

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TANI
ANINDAKİ PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİN
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Eren MİNGSAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR

2019

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TANI
ANINDAKİ PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİN
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Eren MİNGSAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İlhan ÖZTOP

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar.....	vi
GRAFİKLER/ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	xi
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Akciğer Kanseri	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Etiyoloji.....	4
2.1.2.1.Sigara.....	4
2.1.2.2.Mesleki Maruziyet.....	7
2.1.2.3.Beslenme.....	10
2.1.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları	12
2.1.2.5. Enfeksiyöz Hastalıklar	13
2.1.2.6.Çevresel Sigara Dumanı Maruziyeti	15
2.1.2.7. Biomass ve Odun Dumanı Maruziyeti	16
2.1.2.8 Hava Kirliliği	16
2.1.2.7.Genetik Yatkınlık	17
2.1.3. Patolojik Sınıflama	20
2.1.4.Moleküler Patogenez	22
2.1.5 Klinik Bulgular	26
2.1.6.Tanı	33
2.1.7. Evreleme	39
2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler	44
2.1.9. Tedavi	46
2.1.9.1. Evre I ve II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı	46
2.1.9.2. Evre IIIA ve IIIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımın	49
2.1.9.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı	51
2.1.9.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	86
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	92
7. KAYNAKLAR	94
8. EKLER	117

TABLÖLAR

Tablo 1. Mesleki karsinojenler ve ilgili mesleki maruziyetler	9
Tablo 2. Şüpheli mesleki karsinojenler ve ilgili mesleki maruziyetler	10
Tablo 3 Sigara içme durumuna göre akciğer kanseri için çok değişkenli lojistik modeli.....	19
Tablo 4. Liverpool akciğer kanseri çok değişkenli risk modeli	20
Tablo 5. DSÖ 2015 yılı akciğer tümörleri histopatolojik sınıflandırması	21
Tablo 6. Akciğer kanseri semptomları	27
Tablo 7. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar	32
Tablo 8. Akciğer kanseri evrelendirmesi: 7. TNM sınıflandırması	40
Tablo 9. TNM' lere göre evre gruplandırması	43
Tablo 10. Hastalara ilişkin demografik veriler	61
Tablo 11. Tümör evrelerine ilişkin tablo	61
Tablo 12. Akciğer kanserlerinin patolojik dağılımı	62
Tablo 13. PNİ ve GPS sonuçlarının uyumluluğu değerlendirme tablosu	82
Tablo 14. PNİ1 ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu	83
Tablo 15. PNİf ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu	83
Tablo 16. GPS ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu	84
Tablo 17. Tam modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları	85
Tablo 18. İndirgenmiş modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları	86

ŞEKİLLER

Şekil 1. ABD’de akciğer kanserine bağlı toplam ölüm sayısı	5
Şekil 2. Akciğer kanseri tipleri dağılımı	60
Şekil 3 Genel sağkalım eğrisi	65
Şekil 4. İzlem süresi dağılım grafiği	65
Şekil 5. Yaş ve GSK kıyaslaması	66
Şekil 6. Cinsiyet ve GSK kıyaslaması	66
Şekil 7. Kanser tipi ve GSK kıyaslaması	67
Şekil 8. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom GSK kıyaslaması	68
Şekil 9. KHAK hastaların evrelerine göre GSK kıyaslaması	69
Şekil 10. Cerrahi uygulanan ve sadece biyopsi uygulananlarda GSK kıyaslaması	70
Şekil 11. Opere olamayan KHDAK hasatalarda RT alan ve almayan grubun GKS kıyaslaması .	68
Şekil 12. Tedavi öncesi PNİ grupları arasında GSK kıyaslaması	73
Şekil 13. Tedavi Öncesi PNİ grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	73
Şekil 14. Tedavi Öncesi PNİ ile opere olamayan hastalarda PSK kıyaslaması	74
Şekil 15. PNİ 2 grupları arasında GSK kıyaslaması.....	75
Şekil 16. PNİ 2 grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	76
Şekil 17. PNİ 2 grupları arasında PSK kıyaslaması	76
Şekil 18. PNİ farkı grupları arasında GSK kıyaslaması	78
Şekil 19. PNİ farkı grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	78
Şekil 20. PNİ farkı grupları arasında PSK kıyaslaması	79
Şekil 21. GPS grupları arasında GSK kıyaslaması.....	80
Şekil 22. GPS grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	81
Şekil 23. GPS grupları üzerinde PSK kıyaslaması	81

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ADH: Anti-diüretik hormon
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ATS: American Thoracic Society
BT: Bilgisayarlı Tomografi
ÇTD: Çevresel Tütün Dumanı
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFI: Epidermal Growth Factor Inhibitor
EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü
FDG: Fluorodeoksi glukoz
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory
GPS: Glasgow Prognostik skoru
GSK: Genel sağkalım
GSTM1: Glutasyon s-transferaz mu 1
GSTT1: Glutatio s-transferaz teta 1
HSK: Hastalıksız Sağkalım
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
PAH: Polisiklik Aromatik hidrokarbonlar
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PNİ1: Prognostik Nutrisyonel İndeks Tedavi Öncesi
PNİ2: Prognostik Nutrisyonel İndeks Tedavi Sonrası
PNİf: Prognostik Nutrisyonel İndeks Farkı
PSK: Progresyonsuz sağkalım
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRAS: Kirsten RAt Sarcoma virus
KİDEM: Kanser İzlem Denetim Merkezleri
KT: Kemoterapi
MERNİS: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
RT: Radyoterapi
SE: Sınırlı Evre
TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü
VKİ: Vücut Kütle İndeksi
YE: Yaygın Evre

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her an aynı şevkle paylaşan, tezin oluşturulduğu süreçte çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde, analiz edilmesinde ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabırla ve teşvik ediciliği ile desteğini sürdüren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. İlhan Öztıp'a

Uzmanlık eğitimimde hekim olma bilincini aşıl原因 ve hayat boyu hatırlayacağım deneyim ve bilgi paylaşımları ile başta Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere tüm kıymetli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Projenin başından sonuna kadar derleme, düzenleme, metodoloji ve bütüncül bakış konusunda değerli tecrübelerini benimle paylaşan bütün iş yoğunluğuna rağmen güler yüzünü eksik etmeyen sevgili abim Uzm. Dr. Sinan Ünal'a

Tıp eğitimim boyunca en önemli ve gerekli anlarda yanımda olan ve her türlü imkânı önüme seren sevgili annem ve babam; Mahide ve Yunus Mingsar'a

Beni sevgiyle büyüten ve her zaman yanımda olan aileme, hayatımı güzelleştiren, anlayışıyla ve sevgisiyle en büyük destekçim olan eşim Gül Mingsar'a, biricik kızım Bahar Mingsar'a

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Eren Mingsar

ÖZET

Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Tanı Anındaki Prognostik Nutrisyonel İndeksin Tedavi Yanıtı ve Prognoz İle İlişkisi

Amaç: Akciğer kanserinde hastalık evresi, hastanın performans durumu, kilo kaybı ve beslenme durumu gibi birçok parametre hastalığın prognozunu etkilemektedir. Bu çalışmada akciğer kanseri tanısıyla kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastalarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle hesaplanan Prognostik Nutrisyonel İndeksin (PNİ) tedavi yanıtı ve prognozla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2010-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen ve çalışmamızın kriterlerine uyan akciğer kanserli toplam 482 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik verilerinin yanısıra tanı anındaki ve tedavi sonrası dönemdeki prognostik nutrisyonel indeksleri hesaplandı. Prognostik Nutrisyonel İndeks şu şekilde hesaplandı; $(\text{PNİ}) = (\text{serum albumin seviyesi (g/dl)} \times 10) + (\text{total lenfosit sayısı (mm}^3) \times 0.005)$. Tedavi öncesi hesaplanan indeks PNİ1 ve tedavi sonrası yeniden hesaplanan indeks ise PNİ2 olarak ifade edildi. Bu iki indeks arasındaki fark (PNİ2-PNİ1) ise PNİf olarak belirtildi. Ayrıca C-reaktif protein ve albümin değerleri kullanılarak Glasgow Prognostik Skoru (GPS) da hesaplandı. PNİ ve diğer parametrelerin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi. Yanıt değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yanıt değerlendirme kriterleri, sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde önemli görünen değişkenler "Forward Likelihood Ratio" yöntemi ile Cox regresyonuna sokuldu.

Bulgular: Toplam 482 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada hastaların 403'ü (%83,6) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), 79'u (%16,4) ise küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan hastalardı. Tüm hasta grubunun ortalama izlem süresi 24,5 ay ve medyan sağkalım süresi 24 ay olarak bulundu. Tüm hasta grubunda prognoza etki eden faktörler değerlendirildiğinde; tek değişkenli analizlerde hasta yaşının 64'den büyük olması, erkek cinsiyet, kanser tipinin KHAK olması, cerrahi tedavi uygulanamaması, radyoterapi uygulanamaması, radyoterapinin kemoterapi ile eş zamanlı uygulanmaması ile ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Benzer şekilde PNİ1, PNİ2 skoru yüksek gruplarla PNİf artanlarda ve GPS kaşeksi olmayan grupta olanlarda hem genel sağkalım daha uzun bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p: 0,009$ ve $p < 0,001$); hem de progresyonsuz sağkalım daha uzun bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p: 0,007$ ve $p < 0,001$).

Cox regresyon analizinde ise sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkileyen bağımsız değişkenler kanserin tipi, serum albümin düzeyi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması, radyoterapi uygulanması, GPS ve PNİ2 skoru olduğu saptandı (sırasıyla p: 0,031, p: 0,015, p<0.001, p: 0.001, p< 0.001 ve p< 0.001). Lokal ileri/metastatik KHDAK'li 267 hasta ve KHAK'li 73 hastada tedaviye yanıtı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, PNİ1 ile yanıt arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken, PNİf ve GPS ile tedavi yanıt arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar akciğer kanserli hastalarda PNİ'in genel nütrisyon durumunun değerlendirilmesinde, prognoz ve tedavi yanıtını öngörmeye dinamik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Prognostik Nutrisyonel İndeks, Glaskow Prognostik Skor

ABSTRACT

The Relationship Between Prognostic Nutritional Index At The Time Of Diagnosis, and Treatment Response and Prognosis in Patients with Lung Cancer

Objective: Many parameters such as disease stage, patient performance status, weight loss and nutritional status in lung cancer affect the prognosis of the disease. In this study, we aimed to investigate the relationship between Prognostic Nutritional Index (PNI) which was calculated with hematological and biochemical parameters, and treatment response and prognosis of the patients diagnosed with lung cancer and followed-up in our clinic.

Method: 482 patients who were treated and followed-up in the Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University between 2010-2017 and met the criteria of our study were included in the study. Demographic data as well as prognostic nutritional index of each patient were calculated at the time of diagnosis and in the post-treatment period. Prognostic Nutritional Index was calculated as follows: $(PNI) = (\text{serum albumin level (g/dl)} \times 10) + (\text{total lymphocyte count (mm}^3) \times 0.005)$. The index calculated before the treatment was expressed as PNI1 and the recalculated index after the treatment was expressed as PNI2. The difference between these two indexes (PNI2-PNI1) was indicated as PNİf. In addition, Glasgow Prognostic Score (GPS) was calculated using C-reactive protein and

albumin values. The effects of PNI and other parameters on treatment response and survival were evaluated. WHO response evaluation criteria were used in the evaluation of treatment response, while Kaplan-Meier survival analysis was used in survival analysis. The variables considered as significant in the univariate analysis were introduced into the Cox regression with the “Forward Likelihood Ratio” method.

Results: A total of 482 patients were evaluated and 79 of them were the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and 403 patients were diagnosed with small cell lung cancer (SCLC). The mean follow-up period of the whole patient group was 24.5 months and the median survival time was 24 months. There was a statistically significant difference between mortality rates and patient age>64, male gender, small cell lung cancer (SCLC) type of cancer, the inability to apply surgical treatment and radiotherapy, and inability to treat with concurrent chemoradiotherapy in the univariate analysis for the factors affecting the prognosis in all patient groups. Similarly, both the overall survival ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p: 0.009$ and $p < 0.001$, respectively) and progression-free survival ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p: 0.007$, and $p < 0.001$, respectively) were longer in the groups PNI1, PNI2, PNIf with high scores and in the group without GPS cachexia.

In the Cox regression analysis, the independent variables which statistically significantly affected the survival time were included the type of cancer, serum albumin level, surgical treatment, the ability to apply surgical treatment, applicability to radiotherapy, GPS and PNI2 score ($p = 0.031$, $p: 0.015$, $p < 0.001$, $p: 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The overall survival was longer in the patients whose initial PNI1 values were > 45 and the post-treatment PNI2 values did not decrease (> 45). However, the overall survival was significantly shorter in the patients whose initial PNI1 values were < 45 and PNI2 values persisted at this level and PNI2 values were < 45 after the treatment although their initial PNI1 values were > 45 . While a positive correlation between PNI1 and response is found, there was no significant relationship was found between PNIf, GPS and treatment response when the factors in response to treatment were evaluated in 267 patients with locally advanced/metastatic NSCLC and 73 patients with SCLC.

Conclusion: The results obtained in our study suggested that PNI can be used dynamically as a marker for the evaluation of general nutritional status, prognosis and predicting treatment response in the patients with lung cancer.

Keywords: Lung Cancer, Prognostic Nutritional Index, Glasgow Prognostic Score

1. AMAÇ VE KAPSAM

Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen kanserdir. 2018 yılında 2 milyondan fazla yeni vaka tespit edilmiştir (toplam kanser insidansının % 13'ü) ve yaklaşık akciğer kanserine bağlı dünya çapında yıllık 1,7 milyon ölüm (toplam kanser ölüm oranının % 18,4'ü) bildirilmektedir. Akciğer kanseri, 93 ülkede erkeklerde ve 28 ülkede kadınlarda kansere bağlı ölümünün önde gelen nedenidir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Doğu Asya'da en yüksek insidansda gözlenmekte olup birçok Afrika ülkesi ve bazı Asya ülkelerinde insidansı nispeten daha düşük olma eğilimindedir [1].

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun yaptığı araştırmaya göre akciğer kanseri erkeklerde tüm yaşlarda tüm kanserler arasında %21,1'lik görülme oranı ile birinci, kadınlarda da %5'lik oran ile 4. sırada yer almaktadır[2]. Türkiye İstatistik Kurumunun yaptığı araştırmaya göre de çoğunluğunu solunum yolu kanserlerinin oluşturduğu kansere bağlı ölümler Türkiye'de bütün ölüm nedenleri arasında %31,1'le ikinci sıradadır [3].

Akciğer kanseri için aktif sigara içimi başta olmak üzere birçok risk faktörü tespit edilmiştir [4]. Bu nedenler arasında; sigara dumanına maruz kalma (pasif sigara içimi dâhil), pipo ve puro içilmesi; asbest, nikel, krom ve arsenik gibi ajanlara mesleki maruziyetler; evlerde ve madenlerde radon gazı dahil radyasyona maruz kalma; iç ve dış hava kirliliğine maruz kalma gibi nedenler sayılabilir [5-8].

Akciğer kanserinde genel olarak prognoz kötü olup, beş yıllık sağkalım oranları % 18 civarındadır, çoğu hasta tanı anında ileri evredir [9]. Akciğer kanseri yaygın görülmesi ve mortalitesi nedeniyle epidemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir [10]. Son yıllarda gerek erken tanı gerekse tedavi alanındaki gelişmeler sayesinde sağkalım sürelerinde dikkate değer artışlar kaydedilmiştir [11]. Pekçok kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmek, ve tedavi başarısını arttırmak amacıyla çeşitli klinik ve laboratuvar temelli parametreler araştırılmış ve öne çıkan bazı bağımsız prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında küçük hücreli akciğer kanseri için, hastalık evresi ve performans durumu prognostik değeri bilinene iki önemli faktörü oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için de TNM evresi, lenf nodu metastazı, yaş, cinsiyet, kilo kaybı ve performans durumu gibi parametreler sağkalım üzerine etkili başlıca parametreler olarak

kullanılmaktadır. Bunun yanısıra biyolojik faktörler arasında da lökosit sayımı, serum laktat dehidrojenaz seviyesi, anjiyogenez ve proliferatif durumu yansıtan faktörlerin de sağkalımı anlamlı bir şekilde öngördüğü bildirilmiştir [\[12-16\]](#).

Kanserli hastalarda iştahsızlık, beslenme yetersizliği ve kaşeksi sıklıkla karşılaşılan bir konudur [\[17\]](#). Bu durum ileri evre hastalıkta daha fazla karşımıza çıkmakla birlikte erken evre hastalıkta da sıklıkla görülen ve tedavi başarısını etkileyen bir sorundur. Hastaların beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla çeşitli yöntemler ve testler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları birkaç parametreden oluşan daha basit yöntemler iken, bazıları da klinik, laboratuvar ve teknolojik ölçümlerle elde edilen parametrelerden oluşan daha kompleks yöntemler şeklindedir [\[18\]](#).

