

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN METASTAZI OLAN AKCİĞER
KARSİNOMLU HASTALARIN SAĞ KALIMINI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Yavuz YAĞAR

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA-2016

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN METASTAZI OLAN AKCİĞER
KARSİNOMLU HASTALARIN SAĞ KALIMINI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Yavuz YAĞAR

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA-2016

ÖZET

Çalışmamızda beyne metastazlı akciğer karsinomlu hastalarda surveye etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza beyin metastazı olan akciğer karsinomlu 34-80 yaş arası 135 hasta (15 kadın, 120 erkek) aldık. Vakalar alınırken ilk tanı anında beyne metastazı olan ve takiplerinde beyne metastazı gerçekleşen hastalar alındı. Hastaların cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, evre, beyne cerrahi yapılması, beyne RT verilmesi, adjuvan KT ve ilk metastaz yerinin durumu ile median surveye arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların surveye durumları Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası üzerinden Nüfus Müdürlüğü'ne bağlı hastane elektronik veri programı ile taranarak vefat etmiş olanların surveyeleri patolojik tanı alındığı günden vefat ettiği zamana kadar olan süre ay olarak hesapladık.

Çalışmamızda hastaların evre, beyine cerrahi ve adjuvan KT verilmesi ile surveye arasında korelasyon olduğunu bulduk. Cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, beyne RT ve ilk metastaz yeri ile surveye açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamadık. Akciğer karsinomunun surveyeyine etki eden faktörlerin araştırılmasıyla mortalite ve morbiditeye yönelik ilaçların bulunması noktasında yepyeni ufuklar açabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akciğer karsinomu, beyine metastaz, surveye, medikal onkoloji.

ABSTRACT

In our study, we aimed to evaluate factors affecting survey in patients with brain metastasis lung cancer.

We received 135 patients with brain metastasis lung cancer that have 34 – 80 years of age (15 women, 120 men) in our study. First of all, patients who have brain metastasis in the initial diagnosis and during regular control were considered as case.

We examined the relationship between median survey and patient gender, smoking, pathological subtype, stage, brain surgery, giving the RT to brain, adjuvant chemotherapy, status of the first metastasis place. We received the status of patients survey with The Republic of Turkey ID from hospital electronic data program related to Civil Registry. We calculated as month survey of dead patients from the day that pathologic case was taken until the day they died. In our study, we found the correlation between giving surgery and adjuvant chemotherapy patient brain and survey. We could not find statistically meaningful difference between sex, smoking, pathological subtypes, giving the RT to brain, the first metastasis place and survey

We believe that finding medicines for mortalite and morbidite are seminal with searching factors effects to lung cancer survey.

Key Words: Lung cancer, brain metastasis, survey, medical oncology

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. Sigara	4
2.1.2. Radyoterapi	5
2.1.3. Çevresel toksinler.....	5
2.1.4. Pulmoner fibrozis	5
2.1.5. Genetik	5
2.1.6. Duman.....	5
2.1.8. Diyet.....	6
2.2. Patolojik sınıflama	6
2.3. Akciğer Kanserinde Tümör Yayılımı	11
2.3.1 Hematojen Yayılım	11
2.3.2 Direk Yayılım.....	11
2.3.3 Lenfatik Yayılım	12
2.4. Klinik Bulgular	12
2.4.1. Karsinomun intratorasik etkileri	13
2.4.1.1. Öksürük.....	13
2.4.1.2. Hemoptizi.....	13

2.4.1.3. Göğüs Ağrısı	13
2.4.1.4. Nefes Darlığı	13
2.4.1.5. Ses Kısıklığı	14
2.4.1.6. Plevra Tutulumu.....	14
2.4.1.7. Vena Kava Superior Sendromu.....	14
2.4.1.8. Pancoast Sendromu	15
2.4.2. Ekstratorasik metastaz.....	15
2.4.2.1.Karaciğer	15
2.4.2.2. Sürenal	16
2.4.2.3. Kemik.....	16
2.4.2.4. Beyin	16
2.4.3. Paraneoplastik Durumlar.....	17
2.4.3.1. Uyumsuz Antidiüretik Hormonu (ADH) Sendromu:.....	17
2.4.3.2. Hiperkalsemi	17
2.4.3.3. Nörolojik Sendromlar.....	18
2.4.3.4. Hipertropik Usteoartropati	18
2.4.3.5. Cushing Sendromu	18
2.4.3.6. Hematolojik bulgular	19
2.5. Akciğer Karsinomunun Evreleme ve Tanısının Koyulması	19
2.5.1 Tanı	19
2.5.1.1.Akciğer Grafisi.....	19
2.5.1.2. Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	19
2.5.1.3. Manyetik Rezonans (MR) İle Görüntüleme.....	20
2.5.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT).....	20
2.5.1.5. Fiberoptik Bronkoskopi	20
2.5.1.6. Balgam Sitolojisi.....	21

2.5.1.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu	21
2.5.1.8. Plevral Sıvı Sitolojisi.....	21
2.5.1.9. Torasik Cerrahi İşlemler	22
2.5.2. Evreleme	22
2.5.2.1. VALC Study Group Evrelemesi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel yöntem	27
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	40
9. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AIS	: Adenokarsinoma İn Situ
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
Anti-Hu Antikoru	: Tip 1 Antinöronal Antikorlar
ATS	: Thoracic Society
BAK	: Bronkoalveolar Kanser
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Growth Factor Reseptörleri
ERS	: European Respiratory Society
IARC	: Agency for Research on Cancer
IASLC	: The International Association for the Study of Lung Cancer 2009
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KT	: Kemoterapi
MIA	: Minimal İnvaziv Adenokarsinom
MR	: Manyetik Rezonans
NICE	: National Institute for Clinical Excellence
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi

PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi
PTHrP	: Paratiroidhormon-Related Protein
ROS1	:c-ROS Onkogene 1
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.3. 2004 Akciğer kanserinin DSÖ histopatolojik gruplandırılması.....	7
Tablo 2.4. ATS/ IASLC/ERS Yeni Ortak Adenokarsinom gruplandırılması.....	9
Tablo 2.5. Daha önceki Bronkoalveolar karsinomun yeni adenokarsinom kategorileri.....	10
Tablo 2.6. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2012).....	11
Tablo 2.7. 3500 akciğer kanseri hastasının klinik semptomları.....	12
Tablo 2.8. Akciğer karsinomunun ekstratorasik metastazları ve yüzdeleri.....	15
Tablo 2.9. KHDAK TNM.....	23
Tablo 2.10. KHDAK evrelemesi.....	24
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, median yaş ve minimum-maximum yaş dağılımları.....	28
Tablo 4.2. Hastaların sigara kullanım dağılımı.....	28
Tablo 4.3. Hastaların patolojik tiplerine göre dağılımı.....	29
Tablo 4.4. KHDAK'lu hastaların evrelerine göre sayısı ve median sağkalımı gösteren dağılımlar.....	30
Tablo 4.5. KHAK'lu hastaların evrelerine göre sayısı ve median sağkalımı gösteren dağılımları.....	30
Tablo 4.6. Beyine cerrahi işlem yapılan hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları.....	31
Tablo 4.7. Beyine radyoterapi verilen hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları.....	31
Tablo 4.8. Adjuvan kemoterapi verilen hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları.....	32
Tablo 4.9. Hastaların ilk metastaz yerleri, sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları.....	32
Tablo 4.10. Hastaların cinsiyetlerine göre median sağkalımı durumu.....	33
Tablo 4.11. Hastaların sigara kullanmasına göre median sağkalımı durumu.....	33
Tablo 4.12. Hastaların patolojik alt tiplerine göre median sağkalımı durumu.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Türkiye’de erkeklerde ilk 10 sıra kanser.....	3
Şekil 2.2. Türkiye’de kadınlarda ilk 10 sıra kanser	3



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer karsinomu 2012 yılında dünya genelinde 1.8 milyon hastanın olduğu ve 1.6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2014 yılında 224.000 yeni akciğer kanseri vakası ve 154.000 ölüm görülmüştür (2). Akciğer karsinomunun ülkeden ülkeye, kadın ve erkek arasında insidansı farklılık göstermektedir. Bu sigara kullanma prevalansının farklılık arz ettiğini gösterir. Akciğer karsinomu insidansının artması ve azalması sigara kullanımının artması ve azalması ile yakın ilişkilidir (5). Erkeklerde 1930'lardan önce kadınlarda 1960'lı yıllardan önce akciğer karsinomu mortaliteleri birbirine benzerdir (3). 1953'ler civarında erkeklerde, 1985'ten sonra kadınlarda en sık ölüme neden olan kanser haline gelmiştir. Akciğer karsinomu erkek ve kadınlarda düşüşe geçmeye başlamıştır, bu da sigara kullanımının azalması ile ilişkilidir (4). Uzun dönem sigara kullananlarda akciğer karsinomuna yakalanma açısından incelendiğinde hiç kullanmayanlara göre risk 10 ile 30 kat arasında değişmektedir. Kümülatif olarak hesaplandığında ise bu ağır içicilerde risk yaklaşık % 30' lar civarındadır, hiç kullanmayanlarda ise % 1 veya daha azdır (102, 103).

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız beyin metastazı olan akciğer karsinomu olan 135 vakamızda cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, evre, beyne cerrahi yapılması, beyne radyoterapi verilmesi, adjuvan kemoterapi ve ilk metastaz yerinin durumu ile median sağkalım bakımından ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

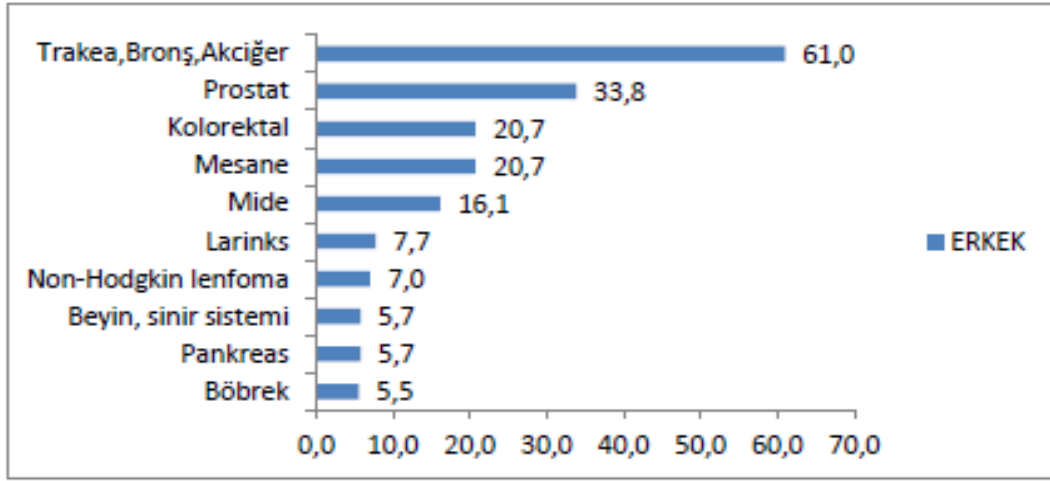
Akciğer karsinomu veya bronkojenik karsinom pulmoner parankimden ve solunum yolundan köken alır. Tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu ayırım evreleme, tedavi ve prognoz için önemlidir (5).

