; compared to those without bone metastases ($p = 0.006$), compared to those without brain metastases ($p < 0.001$), compared to those without liver metastases ($p < 0.001$), compared to those without surrenal metastases ($p = 0.045$), compared to those without countralateral lung metastases ($p = 0.045$) had longer survival.

In conclusion, histopathologic subtype, metastasis site and treatment method affect survival in patients with lung cancer.

9. KAYNAKLAR

1. Savaş İ. Akciğer Kanseri. In: Özlü T, Metintas M, Ardıç S, editors. Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık; 2008. p. 195–201.
2. Göksel T, Yıldız P, Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M, et al. Akciğer kanseri. In: Metintaş M, editor. Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Ankara: Sentez matbaacılık ve Yayıncılık; 2010. p. 55–70.
3. Alar T, Şahin EM. Akciğer kanseri : birinci basamakta tanı , tedavi ve korunma Lung cancer : Diagnosis , treatment and prevention in primary care. Smyrna Tıp Derg. 2012;68–74.
4. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Akciğer Tümörleri. In: Solunum Sistemi Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. p. 1313–570.
5. TÜİK.Ölüm Nedeni İstatistikleri.2019.
http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=2591
6. Müsellim B. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2007;58:113–8.
7. Diniz G, Ünlü İ, Kömürcüoğlu B. Histopathological and molecular features of lung cancer. Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg. 2017;27(2):77–87.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243–60.
9. Inamura K. Lung Cancer : Understanding its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. Front Oncol. 2017;7(August):1–7.
10. Network TCGAR. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature. 2012;489(7417):519–25.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543–50.

12. Yıldız K. New developments in pathologic classification of lung cancer. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2017;10:31–9.
13. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012;44(10):1111–6.
14. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59:45–9.
15. Agusti C, Xaubet A, Monton C, Sole M. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med*. 2001;95:822–8.
16. Yüksekol İ, Balkan A, Özkan M, Şevketbeyoğlu H. Periferik Akciğer Kanserlerinin Tanısında Bronkoskopik Lavaj, Bronş Biyopsi ve Postbronkoskopik Balgam Sitolojisinin Tanı Değeri. *Tüberküloz ve Toraks Derg*. 2003;51(3):258–64.
17. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: Summary of Published Evidence. *Chest*. 2003 Jan 1;123(1):115-28.
18. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* . 2007 Sep 1;132(3):131-48.
19. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL, et al. Endobronchial Ultrasound-Driven Biopsy in the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions. *Chest*. 2005 Nov 1;128(5):3551–7.
20. Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer*. 2009;63(1):45–9.
21. Çok G. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. *Nucl Med Semin*. 2018;4:1–6.
22. Turhan K, Göksel T. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi. *Toraks Bülteni* :30–5.
23. Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları Treatment Approaches in Lung Cancer. *Nucl Med Semin*. 2018;4:32–8.

24. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013;143(5):278–313.
25. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192–237.
26. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest*. 2013;143(5):166–90.
27. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 NO Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615–23.
28. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244–85.
29. IASLC. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Articles Regarding the 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, Thymic Tumours, and Mesothelioma. Vol. 9. 2016. 5–158 p.
30. Koike T, Kitahara A, Sato S. Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1354–60.
31. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3447–53.
32. Nakamura K, Saji H, Nakajima R. A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-sized Peripheral Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(3):271–4.
33. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070–6.

34. Turna A, Ak G, K m rc oğlu BE. K çük h creli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. T rk G ğ s Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2017;25(3):484–98.
35. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J. 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. 2015;11(1):39–51.
36. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2013;143(5):314-40.
37. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(5):651–65.
38. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage i small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;5(2):215–9.
39. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of Radiation Therapy in the Combined-Modality Treatment of Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Study. J Clin Oncol. 1999;17(7):2092.
40. Kefeli U,  ven Ustaalioğlu BB, Yildirim ME, Erkol B, Aydın D, Őener N, et al. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik  zellikler. Marmara Med J. 2015;28:21–6.
41. Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. 2017;47(9):863–9.
42. G nbatar H, Serto B,  zbay B, S nnet ioğlu A, Ekin S. Akciğer Kanserli Olguların Değerlendirilmesi ; 3 Yıllık Analiz. Van Tıp Derg. 2012;19(1):13–20.

43. Acar P, Ünsal M, Altıntaş N. Evaluation of Lung Cancer Patients with Distant Organ Metastasis . 2016;6(2):115–20.
44. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist J. Lung Cancer Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer. 2014;86(1):78–84.
45. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of Survival in Patients With Bone Metastasis of Lung Cancer. Clin Orthop Relat Res. 2008 Mar;466(3):729–36.
46. Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. Curr Opin Oncol. 2008;20(2):155–61.
47. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. Lung Cancer. 2007;57(2):229–32.
48. Yurdakul AS, Halilçolar H, Öztürk C. Beyin metastazı bulunan primer akciğer kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler. Tüberküloz ve Toraks Derg. 2006;54(3):235–42.