Bu yöntemlerin genel olarak tedavi yanıtı ve tolerasyonu ile prognozu belirlemede yararları olduğu bildirilmektedir. Bunlardan biri olan Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ilk kez Onodera ve arkadaşları tarafından önerilen ve lenfosit sayısı ve serum albumin düzeyi kombinasyonu ile hesaplanan, sistemik inflamasyona dayalı yeni bir prognostik skordur [\[19\]](#). Bu çalışmada rölatif olarak daha az parametreye dayalı ve uygulanması kolay olan bu yöntemin akciğer kanserli hastalarda tedavi yanıtı ve prognozu öngörmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca prognostik önemi olduğu gösterilmiş olan ve C-reaktif protein ve albümin değerleri kullanılarak hesaplanan Glasgow Prognostik Skoru (GPS) yönteminin de kullanılması amaçlanmıştır [\[20\]](#).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akciğer Kanseri

2.1.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri yaygın olarak teşhis edilen bir kanserdir ve dünya çapında en önemli önlenebilir ölüm nedenlerinden biridir. GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) 2018'ye göre, akciğer kanserinin yıllık 1,76 milyon kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir [1].

2003-2007 döneminde Amerika, Asya, Avrupa ve Avustralya'da yer alan 24 ülkede yaşa standardize akciğer kanseri insidans oranları erkeklerde 100,000'de 33,3 ile 66,8 arasında, kadınlarda 100,000'de 10,5 ile 37,4 arasında saptanmıştır. İnsidansı en yüksek ülke Çin olarak görülmüştür ve insidansı erkeklerde 100.000'de 53,3'e ve kadınlarda 100.000'e 21,9' a kadar ulaşmaktadır [21]. Sadece birkaç ülkede (Avustralya ve ABD), kadınlar arasında son zamanlarda görülen düşüş eğilimleri bulunmaktadır [22].

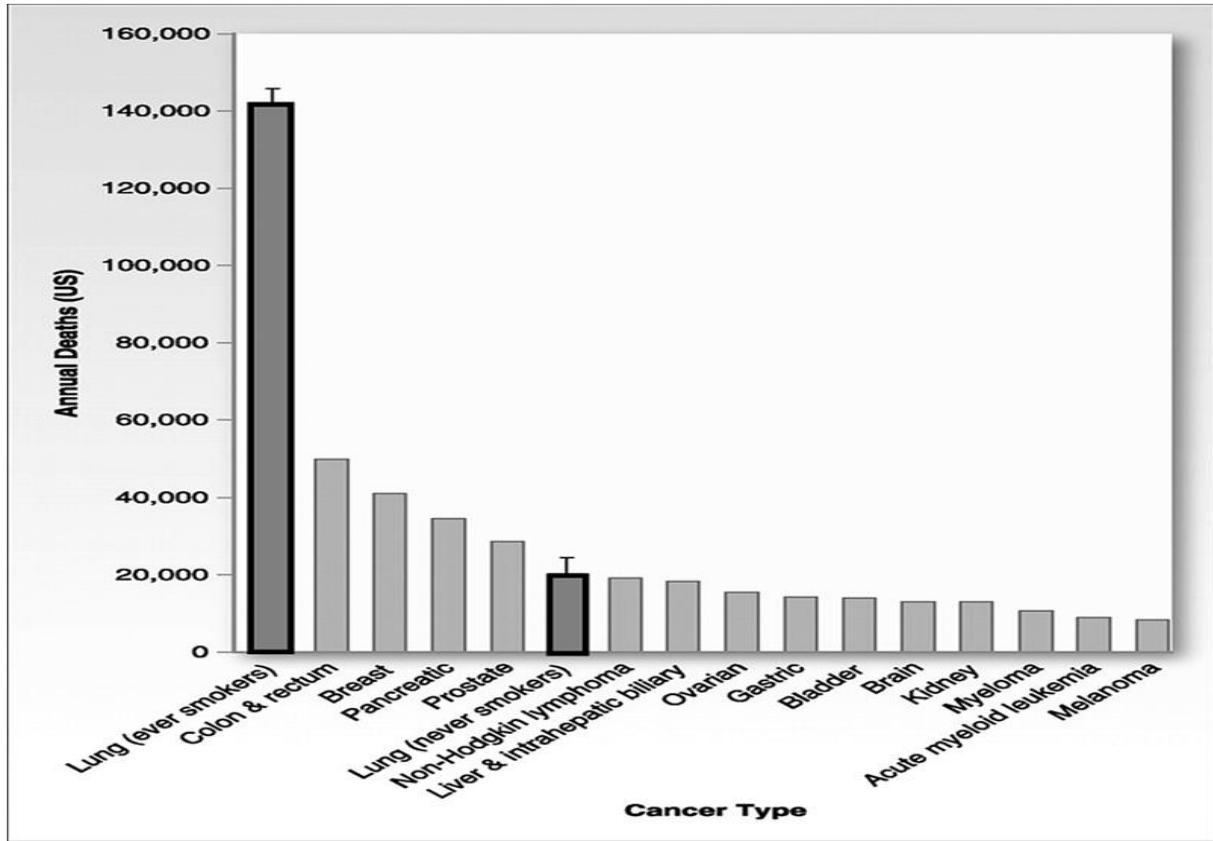
Akciğer kanseri Dünyada ilk sırada, Türkiye'de de erkekler arasında ilk sırada görülen kanser türü olarak önemini uzun yıllardır korumaktadır. En son resmi istatistiklere göre ülkemizde kadınlar arasında da 4. sırada yer almaktadır olup, son yıllar içerisinde erkeklerde azalma trendi, kadınlarda ise bir miktar artış söz konusudur. Türkiye'de ise 2007-2012 verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkekler de 59,3/100.000, kadınlarda ise 10/100.000 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yaklaşık yılda 27.000 kişiye akciğer kanseri teşhisi koyulurken, 24.000 civarında kişi ise bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Türkiye de tanı alma medyan yaşı 63 olarak görülmekte, 40 yaşın altındaki kişilerde bu kansere nadir olarak rastlanılmaktadır. Her 10 akciğer kanserinden en az 8'inin tütün ve tütün ürünlerine bağlı kullanımdan kaynaklandığı bilinmekte olup, toplumsal ve bireysel farkındalık ile bu kanserin sıklığının azaltılmasının mümkün olduğu unutulmamalıdır. Hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edilmektedir, ülkemizde görülen vakaların tanı anında %18'inde lokâlize, %30'unda bölgesel, %52'sinde ise uzak yayılım gözlenmiştir [23].

2.1.2.Etiyoloji

2.1.2.1.Sigara

Hiç sigara içmeme terimi; hayatı boyunca hiç sigara içmemişler ve yüz adetten daha az sigara içenleri kapsamaktadır. Sigara içmeyen bireylerin, içiciler tarafından üflenene sigara dumanına (çevrede biriken sigara dumanı) maruz kalmalarına ise pasif içicilik denir [24]. Sigara kullanımı akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'inden sorumlu tutulmaktadır ve tütün dumanı, bilinen tüm kanserojenler içine en çok araştırılmış olanıdır [25]. Akciğer kanseri tanılı Avrupalı ve Amerikalı erkek hastaların, yaklaşık % 98' inde kadınların da % 70-90' nında sigara içme öyküsü mevcuttur. Asyalı kadınlarda çok daha düşük (% 6-57) sigara içme oranlarına gözlenmiştir. Batı toplumlarında, daha genç akciğer kanseri hastaları daha çok sigara içenler iken, Asya popülasyonunda bunun tam tersi bir tablo söz konusudur. Bu nedenle, Batılı ve Batılı olmayan toplumlarda akciğer kanseri epidemiyolojik paternlerinin farklı olması muhtemeldir, sigara içmeyenlerin risk faktörleri genel olarak kadınlar arasında ve özellikle Asyalı kadınlar arasında daha önemli görülmektedir [26]. Mevcut olan genel istatistikler, akciğer kanserleri vakalarının %15'inin ve kadınlarda görülen akciğer kanserlerinde % 53'ünün sigaraya atfedilemeyeceğini göstermiştir. Tüm akciğer kanseri vakalarının % 25'i hiç sigara içmeyenlerden oluşmaktadır [27].

Avrupa ve Kanada vakalarına dayanan son analizler, hiç sigara içmeyenler ve kadınlarda adenokarsinomun en yaygın akciğer kanseri alt tipi olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmalarda sigara içen erkeklerde ise skuamöz hücreli karsinom daha baskın görülmüştür [28]. Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserine sebep olacak bariz bir faktör olmasada, arsenik maruziyetinin, daha önce amfizem teşhisi konulmasının, 50 yaşından önce kanser tanısı olan bir birinci derece aile üyesi bulunmasının, pasif içiciliğin, radon maruziyetinin, hava kirliliğinin, asbest maruziyetinin ve genetik faktörlerin artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olabileceği bilinmektedir[29] [30].



Şekil:1 Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserine bağlı toplam ölüm sayısı 2008 yılında 161,840 olarak tahmin edilmektedir. Hiç sigara içmeyen akciğer kanseri ölümlerinin sayısının ve tütüne atfedilemeyen vakaların, yılda toplam ölüm sayısı ise 16,000 ile 24,000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. (Rudin'den uyarlanmıştır CM, Avila-Tang E, Samet JM. Clin Cancer Res 2009, [31])

Sigara dumanı, gaz ve parçacıklı bileşiklerden oluşan karmaşık bir aerosoldür. Duman ana duman (çekilen duman) ve yan duman (tüten duman) bileşenlerinden oluşur. Ana duman, sigaranın içinden havanın solunmasıyla üretilir ve sigara içenlerde birincil sigara duman kaynağıdır. Tüten duman ise içe çekmeler arasında köz halinde yanan sigaradan kaynaklanmaktadır ve çevresel tütün dumanının (ÇTD) asıl kaynağıdır. Tütün bağımlılığının birincil belirleyicisi nikotindir katran ise nikotin ve su çıkarıldıktan sonra sigara dumanında kalan toplam partikül maddesidir. Katran maruziyeti akciğer kanseri riskinin önemli bir bileşeni gibi görünmektedir. Sigara dumanının bileşimi, bir içici tarafından soluma yoğunluğuna bağlı olarak büyük ölçüde değişebilmektedir. Filtre uçlarının kullanımı, ana dumandaki nikotin ve katran miktarını azaltsa da, uçların dudak veya parmaklarla sıkıştırılması ve içicinin soluma derinliği nedeniyle filtre uçlarının etkisi değişebilmektedir. Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal bileşen mevcuttur. Ana dumanın ağırlığının% 95'i gaz halindeki bileşiklerden oluşur, ağırlığın geri kalanı ise parçacık bileşeninden oluşmaktadır [32].

Duman bileşenlerinin dozajı, inhalasyonun süresi, yoğunluğu, bir filtrenin varlığı, filtrenin yeterliliği ve teneffüs edilmeden önce dumanın soğuma süresi ile değişmektedir. Sigara kullanımının yoğunluğunu belirleyen birincil faktör, sigara içicisinin nikotin bağımlılığıdır ve günümüz sigaraları eski sigaralardan daha az nikotin ve katran içermesine rağmen, sigara içenler, nikotin ihtiyacını karşılamak için daha derin inhalasyonlar ve daha fazla sayıda sigara içme eğilimindedirler. Bu nedenle, sigara makineleri tarafından yapılan katran ve nikotin içeriğinin ölçümleri, bireysel maruz kalmayı önemli ölçüde görmezden gelmektedir. Düşük verimli filtreli sigaraların, akciğer adenokarsinomunun insidansındaki artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir [33].

Sigara içerisinde inhalasyonla alınan pek çok kanserojen madde olup en önemlileri; N-nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (PAH). Bu bileşikler, sigara başına yaklaşık her içimde 5–200 ng kadar ortaya çıkmaktadır. Diğer karsinojenler ise aldehitler, benzen ve bütadien gibi uçucu organik bileşiklerdir. Bu bileşiklerden de yaklaşık her bir sigarada 10-1000 mikrogram kadar bulunmaktadır [34].

N-nitrozaminler gibi tütün karsinojenleri direk DNA'ya bağlanabilir veya sigara dumanında kansere neden olan başka bir kimyasalla kovalent olarak bağlanmış DNA eklentileri oluşturabilir. Onarım işlemleri bu DNA eklentilerini kaldırabilir, normal DNA'yı yeniden sentezleyebilir veya hasar görmüş DNA'lı hücreleri apoptozise götürebilmektedir. Bununla birlikte, DNA aduktlerini çıkarmak için normal DNA onarım mekanizmalarının başarısızlığı, kalıcı mutasyonlara yol açabilmektedir. N-nitrozaminler, ayrıca kritik onkogenler ve tümör süpresör genlerinin sinyal yol aktivasyonu bozarak tümör oluşumuna neden olabilmektedir [35].

N-nitrozaminler K-ras (Kirsten RAt Sarcoma Virüs) onkogenlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan DNA mutasyonları ilede ilişkili bulunmuştur. K-ras onkojen aktivasyonu, insan akciğer adenokarsinomlarının % 24'ünde tespit edilmiştir ve sigarayı bırakan akciğer adenokarsinomlu hastalarda bile bu mutasyon gözlenebilmektedir. Bu mutasyonların, sigaranın bırakılması ile düzelmediği düşünülmektedir [36]. Bu durum eski sigara kullanıcılarında yıllar sonra bile, akciğer kanseri riskindeki kalıcı artışı açıklayabilmektedir. Ayrıca tütün dumanında bulunan benzo [a] piren metabolitlerinin spesifik olarak p53 tümör baskılayıcı gen lokuslarına zarar verebildiği gözlenmiştir. Tütün dumanında bulunan PAH'lar nokta mutasyonlarına da

neden olabilmektedir [37]. Sigara içen 9 kişiden birinde nihayetinde akciğer kanseri gelişmektedir. Uzun süreli sigara içicilerdeki akciğer kanseri ile ilgili göreceli risk, yaşam boyu sigara içmeyenlere göre 10- 30 kat arttığı tahmin edilmektedir. Ağır içicilerde kümülatif akciğer kanseri riski 30'a kata kadar çıkabilmektedir. Hiç sigara içmeyenlerde % 1'den daha az ömür boyu akciğer kanseri riski bulunmaktadır [38, 39].

Sigaranın akciğer kanseri etiyolojisindeki önemi nedeniyle akciğer kanserini önlemedeki en önemli adımın sigaraya başlanmasının önlenmesi ve içicilerin sigarayı bırakmaya teşvik edilmesi olduğu görülmektedir. Tütün içiminin ortadan kaldırılmasıyla dünya çapında tüm kansere bağlı ölümlerinin yaklaşık % 20'sinin önlenebileceği tahmin edilmektedir [40].

2.1.2.2.Mesleki Maruziyeti

Mesleki kullanımı olan bazı maddelerin akciğerde kanserojen etkileri olduğu bilinmektedir. Arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, klorometil eterler, krom, nikel, radon, silika ve vinil klorür IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından karsinojen olarak tanımlamıştır. Bu ajanlara maruz kalma ile ilgili meslekler Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir. 2000 yılında, dünya genelinde akciğer kanseri ölümlerinin % 10’unun (88.000 ölüm) ve kadınlar arasındaki akciğer kanserine bağlı ölümlerin % 5’inin (14.300 ölüm), asbest, arsenik, berilyum gibi mesleki akciğer kanserojenlerine maruz kalmaya bağlı olabileceği tahmin edilmektedir [41-43].

2.1.2.2.1 Asbest

Asbest, akciğer kanserinin en yaygın mesleki nedenidir. Asbestin serpantin (krizotil) ve amfibol (amosit, krokidolit ve tremolitler) olarak bilinen iki türü vardır. Asbest doğal olarak oluşan lifli mineraller sınıfında yer almaktadır. Asbest, 1800'lü yılların sonlarından beri ticari olarak kullanılmaktadır ve ısıya karşı dayanıklı nitelikleri mukavemet kabiliyetinin yüksekliği, inşaat ve yalıtım malzemelerinde fazlasıyla kullanılmasına neden olmuştur. Asbest Almanya'da 1940'ların başlarında, bir akciğer kanserojeni olarak kabul edilmiştir. Karsinogenisitesinin geniş çapta tanınması, 1950'lerde, İngiltere’de yayınlanan raporlara dayanmaktadır [44, 45].

Tütün içimi asbestin gözlenen kanserojen etkisini arttırmaktadır, fakat kombine etkinin büyüklüğü net bilinmemektedir. Asbest işçilerinde yapılan bir çalışmada, günde 1 paketten daha fazla sigara içen grupla günde 1 paketin altında sigara içen grup karşılaştırılmıştır. Bir paketten fazla içen grupta akciğer kanseri riskinde 9 kat artış gözlenmiştir [46]. Epidemiyolojik ve deneysel veriler amfibol liflerinin krizotilden daha karsinojenik olduğunu öne sürmektedir [45].