GLOBOCAN 2012 bilgilerine göre 2012' de Dünya' da toplam 14,1 milyon yeni kanser olgusu ortaya çıkmış ve 8,2 milyon kişi kanser nedeniyle ölmüş. Türkiye'de 2010' da yaşa göre standart kanser erkeklerde yüzbinde 261,4 kadınlarda ise yüzbinde 168,7'dir. Erkek kadın ortalama kanser insidansı ise yüzbinde 215,1'dir. 2010 yılında yapılan kanser istatistiklerine göre yurdumuzda her sene yaklaşık 97 bin erkek ve 62 bin kadın kansere yakalanmaktadır. Günümüzde ölüm nedenleri arasında kansere bağlı ölümler, kalp ve damar hastalıklarından ardından 2. sırada olmakla birlikte yapılan değerlendirmelerle kanserin 20 yıl sonra 1. sıraya çıkacağı yönde öngöründe bulunmaktadır (101).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser vakalarının toplandığı pasif kanser kaydetme sistemi kaynaklarına göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir. 2001 yılında İzmir'de ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 seneleri bilgilerine göre akciğer karsinomu tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık en geniş kısmını oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik payla 7. sıradadır. İzmir ili sınırları içerisinde yaşayan vakalar kaynak alınarak hesaplanan yaşa-standardize insidans, erkeklerde 61.6/100000, kadınlarda 5.1/100000'dir (8). Sağlık Bakanlığı bilgilerine göre akciğer karsinomunun sıklığı ülkemizin batı kesimlerinde en fazla (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (9).

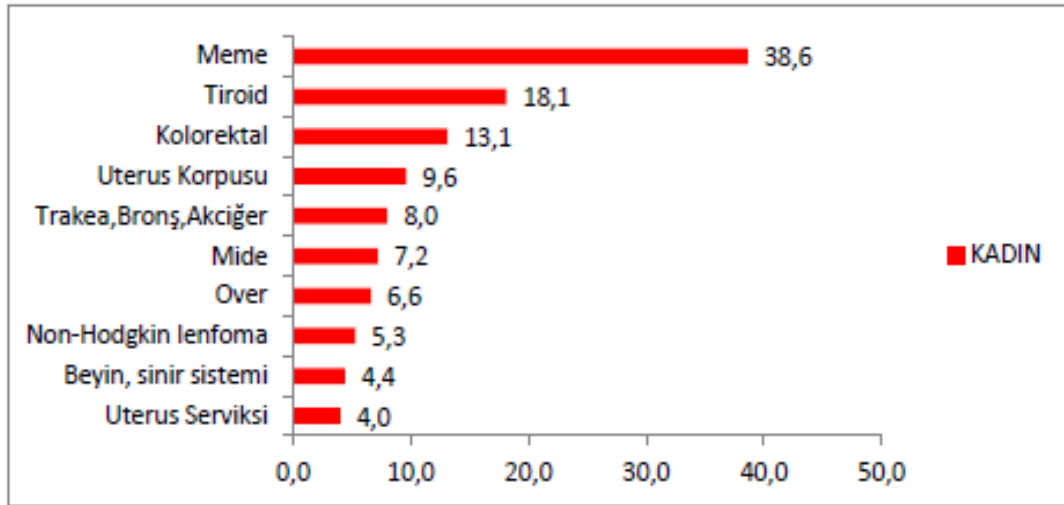
En son resmi verilerimize göre ülkemizde her yıl yaklaşık 97 bin erkek, 62 bin kadın ve toplamda 159 bin kişi kansere yakalanmaktadır (101):

Şekil 2.1. Türkiye’de erkeklerde ilk 10 sıra kanser:



Erkeklerde En Sık Görülen İlk 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (2010) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide).

Şekil 2.2. Türkiye’de kadınlarda ilk 10 sıra kanser :



Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (2010) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide).

2.1. Risk faktörleri

Akciğer karsinomu ile ilişkili olan birçok çevresel ve yaşam tarzı faktörleri mevcuttur; bunların en önemlisi sigaradır. Tütün ulaşılması kolay olması, elde edilen maddi kazancın yüksek ve paketlenerek satılıyor olması nedenleriyle bir üretim dalı haline gelmiştir. Bu nedenle sigara tüketimi artmış ve akciğer karsinomu insidansını

arttırmıştır (c3,c4,c5). Dumanında 6000 civarında kimyasal içerik vardır; haşere ilacı, 55-60 civarında karsinojen, metal içerik ve organik katkı maddeleri mevcuttur (c6,c7,c8).

Akciğer kanserinin %90'nın sigaranın neden olduğu tahmin edilmektedir (6). Günde 1 paket 40 yıl boyunca sigara kullanan bir hasta hiç sigara içmemiş birine göre 20 kat daha fazla akciğer kanseri gelişme riski vardır. Akciğer kanseri gelişme riski sigaraya maruz kalma süresi uzadıkça ve diğer karsinojen ajanlara da maruziyet varsa artar. Bu nedenle akciğer kanserini önlemenin yolu insanların sigaraya hiç kullanmamaları için önlem almak ve kullananların bırakması sağlamaktır. Akciğer kanseri gelişme riskindeki azalma sigarayı otuzlu yaşlarda bırakanlarda daha geç yaşlarda sigarayı bırakanlarla karşılaştırıldığında belirgindir (7).

2.1.1. Sigara

Sigara akciğer kanseri gelişiminde en önemli sebeptir. Sigara kullanmanın akciğer kanserine neden olabileceği ilk olarak 1912 yılında öne sürüldü (10). O zamandan beri yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarla sigara ve akciğer kanseri arasında ki bu ilişkiyi kanıtlandı ve bu nedenle sigarayı bıraktırmaya yönelik çabalarda artarak yoğun şekilde devam etmektedir (11-15).

Sigara içenlerde en sık ortaya çıkan histopatolojik karsinom küçük hücreli akciğer kanseri ve yassı hücreli kanserdir (6).

Pasif içicilik (sigara dumanı olarak adlandırılan) ile kansere ilerleme riski %3.5'tur. ABD'de pasif içicilik nedeniyle her yıl yaklaşık 3 bin akciğer kanseri vakası ortaya çıkmaktadır (6). Dahası sigaranın kenarından çıkan bu dumanda, sigaranın asıl dumanından daha fazla oranda karsinojen ve toksin bulunmaktadır (16).

Sigaranın mentollü olması, derin nefes alarak kullanım filtre varlığı ve yokluğu gibi içme davranışını etkileyen faktörler akciğer karsinomunun insidansına etkileri olmaktadır (110, 111, 112).

Sigara içme prevalansı ülkemizde ise erkeklerde % 63 kadınlarda % 24'tür. Toplumumuzun önemli kısmını kapsayan fazla miktarda sigara tüketimi gözönünde bulundurulduğunda, günümüzde ve gerekli tedbirler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşılaşabileceğimizi söylemek yanlış olmaz (27).

2.1.2. Radyoterapi

Radyoterapiyi diğerkanserlerden dolayı alan hastalarda; sigara içme ve meme kanseri hikayesi olan kadınlarda alınan radyoterapinin akciğerkanseri olma olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (17). Radyoterapiyi hodgkin lenfomadan dolayı almış hastalarda ikinci primer akciğerkanseri riskinin arttığı da yine yapılan çalışmalar arasındadır (18). Mastektomi sonrası memeye radyoterapi almış olan hastalarda akciğerkanseri riski artmıştır (25).

2.1.3. Çevresel toksinler

Çevresel toksinler akciğerkanseri gelişimi riskini arttırlar; bunlar pasif içicilik, radon, asbestoz, metaller (nikel, arsenik, kromium), iyonize radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (6). Asbestle ilgili İngiltere’de yapılan bir çalışmada, akciğerkanseri olasılığını tekstil işçilerinde 10 kat arttırdığı; izolasyon işçilerinde ABD’de yapılan bir çalışmada ise 7 kat risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir (19, 20).

2.1.4. Pulmoner fibrozis

Yapılan birçok çalışma pulmoner fibrozisin akciğerkanseri riskini 7 kata kadar arttırdığını göstermiştir (21).

2.1.5. Genetik

Ailesinde akciğerkanser hikayesi olanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda hassasiyet olduğu gösterilmiştir (22). Eğer akciğerkanseri erken yaşta ortaya çıkmışsa genetik faktörlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23).

2.1.6. Duman

Dünyanın birçok yerinde işlenmemiş yakıtlar (kömür ve odun gibi) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yakıtların kullanımı sırasında ortaya çıkan duman akciğerkanserine sebep olmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti’nde yapılan retrospektif bir çalışma da bu yakıtların evde yemek pişirme ve ısıtma amacıyla kullanımında da yapabildiği 27.000 vakalık bir seride gösterilmiştir (24).

2.1.7. İnflamasyon ve benign akciğer hastalıkları

Birçok benign akciğer hastalığı karsinom ile ilişkili bulunmuştur, nenedide çoğunlukla kronik inflamasyon gibi gözükmetedir. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu' nun 24.607 akciğer kanseri ve 81.829 kişilik kontrol grubu olan birçok veriyi toplayarak yaptığı çalışmada hastalarda amfizem, kronik bronşit, pnömoni ve tüberküloz olanlarda akciğer kanseri riski artmıştır. Bu artmış risk tüm kanser alt tiplerini de kapsamaktadır (26).

2.1.8. Diyet

Diyetin akciğer kanserinde % 5 oranında etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Beta karoten ve Vitamin A' den fakir diyet akciğer kanseri olasılığını artırır. Akciğer kanserinin diyetinde Beta karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda göreceli riski 0,59'a azaltılmaktadır. Selenyum ve Vitamin E aynı şekilde antioksidan etkiyle riski düşürmektedir. Sigara bağımlılarında yağlı diyetle beslenen akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) içmenin de pozitif yönde yararı vardır (27).

2.2. Patolojik sınıflama

Dünya sağlık örgütünce primer akciğer kanseri 4 major grup olarak sınıflandırılmaktadır (28):

- 1-Adenokarsinom (bronkoalveolar karsinomu dahil) %38
- 2-Squamos hücreli karsinom %20
- 3-küçük hücreli karsinom %13
- 4-Büyük hücreli karsinom %5
- 5-Diğer küçük hücreli akciğer karsinomları, sınıflandırılmayanlar %18
- 6-diğerleri %6

Tablo 2.1. 2004 Akciğer kanserinin DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) histopatolojik gruplandırılması

MAJOR HÜCRE TİPİ	ALT GRUPLARI
Adenokarsinom	* Mikst tip * Papiller * Asiner adenokarsinom * Bronşiolalveoler * Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Skvamöz kanser	* Papiller * Şeffaf hücreli * Küçük hücreli * Bazaloid
Adenoskuamöz kanser	
Büyük hücreli kanser	* Büyük hücreli nöroendokrin kanser * Rabdoid fenotipli * Lenfoepitelyoma benzeri * Bazaloid * Şeffaf hücreli
Sarkomatoid kanser	* Pleomorfik * İğsi hücreli * Dev hücreli * Karsinosarkom * Pulmoner blastom
Karsinoid tümör	* Tipik * Atipik
Küçük hücreli kanser	* Kombine küçük hücreli kanser
Tükrük bezi tümörleri	* Adenoid kistik kanser * Mukoepidermoid kanser * Epitelyal-myoepitelyal kanser

Histopatolojik olarak akciğer kanseri çok fazla gruplandırılması vardır ancak başlıca KHAK ve KHDAK ayrımı yapılmaktadır çünkü klinik olarak bu ana iki grubun yayılma potansiyeli, verilen tedaviler, ortaya çıkış şekli ve tedaviye cevapları birbirinden farklıdır. KHDAK' de histopatolojik gruplandırmanın günümüzde daha ayrıntılı yapılmasının nedeni geliştirilen yeni tedavilerin verilmesinde alt tiplerin oldukça önemli olmasından dolayıdır. Örneğin epidermal büyüme faktör reseptörleri (EGFR) gen mutasyonu adenokarsinom tanısı alan bir hastada varsa, *gefitinib* ve *erlotinib* içeren tedavi protokolleri oldukça yararlı iken, squamöz hücreli akciğer

kanseri (yassı hücreli akciğer kanseri) tanısı alan bir hastada bu mutasyon olmayacağından bu tedavi tercih edilmez (113).

Adenokanserli hastaların özellikleri şunlardır: genellikle genç, kadın, sigarayı bırakmış ya da kullanmamış olmalarıdır. Genellikle periferik yerleşirler. Diffüz fibrozis zemininde gelişme eğilimleri (Sistemik sklerozisli vakalarda olan hastalarda gibi) vardır. Ayrıca tümör santralinde skar oluşumuna kanser hücrelerinin salgıladıkları sitokinler yol açarlar (30,34).