2.1.2.2.2 Maden işçisi

Madencilik, akciğer kanseri ile ilişkilendirilen en eski meslektir. Madencilerin ve metal eriticilerin pulmoner hastalığı olarak tanımlanan pnömokonyozların akciğerkanserine bağlı erken mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tozla ilişkili pnömokonyozların, arseniğim veya kobaltın maden işçilerinde akciğer kanseri riskinde artışa neden olan en önemli etiyolojik faktörler olduğu düşünülmüştür fakat daha sonra yapılan çalışmalarda en önemli etkenin aslında radyoaktif materyaller, radon ve radyoaktif bozulma ürünleri olduğu anlaşılmıştır [47].

Tablo 1 Mesleki karsinojenler ve ilgili mesleki maruziyetler	
Bilinen Kanserojen	Mesleki Maruziyet
Arsenik	Bakır, kurşun veya çinko madeni eritme Böcek öldürücü imalatı Madencilik
Asbest	Asbest madenciliği Asbest tekstil üretimi Fren balatası üretimi Çimento üretimi İnşaat işi Yalıtım çalışması Tersane işi
Berilyum	Seramik üretimi Elektronik ve havacılık ekipmanları imalatı Madencilik
Klorometil eterler	Kimyasal üretim
Krom	Krom üretimi Krom galvanik deri tabakalama Pigment üretimi
Nikel	Nikel madenciliği Paslanmaz ve ısıya dayanıklı çelik üretimi Alüminyum üretimi Hidrokarbon bileşikler üretimi Ferrokrom alaşımı üretimi
Radon	Madencilik
Silika	Seramik ve Cam Endüstrisi Döküm endüstrisi Granit endüstrisi Metal maden eritme Madencilik ve taş ocakçılığı

Tablo1: Clinics in chest medicine Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention'den uyarlanmıştır[48].

Tablo 2 Şüpheli mesleki karsinojenler ve ilgili mesleki maruziyetler	
Şüpheli Kanserojen	Mesleki Maruziyet
Akrilonitril	Tekstil imalatı Plastik, petrokimya imalatı
Kadmiyum	Galvanik Pigment üretimi Plastik endüstrisi
Formaldehit	Formaldehit reçine üretimi Sentetik elyaflar Yalıtım çalışması Yalıtım üretimi
Vinil klorür	Plastik üretimi

Tablo 2: Clinics in chest medicine Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention'den uyarlanmıştır [48].

2.1.2.3 Beslenme ve obezite

Diyetin bilinen tüm kanserlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür[49]. Birçok rapor, diyet faktörlerinin akciğer kanseri riskine katkıda bulunduğunu göstermektedir[50]. Örneğin, A, C ve E vitaminleri gibi antioksidanların düşük serum konsantrasyonlarının akciğer kanserinin gelişim riskini arttırdığı öne sürülmüştür[51, 52]. 1957 yılında ayrıntılı diyet tarihlerinin kaydedildiği ve 19 yıldan fazla süren Western Electric Company tarafından istihdam edilen 40-55 yaş arası yaklaşık 2000 erkek çalışan ile prospektif bir araştırma yapılmıştır. Çalışma sonuçları b-karoten alımının akciğer kanseri insidansı ile ters ilişkili olduğunu, A vitamini ve b-karotenin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Byers ve meslektaşları, 1994'ten önce yayınlanmış 27 çalışmayı değerlendirmiş ve karoten alımı düşük bulunan kişiler ile yüksek karoten alımı olan kişileri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada düşük karoten alımı olan grupta akciğer kanseri riskinin yaklaşık % 50 ile % 100 arasında arttığı gözlenmiştir [53, 54]. Bu olumlu gözlemlere yanıt olarak, vitamin takviyeleri ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmak için

üç büyük ölçekli müdahale çalışması yapılmıştır. Ne yazık ki, bu çalışmalar vitamin desteğinin akciğer kanseri riskini azaltmadığını, hatta bazı durumlarda akciğer kanseri insidansını arttırdığını göstermiştir. Vitamin desteğinin akciğer kanseri ilişkisi açısından Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanser Önleme (ATBC) çalışması isimli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada yapılmıştır. Bu çalışma alfa -tokoferol, b-karoten veya her ikisinin günlük olarak diyetle eklenmesinin akciğer kanseri de dâhil olmak üzere diğer kanserlerin insidansını azaltabileceği düşünülerek tasarlanmıştır. Fakat beklenmedik bir şekilde, akciğer kanseri ve kalp hastalığına bağlı ölüm oranı yüksek b karoten alan grupta daha fazla gözlenmiştir [55-57]. Benzer olarak magnezyum, çinko, bakır ve demir gibi belirli minerallerin düşük diyet alımının artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu yönünde öneriler de bulunmaktadır. Bu önerilere yönelik yapılan ileriye dönük kohort çalışmaları, toplam mineral alımı ve akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir [58, 59]. Kanser kemo müdahalesindeki diyet desteğinin rolü şu anda tam olarak çözölememiştir. Vitaminlerin ve diğer kimyasalların aşırı alımının potansiyel olarak zararlı olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir.

Hollanda'da yapılan geniş bir kohort çalışmasında meyve ve sebzelerden oluşan zengin bir diyetin azalmış kanser insidansı ile ilişkisi olabileceği gözlenmiştir. Bu çalışmada herhangi bir spesifik sebze ya da meyve türü bulunmamaktadır [60]. İzotiyosiyanatlar açısından zengin olan brokoli ve lahanaya gibi turpgiller olarak tarif edilen sebzelerin tüketiminin akciğer kanserine karşı bazı koruyucu etkileri gözlenmiştir. Bir çalışmada katılanlar, glutatyon s-transferaz mu1 (GSTM1) ve glutatyon s-transferaz teta1 (GSTT1) gen durumlarına göre sınıflandırılmışlardır. Bu genler izotiyosiyanatların ortadan kaldırılmasında önemli olan enzimlerin sentezinde rol almaktadır. Turpgillerin tüketiminin koruyucu etkisi en iyi etkisiz gene sahip deneklerde görölmüştür [61]. Genel olarak, meyve veya sebze alımının düşük veya hiç olmamasının akciğer kanseri riskini 3 kat arttırdığı gözlenmiştir [62]. Ayrıca, çiğ meyve ve sebzelerin tüketilmesinin pişirmekten daha faydalı olduğu, akciğer kanserine yakalanma riskini daha da azalttığı düşünülmektedir sebep olarakta önemli karotenoidlerin pişirme ile bozulabildiği öne sürölmüştür [63].

Mevcut obezite epidemisi nedeniyle, akciğer kanserinde aşırı kilonun rolü oldukça önemlidir. 2005 yılı istatistiklerine göre, dünyadaki yetişkin nüfusun % 9,8'i (396 milyon kişi) obez % 23.25'i (937 milyon kişi) aşırı kilolu olarak bulunmuştur. Bu rakamlar, sanayileşmiş ölkelerde daha fazladır ve yetişkin nüfusun beşte birinden fazlasının obez olduğu tahmin edilmektedir [64]. Obezitenin, endometriyum, meme ve kolorektal kanser için artmış riskle

ilişkisi bilimektedir, fakat akciğer kanseri ile ilişkisi açısından yapılan çalışmalar çelişkili görülmektedir. Renehan ve meslektaşları tarafından yapılan bir meta-analiz, VKİ ile akciğer kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu ve obezitenin koruyucu bir role sahip olabileceğini bildirmiştir [65].

Bununla birlikte, sigara içmeyenlerde VKİ ve akciğer kanseri arasındaki ilişki anlamlı bulunamamış. Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri ile VKİ ilişkisi açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlardan sigara içmenin kendisinin güçlü yanıtıcı etkileri sorumlu tutulmaktadır. Örneğin, sigara içenler yaşlarına göre daha düşük ortalama VKİ'ye sahiptirler ve sigarayı bıraktıklarında kilo almaktadırlar [66, 67]. Ayrıca yağsız vücut kitlesinde artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür, ancak bu çalışmalar küçük çaplıdır sigara içilmesinin veya önceden var olan hastalıkların yanıtıcı etkilerini açıkça dışlayamamaktadırlar [68]. Kabat ve meslektaşlarının kadınlar üzerinde yaptığı kohort çalışmasında, sigara içme yılları ve diğer ilgili değişkenler ayarladıktan sonra, mevcut ve eski içicilerde VKİ ile akciğer kanseri riski arasında ters ilişki olduğunu gözlenmiştir; sigara içmeyenlerde ise VKİ akciğer kanseri pozitif ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise bel çevresinin sigara içenlerde akciğer kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir [69, 70]. Çinli erkeklerde yapılan prospektif bir çalışmada ise sigara içme gibi potansiyel bariz kusurların düzeltilmesinden sonra VKİ ile akciğer kanseri mortalitesi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir [71]. Özet olarak şu anda obezite ile akciğer kanseri arasındaki ilişki için yapılan çalışmalar, karışık sonuçlar vermiştir.

2.1.2.4. Diğer Akciğer Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), akciğer kanseri hastalarının tahminen % 40-70'ini etkilemektedir. Bu da ortak sigara maruziyetini yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda KOAH akciğer kanseri gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri olan sigara içmeyen kadınlara yönelik bir çalışma, hava akımı obstrüksiyonu ile akciğer kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir[72]. Spirometrik hafif ve orta şiddetli KOAH kanıtı olan 5887 sigara içicisi ile yapılan bir çalışmada KOAH ve akciğer kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir[73].

Yeni yapılan büyük kohort çalışmalarında da, KOAH'ın, özellikle erkeklerde akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[74, 75]. Yaş, cinsiyet ve sigara içme öyküsünden bağımsız olarak, yeni tanı konmuş akciğer kanseri hastalarında KOAH prevalansı, eşit süre sigara içenlere göre 6 kat daha fazla tespit edilmiştir [76].

KOAH, kortikosteroidlere iyi yanıt veren kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır ve kronik inflamasyonun kendisinin, akciğer kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Hollanda da yapılan bir çalışmada, C-reaktif protein (CRP) düzeyi yüksek olan (>3 mg / L'den) hastalarla düşük C-reaktif protein düzeyi (<1 mg / L) olanlar karşılaştırılmış ve yüksek CRP düzeyi olanlarda akciğer kanseri gelişme olasılığının arttığı bulunmuştur [77].

Akciğer kanseri ile ilişkisi incelenen bir diğer hastalıkta interstisyel fibrozisdir ve yapılan çalışmalar interstisyel fibrozisin akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğunu göstermektedir. Sigara kullanan interstisyel fibrozisli hastalarda sigara bırakıldıktan sonra bile akciğer kanseri insidansı belirgin olarak yüksek gözlenmektedir [78]. Asbestozis ve sklerodermanın gibi akciğerde fibrozis yapan diğer hastalıklarında interstisyel fibrozis gibi akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnterstisyel pulmoner hastalığın maligniteye yatkınlıkla olan mekanizmaları net olmamakla birlikte, kronik inflamasyona bağlı epitelyal transformasyon, epitelyal hiperplazi, onkogenlerin bozukluğu ve enfeksiyonlar gibi çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür [79].

2.1.2.5. Enfeksiyöz Hastalıklar

Akciğer enfeksiyonlarının ve onkojen virüslerin akciğer kanserinin etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmüştür fakat bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Koyunlarda pulmoner adenomatozide neden olan Jaagsiekt koyun retrovirüsü ile ilgili bir çalışmada, insan bronşioalveoler karsinomuna patolojik benzerlikler gösterilmiştir; fakat bu iki hastalığı birbirine bağlayacak ve insan bronşioalveoler karsinomuna neden olacak virüsün varlığı ile ilgili herhangi bir kanıt bulunamamıştır [80]. İnsanlarda akciğer dışında diğer dokularda karsinoma neden olduğu bilinen insan papilloma virüsünün (HPV) potansiyel bir etken olabileceği tartışılmış ve buna yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Syrjaˆnen tarafından yapılan bir çalışmada bronşiyal skuamöz hücreli karsinom lezyonlarında dişi genital sisteminde yerleşmiş HPV nedenli kondilomatöz lezyonlarınkine benzeyen epitel değişiklikler gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak HPV'nin skuamöz hücreli karsinom etkeni olabileceği

öne sürülmüş ve skuamöz hücreli akciğer kanseri dokusunda HPV DNA'sı da tespit edildimiştir [81]. Bununla birlikte, farklı ülkelerde ırksal ve coğrafi varyasyonları olan akciğer kanseri hastalarında HPV ile enfeksiyon prevalansı arasında tutarsızlık gözlenmiştir. Akciğer kanserinde yüksek HPV DNA insidansı, özellikle sigara içmeyen hastaların ağırlıkta olduğu Asya kohortlarında bildirilmiştir, Batı Avrupa'daki çalışmalarda ise akciğer kanserinde HPV'nin etiyolojik rolü gösterilememiştir [82, 83].

Yapılan çalışmalarda HPV serotip 16 ve 18, diğer tüm serotiplerden daha fazla akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. HPV serotiplerinden elde edilen E6 ve E7 onkogenlerinin, genetik hasara yatkın olan insanlarda trakea epitelyal hücrelerde displaziye neden olduğu gösterilmiştir. Özet olarak şu anda, akciğer kanseri numunelerinde HPV'yi test eden çalışmalar, karışık sonuçlar vermiştir [84].

Asya'lı hastalarda, nadir bir akciğer kanseri olan lenfoepitelyoma benzeri karsinom ile Epstein-Barr virüsü arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur, fakat bu ilişki batı popülasyonunda gözlenmemiştir [85]. Akciğer kanseri etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen diğer virüsler BK virüsü, JK virüsü, insan sitomegalovirüsü, simian virüsü ve kızamık virüsüdür; fakat bu virüslerle ilgili yapılan bütün çalışmalar sonuçsuz kalmıştır[86-89]. Son zamanlarda, yeni tespit edilen bir virüs olan Torque Teno virüs DNA'sı, idiyopatik pulmoner fibrozisli akciğer kanseri hastalarında yüksek seviyelerde tespit edilmektedir. Pulmoner fibrozisli bu olgularda durumu doğrulamak ve klinik önemi belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [90].

Özellikle sigara dumanına maruz kalan bireylerde akut solunum yolu enfeksiyonunun yaygın bir nedeni olan Klamidya pneumonia'nın da akciğer kanseri gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. K.pneumoniae'nin akciğer kanseri ile ilişkisinin aydınlatılmasının akciğer kanserinin önlenme alanında önemli etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Klamidya enfeksiyonunu serolojik olarak tarayan çoklu epidemiyolojik çalışmalarda, pozitif serolojiye sahip olanlarda, negatif serolojiye sahip olanlardan daha yüksek akciğer kanseri riski rapor edilmiştir [91].

Bazı çalışmalar akciğer tüberkülozunda akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Tayvan'dan yapılan bir kohort çalışması, KOAH ve sigara ile ilişkili akciğer dışı maligniteleri olan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra tüberkülozun akciğer kanseri riskinde

artışa neden olduğu göstermiştir. Tüberkülozun etkisi, KOAH veya diğer sigarayla ilişkili kanser hastaları dahil edilince daha da artmaktadır. Diğer benzer bir araştırmalarda da tüberkülozla ilişkili inflamasyon ve skarlaşmanın da akciğer kanseri patogenezinin katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir [92, 93].

Akciğer kanseri, HIV ile enfekte bireylerde yeni bir sorun haline gelmiştir. AIDS ile ilişkili mortalite, yüksek oranda aktif antiretroviral tedavilerin ortaya çıkmasından bu yana dramatik bir şekilde düşmüştür; bununla birlikte, HIV ile direkt ilişkili olmayan tümörlerde, özellikle de akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranında ciddi bir artış olmuştur. Aynı yaştaki genel popülasyona göre artmış akciğer kanseri riski kısmen HIV ile enfekte hastalar arasında sigara içme prevalansının yüksek olmasına bağlanabilmektedir. 2840 HIV ile enfekte hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içme durumu ayarlandıktan sonra sonra 3,6 kat artmış akciğer kanseri riski bulunmuştur [94]. Benzer çalışmalar HIV ile enfekte hastaların daha genç olduğunu, sigara içenlerin daha fazla olduğunu ve sigara içiminin medyan sağ kalımı önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir [95, 96].

Kanıtlar birlikte ele alındığında, akciğer kanseri etyolojisinde enfeksiyonların rol oynayabileceğini görülmektedir; ancak, herhangi bir viral yada bakteriyel ajanla nedensel bir ilişkinin kesin kanıtı şu anda mevcut değildir.

2.1.2.6.Çevresel Sigara Dumanı Maruziyeti

Pasif içicilik maruziyet derecesi ile akciğer kanseri risk artışı arasında rölatif bir ilişki mevcuttur. Bir çalışmada, erişkinlikten önceki yıllarda 25 veya daha fazla sigara içicisi hane halkına maruz kalmanın akciğer kanseri riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, ayrıca sigara içmeyen akciğer kanserleri hastalarının en az % 17'sinin çocukluk ve ergenlik döneminde yüksek düzeyde çevresel sigara dumanına maruz kaldığını tespit etmişlerdir [97].