Sigara ile ilişkili sık görülen akciğer kanseri olan squamöz hücreli akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde yerini adenokansere bırakmıştır. Boyutu büyüktür ve santral yerleşimlidir. Kaviteye santral nekroza bağlı görülebilir. Tanısı histopatolojik olarak keratohyalen değişikliklerin varlığı ile doğrulanması yapılır ve diferansiyasyon varlığı belirlenir (29,114)

Squamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom akciğer kanserinin her ikisinde biopsi materyalinde en az %10 oranında bulunması ile tanı adenosquamöz kanser olarak isimlendirilir. Yerleşimi akciğerin periferinde ve sigara ile bağlantılıdır. Seyri klinik olarak sıklıkla adenokarsinom ile benzerdir (29).

KHAK bronş epitelinde bulunan Kulchitsky hücrelerinden köken alır. Tümör perihiler alanda yerleşir ve genellikle büyük kitleler oluşturur. Tümör çoğunlukla bölgesel lenf nodlarına yayılır. Kombine histolojik form tanısının konulabilmesi için en az %10 KHDAK komponentinin oranında olması gerekir. Bu nedenle en yüksek doğruluk oranı, rezeksiyon materyali ile sağlanır. KHAK'de tanı anında hastada sıklıkla uzak metastazı vardır ve prognoz iyi değildir (29-34). Eğer tedavi verilmezse ortanca sağ kalım 2-4 ay gibi bir süre olmaktadır (37).

2011 yılında Agency for Research on Cancer (IARC) /European Respiratory Society (ERS) / Thoracic Society (ATS)'nin birlikte çalışmasıyla yeni bir adenokarsinom sınıflaması yapılmıştır (34):

1. Terim olarak bronkoalveolar kanser (BAK) kullanılması artık tavsiye edilmiyor çünkü önceden bu terimin altındaki tümör tipleri şuan 5 ayrı tümör olarak gruplandırılmakta (Tablo 2.5).

2. 2 yeni terim olarak minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve Adenokarsinoma in situ (AIS) adıyla kullanılmaya başlandı.

3. Mikst tip kullanma yerine artık dominant olan subtipe göre isimlendirme yapılması daha uygun görülmekte.

4. Daha önce non-müsinöz BAK olarak söylenen patoloji saptanmışsa bu tümör lepidik invazif adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır.

5. Kötü prognoza sahip mikropapiller adenokarsinom yeni bir alt tip olarak sınıflaya katılmıştır.

6. EGFR mutasyonu ileri evre adenokarsinom tanısı koyulan hastalarda biyopsi materyalinden incelenmesi önerilmektedir (34).

Tablo 2.2. ATS/ IASLC/ERS Yeni Ortak Adenokarsinom gruplandırılması

Minimal invazif adenokarsinom (Tümör içinde <3cm'den az lepidik patern ve 5mm'den az invazyon)	* Mikst * Müsinöz * Non-müsinöz
Preinvaziv lezyonlar	*Adenokarsinom in situ *Atipik adenomatöz hiperplazi
İnvaziv adenokarsinom	* Papiller predominant * Asiner predominant * Müsin içeren solid komponent * Mikropapiller predominant *Lepidik predominant (eski adıyla non-müsinöz BAK)
İnvaziv adenokarsinom varyantları	* Kolloid * Enterik * Fetal * İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Eski adıyla müsinöz BAK)

Tablo 2.3. Daha önceki Bronkoalveolar karsinomun yeni adenokarsinom kategorileri

- *Lepidik predominant adenokarsinom (nonmüsinöz)
- *Adenokarsinom in situ
- *Ağırlıklı olarak nonmüsinöz lepidik komponentle birlikte invaziv adenokarsinom
- *İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eskiden müsinöz BAK)
- *Minimal invaziv adenokarsinom

KHAK ile KHDAK' nin patolojik olarak ayrımı ve yeni tanı hastalarda evrelere göre tedavi planlaması yapılması önem taşımaktadır. 2008 yılından beri evre 4 hastalarda adenokarsinom ve squamoz hücreli karsinom ayrımını yapmak optimal terapiyi vermek için değerlidir. EGFR, anaplastik lenfoma kinaz (ALK), ve c-ROS onkogene 1 (ROS1) tanımlanmakla kalınmadı aynı zamanda hedefe yönelik sepesifik tedaviler bulundu, bu nedenle KHDAK alt tip analizi ayrı bir önem kazanmıştır. Kullanılan hedefe yönelik tedaviler standart kemoterapi rejimlerine göre daha iyi tedavi yanıtları alınmıştır (35).

Yapılan bir çalışmada adenokarsinomlu Asyalı hastalarda yaklaşık %30-60 Asyalı olmayan hastalarda %15-30 civarında EGFR mutasyonu vardır. ALK gen mutasyonu Amerikalı KHDAK hastalarda %2-7 görülür. Amerikan Patologlar Derneği Rehberi' ne göre spesik tirozin kinaz inhibitörlerini kullanmak için ileri evre tüm adenokarsinom ve mikst tümörlerde bakılmasının önermektedir (36).

Türkiye'de birleşik veri tabanı 2012 yılı verilerine göre akciğer karsinomunun histopatolojik alt tiplerinden en sık yassı hücreleri kanser görülmüştür. 2.sıklıkta ise adenokarsinom saptanmıştır (115).

Tablo 2.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2012)

Histolojik Tip (n=10214)	Yüzde
AKCİĞER KANSER	% 97.1
A. Küçük Hücreli Dışı akciğer kanseri	%80.7
-Yassı Hücreli karsinom	%39.2
-Adenokarsinom	%37.9
-Büyük Hücreli	% 1.8
-NOS	%21.1
B. Küçük Hücreli Akciğer kanseri	%16.4
C. Diğer*	%2.9
MEZOTELYOMA	%2.9
Toplam	% 100

2.3. Akciğer Kanserinde Tümör Yayılımı

Akciğer kanserinde tümör yayılım 3 şekilde olmaktadır:

2.3.1 Hematojen Yayılım

Uzak metastaz göstermesinde damar sistemi önemli rol oynar. Bu şekilde organların birçoğuna yayılım yapabilir, organların fonksiyonlarına göre semptomlar ortaya çıkabilir (38).

2.3.2 Direk Yayılım

Tek başına kitle çevresindeki dokulara doğru büyüyüp invazyon gösterebilir, buna lokal yayılım denir. Hücreler olarak tümör sayı olarak artmaya devam ederken tümör büyüklüğü de artar (38). Viseral plevra yolunu kullanarak direk yayılımla plevral boşluğa yapabilir ve malign plevral efüzyona yol açabilir. Genellikle özefagus, kalbe, akciğerin diğer bölgelerine, kostalara ve vertebralara doğru direk yayılım yapmaktadır (39).

2.3.3 Lenfatik Yayılım

Rejyonel yayılım olarak bilinen lenfatik yayılım tümör hücrelerinin lenfatik dolaşım ile drene oldukları lenf nodlarına gelirler ve burada toplanarak çoğalırlar.

Mediastinal ve intrapulmoner lenfatikler aracılığıyla akciğerin lenfatik drenajı sağlanmaktadır. Lenfatik yapılar açısından plevral yüzeyler çokçadır. Anastomozlar interkostal lenfatik kanallar arasında vardır (40).

2.4. Klinik Bulgular

Akciğer kanserinde öksürük en sık görülen klinik semptom olmasının yanı sıra, diğer sık görülen semptomlar kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısıdır. Yapılan bir çalışmada görülen semptomlar ve sıklıkları aşağıdaki tablo 2.7' deki gibi belirtilmiştir (41).

Tablo 2.5. 3500 akciğer kanseri hastasının klinik semptomları

Semptom	Görülme sıklığı %
Öksürük	45-74
Kilo kaybı	46-68
Nefes darlığı	37-58
Göğüs ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik ağrısı	20-21
Ses kısıklığı	8-18

Modified from: Hyde, L, Hyde, CI. Chest 1974; 65:299-306 and Chute CG, et al. Cancer 1985; 56:2107-2111. Graphic 76229 Version 1.0

Semptomu olmayan hastaların sağkalımı, primer tümöre bağlı semptomu olanlara göre daha iyidir. Prognoz ile semptom tipi arasında da bağlantı vardır. Semptomların bazıları belli kanser türlerinde daha sık izlenir. Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve metastaz semptomları küçük hücreli akciğer kanserini düşündürürken, squamoz hücreli kanserde hemoptizi siktir (42).

2.4.1. Karsinomun intratorasik etkileri

2.4.1.1. Öksürük

Akciğer karsinomlu hastalarda öksürük sık görülen bir semptomdur, özellikle squamoz hücreli karsinomda ve küçük hücreli karsinomda genelde santralde görüldüğünden dolayı daha sık görülür (41,44,45). Çoğunlukla sigara bağımlısı olan vakalarda amfizem- kronik bronşit nedeniyle daha önceden olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyeni için uyarıcı olmalıdır. Böyle vakalarda öksürükle birlikte hemoptizi olması veya şiddetinin artması, tedaviye yanıt alınamaması akciğer karsinomu açısından bir gösterge olabilir (46).

2.4.1.2. Hemoptizi

Kitle içindeki genellikle damarların inflamasyonu ve lokal nekroz nedeniyledir. İlk semptom olarak hemoptizi ve öksürük hastaların %30'undan fazlasında izlenir. Squamoz hücreli karsinomda santral yerleşimli olduğu zaman hemoptizi gelişirse direkt bronşial ve aşırı kavitasyon veya pulmoner artere yayılma suretiyle ile asfiksiye sebep olup mortal seyredebilir (43).

2.4.1.3. Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı akciğer karsinomlu hastaların yarısından daha fazlasında olabilir. Kitlenin plevral ve göğüs duvarı yayılımından dolayı göğüs ağrısı sıklıkla olarak görülür. Tümörle aynı tarafta ağrı olur ve gençlerde daha sık görülür. Künt ağrı göğüs duvarı, plevral, mediasten tutulmasına ya da kosta metastazı nedeniyle olabilir. Direkt olarak plevra invazyonuna bağlı, hiperkoagülabilitate nedeniyle ile oluşan pulmoner emboliye ya da obstruktif pnömoni nedeniyle plöritik ağrı oluşabilir (43).

2.4.1.4. Nefes Darlığı

Tanı anında nefes darlığı yaygın görülen semptomlardan biridir. Dispne eksternal bası veya internal hava yolları darlığı, tümere bağlı emboli, atelektazi, obstruktif pnömoni, pnömotoraks, lenfajitik tümör yayılımı, plevral effüzyon, tamponatla birlikte perikardial effüzyon olması nedeniyle görülebilir.

Tek taraflı diafram paralizisi frenik sinir hasarından dolayı meydana gelebilir. Bir seride yapılan çalışmaya göre malignensilerde %4 civarında frenik sinir paralizisi görülmesine rağmen; en sık frenik sinir paralizisi yapan tümör akciğer karsinomudur (47).

2.4.1.5. Ses Kısıklığı

Sigara içine bir kişide ses kısıklığı devam ediyorsa ayırıcı tanıda laringeal karsinom ve akciğer kanseri göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer akciğer karsinomlu bir hastada ses kısıklığı gözlenirse muhtemelen kitle rekürren laringeal sinire (mediastene kadar uzanır aort arkının altından geçer) yayılımı vardır (48,49).

2.4.1.6. Plevra Tutulumu

Plevra akciğer karsinomunda % 8-15 oranında tutulabilir. Plevra tutulumu malignitelere ilk başta plöretik ağrıya sebep olabilirken plevrada effüzyon oluşuktan sonra ağrı azalabilir. Son dönem hastalarda ya da kansere bağlı atelektazi protein kaybı nedeniyle transüda şeklinde sıvı da birikebilir ve nefes darlığına neden olabilir. Plevrada bu şekilde sıvı oluşumuna paramalign plevral sıvı denilir (50).

Malign effüzyonu olan hastalarda bu effüzyonu tedavi edilemeyebileceği ve palyatif tedavi yapılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Malign plevral effüzyon öksürük ve nefes darlığına neden olmasına rağmen plevraya yayılımı olan akciğer karsinomlu hastalarda yaklaşık dörtte birinde semptom olmayabilir (51).

2.4.1.7. Vena Kava Superior Sendromu

Vena kava superior sendromunda obstrüksiyona neden olarak dolgunluk hissi ve nefes darlığına yapar. Öksürük, disfaji ve ağrı daha az sıklıkla görülür. Fizik muayenede ise hastada dilate boyun venöz yapılar, göğüste belirgin venöz patern, fasiyal ödem ve platörük yüz görülebilir. Göğüs radyografisinde belirgin mediastinal genişleme veya sağ hiler kitle varmış gibi bir görünüm olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile sebebini, obstrüksiyon seviyesinin ve eksternal kollateralleri görmek mümkün olur (52).

2.4.1.8. Pancoast Sendromu

Bütün akciğer kansinomlarının %3-5'ini süperior sulkus tümürleridir, 8. servikal, 1. ve 2. torasik sinir trunkuslarının süperior sulkus tümürü ile yayılımı sonucunda Pancoast Sendromu gelişir. Horner Sendromu (pitozis, myozis, enoftalmi ve anhidrozis), uyuşma, etkilenen taraf kaslarında atrofi, omuz ve kol ağrısı bu hastalarda görülebilir ve KHDAK' de sık gözlenir (53).

2.4.2. Ekstratorasik metastaz

Akciğer karsinomu vücutta her yere metastaz yapabilir. Metastatik yayılım olduğu zaman klinik bulgular ortaya çıkabilir veya hastağın seyrinde de görülebilir. Ekstratorasik metastaz genelde karaciğer, sürrenaller, beyin ve kemiklere olurken, erkeklerde testis ve kadınlarda plasenta dışında her yere metastaz yapabilir. Akciğer karsinomunun ekstratorasik metastazları ve yüzdeleri Tablo 2.8' de verilmektedir (54).

Tablo 2.6. Akciğer karsinomunun ekstratorasik metastazları ve yüzdeleri

Metastaz yerleri	Metastaz yüzdeleri
Karaciğer	% 1-35
Kemik	% 25
Perikard ve kalp	% 20
Böbrek	% 10-15
Sindirim sistemi	% 12
Plevra	% 8-15
Surrenal	% 2-22
Santral sinir sistemi	% 0-20
Yumuşak doku ve deri	% 1-3

(54 numaralı referans kaynak alınarak yapılmıştır.)

2.4.2.1. Karaciğer

Hastalığın erken dönemlerinde semptomatik karaciğer yayılımı pek beklenen bir durum değildir. Karaciğer enzim yüksekliği olanlarda semptom daha görülmeden Pozitron Emisyon Tomografi (PET) veya BT kullanımı ile saptanabilir. Toraks

içinde rezektabl KHDAK vakaların BT ile baz alınarak yapılan bir çalışmada yaklaşık %3'ünde karaciğer metastazı saptanmıştır (55). Hastalarda yapılan otopsielerde KHAK ve KHDAK'nin her ikisinde de %50'den fazla karaciğere metastaz olduğu görülmüştür(56).

2.4.2.2. Sürrenal

Adrenal bezler akciğer karsinomunun sık yayıldığı bir yer olmasına rağmen metastaz olduğu zaman nadiren bulgu verir. Tanısı koyulmuş veya akciğer karsinomu olma olasılığı olan vakalarda sürrenalde tek taraflı kitle şeklinde BT' de görüntülenebilir. Görüntüleme adrenalde kitle olmaması metastaz olmayacağı anlamına gelmez, yapılan bir çalışmada BT bulgu olmayan KHAK hastaların %17'sinde metastaz saptanmıştır (59). Adrenalde kitle saptandığı zaman eğer boyut olarak 3 santimetreden (cm) büyükse metastaz olma ihtimali artmaktadır (60). 330 hasta üzerinde yapılan bir seride operable olan KHDAK'de %10 civarında izole adrenal metastaz saptanmıştır (61).

2.4.2.3. Kemik

Akciğer karsinomunun kemik metastazı genelde semptomatiktir. Eğer hastada yaygın metastaz varsa serum kalsiyum düzeyleri yükselmiş olabilir. Sıklıkla göğüs, sırt, ekstremitesinde ağrı ile birlikte serum alkalen fosfataz düzeyi yükselmiştir. Bu semptomları olan hastaların %20 civarında kemik metastazı vardır (54). KHAK'da kemiğe yayılımı daha sıklıkla görülür ve hatta %30-40' lar seviyesindedir (62). PET-BT ve PET birçok organa olan yayılımda üstünlüğü kemikte de geçerlidir, hatta sensitivitesi kemiğe olan yayılımı göstermede kemik tarama ve BT' den üstündür (63).

2.4.2.4. Beyin

Akciğer kanseri santral sinir sistemi yayılımı olan hastaların en sık şikayetleri bulantı, kusma, baş ağrısı, kranial sinir felci, inme, hemiparezi ve görmede azalmadır. akciğer karsinomu beyin metastazı gelişen hastaların %70'inde tanı anında semptomatiktir (46).

Hastanın bölgesel lenf noduna yayılımının olması ve primer akciğer tümörünün büyük olması beyine metastaz riskini arttırmaktadır. KHDAK patolojisine sahip olan hastalarda alt grupları içerisinde en az beyine yayılım squamoz hücreli akciğer karsinomunda ve en fazla yayılım ise adenokarsinomda görülmektedir (64).

Dikkatli seçilmiş vakalarda operabl olan KHDAK hastaların beyine olan soliter metastazlarının çıkarılmasından hastalar semptom ve sağkalım açısından fayda görmektedir (65,66).

KHAK olan hastalarda yaklaşık %20 civarında beyine metastaz gözlenir (67). Yapılan randomize klinik araştırmalarda proflaktik olarak beyne radyoterapi (RT) almış olanlarda santral sinir sistemine metastazın belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Beyne proflaktik RT yapılmamış olan hastaların yarısında ilk 2 yıl içinde metastaz olduğu görülmüştür (96).

2.4.3. Paraneoplastik Durumlar

Tümörlerin bu paraneoplastik etkileri direk invazyon, metastaz veya obstrüksiyon nedeniyle değildir. Paraneoplastik sendromlar tümörün direk etkisinden ziyade salgıladığı maddeler nedeniyle olur.

2.4.3.1. Uygunsuz Antidiüretik Hormonu (ADH) Sendromu:

Uygunsuz ADH sendromu sıklıkla KHAK'de görülür ve hiponatremiye sebep olur. KHAK olguların yaklaşık %10' da uygunsuz ADH sendromu görülür (68,69).

Uygunsuz ADH tedavisini yapmak için altta yatan hastalığa odaklanmak gerekir. Örneğin KHAK kemoterapi (KT) başlanmasıyla bu durum haftalar içinde çözülür. Şiddetli ve akut hiponatremide tedavisi yapılırken dikkatli olmalı saatte 1-2 mmol kadar yükseltmeli 24 saatte ise 8-10 mmolden fazla yükseltme yapılmamalıdır (70).

2.4.3.2. Hiperkalsemi

Akciğer karsinomlu hiperkalsemili hastalarda hiperkalseminin nedeni kemik yayılımı olmasıdır, daha az sıklıkla paratiroidhormon-related protein (PTHrP),

osteoklastları aktive eden faktörler, diğer sitokinler ve kalsitrioldür. Hiperkalsemisi olan hastalarda bulantı, kusma, poliüri, letarji, polidipsi ve iştahsızlık olabilir (5).

Akciğer kanseri tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada %6 civarında hiperkalsemi saptanmıştır. Squamoz hücreli karsinom hiperkalsemiye neden olan en sık akciğer kanseri alt tipidir, sonra sırasıyla adenokarsinom, KHAK'dur. Hiperkalsemisi olan çoğu hastanın genellikle ileri evredirler ve çok az ömürleri kalmıştır (71).

2.4.3.3. Nörolojik Sendromlar

Üst ve alt ekstremitelerde proksimal kaslarda kuvvet azalması ile seyreden Lamber-Eaton sendromu KHAK'de daha sık görülür. Bu sendrom KHAK'da %3 oranında görülür. Tip 1 antinöronal antikörler (anti-Hu antikoru) nörolojik paraneoplastik sendromların çoğuna sebep olur. Bu sendromlar Lamber-Eaton sendromu, ensefelomyelit, limbik ensefalit, serebellar ataksi, otonomik nöropati ve retinopati görülür (53,72,73).

2.4.3.4. Hipertropik Usteoartropati

Hipertrofik pulmoner osteoartropatide uzun kemiklerin periost çoğalması ile gider ve en önemli semptomu ağrıdır. Prognostik olarak önemli değildir ve sıklığı KHDAK'de daha fazladır (53).

2.4.3.5. Cushing Sendromu

Ektopik olarak salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) cushing sendromuna neden olur. Hastalarda potasyum düşüklüğü ile giden alkaloz, kas güçsüzlüğü, kan şekeri yüksekliği, kilo kaybı, tansiyon yüksekliği, kemik kaybı ve hirsutizm görülebilir (5).

Cushing sendromu akciğerin karsinoid tümörü ve KHAK'de sık görülür (74). KHAK olup cushing sendromu gelişen hastalarda cushing sendromu olmayanlara göre prognozu daha kötü seyretmektedir (74,75,76).

2.4.3.6. Hematolojik bulgular

Anemi: Akciğer karsinomunda anemi sık görülür. Hastalarda yorgunluk ve nefes darlığı görülebilir. Yapılan bir seri akciğer karsinomlu hastaların %40'ında hemoglobin değeri 12 g/dL'den küçük çıkmıştır, eğer KT'de alınıyorsa bu oran %80'ler civarına kadar çıkmaktadır (77).

Trombositoz: Yaygın görülür, akciğer karsinomlu hastaların yaklaşık %14 civarında görülebilir (78). Hastalarda eğer trombositoz görülüyorsa beklenen yaşam süresinin kısalacağını gösteren bir belirteçtir (79).

Lökositoz: Yapılan bir çalışmaya göre akciğer karsinomlu hastalarda lökositoz %15 olarak bulunmuştur. Bunların çoğu KHDAK olarak bulunmuş ve lökositoz olmasının nedeninde granülosit-koloni stimulan faktörün fazlaca üretilmesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (80). Bu durum kötü prognozla ilişkilidir (71,80).

2.5. Akciğer Karsinomunun Evreleme ve Tanısının Koyulması

2.5.1 Tanı

2.5.1.1. Akciğer Grafisi

Sigara kullanan akciğer karsinomu bakımından şüpheli semptom ve bulgusu olan bir kişide aile öyküsünde varsa ilk akciğer grafisi istenir. Akciğer grafisinde kitle, nodül, lenfajitik görünüm, plevra sıvısı, konsolidasyon alanları vs. görülebilir (81).

2.5.1.2. Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Toraks için çekilen BT ile tümörün gerçek boyutu ölçülebilir. Çevresindeki dokularla devamlılığı bakımından da bilgi edinilebilir. Lezyonun niteliği görülmek isteniyorsa kontrast maddeyle dinamik görüntüler alınarak bilgi sahibi olunabilir.

Lezyonun yeri iyi belirlendiği için tanı koymak için kullanılacak yöntem konusundan plan yapılabilmesini sağlar (81).

2.5.1.3. Manyetik Rezonans (MR) İle Görüntüleme

Tümörün görüntülenmesinde önceliği yoktur, BT genelde yeterlidir. Tümör apikaldeyse göğüs duvarı ile devamlılı açısından, diyafram, perikard ve göğüs duvarı tutulumlarında ve kemik, karaciğer ve adrenal bez metastazlarında MRG' nin önce tercih edilmesi daha yararlı olacaktır (81).