2.1.2.7. Biomass ve Odun Dumanı Maruziyeti

Dünya çapında yaklaşık 3 milyar insan, katı yakıtları, pişirme ve ısınma için ana enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Çin'de, yapılan çalışmalar evlerde kömürün tam yanmaması ile akciğer kanseri ilişkilendirilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında, ısınma ve yemek pişirmek için kömür, işlenmemiş biomass, bitki artıkları ve odun dallarını yakıt olarak kullanan bir grup incelenmiştir sigara içim faktöründe ayarlandıktan sonra evde kullanılan katı yakıtların, akciğer kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur [98, 99].

2.1.2.8 Hava Kirliliği

Küresel kirlilik ve endüstrileşmenin şaşırtıcı bir hızla artması nedeniyle, hava kirliliği dünya çapında büyük bir sorun haline gelmiştir. Hava kirliliğinin ağır olumsuz etkilerine dahil en etkileyici örnek Londra'da 1952 meydana gelen ve 1 hafta süren “büyük duman” olarak adlandırılan yaygın hava kirliliğidir bu yoğun kirlilik binlerce insanın ölümüne neden olmuştur. Bundan 4 yıl sonra Temiz Hava Yasası çıkmıştır [100]. Düşük hava kirliliği maruziyetinin özellikle akciğer kanseri riskleri üzerindeki uzun vadeli ve birikici etkilerinin ölçülmesi zor görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hava kirliliği artmaktadır; bu ülkelerin büyük şehirlerinde şüpheli partiküllerden olan, sülfür dioksitin yüksek konsantrasyonlarda olduğu kaydedilmiştir. Belirli kirleticileri tespit etmek için kullanılan analitik yöntemlerdeki ilerlemeler, araştırmacıların bu tür hava ile taşınan partiküllerin etkilerini incelemelerine yardımcı olmuştur. Kentsel kırsal karşılaştırmaları içeren ilk çalışmalar, kentsel faktörün akciğer kanseri ölümlerinde % 10 ile % 40'luk bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [101]. İsveç'te Nyberg ve meslektaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 21-30 mg / m³'ten daha fazla nitrik oksite (trafik hava kirleticisi) maruz kalan kişilerde akciğer kanseri için 1.44 katlık bir risk artışı gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'de yapılan iki farklı kohort çalışmasında, uzun süreli ince partiküllere ortalama maruziyette 10 mg/m³'lük bir artışın akciğer kanseri için yaklaşık % 19' luk bir risk artışına neden olduğu gösterilmiştir [102, 103]. Kanser Önleme Çalışması II'de, ince partiküller ve sülfür oksitle ilgili hava kirliliği incelenmiştir. İnce partiküllerin ortalamdaki konsantrasyonunda 10 mg/m³ yükselme ile akciğer kanseri mortalitesinde % 8'lik bir risk artışı olduğu bulunmuştur [104].

Hava kirliliğinin önemli bir bileşeni olan dizel egzoz dumanı kompleks bir gaz ve ince partikül karışımından oluşmaktadır. Dizel egzoz dumanında bulunan benzen, formaldehit ve 1,3-bütadien gibi gaz halindeki bileşenlerin, insanlarda kansere neden olduğu bilinmektedir. 1980'lerin sonlarında yapılan çalışmalarda , dizel motor egzozu ve akciğer kanseri arasında zayıf bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak, daha sonra iki büyük bağımsız meta-analizin yer aldığı çalışmada, özellikle kamyon taşımacılığı sektöründeki kişilerde dizel egzoz gazlarına mesleki maruziyetin akciğer kanseri riskinde % 30 ile % 50 oranında bir artışa neden olduğu gözlenmiştir [105, 106]. Benzin motor egzozu ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiliyi inceleyen az sayıda çalışma vardır ve veriler sınırlıdır.

2.1.2.9. Genetik Faktör

Genetik bir etkenin, akciğer kanserine karşı duyarlılık ile ilişkisini ve bireyin biyolojik terapilere yanıtını ön görebilmek için Spitz ve meslektaşları tarafından bir akciğer kanseri risk tahmini analizi geliştirilmiştir. Bu analiz sigara içme öyküsü, çevresel tütün dumanına maruziyeti, toz, asbestlere karşı mesleki maruziyet ve aile öyküsü gibi çok sayıda değişken içermektedir (Tablo 3) [107, 108]. Cassidy ve meslektaşları, özellikle erken başlangıçlı akciğer kanseri öyküsü olan (<60 yaş) kişilerin ailelerinde akciğer kanseri riskini önemli ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir (Tablo 4) [109]. Bloom ve Werner sendromları gibi ailesel kanser sendromları üzerine yapılan çalışmalar, akciğer kanserinde kalıtsal bir bileşen olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu ailevi hastalıklarda, yüksek transformasyonlu düşük frekanslı genler araştırılmıştır. 32 çalışmayı içeren bir meta analizde, birinci derece akrabasında akciğer kanseri öyküsü olan sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin, 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir Bailey-Wilson ve arkadaşları, ailesel akciğer kanserinin 6q23-25 (146cM - 164cM) kromozomunda ki delesyonlarla ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Sigara içme öyküsünde bu kalıtıma eklenmesi ile akciğer kanseri riskinde 3 kat artış gözlenmiştir [110].

PAH'lar, nitrozaminler ve aromatik aminler gibi tütün dumanı bileşiklerinin aktivasyonun ve konjugasyonuna katılan enzimlerin genetik polimorfizmleri geniş çapta araştırılmaktadır. Bu bileşiklerin metabolizması, ya faz I enzimler (oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz) ya da faz II (konjugasyon) enzimler yoluyla gerçekleşmektedir. Bu sistemde en çok incelenen enzimler arasında CYP1A1, glutatyon S-transferazlar (GST), mikrozomal epoksit hidrolaz 1 (mEH / EPHX1), miyeloperoksidaz (MPO) ve indirgenmiş nikotinamid adenin

dinükleotid fosfat kinin oksidoredüktaz 1 (NQO1) bulunmaktadır. CYP1A1'deki polimorfizmler ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişki çelişkilidir. Le Marchand ve meslektaşları tarafından yapılan 16 çalışmayı içeren bir meta analizde, CYP1A1 polimorfizmi ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, havuzlanmış analizde, CYP1A1 yavaş asetilleyici grupta özellikle kadınlarda ve sigara içmeyenlerde, skuamöz hücreli karsinom tipi %55 oranında daha fazla görülmüştür [111].

GST gen ürünleri, antioksidasyonda glutatyona yardımcı olmaktadır. Fonksiyonsuz formdaki GSTM1 geni (Glutathiyon S-transferaz Mu 1), popülasyonun % 50'sinde görülür. Benhamou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, GSTM1 (Glutathion S-transferaz Mu 1) fonksiyonsuz kişilerde akciğer kanseri riskinde % 17'lik artış gözlenmiştir. [112] Ye ve meslektaşlarının 53.000'den fazla vaka kontrolünü içeren meta analizinde, GSTM1 fonksiyonsuz olan kişilerde akciğer kanseri riskinde % 18'lik artış gözlenmiştir, ancak analiz büyük çalışmalarla sınırlanınca bu anlamlı ilişki gözlenememiştir [113].

Tek gen polimorfizmine odaklanan çalışmaların sonuçları çoklu gen polimorfizmi çalışmalarıyla da karşılaştırılmıştır. Örneğin, Zhou ve meslektaşları, N-asetil transferaz 2'yi (NAT2) kodlayan genler ile (arilamin sigara dumanı metabolitlerini aktive eden ve aromatik aminleri deaktive eden) mEH (PAH'ları aktive eden ve çeşitli epoksitleri deaktive eden) varyantları arasındaki etkileşimi incelemiştir. NAT2 yavaş asetilasyonu ve mEH yüksek aktivite genotipine sahip ortalama 120 paket/yıl sigara içicilerinde 2 kat artmış akciğer kanseri riski gözlenmiştir. Alternatif olarak, sigara içmeyen ve NAT2 yavaş asetilasyonu olan kişilerde % 50 azalmış akciğer kanseri riski gözlenmiştir [114].

DNA onarım enzimleri ile ilgili genlerdeki polimorfizmlerde araştırılmıştır. Bu enzimlerdeki defektler artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. İnterlökinleri kodlayan genlerin (IL-1, IL-6 ve IL-8), inflamasyonda yer alan siklooksijenaz enzimlerinin (örn COX-2) ve inflamasyon sırasında tamirde yer alan metaloproteazlarında (MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-12), akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Birçok hücre döngüsü ile ilgili olan, p53 ve p73 tümör süpresör genleri, FAS ve FASL'yi kodlayan apoptoz genleri dahil olmak üzere bir çok diğer geninde akciğer kanseri duyarlılığında rol oynayabileceği gözlenmiştir [115].

tablo 3			
Sigara içme durumuna göre akciğer kanseri için çok değişkenli lojistik modeli			
Risk faktörü	P değeri	OR (95% CI)	
Sigara içmeyen			
Sigara kullanımı (evet - hayır)	0,0042	1,8	(1.20–2.89)
Aile öyküsü (2 - <2)*	<0,001	2	(1.39–2.90)
Eski sigara içicisi			
Amfizem (evet-hayır)	<0,001	2,65	(1,95–3,60)
Toz maruziyeti (evet -hayır)	<0,001	1,59	(1.29–1.97)
Aile öyküsü (2 -<2)*	<0,001	1,59	(1.28-1.98)
Yaş durumuna göre sigara bırakma			
<42 yıl	Referans		
42-54 yıl	0,1110	1,24	(0.95-1.61)
>54 yıl	0,0018	1,5	(1.16-1.94)
Halen sigara içen			
Amfizem varsa	<0.001	2.13	(1.58–2.88)
Paketi yılı			
<28	Referans		
28–41,9 paket /yıl	0,1932	1,25	(0,89– 1,74)
42–57,4 paket /yıl	0,0241	1,45	(1,05–2,01)
>57.5	< 0,001	1.85	(1.35–2.53)
Toz maruziyeti			
(evet - hayır)	0,0075	1,36	(1,09–1.70)
Asbest maruziyeti			
(evet - hayır)	0.0127	1.51	(1.09–2.08)
Aile öyküsü**			
0	Referans		
1	0,0021	1.47	(1.15–1.88)
* Herhangi bir kansere sahip birinci derece akrabaların sayısı			
** Akciğer, böbrek, üst sindirim sistemi, özofagus, pankreas, mesane ve serviks kanseri gibi kanserleri olan birinci derece akrabaların sayısı			
Data from Spitz MR, Hong WK, Amos CI, et al. A risk model for prediction of lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(9):715–26. [107]			

tablo 4			
Liverpool akciğer kanseri çok değişkenli risk modeli			
Risk faktörü	P değeri	OR (95% CI)	
Sigara içme süresi	<.001		
Hiç		1.00	Referans
1-20 yıl		2.16	(1.21–3.85)
21–40 yıl		4.27	(2.62–6.94)
41–60 yıl		12.27	(7.41–20.30)
> 60 yıl		15,25	(5,71–40,65)
Pnömoni ön tanısı	0,002		
Yok		1.00	Referans
Var		1.83	(1.26–2.64)
Mesleki asbes maruziyeti	< 0,001		
Yok		1.00	Referans
Var		1.89	(1,35–2.62)
Malignite ön tanısı	0,005		
Yok		1.00	Referans
Var		1.96	(1.22–3,14)
Akciğer kanserli aile öyküsü	0,01		
Yok		1.00	Referans
Erken başlangıç (<60 yıl)		2.02	(1.18–3.45)
Geç başlangıçlı (> 60 yıl)		1.18	(0.79– 1.76)
Data from Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. Br J Cancer 2008;98(2):270–6. [109]			

2.1.3. Patolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2015 yılında akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflamasını yeniden düzenlemiştir [[115](#)].(Tablo 5) Akciğer kanseri, solunum epitel hücrelerinden ortaya çıkar ve iki geniş kategoriye ayrılabilir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), nöroendokrin özellikler sergileyen hücrelerden oluşan oldukça malign bir tümördür ve akciğer kanseri vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olguların % 85'ini oluşturmaktadır adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak 3 ana patolojik alt tipe ayrılmaktadır. Adenokarsinom tüm akciğer kanseri vakalarının % 38,5' ini, skuamöz hücreli karsinom % 20'sini, büyük hücreli karsinom % 9'unu ve diğer karsinomlar %3,5'ini oluşturmaktadır. Son on yılda adenokarsinom

insidansında artış olmuştur. Adenokarsinom, KHDAK'ları içinde en sık görülen skuamöz hücreli karsinom tipinin yerini almıştır [116].

Adenokarsinom
* Lepidik * Asiner * Papiller * Mikropapiller * Solit * invaziv musinöz (mix invaziv müsinöz ve non-musinöz) * Kolloid * Fetal * Enterik * Minimal invaziv * Preinvaziv (atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ [non-musinöz ve musinöz])
Skuamöz Hücreli Karsinom
* Keratinize * Non- Keratinize * Basaloid
Büyük Hücreli Karsinom
Adenoskuamöz Karsinom
Sarkomatoid Karsinom
* Plemorfik karsinom * İğ hücreli karsinom * Dev hücreli karsinom * Karsinosarkom * Pulmoner blastom
Nöroendokrin karsinom
* Küçük hücreli karsinom * Büyük hücreli nöroendorin karsinom * Karsinoid (tipik, atipik l)

Tablo 5. DSÖ 2015 Yılı Akciğer Tümörleri Histopatolojik Sınıflandırması

Sigara içmek akciğer kanserlerinin en önemli nedenidir ve tütün mutajenlerinin etkileriyle genomik olarak karmaşık tümörler oluşmaktadır[117]. Epidermal Growth Faktor Reseptor (EGFR), Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) ve c-ROS onkojen1 (ROS 1) genleri en iyi tanımlanan genlerdir. K-RAS, EGFR ve ALK şu anda yaygın kullanılan terapötik hedeflerdir. Bu genlerdeki değişikliğin tespiti için yapılan testlerinin ileri evre akciğer kanseri hastalarında rutin olarak yapılması önerilmektedir. Diğer birçok onkogende de değişiklikler tanımlanmıştır fakat bunların çoğu akciğer kanseri hastalarının % 5'inden daha azında ortaya çıkmaktadır [118].

Akciğer adenokarsinomu tanımlı Asya'lı dışı hastalarda yaklaşık yüzde 15 ile 30, Asya popülasyonunda ise yüzde 30 ile 60 oranında EGFR gen mutasyonu görülmektedir. ALK gen mutasyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde KHDAK hastalarının yüzde 2 ile 7'sinde tespit edilmektedir. Bu mutasyonlara özgü tirozin kinaz inhibitörleri mevcuttur. College of American Pathologists Guidelin'a göre tüm ileri evre adenokarsinomlu ve mikst tip KHDAK'lu hastalarda EGFR ve ALK mutasyonları için test yapılması önerilmektedir [119].

Mutasyon tanımlaması ve hedefe yönelik tedavi potansiyeli nedeniyle ileri evre adenokarsinomu olan hastalarda, tanısal örneklemenin mutasyon için değerlendirilmesi önerilmektedir. Endobronşiyal ultrason eşliğinde iğne aspiratları, transtorasik iğne aspiratları ve adenokarsinomu gösteren plevral sıvı sitoloji örnekleri hastaların yaklaşık % 90'ında mutasyon analizi genelde yeterli olabilmektedir [120].

2.1.4.Moleküler Patogenez

Son yıllarda akciğer kanserinin, patogenezinin anlaşılmasında ve tedavi yaklaşımlarında yeni gelişmeler mevcuttur. Akciğer kanserinde birçok moleküler değişiklik ve sürücü mutasyonu tanımlanmıştır. Özellikle hedefe yönelik tedavi sürecinde son derece etkili farmakolojik formları da bulunan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve proto onkojen tirozin protein kinaz 1 (ROS1) en bilinen moleküler yolaklardır. Akciğer kanserinde immünoterapi programlı ölüm reseptörü 1 (PD-1/PD-L1) yolağının blokajını hedeflemektedir.

2.1.4.1 EGFR Mutasyonu

Epidermal büyüme faktörü reseptörü geni kromozom 7p12 13'e lokalize olarak bulunmaktadır. EGFR mutasyonu; bu gen üzerinde aktive edici bir mutasyon olup, gefitinib, erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin hedef bölgesi bu mutasyondur [121-123]. EGFR mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır [122]. Mutasyon polimeraz zincir reaksiyonu veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilmektedir. Mutasyonlar genellikle EGFR geni üzerinde 18-21. ekzonlar arasında bulunmaktadır. En sık izlenen mutasyonlar ekzon 19 ve ekzon 21 üzerindedir [122, 123]. Ekzon 20 üzerinde saptanan mutasyonlar genellikle tedaviye dirençten sorumlu turulmaktadır [123]. EGFR tirozin kinaz inhibitörleriyle tedavi olan hastaların büyük bir kısmında ilaca karşı gelişen direnç nedeniyle relapslar olmaktadır. İlaç direncin büyük kısmı diğer EGFR mutasyonlarına ikincil olarak tedavi sürecinde gelişen yeni bir mutasyon olan T790M mutasyonuna bağlıdır [124]. Relaps anında alınan yeni biyopsilerde de T790M mutasyonu bulunabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu mutasyon sebebiyle ilaç direnci gelişen hastalarda yeni geliştirilen ilaç formlarıyla iyi sonuçlar alındığı gözlenmiştir [125, 126]. T790M mutasyonu tedavi öncesi hastalarda tespit edildiği takdirde "germline" mutasyon olarak kabul edilmektedir, bu durumda herediter kanser sendromunları düşünülmelidir[127].

2.1.4.2 ALK Rearranjmanı

Akciğer adenokarsinomlarının %5'inde ALK genini içeren bir dizi kromozomal defekt görülmektedir. Kromozomal bir insersiyon olan EML4 - ALK füzyon rearranjmanı en sık tespit edilenidir [128, 129]. ALK rearranjmanı gözlenen hastalar krizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye iyi yanıt vermektedir [129]. ALK rearranjmanı saptanan hastalar genelde genç ve hiç sigara içemeyen ya da hafif sigara içen hastalardır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle ALK rearranjmanının saptanması günümüzde tercih edilen yöntemdir. ALK rearranjmanının %15 ve üstünde izlenmesi pozitif kabul edilmektedir[130, 131]. Krizotinip başlanan hastalarda ilk bir yıl içinde genellikle direnç gelişmektedir. Krizotinibe direnç durumunda ya da krizotinibi tolere edemeyen hastalarda ceritinib, alectinib veya brigatinib gibi daha etkin tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi önerilmektedir [132, 133].

2.1.4.3 ROS1 Rearranjmanı

ROS1 insülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Akciğer adenokarsinomlu hastalarda %1-2 civarında tespit edilmektedir ve ALK gibi ROS1 rearranjmanı saptanan hastalarda krizotinibe iyi yanıt vermektedir [128, 134]. ROS1 rearranjmanı gösterebilmek için FİSH, PCR, gibi yöntemler kullanılmaktadır [135, 136]. ROS1’de uygulanan FİSH yöntemi ALK rearranjmanı için uygulanan yöntemle aynı olup, %15 ve üstü pozitiflik olarak kabul edilmektedir. ROS1 rearranjmanını ortaya koyabilmek için henüz “altın standart” kabul edilen bir yöntem bulunmamaktadır [137, 138]. ROS1 rearranjmanı EGFR, KRAS ve BRAF gibi diğer gen değişiklikleri ile birlikte görülebilmektedir [139]. ROS1 rearranjmanı gösteren hasta grubunda da krizotinib direnci gelişebilmektedir. ROS1 mutasyonlarının krizotinibe dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir [140, 141]. Bu hastalarda “cabozantinib” gibi multi kinaz inhibitörleri kullanılabilmektedir [142].

2.1.4.4 RET Rearranjmanı

RET rearranjmanı akciğer adenokarsinomlu hastaların ortalama %1-2’sinde tespit edilmektedir ve sıklıkla sigara kullanmayan hastalarda saptanmaktadır. RET gen değişiklikleri FİSH yöntemiyle saptanabilmektedir, sekanslama veya PCR yöntemleride kullanılabilmektedir [143-145]. İmmünohistokimyasal yöntemlerin RET rearranjmanı tespitinde yeri yoktur. RET gen değişikliklerinin en sık rastlanan formu KIF5B-RET füzyonudur [145, 146]. Günümüze kadar yapılmış klinik çalışmalarda, RET rearranjmanı izlenen hastalarda multikinaz inhibitörleri ile tedavide yeterli yanıt gözlenmemiştir [145]. Bu konuda yeni hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir.

2.1.4.5 MET Mutasyonu ve Amplifikasyonu

Mezenkimal epitelyal geçiş geni (MET) amplifikasyonu FİSH ve yeni nesil sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilirken, MET mutasyonu sekanslama ve PCR yöntemleriyle saptanabilmektedir. MET mutasyonu sıklıkla DNA bazlı sekanslama yöntemiyle tespit edilir ve mutasyonlar genellikle ekzon 14 çevresindedir. Ekzon 14 delesyonlu hastalarda MET

inhibitörlerine iyi yanıt alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur[147, 148]. EGFR inhibitörlerine direnç mekanizmalarından birinin de kazanılmış MET amplifikasyonu olduğu düşünülmektedir [149]. De novo MET amplifikasyonuna sahip hastada ise artmış krizotinib yanıtı gözlemlenmektedir [150]. MET amplifikasyonu olan hastalarda MET mutasyonunda görülebilmektedir.

2.1.4.6 KRAS Mutasyonu

Kirsten sıçan sarkomaviral onkogen (KRAS) mutasyonu akciğer adenokarsinomlarında izlenen en sık (%20-30) onkojenik değişikliklerdendir [151]. KRAS mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. KRAS mutasyonu sıklıkla sigara kullananlarda görülmektedir. KRAS mutasyonu için henüz hedefe yönelik bir tedavi ajanı yoktur [152-154].

2.1.4.7 BRAF Mutasyonu

v-Raf Murin Sarkomu Viral Onkogen Homoloğu B (BRAF) mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilmektedir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %5'inde bulunmaktadır, bu grubun %50'sini V600E mutasyonu oluşturur. [155]. Mevcut immünohistokimyasal yöntemler BRAF mutasyonunu göstermek için henüz yeterli sensitiviteye ve spesifiteye sahip değildir. BRAF mutasyonu saptanan hastalarda hedefe yönelik bir ajan olan Dabrafenibin'in MEK inhibitörleriyle beraber kullanımıyla iyi tedavi yanıtının alındığı klinik ilaç çalışmaları bulunmaktadır [156].

2.1.4.8 ERBB2 (HER2) Mutasyonu ve Amplifikasyonu

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (ERBB2) bir tirozin kinaz reseptörüdür ve on yedinci kromozom üzerinde bulunmaktadır. Akciğer adenokarsinomlarında ERBB2 amplifikasyonu yaklaşık %10-20, ERBB2 mutasyonları ise yaklaşık %2-4 oranında tespit edilmektedir [157, 158]. ERBB2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu saptanan tümörlerde EGFR ve KRAS mutasyonları gibi diğer sürücü onkojenik değişiklikleri genelde birliktelik göstermektedir[159]. ERBB2 değişikliklerinin, kanser progresyonu ve kazanılmış ilaç direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [160, 161].

2.1.4.9 İmmünoterapi yolağı (PD1/PD-L1)

PD1/PD-L1 (Programlı ölüm reseptörü 1/ programlı ölüm reseptörü ligant 1) yolağı tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek tümörün büyümeye devam etmesini sağlayan bir yolaktır. Küçük hücreli dışı karsinomlarda anti PD1 ve PD-L1 ajanların tümöre karşı son derece etkili olduğu ve immünoterapinin klasik kemoterapi ajanlarıyla uygulanan tedavilerle karşılaştırıldığında genel sağkalımı belirgin olarak uzattığını gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır [[162-165](#)]. Özellikle hücre membranında ve sitoplazmasında eksprese olan PD-L1'in immünohistokimyasal yolla boyanarak saptanmasıyla immünoterapi için en uygun hastalar tespit edilmektedir. PDL1 immünoekspresyonu gösteren hastaların belirgin olarak immünoterapötiklerden fayda gördüğü gözlenmiştir [[166](#)]. PDL1'e karşı etkili beş farklı immünoterapötik ajan (pembroluzimab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab ve avelumab) bulunmaktadır. PD-L1'in immünohistokimyasal olarak yüksek oranda ekspre edildiği tümörlerde immünoterapinin daha etkili olacağı düşünülmektedir [[167](#), [168](#)].

2.1.5 Klinik Bulgular

Akciğer kanseri hastalarında klinik prezentasyon gelişmişse çoğunlukla ilerlemiş hastalık durumu söz konusudur. Lokal ilerlemiş veya metastatik hastalık durumu gelişene kadar hastalar genellikle asemptomatikler.

Semptomlar, tümörün bölgesel etkilerinden, bölgesel veya uzak metastazlarından ya da metastaz ilişkisiz (paraneoplastik sendromlar) uzak etkilerinden kaynaklanabilmektedir. Tarama yapılmayan hastaların yaklaşık dörtte üçü tanı anında bir veya daha fazla belirtiye sahiptir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) 2293 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık görülen semptomlar sırası ile öksürük (yüzde 55), nefes darlığı (yüzde 45), ağrı (yüzde 38); ve kilo kaybı (yüzde 36) olarak tespit edilmiştir [[169](#)]. Akciğer kanseri hastalarında semptom sıklık dereceleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 Akciğer Kanseri Semptomları

Çok yaygın	Öksürük Balgam artışı Nefes darlığı
Yaygın	Yorgunluk Kilo kaybı Düşük ateş
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı Hemoptizi Ses kısıklığı Kemik ağrısı Plevral efüzyon
Çok seyrek	Süperior vena kava sendromu Süperior sulkus ve Pancoast tümörleri ile ilgili belirti ve semptomlar Perikardial tamponad Paraneoplastik sendrom Beyin metastazıyla uyumlu belirti ve semptomlar

2.1.5.1 Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Öksürük, akciğer kanseri hastalarının % 50-75'inde gözlenmektedir. Öksürük skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinomlu hastalarda santral hava yollarında lezyon yerleşimi yaygınlığı nedeniyle daha sıktır. Sigara içen veya eski bir sigara içicisinde öksürük başlaması, akciğer kanseri açısından şüphe uyandırmalıdır. Büyük hacimlerde ince, mukoid sekresyonları olan bronkore ve öksürük müsinöz adenokarsinomun bir özelliği olabilir ve genellikle ilerlemiş hastalığı göstermektedir. Hem KHAK hem de KHDAK, obstrüksiyon sonrası bir pnömoniye neden olabilmektedir. Bununla birlikte, bronşektazi nadirdir çünkü akciğer kanseri hızlı büyüdüğü için bronşektazinin gelişimi için yeterli süre olmaz, aksine, karsinoid tümör veya hamartoma gibi yavaş büyüyen neoplazmların bronşektazi ile ortaya çıkma olasılığı daha yüksek görülmektedir [[169-171](#)].

Hemoptizi akciğer kanseri tanısı alan hastaların % 20-50'sinde bildirilmiştir, ancak akciğer kanseri hastalarında hemoptizinin en sık nedeni bronşittir [[171](#)]. Miktarı ne olursa olsun hemoptizi hasta için endişe verici olabilir ve büyük miktarlarda hemoptizi asfiksi yapabilmektedir. Hemoptizi olan bir hastada, akciğer kanseri olasılığı hastanın yaşına ve sigara içme öyküsüne bağlı olarak farklı serilerde yüzde 3 ile 34 arasında değişmektedir [[172](#)]. Sigara

içen hastalarda akciğer grafisi normal ve hemoptizi varsa bronkoskopi ile bu hastaların % 5'ne akciğeri kanseri tanısı konabilmektedir [173].

Göğüs ağrısı, akciğer kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %20-40'ında mevcuttur. Göğüs ağrısı oldukça değişken olabilir ve yaşlı hastalara kıyasla gençlerde daha yaygındır. Ağrı tipik olarak tümörün bulunduğu göğsün aynı tarafında bulunmaktadır. Kalıcı göğüs ağrısı tümörün mediastene, plevraya veya göğüs duvarına invaze olduğunu düşündürmektedir, ancak ağrının varlığı, rezektabiliteyi mutlaka engellememektedir. Plevral ağrı direkt pleural tutulumun bir sonucu olsa da, obstrüktif pnömoni veya hiperkoagülabilité ye bağlı pulmoner emboli de göğüs ağrısına neden olabilmektedir [169, 171, 174].

Nefes darlığı, akciğer kanseri olan hastalarda gözlenen yaygın bir semptomdur ve vakaların yaklaşık yüzde 25 ile 40'ında görülür [169-171]. Dispne ekstrasik veya intraluminal hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, pleural efüzyon veya perikardiyal efüzyondan kaynaklanabilir. Akciğer kanseri nedeniyle dispne olan bir hastaya solunum fonksiyon testi yapılması yararlı olabilmektedir. Hastalar trakeayı daraltan bir tümör açısından ekspiryum ve inspiryum akış hacmi döngüsüne bakılarak değerlendirilebilmektedir. Diyaframın tek taraflı felci, frenik sinir hasarına bağlı olabilir. Hastalar asemptomatik olabilir veya nefes darlığı belirtebilir. Bir çalışmada diyafram paralizi olan hastalar değerlendirilmiş ve en sık gözlenen malignite akciğer kanseri olarak gözlenmiştir, akciğer kanseri olan hastaların ise sadece %4'ünde diyafram paralizi görülmektedir [171].

Bir sigara içicisinde kalıcı ses kısıklığı ayırıcı tanısında larenks kanseri ve akciğer kanseri düşünülmelidir. Akciğer kanseri olan hastalarda, bu durum, rekürren laringeal sinir hasarına bağlı meydana gelebilmektedir [175, 176]. Akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık yüzde 10 ile 15'inde malign pleural efüzyon gözlenmektedir [177]. Malign pleural efüzyonlar dispne ve öksürüğe neden olsa da, akciğer kanseri ve pleural metastazı olan hastaların yaklaşık dörtte biri asemptomatiktir [178]. Malign bir pleural efüzyon küratif rezeksiyonu engellese de, akciğer kanserli hastalarda tüm pleural efüzyonlar malign değildir. Lenfatik obstrüksiyon, post-obstrüktif pnömoni veya atelektazi nedeniyle rezeke edilebilir akciğer kanseri olan hastalarda benign pleural efüzyon görülebilmektedir. Plevral efüzyonlu bir hastada, tümör varlığının doğrulanması veya dışlanması gerekir, böylece küratif rezeksiyon şansı kaçırılmamış olur.

Çalışmalar, KHDAK 'li hastaların % 5 ile 14'ünün ipsilateral plevral efüzyonu olmasına rağmen rezektabl hastalığa sahip olduğunu göstermektedir [179, 180].

Belgelenmiş plevral tutulumu olan hastalarda tek bir torasentez ile tanı oranı yaklaşık yüzde 60 civarındır; tanı oranı, ikinci bir torasentez ile yaklaşık olarak yüzde 75'e yükselmektedir [181, 182]. Plevral biyopsi tanıda, sitolojik incelemeden daha az katkıda bulunmaktadır. Malignite şüphesi olan bir hastada, ilk alınan örnekte plevral sıvı sitolojisi negatifse, plevral biyopsi yapılması veya plevral biyopsi olmadan tekrarlayan plevral sıvı sitolojisi çalışılması uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bir prospektif çalışmada, 10 mL, 60 mL ve ≥ 150 mL'lik hacimlerde alınan plevral sıvılar sitolojik tanı verimliliği açısından değerlendirilmiştir. Plevral sıvıdaki maligniteyi teşhis etmek için duyarlılık, 10 mL'lik hacimler için en düşük olarak tespit edilmiştir. Medikal pleuroskopi, malignite tanısı için $>90\%$ 'lık bir duyarlılığa sahiptir ve plevral efüzyon ve sitoloji negatif olan malignite şüphesi olan hastalar için tercih edilebilmektedir [183].

Süperior vena kava (SVK) sendromu genellikle boyunda dolgunluk ve dispne hissini içeren semptomlara neden olmaktadır. Öksürük, ağrı ve disfaji daha az görülen semptomlardır. Fizik muayenede, dilate boyun damarlarını, göğüste belirgin bir venöz paterni ve yüz ödemi görülmektedir. Göğüs grafisi tipik olarak mediasten veya sağ hiler kitlenin genişlemesini göstermektedir. SVK sendromu, KHAK hastalarında KHDAK'ye göre daha yaygındır. Akciğer kanserine sekonder SVC sendromu olan çoğu hasta için, semptomlar mediastinal tümörün tedavisinden sonra düzelmektedir [184].

Pancoast sendromu akciğer kanseri hastalarında üstlobda yerleşen kitlenin neden olduğu genellikle omuzda, daha az sıklıkla ön kol, skapula ve parmaklarda ağrı, horner sendromu, kemik yıkımı ve el kaslarının atrofi ile karakterize bir sendromdur. Pancoast sendromu en sık KHDAK (tipik olarak skuamöz hücre) ve nadiren de KHAK da görülmektedir [185].