2.5.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

Beyin metastazı hariç PET-BT akciğer karsinomunun göğüs dışındaki uzak metastazlarını göstermede etkin bir yöntemdir. Uzak metastazların bulunması (evreleme yapılması), tanı koyulması ve ayırıcı tanı yapılması, akciğerdeki nodüllerin benign-malign ayırımının tespiti, mediastinal lenf düğümlerinin değerlendirilmesinin yapılması, ışın tedavisi aldıktan sonrası tedavi yanıtına bakılması için kullanılır. Uzak metastazı belirlemede National Institute for Clinical Excellence (NICE) tarafından yapılan çalışmada FDG-PET'in spesivitesi %96 ve sensitivite %93 çıkmıştır (82). Yapılan başka bir çalışmada %28 hastada tedavi kararını olumlu yönde değiştirdiği gibi %9 gibi bir oranda radyoterapi almasını önlemiştir (81,83).

2.5.1.5. Fiberoptik Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopi ile fırçalama endobronşial biyopsi, bronkoalveolar lavaj, transbronşial iğne aspirasyonu yapılarak materyal elde edilebilir. Bronkoskopinin tanı değeri periferik lezyonlarda çap ile bağlantılıdır. Tümörün çapı > 2 cm ise % 63 şayet çapı < 2 cm ise % 34 tanı koyma şansı vardır (84). Periferik tümörlerde santralde olan karsinomlara göre sensitivitesi daha azdır. Periferikdeki lezyonlarda en sık olan komplikasyonlar %2'den az oranda görülen kanama ve pnömotoraktır. Kanama santralde olan lezyona işlem yapıldığında en sık görülen komplikasyondur, 50 ml'den fazla kanama olasılığı %2'dir (85).

2.5.1.6. Balgam Sitolojisi

Tanıda invaziv olmayan, sensitivitesi % 20-90 arasındadır. Alınan materyalin sayısı artarsa duyarlılığı daha iyi olmaktadır. Kitle büyük, üst lobda ve santralde yer alması tanı şansını artırır (86).

2.5.1.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, akciğer tümörlerine tanı koymada güvenilir ve müteessir bir yöntemdir. Ultrasonografi, BT ve fluoroskopiyle birlikte yapılır. Boyut olarak 3 cm 'den büyük karsinomlarda tanı koyma şansı %80 -95'tir (87). BT ile birlikte sensitivitesi %82-92, spesivitesi %96 ve üstüdür (88). Tanı koymayı kitlenin bulunduğu yer, yapısı, kullanılan iğne, etkiler (87,89).

Transtorasik iğne aspirasyonu yapılmasının bir takım kontraendikasyonları vardır. Bunlar içinde kanamaya eğilim olması, lezyonun kist hidatik olma olasılığı, pulmoner hipertansiyonun ileri evre olması, akciğerin bir kısmının alınmış olması, amfizemin yaygın biçimde akciğerde varlığı, hasta oryante olamamasıdır. En sık görülen transtorasik iğne aspirasyonu komplikasyonu pnömotoraks olmasıdır (% 25-40' lar civarında) ve %5-12 tüp torakostomi takılmasına neden olur (90).

2.5.1.8. Plevral Sıvı Sitolojisi

Akciğer karsinomlu hastaların yaklaşık % 8-15'inde plevra mayi vardır. Paramalign nedenlerden ötürü (pnömoni, post obstrüktif ateletazi ve mediastinal lenfatik tıkanma) plevral mayi oluşabilir (91,92). Malignite şüphesi varsa torasentez yapılmalıdır (92). Torasentez ile tanı koyma olasılığı % 50-60 kabul edilmektedir (93). Karsinomun tipide sitolojik tanı koymayı etkiler. Tanı koyma bakımından adenokarsinomada faydalı sonuçlar alınırken, küçük hücreli akciğer karsinomu, mezotelyoma ve lenfomada daha az tanı koyma şansı vardır (94). Torasentez komplikasyonları; reekspansiyon akciğer ödemi, pnömotoraks ve az görülen hava embolisi torasentezin komplikasyonlarıdır (93).

Kapalı plevra biyopsisinin tanı koyma şansı ise % 40-70' dir. Plevral sıvı örneklemeyle yapıldığında tanı koyma yüzdesi azda olsa artabilir (95).

2.5.1.9. Torasik Cerrahi İşlemler

Mediastinoskopi subkarinal, paratrakeal, supraaortik, hiler, pretrakeal lenf bezlerinin preoperatif yayılımı superior vena cava, trakea ve karina yakınındaki kitlelerin tanısını koymak için yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, ön mediasten kitleleri ve ayrıca aortikopulmoner penceredeki lenf bezlerinin incelemelerinde kullanılmaktadır. Servikal veya supraklavikuler lokalizasyonlarda ele gelen lenf bezi varsa biopsi yapılır. Malign gelirse hasta inoperabl olarak kabul edilir. Erken evre hastada diğer tanı koyma yöntemleriyle tanı konulamazsa torakotomi yapılır (96). Daha az invaziv yöntemlerle endobronşial ultrasonografi gibi yöntemlerin kullanılmasıyla cerrahi yöntemlere ihtiyaç azalmıştır (98).

2.5.2. Evreleme

Akciğer karsinomunun evrelemesi, tedavi planı yapılması açısından ve hastanın ortalama hayatta kalma süresinin tahmin edilmesi açısından önemlidir.

Akciğer karsinomunun güncel evreleme sistemi The International Association for the Study of Lung Cancer 2009 (IASLC)'e göre şöyledir (99):

Tablo 2.7. KHDAK TNM

T _x	Balgam sitolojisi veya alınan bronşiyal lavajda malign hücreler görülemedi ancak radyolojik yöntemlerle veya bronkoskopiyle gösterilemedi ya da primer tümör değerlendirilemedi
T ₀	Tümör olduğuna dair herhangi bir bulgu yok
T ₁	Tümör çapı ≤3 cm, bronkoskopide ana bronşta tümör yok
T _{1a}	Tümör çapı ≤2 cm
T _{1b}	Tümör çapı >2 cm fakat ≤3 cm
T ₂	Tümör çapı >3 cm fakat ≤7 cm ya da karinaya ≥2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invaze, obstrüktif pnömoni veya Hiler kısma varmış fakat tüm akciğerde olmayan atelektazi
T _{2a}	3cm < tümör çapı ≤ 5cm
T _{2b}	5cm < tümör ≤ 7cm
T ₃	Tümörün çapı >7 cm veya şu durumlardan biri olması: Tümörle aynı lobta diğer bir nodül, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, göğüs duvarı invaze olması, karinayı tutmayan ama 2 cm'den daha yakın yerleşimli
T ₄	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürrens sinir, özofagus, karina invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri
N _x	Lenf nodunun değerlendirilememesi
N ₀	Lenf nodu yayılımı yok
N ₁	Aynı taraf hiler ve/veya peribronşial ve intrapulmoner lenf nodu yayılımı
N ₂	Aynı taraf subkarinal ve/veya mediasten lenf nodu metastazı
N ₃	Karşı taraf supraklavikuler, hiler / mediastinal / skalen lenf nodu yayılımı
M ₀	Uzak metastaz yok
M _{1a}	Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral-perikardiyal sıvı
M _{1b}	Uzak metastaz

Tablo 2.8. KHDAK evrelemesi

Evre	T	N	M
Stage IA	T1a-T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a or M1b

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groups in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:706.

KHDAK' leri içinde evrelemede bu şekilde yapılmakta olup, KHAK'da TNM evrelendirmesi kullanılmamakta bunun yerine, yaygın hastalık veya sınırlı hastalık şeklinde kullanılan "Veterans Administration Lung Cancer Group" (VALG) tarafından önerilen ve IASLC tarafından düzenlenen sistem kullanılmaktadır.

2.5.2.1. VALC Study Group Evrelemesi

Tanı koyulma aşamasında hastalarda genellikle metastatik hastalık görüldüğünden ve lokorejyonel olarak tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden ilk safhada daha kolay kullanılan "Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC)" evrelemesi (sınırlı - yaygın) pratikte kullanılmaktadır.

Sınırlı hastalık

Sadece bir taraf hemitoraksta olan, bir alandaki lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, supraklavikuler, mediastinal) yayılımı (tek radyoterapi bölgesinde) olan KHAK. (TNM evrelemesine göre; Evre: I, II, III). Hastaların % 20- 40'ı bu evrede başvurur.

Yaygın hastalık:

Sınırlı hastalığı geçmiş, uzak metastazı olan KHAK. Metastatik akciğer lezyonu olanlar ve malign plevral sıvı varsa bu gruba girer. (TNM evrelemesine göre; Evre: IV) Olguların % 60- 80'i bu evrede gelirler (100).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine Mayıs 2009-Ocak 2015 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran beyin metastazı olan 135 akciğer karsinomu hastası dahil edildi. Malatya’ da hizmet veren tek üçüncü basamak hastane olan İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi 2005 yılından beri akciğer karsinomlu olguların teşhis, tedavi ve takipleri yapılmaktadır.

Hastalarla ilgili veriler hastanemizin elektronik veri tabanı ve hastalar ilgili dosyalar taranarak geriye dönük olarak toplandı. Verilerin kaydedilmesi için form yapıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, adjuvan kemoterapi durumu, akciğere tedavi amaçlı tedavi, beyine radyoterapi, sağkalım, tanı anında evresi, beyine metastaz durumu, akciğer karsinomunun alt tipi, uygulanan tedavi ve kemoterapi durumuna bakıldı.

Patolojik olarak akciğer karsinomu tanısı almış olan hastalar araştırmaya dahil edildi, histolojik olarak tanı almamış hastalar alınmadı. Hastanemizde tanı koyulmamış olan hastaların patoloji raporları konfirme edildi. Patolojik alt tip için DSÖ histopatolojik tiplendirilmesi baz alındı. Akciğerin benign tümörleri ve plevra tümörleri çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1-Akciğer karsinomu tanısının olması

2-Beyin metastazının olması

3-18-90 yaş aralığında olması

4-2009-2015 tarihleri arasında akciğer karsinomu tanısı olan hastalar

Hastaların sigara içme durumları var ve yok şeklinde değerlendirildi.

Hastaların evrelendirilmesi ilk tanı aldıkları zamana göre yapıldı. Akciğer karsinomunun tüm dünyada geçerli olan güncel evreleme sistemi olan The International Association for the Study of Lung Cancer 2009 (IASLC)’e göre yapıldı.

Görüntüleme yöntemleri olan Toraks BT, abdomen BT, kemik sintigrafisi, beyin MR , beyin BT ve PET-BT kullanıldı.

Akciğer karsinomu tanısı koyulan hastaların tedavi durumları medikal onkoloji, göğüs hastalıkları, radyasyon onkolojisi, patoloji ve radyoloji bölümünün katıldığı akademisyenlerle çok yönlü değerlendirilen onkoloji konseyinde karar verildi.

Tanı koyulduktan sonra tedavisi başlanan hastaların tedavi protokolleri terminal evreye kadar takip edilmiştir. Hastaların sağkalım durumları Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası üzerinden Nüfus Müdürlüğü'ne bağlı hastane elektronik veri programı ile taranarak vefat etmiş olanların sağkalımları patolojik tanı alındığı günden vefat ettiği zamana kadar olan süre ay olarak hesaplanmıştır.

Araştırmada beyin ve diğer yerlere metastaz durumları hastanemizde yapılan tetkiklerde elektronik veri tabanı kullanılarak bakıldı, mümkün olmayan durumlarda hastaların tutulan dosyaları incelendi.

3.1. İstatistiksel yöntem

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS for Windows Version 17.0 yazılımı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında medyan (min-max), nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise yüzde ve sayı (n) kullanıldı. Shapiro Wilk normallik testi ile nicel değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ($p < 0,05$). Bu nedenle grupların karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis Varyans ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran beyin metastazı olan akciğer karsinomlu 15’i kadın 120’si erkek olmak üzere toplamda 135 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların cinsiyet, sigara içme durumu, patolojik alt tip, adjuvan KT, evre, cerrahi, beyine RT ve ilk metastaz yerlerine bakıldı; bunların sağkalıma olan etkisi araştırıldı.