2.1.5.2 Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tümörün kendisi dışında metastazlarına ait semptomlar ile de tanılabilmektedir. KHAK'ların %75'inde, adenokarsinomlu hastaların ise %50'sinde tanı anında metastaz mevcuttur. Beyin, kemik, karaciğer, adrenal bezler akciğer kanserin en sık metastaz

yaptığı organlardır. Hastaların yaklaşık %20-30'unda karaciğer ve kemik iliği metastazı, %20'sinde ise beyin metastazı gelişmektedir [186-188].

2.1.5.3 Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromun tanımı kanser hücreleri tarafından üretilen humoral faktörlerin primer tümör lokalizasyonunda ya da tümör metastazlarının uzak bölgelerde etki etmesi sonucunda ya da antitümör antikorların normal doku ile çapraz reaksiyona girmesi sonucunda oluşan sendromlardır. En sık görülen paraneoplastik sendromlar sistematik olarak sınıflandırılarak Tablo 7'de sunulmuştur [189].

Akciğer kanserli hastalarda hiperkalsemi, bir kemik metastazı veya daha düşük sıklıkla paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP), kalsitriol veya osteoklast aktivasyonu gibi aktive edici faktörler nedeniyle gelişmektedir. Akciğer kanseri tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 6'sında hiperkalsemi gözlenmiştir. Hiperkalsemili hastalar içinde skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom tanılı hastaların oranları sırasıyla yüzde 51, yüzde 22 ve yüzde 15 olarak gözlenmektedir. Hiperkalsemisi olan hastaların çoğunda ilerlemiş hastalık (evre III veya IV) ve birkaç aylık medyan sağkalım mevcuttur [190].

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHSS) sıklıkla KHAK'de görülmektedir. KHAK olan hastaların yaklaşık yüzde 10'u UADHSS sergilemektedir. Malignite ilişkili UADHSS'nin ise yaklaşık yüzde 75'ini KHAK, oluşturmaktadır [191, 192].

Akciğer kanseri paraneoplastik nörolojik sendromların görüldüğü en yaygın kanserdir; tipik olarak en sık KHAK ile ilişkilidir. Paraneoplastik nörolojik sendromların immün aracılı olduğu düşünülmektedir ve birkaç örnekte otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu nörolojik bulgular arasında Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), serebellar ataksi, duyuşal nöropati, limbik ensefalit, ensefalomiyelit, otonom nöropati, retinopati ve opsomiyoklonus sayılabilmektedir. Bunlar arasında LEMS en yaygın görülenidir, KHAK'li hastaların yaklaşık %3'ünde görülebilmektedir. LEMS'nin nörolojik semptomları, genellikle aylar ile yıllar arasında görülmektedir. Vakaların % 80'inden fazlasında kanser tanısından önce klinik bulgular gelişmektedir [193, 194].

Akciğer kanserli hastalarda bir takım hematolojik anormalliklerde görülmektedir. Anemi insidansı tedavi başlanmayan hastalarda %40, kemoterapi görenlerde %80 olarak bulunmuştur [195]. Lökositöz insidansı akciğer kanseri olan hastaların %15'inde bulunmuştur. Neredeyse tüm KHDAK lökositözün granülosit koloni uyarıcı faktörün aşırı üretilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir [196]. Akciğer kanseri nedeni lökositöz, kötü prognozla ilişkilidir ayrıca hiperkalsemi ile de ilişkili bulunmuştur [190, 196]. Trombositöz yaygındır ve insidansı akciğer kanseri olan hastaların yüzde 14 kadardır [197]. Doku veya kanda Eozinofili nadirdir, ancak büyük hücreli karsinomlu hastalarda bildirilmiştir.

Çeşitli hiperkoagülabilité bozuklukları, akciğer kanseri ve diğer maligniteler ile ilişkilendirilmiştir. Bu hiperkoagülabilité bozuklukları şunlardır [198, 199]:

- Trousseau sendromu
- Derin ven trombozu ve tromboembolizm
- Dissemine intravasküler koagülopati
- Trombotik mikroanjiyopati

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO), akciğer kanseri veya diğer akciğer hastalıkları ile ilişkili tübüler kemiklerin clubbing ve periosteal proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak, HPO, genellikle ayak bileklerini, dizleri, el bilekleri ve dirsekleri içeren simetrik, ağrılı bir artropatiyle karakterizedir. Metakarp, metatarsal ve falangeal kemikler de dahil olabilmektedir. Uzun kemiklerin direk grafisi ile (yani, tibia ve fibula), HPO'lu hastalarda karakteristik periosteal yeni kemik oluşumu gösterilebilmektedir [200].

Akciğer kanseri hastalarında ektopik ACTH üretimi Cushing sendromuna neden olabilir. Hastalar tipik olarak kas zayıflığı, kilo kaybı, hipertansiyon, hirsutizm ve osteoporoz ile karşımıza çıkmaktadır. Hipokalemik alkaloz ve hiperglisemi genellikle mevcuttur. Cushing sendromu, akciğer kanseri olan hastalar içinde en sık KHAK'li hastalarda görülmektedir. Akciğerdeki karsinoid tümörler ve ekstratnöral malignitelerde de göreceli olarak yaygındır [201].

Endokrin Sendromlar Uygunsuz ADH salınımı Nonmetastatik hiperkalsemi Cushing sendromu Jinekomasti Yüksek LSH ve FSH düzeyi Hipoglisemi Hipertiroidizm Karsinoid sendrom	Sistemik Sendromlar Anoreksi ve kaşeksi Ateş Kollajen-vasküler sendromlar Dermatomiyozit Polimiyozit Vaskülit Sistemik lupus eritematoz
Nörolojik Sendromlar Subakut sensöriyal nöropati Mononörotis multipleks İntestinal psödo-obstrüksiyon Ensefalomyelit Nekrotizan myelopati	Cilt Kazanılmış hipertrikozis languinosa Erythema gyratum repens Tylosis Eritrodermi Eksfoliyatif dermatit Akontozis nigrikans Sweet sendromu Kaşıntı ve ürtiker
İskelet Sistemiyle İlgili Sendromlar Hipertrofik osteoartropati Çomak parmak	Hematolojik Anemi Lökositoz ve eozinofili Lökomoid reaksiyon Trombositoz Trombositopenik purpura Koagülopatiler Tromboflebit Dissemine intravasküler koagülasyon
Renal Sendromlar Glomerulonefrit Nefrotik sendrom	
Metabolik Sendromlar Laktik asidoz Hipoürisemi	

Tablo 7. Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

2.1.6.Tanı

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hasta için genel amaç zamanında teşhis ve doğru evrelemedir, bu şekilde uygun tedavi uygulanabilmektedir. Genel yaklaşım, hastanın bireysel değerlerine ve tercihlerine, klinik sunumun yanı sıra tedavi olacağı kurumun teknik imkânlarına göre şekillendirilmelidir. Akciğer kanserinden şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirmesinde dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

- Hastalığın klinik kapsamı ve evresi
- İlk doku biyopsisi için optimal hedef bölge ve modalite
- Özel histolojik alt tip
- Tedavi seçeneklerini ve sonuçlarını etkileyen komorbiditelerin, ikincil komplikasyonların ve paraneoplastik sendromların varlığı
- Tanısal ve tedavi edici seçimleri etkileyen hasta tercihleri

Semptomları olan ve komplikasyon belirtisi olmayan hastaların ilk değerlendirmenin altı hafta içinde tamamlamasını önerilmektedir [202]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) vakalarının çoğunda, tümör iki katına çıkma süresi 90 ile 180 gün civarı olup yavaş büyüdükleri kabul edilmektedir, fakat bazı vakalar da tümör hızla büyür ve ilk değerlendirme döneminde bile ilerleyebilir. Bir çalışmada 4, 8 ve 16 haftalık izlemde sırasıyla yüzde olarak 13, 31 ve 46 oranında hastalık progresyonu bildirilmiştir. Vakaların yine yüzde olarak sırasıyla 3, 13 ve 13'ünde yeni ortaya çıkan uzak metastazlar gözlenmiştir [203].

2.1.6.1 Akciğer kanserinde radyolojik tanı

Akciğer kanseri için değerlendirilen tüm hastalara, ilerde karşılaştırmak amacıyla bazal bir göğüs röntgeni çekilmelidir. Ayrıca pulmoner nodüller, plevral efüzyon, kaburga destrüksiyonu (direkt veya metastatik) veya frenik sinirin tutulumunu gösteren artmış hemidiyafragma ve dolayısıyla lokal olarak ilerlemiş hastalığı da içeren hastalık evresini gösteren bulgulara görülebilmektedir.

Tüm akciğer kanseri hastalarında boyun tabanından adrenal bezlerin altına kadar bilgisayarlı tomografi (BT) ile taranması önerilmektedir. BT, tümör boyutu, kitlenin mediastinal ve vasküler invazyonunu belirleyebilir. Tümörün hava yollarındaki proksimal uzantısını tahmin edebilir, ayrıca uzak metastazların varlığını tespit etmekte faydalı olmaktadır. BT, cerrahi rezeksiyon için kabul edilen hastalarda önemli anatomik bilgi sağlayabilir. Bu avantajlarına rağmen BT taramasının, benign ve malign mediastinal lenf nodu ayrımı yapılmasında ki zorlukları, mikroskopik nodal ve metastatik hastalığı tespit edememe gibi sınırlamaları da mevcuttur [204].

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansiteler nodül 3 cm den büyük olanlara ise kitle olarak kabul edilmektedir [205]. Mediastinal lenf nodlarının BT değerlendirmesinde 10 mm'lik kısa eksen çapı, malignite şüphesi olarak kabul edilir. Malign lenf nodları tipik olarak benzer atenüasyon gösterirler. Çevresinde mediastinal kan damarları ve kalsifikasyonlar az veya hiç gözlenmemektedir [206, 207].

Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150-200 HU atenüasyon üzerinde olması daha çok benign nodül düşündürmektedir. Sferik, homojen soliter pulmoner nodüllerden çapı 1-3 cm arasındakilerin dinamik spiral BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Saptanan nodülün çapı arttıkça kanser olma olasılığı artar. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20'sinde malignite görülürken, bu oran 2-3 cm boyutundaki nodüllerde yaklaşık % 40-45, 3 cm ve üstündeki nodüllerdeyse %80-95'e kadar çıkabilmektedir [208].

Tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET) rutin bir evreleme aracı olarak yaygın kullanılmasına rağmen, bu uygulamanın değeri ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Tüm vücut PET gizli hastalığı saptamak için BT'den daha faydalı olmasına rağmen, kullanımının sağ kalımı arttırdığı gösterilememiştir ve kanıtlar PET'in torakotomi ve torakotomi riskini azaltabileceği

konusunda çelişkilidir. Bu nedenle, PET'in bir evreleme yöntemi olarak kullanılması, gizli hastalık şüphesi, hasta tercihleri ve tedavi merkezinin imkanları dahilinde düşünülmelidir. PET'in selektif metastazları tespit etmek için T2 veya T3 lezyonları olan potansiyel olarak rezektabl olan hastalarda veya yüksek oranda cerrahi komplikasyon riski olan hastalarda seçici kullanımını önerilmektedir. PET taraması pozitifliği, büyük mediastinal tümörü olanlar hariç, şüphelenilen hastalığı doğrulamak için doku biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır [209-211].

PET taraması sınırlı anatomik çözünürlüğe sahiptir, ancak primer tümörün metabolik aktivitesi, mediastinal tutulum ve potansiyel uzak metastazlar hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Pozitif bir PET sonucunu neyin oluşturduğunu tanımlayan standart bir kriter yoktur ve standart uptake value (SUV) için ideal bir kesme noktasında bulunmamaktadır [212]. Kontrastlı akciğer BT ile karşılaştırıldığında, PET'in mediastinal hastalığın değerlendirilmesinde daha doğru olduğu ve bazen radyolojik olmayan torasik kavitenin dışında gizli hastalıkları (örn. Karaciğer, adrenal, kemik ve plevral metastazlar) saptamada daha avantajlı olduğu öne süren çalışmalar mevcuttur. PET ile yapılan mediastinal evrelemeyle ilgili olarak, 4105 hastayı içeren 45 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede, sırasıyla duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler; 80, 88, 75 ve 91 olarak bulunmuştur [213].

Potansiyel olarak rezektabl kanseri bulunan radyografik (BT ile) evre I, II ve IIIA KHDAK'li hastaları içeren randomize kontrollü çalışmalarda PET kullanımının, gereksiz torakotomilerde bir düşüş sağlayabileceği öngörülmektedir. Bununla birlikte, PET taraması ve bu popülasyondaki terapötik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [210, 211, 214, 215]. İki çalışma da, bu hastalarda PET kullanımı ile birlikte torakotomi oranının düşüş gözlenmiş [210, 214], Üç çalışma aynı hastalarda farklılık olmadığını gözlenmiştir [211, 215, 216].

Radyografik evre IA1-3 (T1a-cN0M0) KHDAK'da PET'in değeri de tartışmalıdır. Bu popülasyonda, metastatik hastalığın tahmini prevalansı çok düşüktür (yaklaşık yüzde 4) [217]. Bazı çalışmalar bu hastalarda PET'in gereksiz olduğunu primer tümöre servikal mediastinoskopi ile cerrahi sırasında mediastinal örneklem yapılmasına veya cerrahi rezeksiyonun direk olarak yapılmasını önermektedir. Bazı otorler bu bağlamda kullanıldığında PET'in gereksiz cerrahi risklerini azaltabileceğine inanmaktadır [217-220].

Enfeksiyonlar, inflamasyon ve granüloamatöz hastalıklar gibi benign FDG-avid lezyonlar PET’de yanlış pozitifliğe neden olurken [221], metastatik mikroskobik odaklar veya küçük lenf nodları(<10 mm) da PET’ de yanlış negatiflere neden olabilmektedir [222, 223].

Entegre PET/BT yaygın kullanılmaktadır fakat KHDAK şüphesi olan hastalar için evrelemede PET/BT'nin rutin bir yöntem olarak kullanımı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Randomize çalışmalarda, entegre PET/BT kullanımının, torakotomi azaldığı ve muhtemelen her iki yöntemde üstün olduğunu ileri sürsede, sağkalımı arttırdığı gösterilememiştir [224]. İki randomize çalışma, hastalık evresini uygun şekilde değiştirerek entegre PET/ BT'nin gereksiz torakotomileri önlediğini göstermiştir [210, 214]. Konvansiyonel evreleme ile kıyaslandığında, potansiyel olarak rezeke edilebilir KHDAK olduğundan şüphelenilen toplam 526 hastada, enntegre PET/BT ile hastaların % 7 ile 17'sinde gereksiz torakotomi önlenmiştir. Ek olarak, entegre PET/BT'nin beklenmeyen evre IV hastalığı da tespit ettiği de gösterilmiştir [225-230].

Küçük randomize çalışmalar ve PET/BT'nin kullanıldığı olgu serilerinde, PET’in KHDAK için evreleme yöntemi olarak kullanıldığında, vakaların yüzde 6 ile 36'sında beklenmedik metastazların keşfedildiğini öne sürmektedir [231-234]. Ek olarak, hastaların %19 ile 22 sinde evre değişimi gerçekleşmiştir. Daha önceki çalışmalara benzer olarak okült metastazların tespitinden dolayı sağ kalımda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir [225, 226, 230, 235, 236].

Beyin metastazları hiper veya hipometabolik olabilir, bu nedenle beyinde KHDAK'nin saptanması için PET'in kullanımını sınırlandırmaktadır [237]. Gadolinyum ile çekilen beyin MRG, küçük serebral lezyonların saptanmasında PET ve BT'den daha duyarlıdır [238, 239]. Ek olarak, MRG’ye PET-BT’de eklendiğinde duyarlılık dahada artmaktadır [240, 241].

Hastalara, yeni semptomlar ortaya çıktığında veya tedavi başlangıcında önemli bir gecikme olduğunda tekrar görüntüleme gerektirebilmektedir. Tekrar görüntüleme için optimal zamanlama standartlaştırılmamıştır ve bireysel hastaya göre ayarlanmalıdır. Sekiz hafta veya daha fazla bir gecikme olması durumunda ve biyopsi öncesinde seçilmiş hastalarda yeniden görüntüleme önerilmektedir [202, 213].

PET taraması, KHDAK'li hastalarda adrenal metastazların saptanmada duyarlı bir yöntemdir. Adrenal kitlesi olan hastadan oluşan bir çalışmada, adrenal metastaz için PET görüntülemenin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 93, 90 olarak bulunmuştur [242]. Her ne kadar PET taramaları adrenal metastazların saptanması için iyi bir yöntem olsa da, küçük lezyonları (<1,5 cm) gözden kaçabilmektedir [243-246].

Konvansiyonel BT, adrenal metastaz tanısı için yüksek duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir [247]. Belirli adrenal görüntüleme protokolleri BT'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü önemli ölçüde artırmaktadır. Bir çalışmada adrenal protokolle çekilmiş BT'nin, duyarlılığı % 98-100 ve özgüllüğü % 92-95 arasında bulunmuştur [248, 249]. MRG'nin (manyetik rezonans görüntüleme) adrenal metastazlarda duyarlılığı zayıftır, fakat benign, yağ içeren adrenal adenomları adrenal metastazlardan ayırmada yardımcı olabilir [250, 251].

PET taraması karaciğer metastazlarını ile yüzde 92 ile 100 arasında bir doğrulukla tespit edilebilmektedir [243, 252, 253]. Bazı çalışmalar PET'in karaciğer metastazlarının saptamada BT'ye üstün olabileceğini gösterebilir yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular da bildirilmiştir [243, 254]. KHDAK'de veriler sınırlı olsa da, PET taraması kemik metastazlarının saptanmasında radyonüklid kemik sintigrafisinden üstün görünmektedir [243, 255-258]. Retrospektif çalışmalar PET'in KHDAK'de plevral metastazların saptanmasında doğru bir modalite olduğunu göstermiştir. KHDAK tanısı konmuş hastalar ile yapılan retrospektif bir çalışmada, plevral metastazları saptamada PET'in duyarlılığı, negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla % 95, 67 ve 92 olarak saptanmıştır [259, 260]. PET, KHAK tanısında da % 100 duyarlılığa sahiptir. Bir çalışmada tanı anında hem PET hem de BT çekilen 51 hasta incelenmiştir. Hastaların % 5 ile 20'sinde evre değişikliği olmuştur. PET tüm hastalarda torakal kitleyi saptamıştır, BT sonuçlarına göre 18 hastada sınırlı evre hastalık var iken PET de iki hastanın daha sınırlı evre hastalığa sahip olduğu görülmüştür. BT'de yaygın evre hastalığı olan 33 hastanın 6'sında PET'de sınırlı evre hastalığa sahip olduğu görülmüştür. Bir çalışmada PET taramalarında bakılan SUV değerlerinin prognostik önemi araştırılmıştır. Hem yaygın hem de sınırlı hastalığı olan hastalar için yüksek ortalama SUV değerleri, kötü sağkalım ile korele olarak tespit edilmiştir [261, 262].

2.1.6.2 Akciğer Kanseri Tanı Ve Evrelemesinde Girişimsel Yöntemler

Fiberoptik bronkoskopi, endoskopik olarak görülebilen mesafedeki santral yerleşimli akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmada temel yöntemdir. Tanıda forseps biyopsi, iğne aspirasyonu, bronş fırçalama ve bronşiyal yıkama teknikleri kullanılmaktadır. Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı %76-82 oranında iken, bronşiyal yıkama (BY) ve bronşiyal fırçalama (BF) kombine edildiğinde bu oran %87'lere kadar yükselmektedir [263, 264]. Santral tümörlerde forseps biyopsisi ile endobronşiyal iğne aspirasyonunun (EBİA) tanısal değerleri birbirine yakındır. Transbronşiyal iğne aspirasyonunun, mediastinal ve hiler lenf istasyonlarının örneklenmesindeki tanısal duyarlılığı % 50, özgüllüğü % 96 ve doğruluğu % 78'dir. Endobronşiyal ultrasonografi kullanılarak girişim yerinin saptanması ile duyarlılık % 87- 92 ve özgüllük %100'e çıkarılabilmektedir [265, 266].

Transtorasik iğne aspirasyonu çoğunlukla BT eşliğinde uygulanan, bazen fluoroskopi ve ultrasonografi tekniğinin de kullanıldığı akciğer kanseri tanısında etkili ve güvenilir bir girişimsel yöntemdir. Özellikle tümör çapı küçük >3 cm olduğu tümörlerde tanı oranı %80-95 kadardır [267]. TTİAB girişiminin tanısal özgüllüğü BT rehberliğinde %96-100, duyarlılığı %89-92'ye kadar çıkmaktadır. En sık komplikasyonu pnömotoraks (% 25-42) olup % 5-12 oranında tüp torakostomi gerekebilmektedir. Hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonu gibi komplikasyonlar nadiren görülebilmektedir [268-270].

Akciğer kanserinde malign veya benign plevral efüzyonlar gelişebilir. Sıvının sitolojik analizi adenokarsinomada en iyi tanısal sonuçlar elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada tanısal değer düşmektedir.

Torakoskopi torakotomiye göre maliyeti düşük, hastanede kalış süresi kısa, ağrı ve morbiditenin daha düşük olduğu daha az invazif bir işlemdir [270-272]. Torakoskopi malign veya benign tanı konamayan tüm plevral efüzyonların ayırıcı tanısında, mediasteninin değerlendirilmesi, akciğer kanserlerinin evrelenmesinde, plevra ve göğüs duvarı invazyonunu araştırılmasında ve malign lezyonların doku tanısında kullanılabilmektedir.

BT'de kitlesi olan rezeksiyon planlanan tüm olgulara olgularda, ACCP'nin (American Collage of Chest Physicians) 2003 rehberinde işlem ile ilgili deneyimlerin artması ve

komplikasyon riskinin düşük olması nedeniyle mediastinoskopi önerilmektedir [273]. Mortalite oranı farklı serilerde % 0-0,15 arasında değişmektedir [274, 275].

Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, periferik yerleşimli tümörlerden ve mediastinal lenf nodlarından örneklem yapılması, malign plevral tutulumun değerlendirilmesi gibi tanı ve evreleme amacıyla kullanılmaktadır [275].

2.1.7. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastada en etkili tedavi yöntemini belirlemek ve prognoz hakkında bilgi edinmek amacıyla hastalığın anatomik yaygınlığının belirlenmesi yani evrelendirilmesi gerekmektedir. KHDAK evrelendirmesinde IASLC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: lenf nodu, M: metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. TNM evrelendirme sisteminin son baskısı olan 8. baskı, Ocak 2017 yılında yeniden yayınlanmıştır. 1990-2010 yılları arasında toplam 16 ülkeden yaklaşık 77.000 hastanın (70.967 küçük hücreli dışı; 6189 küçük hücreli) verileri analiz edilerek oluşturulan 8. Evreleme sisteminde bir önceki ile karşılaştırıldığında değişikliklerin “T ve M” faktörleri üzerinde yoğunlaştığı, N faktöründe değişiklik yapılmadığı dikkat çekmektedir [276] (tablo 8)

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evreleme sistemi de farklı olup uzun yıllardır sınırlı ve yaygın evre şeklinde VALSG (Veterans Administration Lung Study Group) klasifikasyonu kullanılmaktadır [277]. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 1989 yılında kontralateral mediastinel ya da supraklaviküler lenf nodu metastazı ve ipsilateral plevral efüzyonu da ekleyerek sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (SE-KHAK) tanımını genişleten modifiye evrelemeyi önermiştir [278]. Pratikte her iki evreleme sisteminin kombinasyonu kullanılmakta, genellikle kişiye özel tolere edilebilir radyoterapi alanına göre değerlendirilmektedir. Son yıllarda TNM evreleme sisteminin KHAK için de kullanılabileceğine dair görüşler mevcuttur ancak prognostik değeri KHDAK’dan daha az görülmektedir [279].

Tablo 8. Yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış		
Açıklama	7. Sınıflama	8. Sınıflama
T		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom	-	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Karinaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karina invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı invazyonu (superior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil)	T3	T3
Primer tümörle aynı lobda nodül yada nodüller	T3	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül yada nodüller	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4	T4
N		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
M		
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1b	M1c

Tablo 8. N-Bölgesel lenf bezleri	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 8. M-Uzak metastaz		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var

Tablo 8. T-Primer tümör

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom*
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^{2**}
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan Tümör*** * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodüller
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ** Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan *** Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.		
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 9. Evre grupları-2				
EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T1c	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIB	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.1.8. Prognostik ve prediktif faktörler

Sağ kalımı öngörmek ve akciğer kanseri olan hastaların tedavisinde yardımcı olmak için bazı bağımsız prognostik faktörler tanımlanmıştır. KHDAK’de yaş ile hasta prognozu arasında birbiriyle uyumsuz çalışmalar mevcuttur. 80 yaş ve üstü hastalarda cerrahinin akut riskleri çok yüksektir, fakat bu hastalardan opere edilenlerde uzun dönem sağ kalım oranlarında anlamlı artış gözlenmiştir [280]. Başka bir çalışmada ileri yaş hastalarda cerrahi uygulanabilenlerde perioperatif mortalite ve sağ kalım açısından genç hastalarla bir fark olmadığı belirtilmiştir [281]. Ateroskleroz kötü bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir [282]. Cerrahi rezeksiyon öncesindeki üç ay içinde kilo kaybı, tümörün sağ veya sol akciğerde bulunması, alt ve ya üst lobda bulunması arasında prognoz açısından farklılık bulunamamıştır [282-284].

KHDAK’li hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biri mediastinal lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğudur [284]. Komplet rezeksiyon uygulanan pN2 hastalarla yapılan çalışmalarda cN0 hastalık, T1 hastalık, yassı hücreli histoloji, hiler metastaz olmaması, etkilenen nodların sınırlı lokalizasyonda olması ve tek bir N2 istasyonda tutulum olması durumunda prognozun rölatif olarak daha iyi olduğu çalışmalarda gözlenmiştir [283, 285, 286].

KHDAK’li hastalarda CEA seviyesinin prognozu tahmin etmede yararlı olduğu, bunun yanı sıra cerrahi sonrası sebat eden yüksek serum CEA seviyesinin bu hastalarda kötü prognozun güçlü bir göstergesi olduğu da bazı çalışmalarda bildirilmektedir [287].

Biyolojik faktörlerin arasında lökosit sayısı, serum laktat dehidrojenaz seviyesi, anjiyogenez ve proliferatif durumu yansıtan faktörlerin de sağ kalımı anlamlı bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir[15, 288]. Serum albümin seviyeleri kullanılarak değerlendirilen beslenme durumu, ileri seviyedeki kanserlerde önemli prognostik bir faktördür. Yüksek serum albümin düzeyinin akciğer kanseri olan hastalarda hayatta kalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur[289].

Yapılan çalışmalar KHAK’da ve diğer birçok kanser tipinde olduğu gibi evrenin prognozla ilişkili olduğu pek çok çalışmada bulunmuştur. Karnofsky performans skoru ≥ 80 olması, sınırlı hastalık, karaciğer, kemik, adrenal, beyin ya da cilt metastazının olmaması, iki veya daha fazla metastazla karşılaştırıldığında tek metastaz olması, normal notrofil düzeyi veya lokosit sayısı, normal LDH düzeyi iyi prognostik faktörler olarak belirlenmiş [290]. Benzer

Çalışmalarda performans skoru, ALP, evre, SGOT, LDH ve serum Na düzeyi, performans skorunun iyi olması, kadın cinsiyet ve sınırlı hastalık varlığı da iyi prognostik faktörler olarak bulunmuştur [291-293].

2.1.8.1 Prognostik Nutrisyonel İndeks ve Glasgow Prognostik Skoru

Kanser hastalarının tedavi uygunluğunu genellikle kilo kaybı ya da performans durumu gibi faktörlere göre değerlendirilmektedir, Kilo kaybeden ve performans durumu düşük olan kanser hastalarının, prognozu tümör evresi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerden bağımsız olarak performansı iyi, kilo kaybı olmayanlara göre daha kötü seyretmektedir [294].

Bir prognostik beslenme indeksi (PNİ) kavramı, Smale ve meslektaşları tarafından 1981 yılında önerilmiştir. Değişik PNİ'ler daha sonra kanserli hastalar için bir klinik belirteç olarak kullanılmak üzere düşünülmüştür[295-297]. Preoperatif durumu değerlendirmede malignite hastaları için cerrahi riski tahmin etmede etkinliği, basitliği ve rahatlığı nedeniyle prognostik beslenme indeksi yaygın olarak kullanılmaktadır. Periferik kanda serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı gibi kolayca elde edilebilen iki değer kullanılarak hesaplanmaktadır. PNI, ilk olarak Buzby ve ark. tarafından cerrahi riskini öngörmede kullanılmıştır [298]. 1980 yılından beri, çok sayıda yeni çalışma ile düşük bir PNİ'nin, kısa dönem postoperatif komplikasyonlar ve mide kanseri gibi birçok farklı kanser türünde uzun süreli sonuçlar için bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Onodera'nın PNİ'si, genellikle Japonya'da kullanılan bir PNİ'dir bu çalışmada da Onodera'nın PNİ'si kullanılmıştır. Onodera'nın PNİ'si başlangıçta preoperatif risk faktörü ve kolorektal kanserde cerrahi endikasyonun belirleyicisi olarak kullanılmaktaydı şimdi sadece gastrointestinal cerrahi alanında değil, aynı zamanda hastanede yatan hastalar için beslenme destek ekipleri tarafından beslenme değerlendirmesinde bile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [19].

Düşük PNİ, kanser hastalarında kötü genel sağ kalım postoperatif komplikasyonların varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda mide kanseri kolorektal karsinomu, hepatosellüler karsinom, pankreas karsinomu, özofagial karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi kanserlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır [299-304].

Karaciğer, sistemik inflamatuvar yanıtın ilerlemesinde merkezi bir noktadır. Sistemik yanıtı başlatan veya sürdüren C-reaktif protein gibi çeşitli akut faz proteinleri hepatositlerde sentezlenir ve sistemik dolaşımda salınır. C-reaktif proteinin yükselmesiyle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt, basit bir şekilde tümör hipoksisine ve nekrozuna veya lokal doku hasarına sekonder spesifik olmayan bir inflamatuvar yanıtı yansıtabilmektedir [305]. Kanserli hastalarda C-reaktif protein arttığını ve albüminin düştüğü bilinmektedir ve bu ilişki farklı tümör tipleri arasında benzerlik göstermektedir [306]. C-reaktif protein, hastane laboratuvarlarındaki duyarlılığının, özgüllüğünün ve analizinin tekrarlanabilir olmasından dolayı, en çok sistemik inflamatuvar yanıtın (akut veya kronik) büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılmaktadır [305]. C-reaktif protein konsantrasyonlarında ki artış özellikle ilerlemiş hastalığı olan kanser hastalarında, daha zayıf sağkalım ile ilişkilendirilmektedir [307].

Glasgow prognostik skoru C-reaktif protein ve albümine bir skor (0, 1, 2) verilerek toplanması ile hesaplanmaktadır. C-reaktif protein > 10 mg olanlar ve hipoalbuminemisi <3,5 gr/dl olan hastalar 2 puan olarak hesaplanır; bu biyokimyasal anormalliklerin sadece bir tanesi mevcut olan hastalar 1 puan olarak hesaplanır; bunlardan hiçbirinin bulunmadığı hastalara 0 puan verilmektedir [308].

GPS'i prognostik değeri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, meme karsinomu, gastroözofageal karsinomu, pankreatik karsinomu, renal hücreli karsinomu dahil çeşitli ilerlemiş kanserlerde değerlendirilmiştir. GPS'nin prognostik değerinin, tümör evresinden (tüm çalışmalarda) ve konvansiyonel skorlama sistemlerinden, performans durumundan ve sistemik inflamatuvarın diğer belirleyicilerinden daha üstün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[20, 308-310]

2.1.9.1 Tedavi

2.1.9.1. Evre I ve II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Mediastinal tutulum kanıtı bulunmayan, klinik evre I ve II olan hastalar için cerrahi standart tedavidir. Cerrahinin rolü randomize çalışmalarla doğrulanmamasına rağmen, cerrahi vaka serilerinde ve uzun dönem sağkalım verilerinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir [311].

Büyük hacimde cerrahi tümör rezeksiyonuyla mortalite azalmakta ve sağ kalım artmaktadır [312]

Lobektomi, tek lobun cerrahi rezeksiyonudur, genel olarak erken evre KHDAA için en uygun prosedür olarak kabul edilir, çünkü solunum fonksiyonları iyi koruyabilmektedir [313]. Erken evre KHDAA olan hastalarda, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile yapılan lobektomi açık torakotomiye bir alternatif olarak görülmektedir [314]. Solunum sisteminde proksimal yerleşimli tümörler, lobektomi ile kolayca rezeke edilemeyebilmektedir, ve daha kapsamlı bir prosedür gerekebilmektedir. Parankim koruyucu akciğer rezeksiyonları (Sleeve rezeksiyon) göğüs cerrahisinde giderek yeri artmaktadır. Sleeve rezeksiyonlar; akciğer kanseri, bronşiyal karsinoidler, diğer bronşiyal tümörler, travmatik veya benign bronşiyal darlıklarda, havayolunun akut travmatik kopmalarında ve ana bronşa kadar uzanan metastatik malignitelerde uygulanabilmektedir. [315]. Düşük solunum fonksiyonu ve bronş orifisinin tutulumu sleeve rezeksiyonlar için endikasyon oluşturmaktadır. Postoperatif beklenen FEV1 değeri %50'nin altında olan hastalarda pnömonektomi sonrası komplikasyonlar fazla olduğundan parankim koruyucu cerrahi önerilmektedir. Sleeve rezeksiyonlar, kardiyopulmoner riski olan 70 yaş üstü hastalarda da pnömonektomiye alternatif olabilmektedir [315-317].