Cinsiyet açısından dağılım tablo 4.1 ‘de gösterilmiştir. Hastaların 15 (%11,1) kadın, 120 (%88,9) erkek olarak saptandı. Yaş dağılımına bakılırsa kadınların yaşları 37-78, erkeklerin yaşları 34-80 arasında değişmekteydi; her iki cinsiyetinde median yaşı 59 olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, median yaş ve minimum-maximum yaş dağılımları

Cinsiyet	Median yaş(min-max)	Yüzde (n)
Erkek	59 (34-80)	88.9 (120)
Kadın	59 (37-78)	11.1 (15)

Çalışmaya alınan hastaların sigara ile ilgili durumları tablo 4.2.’de gösterildiği gibidir. 102 (%75,6) sigara kullanıyor, 22 (%16,3) sigara kullanmıyordu ve 11 (%8,1) sigara kullanıp kullanmadığı bilinmiyordu. Hasta dosyaları, poliklinik anamnez ve kayıtlarına ve hasta yakınlarına ulaşılmaya çalışıldı; fakat 11 hastanın verilerine ulaşamadı.

Tablo 4.2. Hastaların sigara kullanım dağılımı

Sigara	Yüzde (n)
Var	75.6 (102)
Yok	16.3 (22)
Bilinmiyor	8.1 (11)
Toplam	100 (135)

Çalışmaya alınan 135 hastanın (tablo 4.3.) 32'si (%23,7) küçük hücreli akciğer karsinomu, 61 'i (%45,3) adenokarsinom, 34'ü (%25,3) squamoz hücreli karsinom, 4'ü (%2,9) adenosquamoz karsinom, 2'si (%1,4) bronkoalveolar karsinom, 1'i (%0,7), 1'i (%0,7) büyük hücreli karsinom saptandı.

Tablo 4.3. Hastaların patolojik tiplerine göre dağılımı

Tanı-sağkalım	Yüzde (n)
KHAK	23.7 (32)
Adenokarsinom	45.3 (61)
Squamoz Karsinom	25.3 (34)
Adenosquamoz	2.9 (4)
BAK	1.4 (2)
Mezenkimal Tümör	0.7 (1)
Büyük Hücreli Karsinom	0.7 (1)
Toplam N	100 (135)

Tablo 4.4.'de KHDAK'lu hastaların evrelerine göre sayıları ve median sağkalımları istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. Evre 1a 3 (%2.9) hasta median sağkalımı 48 ay (12-49 ay), evre 1b 3 (%2.9) hasta median sağkalımı 25 ay (22-96 ay), evre 2a 4 (%3.9) hasta median sağkalımı 15 ay (12-44 ay), evre 2b 3 (%2.9) hasta median sağkalımı 17 ay (15-22 ay), evre 3a 8 (%7.8) hasta median sağkalımı 15 ay (9-36 ay), evre 3b 10 (%9,7) hasta median sağkalımı 14,5 ay (7-39), evre 4 72 (%69.9) hasta median sağkalımı 9 ay (1-37 ay) olarak hesaplanmıştır. Toplamda KHDAK 103 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların evrelere göre sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.4. KHDAK'lu hastaların evrelerine göre sayısı ve median sağkalımı gösteren dağılımlar

Evre-sağkalımı KHDAK	Median sağkalım ay(min- max)	Yüzde (n)	p
1a	48 (12-49)	2.9 (3)	0.001
1b	25 (22-96)	2.9 (3)	
2a	15 (12-44)	3.9 (4)	
2b	17 (15-22)	2.9 (3)	
3a	15 (9-36)	7.8 (8)	
3b	14.5 (7-39)	9.7 (10)	
4	9 (1-37)	69.9 (72)	
Toplam n	103	100 (103)	

Tablo 4.5.'de KHAK'lu hastaların evrelerine göre sayıları ve median sağkalımları istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. Sınırlı evre KHAK 8 (%25) hasta median sağkalımı 23 ay (9-108 ay) ve yaygın evre KHAK 24 (%75) hasta median sağkalımı 8 ay (3-43) bulunmuştur. Hastaların evrelere göre sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.5. KHAK'lu hastaların evrelerine göre sayısı ve median sağkalımı gösteren dağılımları

Evre-sağkalım KHAK	Median sağkalım ay(min-max)	Yüzde (n)	p
Sınırlı evre	23 (9-108)	25 (8)	0.001
Yaygın evre	8 (3-43)	75 (24)	
Toplam n	32	100 (32)	

Tablo 4.6.'de beyine akciğer karsinomu nedeniyle cerrahi yapılan hastaların karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. Cerrahi yapılan 19 (%14.1) hasta median sağkalımı 19 ay (3-49 ay) ve cerrahi yapılmayan 116 (%85.9) hasta

median sağkalımı 10 ay (1-108 ay) olarak hesaplanmıştır. Cerrahi yapılan grup ile cerrahi yapılmayan grup arasında sağkalımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003).

Tablo 4.6. Beyine cerrahi işlem yapılan hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları

Beyine Cerrahi	Median sağkalım ay(min-max)	Yüzde (n)	p
Var	19 (3-49)	14.1 (19)	0.003
Yok	10 (1-108)	85.9 (116)	
Toplam	12 (1-108)	100 (135)	

Tablo 4.7.'de beyine akciğer karsinomu nedeniyle RT verilen hastaların karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. RT verilen 110 (%81.5) hasta median sağkalımı 12 ay (1-108 ay) ve RT verilmeyen 25 (%18.5) hasta median sağkalımı 9 ay (3-96 ay) bulunmuştur. Beyine radyoterapi verilen hastalarla verilmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.7. Beyine RT verilen hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları

Beyne RT	Median sağkalım ay(min-max)	Yüzde (n)	p
Var	12 (1-108)	81.5 (110)	0.124
Yok	9 (3-96)	18.5 (25)	
Toplam	12 (1-108)	100 (135)	

Tablo 4.8.'de akciğer karsinomu nedeniyle adjuvan KT verilen hastaların karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. Adjuvan KT verilen 36 (%26.7) hasta median sağkalımı 17.5 ay (7-108 ay) ve verilmeyen 99 (%73.3) hasta median sağkalımı 9 ay (1-43 ay) bulunmuştur. Adjuvan KT verilen hastalarla KT verilmeyen hastalar arasında sağkalımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001).

Tablo 4.8. Adjuvan KT verilen hastaların sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları

Adjuvan KT	Median sağkalım ay(min-max)	Yüzde (n)	p
Var	17.5 (7-108)	26.7 (36)	0.001
Yok	9 (1-43)	73.3 (99)	
Toplam	12 (1-108)	100 (135)	

Tablo 4.9.'da akciğer karsinomlu hastaların ilk metastaz yerlerinin sağkalım bakımından istatistiksel sonuçları gösterilmiştir. Beyin metastazı olan 64 (%47.4) hasta median sağkalımı 13.5 ay (3-96 ay), kemik metastazı olan 11 (%8.2) hasta median sağkalımı 9 ay (3-16 ay), karaciğer metastazı olan 6 (%4.4) hasta median sağkalımı 13 ay (3-44 ay), sürrenal metastazı olan 6 (%4.4) hasta median sağkalımı 13 ay (3-44 ay) ve multipl metastazı olan 48 (%35.6) hasta median sağkalımı 9 ay (1-108 ay) bulunmuştur. Böbrek metastazı olan hasta saptanmamıştır. İlk metastaz yerlerinin hastalarının sağkalım bakımından istatistiksel bakımından anlamlı farklılık saptanmadı İlk metastaz bölgesinin sağkalım üzerine etkisi gösterilemedi ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Hastaların ilk metastaz yerleri, sayısı, yüzdesi ve median sağkalımı gösteren dağılımları

İlk metastaz yeri- sağkalım	Median sağkalım ay(min-max)	Yüzde (n)	p
Beyin	13.5 (3-96)	47.4 (64)	0.053
Kemik	9 (3-16)	8.2 (11)	
Karaciğer	13 (3-44)	4.4 (6)	
Sürrenal	14.5 (9-25)	4.4 (6)	
Böbrek	yok	0	
Multipl	9 (1-108)	35.6 (48)	
Toplam n	135	(135)	

Tablo 4.10.'da akciğer karsinomlu hastaların cinsiyetlerine göre median sağkalım durumu gösterilmiştir. Akciğer karsinomlu kadın hastaların median sağkalımı 12 ay (1-108 ay); erkek hastaların median sağkalımı 12 ay (4-43 ay) olarak

hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak kadın-erkek arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Hastaların cinsiyetlerine göre median sağkalımı durumu

Cinsiyet	Median sağkalım ay(min-max)	p
Erkek	12 (1-108)	0.293
Kadın	12 (4-43)	

Tablo 4.11.'de akciğer karsinomlu hastaların sigara kullanmasına göre median sağkalım durumu gösterilmiştir. Sigara kullanan hastalarda median sağkalım 12 ay (1-108 ay), sigara kullanmayan hastalarda median sağkalım 14.5 ay (3-43 ay) ve sigara kullanma öyküsü bilinmeyen hastalarda median sağkalım 8 ay (3-37 ay) olarak bulunmuştur. Akciğer karsinomlu sigara kullanan, kullanmayan ve sigara durumu bilinmeyen hastaların karşılaştırılmasında median sağkalım açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Hastaların sigara kullanmasına göre median sağkalım durumu

Sigara	Median sağkalım ay(min-max)	p
Var	12 (1-108)	0.293
Yok	14.5 (3-43)	
Bilinmiyor	8 (3-37)	
Toplam	12 (1-108)	

Tablo 4.12'de çalışmaya aldığımız akciğer karsinomlu hastaların patolojik alt tiplerine median sağkalım durumu gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 135 hastanın (tablo 4.12) KHAK saptananlarda median sağkalım 9 ay (3-108 ay), adenokarsinom saptananlarda median survey 12 ay (1-96 ay), squamoz hücreli karsinom saptananlarda median survey 12 ay (1-38 ay), adenosquamoz karsinom saptananlarda median survey 13.5 ay (7-37 ay), BAK saptananlarda median survey 23.5 ay (22-35 ay), mezenkimal tümör saptananlarda median survey 3 ay (3-3 ay) ve büyük hücreli

karsinom saptananlarda median survey 3 ay (3-3 ay) olarak hesaplanmıştır. Patolojik alt tiplerine göre istatistiksel analiz yapıldığında alt tiplerin median survey bakımından birbiri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Hastaların patolojik alt tiplerine göre median survey durumu

Tanı-survey	Median survey ay(min-max)	p
KHAK	9 (3-108)	0.184
Adenokarsinom	12 (1-96)	
Squamos Karsinom	12 (1-38)	
Adenosquamos	13.5 (7-37)	
BAK	23.5 (22-25)	
Mezenkimal Tümör	3 (3-3)	
Büyük Hücreli Karsinom	3 (3-3)	
Toplam N	12 (1-108)	

5.TARTIŞMA

Akciğer karsinomu veya bronkojenik karsinom pulmoner parankimden ve solunum yolundan köken alır. Tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer karsinomu veya küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak sınıflandırılır.(5) Akciğer karsinomu 2012 yılında dünya genelinde 1.8 milyon hastanın olduğu ve 1.6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir(1)

Akciğer karsinomunun ülkeden ülkeye, kadın ve erkek arasında insidansı farklılık göstermektedir. Bu sigara kullanma prevalansının farklılık arz ettiğini gösterir. Akciğer karsinomu insidansının artması ve azalması sigara kullanımının artması ve azalması ile yakın ilişkilidir (5). Akciğer karsinomu ile ilişkili olan birçok çevresel ve yaşam tarzı faktörleri mevcuttur; bunların en önemlisi sigaradır (104,105,106). Dumanında 6000 civarında kimyasal içerik vardır; haşere ilacı, 55-60 civarında karsinojen, metal içerik ve organik katkı maddeleri mevcuttur (107,108,109).

Biz çalışmamızda akciğer karsinomunda sağ kalımı etkileyebilecek bazı nedenleri incelemeye aldık (101). Cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, evre, beyine cerrahi yapıma durumu, beyine RT, adjuvan KT ve ilk metastaz yerlerinin surveyeye olan etkisini inceledik.

Özvaran ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada %6' sı kadın, %94'ü erkek saptanmış (116). Sen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %10,6'sı kadın, %89,4'ü erkektir (117).

Biz çalışmamızda toplam 15 (%11,1) kadın, 120 (%88,9) erkek hasta vardı. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak akciğer kanseri erkeklerde daha sıktı.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre Türkiye'de yaş gruplarına göre bireylerin bazen veya her gün tütün kullanma oranı 2008 yılında kadınlarda % 15,2, erkeklerde % 47,9, toplamda ise % 31,3 olarak bulunmuştur. 2012 verileri incelendiğinde ise kadınlarda % 13,1 erkeklerde % 41,5 toplamda % 27,1 olduğu görülmüştür (118).

Akciğer kanserinin %90'nın sigaranın neden olduğu tahmin edilmektedir. Akciğer karsinomu gelişmesi bakımından sigara önemli bir etkidir, (6). Tor M.'nin yaptığı çalışmada hastaların %89.5'i (n=188) sigara halen içmekte ya da bırakmış,

erkek hastaların sadece %2.1'i (n=4), kadın hastaların ise %85'i (n=18) sigara hiç içmemiş olduğu saptanmış. 2 kadın hasta aktif sigara içtiği saptanmış (119). Çalışmamızda 135 hastanın 102'si (%75.6), 22'si (%16,3) ve 11'i (%8.1) saptandı. Erkeklerin daha fazla sigara içicisi olduğu göz önüne alındığında erkeklerde daha sık gelişmesi şaşırtıcı değildir.

National cancer institute tarafından yapılan kanser insidans araştırmasına göre adenokarsinom (BAK dahil) %38, squamoz hücreli karsinom %20, KHAK %13, büyük hücreli karsinom %5, bunun dışında sınıflandırılmayan KHDAK %18, diğerleri %6 olarak bulunmuş (120). Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2012'e göre ülkemizde akciğer karsinomu %97.1; mezotelyoma %2.9 görülmüş. Akciğer karsinomu alt tipleri KHDAK %80.7; KHAK ise %16.4 ve diğerleri %2.9. KHDAK alt tipleri ise squamoz hücreli karsinom %39.2, Adenokarsinom %37.9, büyük hücreli karsinom %1.8, sınıflandırılmayan %21.1 bulunmuştur (115). Tatar ve arkadaşları tarafından yapılan primer akciğer kanseri ve beyin metastazının olduğu 57 vakanın adenokarsinom 28 (%49.1), skuamöz hücreli karsinom 17 (%29.8) ve küçük hücreli karsinom 12 (%21) şeklinde bulunmuş (121). Bizim çalışmamızda ise adenokarsinom 61 (%45.3) hasta, squamoz hücreli karsinom 34 (%25.3), KHAK 32 (%23.7) hasta, adenosquamoz 4 (%2.9) hasta, bronkoalveolar karsinom 2 (%1.4) hasta, büyük hücreli karsinom %0.7 (1) hasta ve diğer %0.7 (1) hasta olarak bulduk. Sıralama bakımından verilerimiz dünya verileri ile benzerdi, fakat yüzde olarak yüksek ve düşük bulmamız sadece beyin metastazı olan hastaları almamızdan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Goldstraw ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KHDAK'da median survey evre 1a 60 ay, evre 1b 43 ay, evre 2a 34 ay, evre 2b 18 ay, evre 3a 14 ay, evre 3b 10 ay, evre 4 te 6 ay olarak hesaplanmıştır (122). Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi'den alınan verilere göre KHDAK hastalarının tanı konulduğu evreleri incelendiğinde evre I %10.1, evre II %6.3, evre III %41.8, evre IV %41.8 olarak bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinin tanı anında evrelere göre ise %40,0'ı sınırlı hastalık, %60,0'ı yaygın hastalık olduğu görülmüştür (123). Bizim yaptığımız çalışmamızda en fazla survey evre 1a'da, en az survey ise evre 4' te görülmüştür. İstatistiksel olarak evre ile survey arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yine hasta sayısı olarak en fazla evre 4' te hasta vardır, Türkiye akciğer kanseri haritasında en

fazla hasta sayısına benzer olarak çalışmamızda da en fazla hasta sayısı evre 4 olan hasta grubunda olmuştur.

National Cancer Data Base tarafından Gaspar ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada sınırlı evre KHAK KT ve profilaktik kranial RT verilmesiyle hastaların genel yanıt oranı %80-90'lar kadar; tam yanıt oranı %50-60'lar kadar olduğu raporlanmıştır. Median sağkalımı 17 ay bulunmuş, 5 yıllık yaşam şansı %20 dir (124). Agra ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaygın evre KHAK tedavi verilmemesi durumunda sağkalımı birkaç ay gibi bir süredir (125). Yaygın evre KHAK olan hastalarda tanı konulduktan itibaren survey 8-13 ay arasında değişmektedir, yapılan birçok seride 5 yıllık yaşam şansı %5'ten azdır (126). Çalışmamızda sınırlı evre KHAK olan hastaların median surveyi 23 ay saptanmıştır; bu literatür ile uyumlu değildir. Fakat takip ettiğimiz tanı anında sınırlı evre olan hastalar başka nedenlerden dolayı çok erken dönemde tanı konulduğundan dolayı literatüre göre survey daha uzun olmuştur. Tanı anında yaygın evre KHAK olan hastalarımızın surveyi yapılan çalışmalarla uyumludur. Evrelendirme istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Rodrigus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada soliter beyin metastazı olan hastalara cerrahi yapıldıktan sonra tüm beyine RT verilen hastalarda median survey 15,5 ay olarak bulunmuş; soliter metastazı olup cerrahi yapılmayan hastalarda ise median surveyi 3,1 ay gelmiş. Yapılan çalışma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (127). Bizim çalışmamızda ise beyine cerrahi yapılan hastalarda median survey 19 ay, cerrahi yapılmayan kolda ise median survey 10 ay hesapladık. Cerrahi yapılması bizim çalışmamızda da survey olarak hastalara fayda sağlamış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kocher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre tüm beyin RT ile stereotaktik radyocerrahi ve cerrahi yapılması surveye katkı sağlamadığı bulunmuş, fakat bu konuda tam bir konsensus yoktur. Tüm beyin RT verilmesi beyinde nüksü önlediği görülmüştür, yine bunun üzerinde net bir algoritma için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (128). Beyine RT alan hastaların median surveyi 12 bulduk fakat RT almayan hastaların median surveyi 9 ay geldi; istatistiksel olarak Kocher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde anlamlı fark saptanmadı.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group tarafından 4357 kişi üzerinde yapılan bir metaanaliz çalışmasında adjuvan KT verilmesi survey ajantajı sağladığı gösterilmiştir (129). KHAK'da hastalar tümör lokalize bile olsa tedavi verilmemesi durumunda surveyleri birkaç ay kadardır, bununla birlikte KHAK'nin KT ve RT yanıtı iyidir (125). Sınırlı evre KHAK KT ve RT'e tedaviye yanıt oranları %80-90'lara yaklaşmaktadır, tam cevap oranları %50-60'lar civarındadır; median surveyleri 17 ay civarında 5 yıllık yaşam şansı %20'ler civarındadır. Bizim çalışmamızda adjuvan KT verilen hastaların median sağkalımı median 17.5 ay olup KT almayan gruba göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bircan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %37,8 karaciğer, %32,4 beyin, %27 kemik, %21,6 akciğer, %16,2 sürrenal, %5,4 cilt, %5,4 periferik lenfadenopati, %2,7 renal metastaz saptanmıştır (130). Ernam ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre metastazların yerlerine göre sıklık sırası kemik, karaciğer, beyin, adrenal, karşı akciğer şeklinde bulunmuştur (131). Ece ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre beyin metastazlı olan hastaların başka bölgelerinde metastaz olması survey bakımından anlamlı bulunmamıştır (132). Bizim çalışmamızda en sık beyin metastazı görülmesinin nedeni beyin metastazı olmayan hastaların alınmaması; 135 olgumuzun tümünde beyin metastazı vardır. İlk metastazı beyin olmayan vakalarımızın takiplerinde beyin metastazı olmuştur. Literatürde olan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da beyin metastazı olan hastaların başka organlarında da metastaz olması survey bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır .

Ece ve arkadaşları tarafından 103 vakalık beyin metastazı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmada median sağkalımda cinsiyet açısından fark görülmemiştir; median sağkalım kadınlarda 3,5 ay erkeklerde ise 3 ay olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (132). Gülhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre beyin metastazından başka diğer herhangi bir organda metastaz olması median survey bakımından anlamlı farklılık meydana getirmemiştir (133). Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek hastaların median surveyi 12 ay olarak bulunmuştur; Ece ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Surveylerin farklı olmasının nedeni Ece ve arkadaşları tanı anında beyin metastazı olanlar alınmış; bizim

çalışmamızda tanı anında beyin metastazı olanlar ve takiplerde de beyin metastazı olanlarda çalışmamıza almamız nedeni ile kaynaklandığını düşünmekteyiz. Medyan sağkalım sürelerinin farklı olmasının nedeninin Ece ve arkadaşlarının beyin metastazlarına özgü sağkalımı esas alırken bizim tanı anından itibaren hastalığa özgü sağkalımı vermemizdir.

Dresler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre akciğer kanseri tanısı alan hastaların %45-76'sı sigara kullandığı görülmüş, uzmanlar tarafından sigarayı bırakmaları için hastaların yeterince teşvik edilmediği raporlanmıştır (134). Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakanlarda sağkalım bakımından incelendiğinde daha uzun olduğu görülmüştür (135,139). Yine birçok çalışmada sigara kullanmaya devam edenlerin akciğer karsinomu rekürrens riskinin arttığı görülmüştür (140,142). Bizim çalışmamızda ise sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunu sadece beyin metastazları olan ve sağkalım beklentisinin göreceli olarak kısa olduğu homojen bir grup seçilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

National Cancer Data Base tarafından Gaspar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sınırlı evre KHAK median survey 17 ay bulunmuş, 5 yıllık yaşam şansı %20 dir (124). Agra ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaygın evre KHAK tedavi verilmemesi durumunda surveyi birkaç ay gibi bir süredir (125). Yaygın evre KHAK olan hastalarda tanı konulduktan itibaren survey 8-13 ay arasında değişmektedir, yapılan birçok seride 5 yıllık yaşam şansı %5'ten azdır (126). Lagerwaard ve arkadaşları tarafından yapılan 1292 vakalık bir seride histopatolojik alt tip ile survey arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da ile histopatolojik tip median survey arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Akciğer karsinomu veya bronkojenik karsinom pulmoner parankimden ve solunum yolundan köken alır. Tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %95'i küçük hücreli akciğer karsinomu veya küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak sınıflandırılır.

Beyine yayılımı olan akciğer karsinomlu hastaların %70'inde başlangıçta döneminde de semptomatik beyin metastazı olabilir. Hastanın bölgesel lenf noduna yayılımının olması ve primer akciğer tümörünün büyük olması beyine metastaz riskini arttırmaktadır. KHDAK patolojisine sahip olan hastalarda alt grupları içerisinde en az beyine yayılım squamoz hücreli akciğer karsinomunda ve en fazla yayılım ise adenokarsinomda görülmektedir.

Dikkatli seçilmiş vakalarda operabl olan KHDAK hastaların beyine olan soliter metastazlarının çıkarılmasından hastalar fayda görmektedir.

KHAK olan hastalarda yaklaşık %20 civarında beyine metastaz gözlenir. Yapılan randomize klinik araştırmalarda proflaktik olarak beyne RT almış olanlarda santral sinir sistemine metastazın belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Beyine proflaktik RT yapılmamış olan hastaların yarısında ilk 2 yıl içinde yarısında beyine metastaz olduğu görülmüştür.

Akciğer karsinomu olan 135 vakamızda cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, evre, beyine cerrahi yapılması, beyine RT verilmesi, adjuvan KT ve ilk metastaz yeri ile median sağkalım arasındaki ilişkisini inceledik. Hastaların evre, beyine cerrahi ve adjuvan KT verilmesi ile survey arasında korelasyon olduğunu bulduk. Cinsiyet, sigara, patolojik alt tip, beyine RT ve ilk metastaz yeri ile survey açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamadık. Akciğer karsinomunun beyine metastaz durumu hastalık açısından kötü prognostik bir göstergedir. Bu nedenle beyin metastazı olan hastaların surveyine etki eden faktörleri araştırmak önem arz etmektedir. Bu çalışmalar sayesinde akciğer karsinomunun mortalite ve morbiditesine etki edecek ilaçların bulunmasına yönelik yeni ufuklar açacağını düşünmekteyiz. Bu faktörlerin bilinmesi sağkalım beklentisinin son derece kısa olduğu kötü prognozlu bu hasta grubunda optimal tedavi yaklaşımının belirlenmesinde fayda sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.
4. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013; 105:175
5. David E Midthun, Rogerio C Lilenbaum, Michael E Ross Feb 2015. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. 16.3.2015 <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H12#H12>
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519.
8. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Yayın no: 582, Ankara 1997. – 92
10. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi, Longmans-Green, New York 1912.
11. Pearl R. TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY. Science 1938; 87:216
12. Doll R, Hill Ab. Smoking And Carcinoma Of The Lung; Preliminary Report. Br Med J 1950; 2:739.

13. Wynder El, Graham Ea. Etiologic Factors İn Bronchiogenic Carcinoma With Special Reference To İndustrial Exposures; Report Of Eight Hundred Fifty-Seven Proved Cases. *Ama Arch Ind Hyg Occup Med* 1951; 4:221.
14. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964. PHS Publication No. 1103.
15. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Washington, DC 2004. CDC Publication No. 7829.
16. Gönüllü U. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 361-4.
17. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:392-8.
18. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, Xu T, Huang L, Sachs RK, Brenner DJ. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110:2576-86.
19. O Uçar, Akciğer Kanserli Hstalarda PET/BT Bulguları ile Bilinen Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Adana 2010; 7s.
20. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:91–116.
21. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5.
22. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825–833.

23. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol* 1999; 17:253–273.
24. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 345:e5414.
25. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:392.
26. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:573.
27. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İç: Haydaroğlu A editör, Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi;2000.15-34.
28. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.
29. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Genetic and molecular changes of human lung cancer. Fishman AP (editor) The McGraw Hill Companies, 2008.
30. Mascoux C, Lannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2005; 92; 131-9.
31. Burke L, Flieder DB, Guinee DG, et al. Prognostic implications of molecular and immunohistochemical profiles of the Rb and p53 cell cycle regulatory pathways in primary non-small cell lung carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 232-41.
32. Bennett WP, Colby TV, Travis WD, et al. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. *Cancer Research* 1993;53,4817-22.
33. Franklin WA. Epidermal Growth Factor Receptor family in lung cancer and premalignancy. *Seminars in Oncology* Feb 2002; 29: 3-14.

34. William D. Travis, pathology of lung cancer, *Clinics in Chest Medicine*, Volume 32, Issue 4, Pages 669-692, December 2011.
35. Sholl LM. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: A Decade of Progress. *Arch Pathol Lab Med* 2014.
36. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.
37. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians. Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132:314-323.
38. Perez CA, Brady LW, editors: Principles and practice of radiation oncology, ed3, Philadelphia, 1998, JB Lippincott.
39. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors: Principles and practice of oncology, ed 6, Philadelphia, 2001, JB Lippincott.
40. Baum GL, Wolinski E: Textbook of pulmonary disease, ed 5, New York, 1994, Little Brown.
41. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestation of lung cancer. *Chest* 1974;65:299-306.
42. Buccheri G, Ferrigno D. Lung Cancer. Clinical presentation and specialist referral time. *European Respiratory Journal* 2004; 24; 898-904.
43. Alfred PM, Mitchell LM. Nonsmall cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman HA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, Editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division;1998. p.1759-1781
44. Florian K, Wolfgang H, Andreas S, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87:193.

45. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
46. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129:147-153
47. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:861.
48. Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:199.
49. Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69:167.
50. Metintaş M. Plevra hastalıkları. İç: Metintaş M,editör. Sistemik Hastalıklardave Özel Durumlarda Akciğer. ASD Toraks Yayınları No:3, Eskişehir;2004.s.725-778
51. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695
52. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol* 2006; 59:93.
53. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. İnitial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 97-104.
54. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T (Editor). Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008;15.
55. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49:14.
56. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 42: 27-37.
57. Jerezek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma* 1996; 43:133.

58. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* 1997; 36:301.
59. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:949.
60. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non – small cell lung cancer, *Chest* .2003; 123:147-156.
61. Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JI, et al. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153:217.
62. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:483.
63. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
64. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242:882.
65. Loeffler JS. Metastatic brain cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1997. p.2523
66. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42:1044.
67. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer* 1982; 50:752.
68. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68:111.
69. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191.

70. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
71. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:301.
72. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
73. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:764.
74. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955.
75. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:21.
76. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153:746.
77. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005; 50:401.
78. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60:1059.
79. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71:170.
80. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2399.
81. Metintaş M. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, Cilt-2, 1361-83.

82. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ*.2005 Feb 26;330(7489):439.
83. Ruben JD, Ball DL. The efficacy of PET staging for small-cell lung cancer: a systematic review and cost analysis in the Australian setting. *J Thorac Oncol*. 2012 Jun;7(6):1015-20.
84. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000 Aug;41(8):1369-79.
85. Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv tanı yöntemleri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1:38-43.
86. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 166: 1166–1196.
87. Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:259-62.
88. ATS Guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
89. Dahlstrom JE, Langdale- Smith GMi James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-6.
90. Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50:295-300.
91. Sahn S.A he Pleura. *Am Rev Respir Dis* 1985; 193: 104-234.
92. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
93. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP; ed. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill; 1998: 1389-410.

94. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11:165-8.
95. Özlü T, Torasentez ve plevra biyopsisi. İç: Zamani A, Ardıç S, editör. *Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı*, Toraks kitapları. Sayı 7, Ankara, 2009; s.421-435
96. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:797.
97. Ak G: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Tanı ve Evreleme. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A , editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s.1397-1421
98. Kılınç O. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). İç: Zamani A, Ardıç S, editör. *Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı*, Toraks kitapları, Sayı 7, Ankara, 2009; s.338-343
99. Akciğer kanseri evreleme sistemi 2009. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).
100. Aysan T, Göksel T. Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In Haydaroglu A. Eds. *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi basımevi, 2000; 91-101.
101. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar-Programlar Ve Kanser Daire Başkanlığı. 2014 Yılı Birim Faaliyet Raporu(2015). Ankara. <http://kanser.gov.tr/bilgi-dokumanlar/raporlar/1401-kanser-daire-ba%C5%9Fkanl%C4%B1%C4%9F-%C4%B1-2014-birim-faaliyet-raporu.html>.
102. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12:669.
103. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1110.
104. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. American College of Chest Physicians. *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 29-55.

105. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL and Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDGPET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group Chest. 1997;112:1487-1493.
106. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. Environ Health Perspect 1995; 103: 131–142.
107. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. Clin Chest Med 1991; 12(4): 631-642.
108. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. Lancet Oncol 2002; 3(8): 461-9.
109. Köktürk N, Öztürk C, Kırışoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. Solunum dergisi 2003; 5: 139–145.
110. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. Public Health 2003; 117: 149–156.
111. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer: an overview. Cancer Res 1984; 44: 5940–5958.
112. Ferris Wayne G, Connolly GN. Application, function and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents. Nicotine Tob Res 2004; 6(suppl): S43–S5.
113. Giulia M, Stella I, Claudio Valizia, I, Michele Zorzetto, Simona Inghilleri, Adele Valentini, Roberto Dore, Sara Colombo, Francesco Valentino, Giulio Orlandoni, Patrizia Morbini: Unexpected responses to EGFR inhibition in NSCLC. Respiratory Medicine Case Reports 16 (2015) 32e34.
114. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frötscher J, Oberaigner W, Fiegl M Lung Cancer. 2015;87 (2):193.
115. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2015 Yılı Birim Faaliyet Raporu (2015). Ankara

116. Özvaran MK, Demiryontar D, Sibel Arınç*, Abacıgil F, Chousein EU, Soğukpınar Ö, Toker N, Baran R. Akciğer Kanseri Hastalardaki Beyin Metastazlarının Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 12(2) 89-92 (2005).
117. Sen M, Demiral AS, Cetingöz R, Alanyali H, Akman F, Sentürk D, Kinay M. Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis. Radiother Oncol. 1998 Jan;46:33-8.
118. Türkiye İstatistik Yıllığı Turkey's Statistical Yearbook 2012, Türkiye İstatistik Kurumu 2012, s:113
119. Tomruk A. Kliniğimizde İzlenen Akciğer Kanseri Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi (2012), s 64-65
120. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (Accessed on February 25, 2011).
121. Tatar D, Berktaş Ö, Güneş Y, Halilçolar H. Primer Akciğer Kanseri ve Beyin Metastazı (57 Olgunun Retrospektif Analizi). Solunum Hastalıkları 2003; 14: 245-253.
122. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Participating Institutions J Thorac Oncol. 2007;2:706.
123. Türk Toraks Derneği. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap, 2010.
124. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. Clin Lung Cancer. 2005;6:355.
125. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003.
126. Karen Kelly, Rogerio C Lilenbaum, James R Jett, Steven E Schild, Sadhna R Vora. Extensive stage small cell lung cancer: Initial management. 02.02.2016. <http://www.uptodate.com/contents/extensive-stage-small-cell->

[lung-cancer-initial-management?source=search_result&search=small+cell+lung+cancer&selectedTitle=2~150](#)

127. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer*. 2001 May;32(2):129-36.
128. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, VillàS, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134.
129. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899.
130. Bircan HA, Öztürk Ö, Şahin Ü, Özaydın N, Akkaya A. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005;12(3)/1-6.
131. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi Ernam D, Atalay F, Atikcan B. A retrospective evaluation of 571 lung carcinoma patients. *Turkish Respiratory Journal*, 2003; 4: 67-9.
132. Ece F, Erdal N, Kosku M, Hatabay N, Güngör G, Factors Affecting Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastasis. *Turkish Respiratory Journal*, December 2004, Vol. 5, No. 3
133. Gülhan M, Ertürk A, Canbakan S, Özyılmaz E, İnönü H, Çapan N. Akciğer Kanserinde Beyin Metastazı: 44 Hastanın Retrospektif Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 256-264.
134. Dresler CM, Gritz ER. Smoking, smoking cessation and the oncologist. *Lung Cancer* 2001; 34: 315-23.
135. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993; 119: 383-90.

136. Hayashi K, Fukushima K, Sagara Y, Takeshita M. Surgical treatment for patients with lung cancer complicated by severe pulmonary emphysema. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 583-7.
137. Johnson BE, Ihde DC, Matthews MJ, et al. Non-small-cell lung cancer. Major cause of late mortality in patients with small cell lung cancer. *Am J Med* 1986; 80: 1103-10.
138. Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association. *JAMA* 1980; 244: 2175-9.
139. Pearce AC, Jones RM. Smoking and anaesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anaesthesiology* 1984; 61: 576-84.
140. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer* 1998; 78: 409-12.
141. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 186-90.
142. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782-8.