Sınırlı (sublobar) rezeksiyon bir veya daha fazla anatomik segmentin cerrahi rezeksiyon ile çıkarılması prosedürüdür. Bu yaklaşım 3 cm'den küçük primer tümörlerde önerilmektedir. Sınırlı rezeksiyon ciddi bir şekilde bozulmuş akciğer fonksiyonu, ileri yaş veya diğer yaygın komorbidite nedeniyle tam lobektomiye tolere edemeyen hastalar için iyi bir seçenek olabilmektedir. Video yardımcı torakoskopik cerrahideki (VATS) gelişmeler, seçilmiş yüksek riskli hastalarda sınırlı rezeksiyonlarda da kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Lobektomiye kıyasla sınırlı rezeksiyonun rölatif etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır; çalışmalarda genel olarak lobektomiye kıyasla sınırlı rezeksiyon uygulanan hastalarda daha kötü sağkalım oranları gözlenmiştir [313, 318]. Retrospektif analizler de, sınırlı rezeksiyon lobektomi ile karşılaştırıldığında sınırlı rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalım genellikle daha düşük gözlenmiştir [319-322].

Sınırlı rezeksiyonun yaşlı hastalarda lobektomiye benzer sonuçlar verdiği çalışmalarda veriler karışık görülmektedir. Örneğin 1992-1997 yılları arasında evre I veya II KHDAA tanısı alan hastaların Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanı analizinde, 71 yaş üzeri hastalarda lobektomi ve sınırlı rezeksiyon ile benzer sağ kalım sonuçlarını

bulunmuştur. Bununla birlikte, 1998 ve 2010 yılları arasında evre IA KHDAK tanısı alan hastalara yönelik yeni tarihli bir SEER çalışmasında ise sınırlı rezeksiyona karşı lobektomiyle tedavi edilen 65 yaşından büyük hastalarda hayatta kalma süresinin kötüleştiği bildirilmiştir (ancak adenokarsinoma histolojisi olan bu hastaların alt grubunda eşdeğer sağ kalım sonuçları görülmüştür) [320, 323]. Bu tür retrospektif analizlerin sonuçları arasındaki tutarsızlık, kaydedilen hastaların ve çalışmaların yapıldığı zaman aralıklarının farklı olmasına bağlanmıştır.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) erken evre KHDAK tedavisinde minimal invaziv bir yaklaşımdır [324]. VATS tecrübesi olan merkezlerde, VATS'ın lobektominin perioperatif ağrı dahil cerrahi morbiditesini azalttığı bildirilmiştir ve özellikle önemli tıbbi komorbiditeleri olan hastalar için uygun bir yöntem olarak görülmektedir. VATS, seçilmiş vakalarda morbiditeyi azaltabilmekte postoperatif adjuvan kemoterapiye uyumu artırabilmektedir [325]. Konvansiyonel cerrahi tekniklerle karşılaştırıldığında VATS'ın etkinliği randomize çalışmalarla kesin olarak belirlenememiş olsa da, National Cancer veri tabanından alınan retrospektif veriler ışığında yapılan çalışmalar VATS'ın etkinliğini desteklemektedir [326-330]. Mediastinal lenf nodu diseksiyonun optimal kapsamı ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonun tek başına lenf nodu örneklemesine göre azalmış mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [331]. 2006 yılında, Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği kılavuzları, tam rezeksiyon sağlamak için tüm vakalarda sistematik lenf nodu diseksiyonu önermektedir [332]. Benzer öneriler yakın zamanda İngiliz Toraks Derneği tarafından da önerilmiştir [333].

Tümör rezeksiyonu sonrası pozitif rezeksiyon marjı olan hastalar negatif rezeksiyon marjı olanlara göre anlamlı olarak daha kötü prognoz sergilemektedir [334-338]. Postoperatif RT genellikle evre I veya II KHDAK'lı ve negatif cerrahi rezeksiyon marjı olan hastalar için endike değildir. Buna karşın pozitif rezeksiyon marjı olan, evre II ve III hastalar için postoperatif RT uygulanması daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Çoklu randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, postoperatif RT'nin lokal nüks sıklığını azaltabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, RT'nin genel sağkalım üzerindeki etkisi belirsizdir [339-343]. Metaanalizler ve SEER veritabanlı analizler, postoperatif RT'nin sağkalım üzerinde zararlı bir etkiye bile sahip olabileceğini düşündürmektedir [344-346].

Göğüs duvarı invazyonu olan hastalar evre IIB olarak kabul edilmektedir (T3N0M0) bu hastalar için enblok rezeksiyonu önerilmektedir [347]. Ameliyatta lenf nodu tutulumu tespit edildiğinde (yani evre IIIA), beş yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 12 civarında olmaktadır. Evre I veya evre II KHDAK'de cerrahi sonrası lokal nüks görülme sıklığı farklı çalışmalarda yüzde 6 ile yüzde 55 arasında değişmektedir [348].

Uzak metastaz olmadan lokal nüksü olan hastalar ek rezeksiyon için aday olabilmektedir. Daha fazla cerrahi seçeneği olmayan, hastalarda tek başına radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilmektedir [349]. Stereotactic body radiation therapy (SBRT), cerrahi aday olmayan veya periferik yerleşimli evre I hastalığı olan cerrahi reddeden hastalarda tercih edilmektedir [350]. SBRT ile tedavi edilen hastalarda iki yıllık kümülatif lokal nüks görülme sıklığı % 4.9 ve herhangi bir bölgede nüks % 26 olarak gözlenmiştir [351].

SBRT, primer cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında çalışmalarda, kansere özgü mortalite, SBRT ile tedavi edilen hastalarda lobektomiye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, SBRT sublobar rezeksiyon ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı gözlenmemiştir. SBRT ile tedavi edilen hastalarda kısa süreli mortalite (90 günlük) cerrahi tedaviye göre daha düşük gözlenmiştir [352, 353]. Cerrahi aday olmayan ve tümörü SBRT tedavisi için çok büyük olan hastalarda fraksiyonasyonel RT tedavisi uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Evre I ve II KHDAK'li hastalar için RT ile birlikte eşzamanlı kemoterapinin kullanımını destekleyen hiçbir çalışma yoktur [354]. İmmünoterapi sıklıkla ileri evre KHDAK tedavisinde yaygın olarak kullanılsa da ve aynı zamanda rezektabl olmayan evre III hastalıkların tedavisinde de kullanılabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon marjları pozitif değilse, evre I veya II KHDAK rezeksiyonunu takiben postoperatif RT'yi önerilmemektedir.

2.1.9.2. Evre IIIA ve IIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), hastalığın kapsamı ve lokalizasyonundaki farklılıklara sahip, oldukça heterojen bir hasta grubunu içermektedir. Evre III hastalıkların yönetimi için multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu düşünülmektedir. Hastalık evresi T3N1 olan veya mediastinal lenf nodülü negatif çoklu kitleye sahip hastalarda,

tam rezeksiyonun teknik olarak mümkün olması durumunda cerrahi uygulanması, rezeksiyon sonrası da adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Tam rezeksiyon teknik olarak mümkün değilse, eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir [355, 356].

Postoperatif RT, dikkatli bir şekilde seçilmiş hastalarda lokal nüksü önleyebilir ve sağkalımı arttırabilmektedir. Postop cerrahi sınırı pozitif olan, ve şüpheli N2 hastalığına sahip olan hastalar için adjuvan radyoterapi önerilmektedir [335, 337, 338, 357, 358] . Klinik olarak belirgin N2 hastalığına sahip çoğu hasta için platin bazlı kemoterapi artı tam doz RT kullanılarak eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanması genel olarak kabul gören yaklaşım olmaktadır [359].

Cerrahi yöntemi seçimi açısından indüksiyon tedavisinden önce 3 cm den küçük tek istasyonlu N2 hastalığı olan ve indüksiyon tedavisine iyi yanıt veren hastalarda, pnömonektomi yerine lobektomi önerilmektedir. Opere hastalar için tek başına indüksiyon kemoradyoterapisi veya sadece kemoterapi uygulanabilmektedir. Preoperatif sıralı kemoradyoterapi uygulanan yada tek başına preoperatif kemoterapi uygulan hastalar arasında sağ kalım açısından bir fark bulunamamıştır [360, 361] . Pnömonektomi uygulanan hastalarda cerrahi ile ilişkili erken mortalite oranında artış gözlenmiştir (% 26 postoperatif mortalite), bu durumun cerrahi olan hastalarda rezeksiyonun potansiyel faydasını azaltabileceği düşünülmektedir [362, 363]. N3 hastalığı olan hastalar için tek başına eşzamanlı kemoradyoterapi, standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Birbiriyle örtüşen toksisiteyi önlemek için sıralı terapi (RT ve takiben RT) ile ilgili çalışmalar yapılmasına rağmen, eş zamanlı kemoradyoterapinin sağ kalımda üstünlüğü, iki büyük faz III çalışması ile gösterilmiştir [363, 364]. Torasik radyoterapi ile kullanım için optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Bazı rejimler, özellikle gemitabin de dahil olmak üzere, artan pulmoner toksisite insidansı ile ilişkili olabilmektedir [365].

Eşzamanlı olmayan, platin bazlı kemoterapi ve RT'yi takiben ilerlemeyen ve rezektabld olmayan evre III KHDAK'lu seçilmiş hastalarda, programlanmış ölüm ligand 1 (PD-L1) antikoru durvalumab'ın kullanımı önerilmektedir [366]. Bununla birlikte, bazı uzmanlar ise genel sağ kalım verilerinin netleşmemesinden ve immünoterapi ile ilişkili toksisite

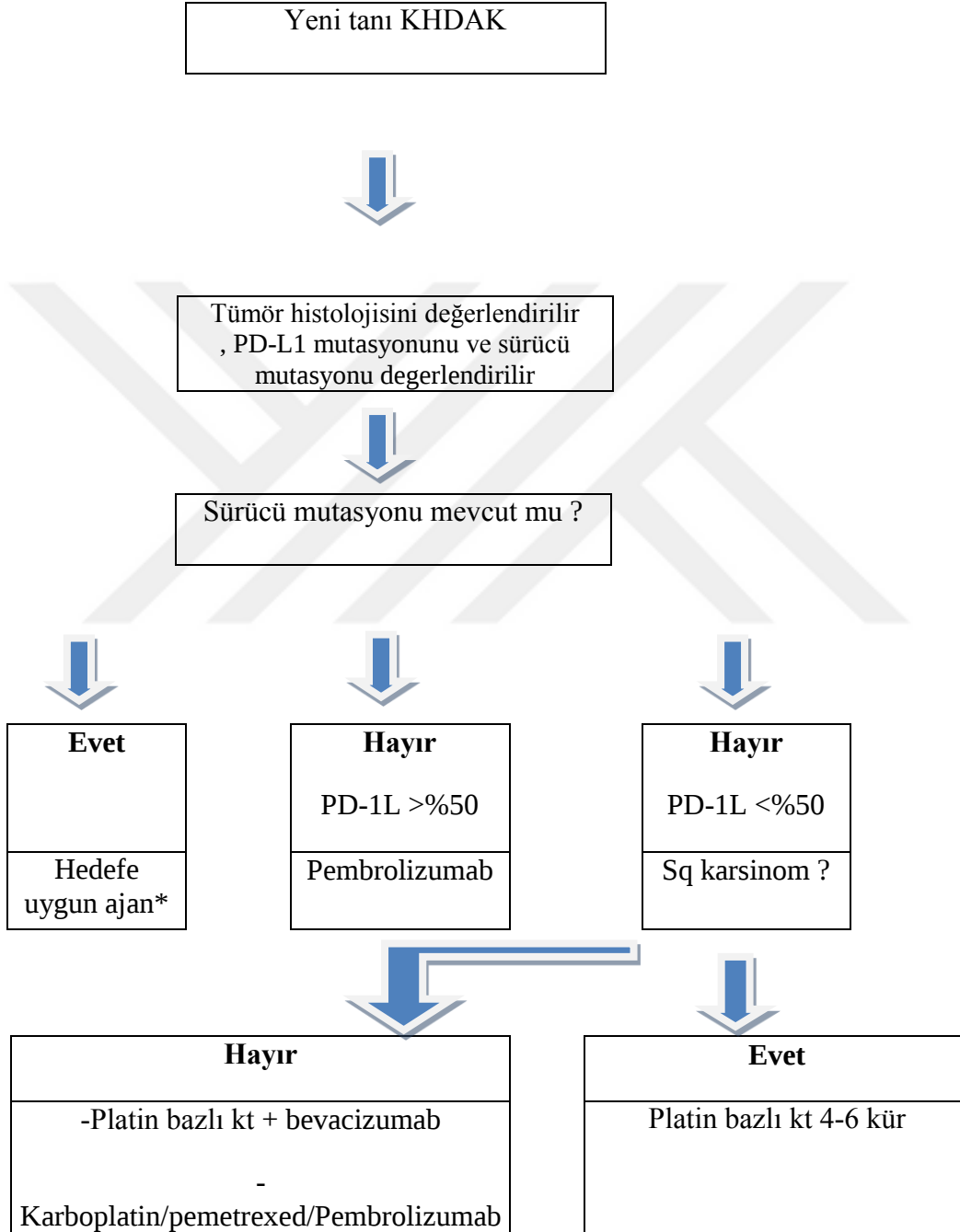
potansiyellerinden dolayı, bu ek tedaviden makul ölçüde kaçınılması gerektiği önerilmektedir [\[367\]](#).

2.1.9.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Hastalığın yaygınlığı, var olan metastazlar ile ilgili semptomların varlığı veya yokluğu (acil palyatif tedavi ihtiyacı açısından), tümör histolojisi (skuamöz ve skuamöz dışı), spesifik inhibitörü bulunan sürücü mutasyon varlığı, yüksek düzeyde programlanmış ölüm reseptörü/programlanmış ölüm ligand 1 (PD1/PD-L1) ekspresyon varlığı ve hastanın performans durumu metastatik hastalıkta tedavi seçiminde önemli faktörlerdir [\[368\]](#).



2.1.9.3.1 Sürücü mutasyonu yoksa



* Uygun hedefe yönelik maddeler) aşağıdakileri içerir:

EGFR (erlotinib, gefitinib veya afatinib)

ALK (crizotinib, ceritinib veya alectinib)

ROS1 (crizotinib)

Platin bazlı kombine ikili sitotoksik kemoterapi, moleküler olarak bir sürücü mutasyonuna sahip olmayan ileri evre KHAK'lı hastalarda başlangıç tedavisin temelini oluşturmaktaydı fakat daha sonra yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonuna sahip olan hastalar için immünoterapinin daha etkili bir tedavi seçeneği olduğu ortaya çıkmıştır [369].

PD-L1 için en az yüzde 50 tümör hücresi boyanması olan ve immünoterapinin kontraendikasyonları bulunmayan (örn:Bağ dokusu, romatolojik veya interstisyel akciğer hastalığı) hastalarda, anti-PD-L1 inhibitörü pembrolizumab ile birinci basamak tedavide önerilmektedir. Pembrolizumab ile tedaviye, progresyon veya tolere edilemez toksisite ortaya çıkana kadar devam edilmesi önerilmektedir. PD-L1 %50'den fazla tümör hücresi boyanması olan hastalarda yapılan bir çalışmada, pembrolizumab ile tedavi, platin bazlı kemoterapiden daha az yan etkiye sahip olmakla birlikte, daha iyi progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağ kalım (GSK) göstermiştir. PD-L1 %50'den daha az tümör hücresi boyanması olan sürücü mutasyonu bulunmayan hastalarda, kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir. Çoklu randomize çalışmalarda, ileri evre KHDAK'lı hastalarda sisplatin içeren kombinasyonların kullanımının tek ajan tedavisine göre hem yanıt oranını hem de genel sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir [370].

Karboplatin ve cisplatinin karşılaştırıldığı çalışmalarda karboplatine bağlı daha az toksisite bulunması nedeniyle ileri evre KHDAK hastalarda kombinasyon rejimlerinde sıklıkla karboplatin tercih edilmektedir. Sisplatin karboplatinden daha yüksek yanıt oranına sahiptir ancak sağ kalım yararı düşüktür. Karboplatinin, yaşam kalitesi önemli bir konu olan ileri hastalıklı hastaların çoğunluğu için uygun olduğu düşünülmektedir [371]. Tedavi rejimlerinde kürler arasında üç veya dört haftalık bir aralık bulunmasına rağmen, düşük doz haftalık uygulamalarda daha az toksisite gözlenmektedir. Paklitaksel artı karboplatin haftalık uygulamasında özellikle nörotoksisite de ciddi azalma gözlenmiştir[372, 373].

Platin bazlı tedavi rejiminin başlangıç kemoterapisinin süresinin dört ile altı kürden fazla uzatılması önerilmemektedir [374]. Her ne kadar daha uzun tedavi süresi progresyonsuz

sağkalımı artırsa da, genel sağkalım üzerinde ciddi bir etkisi bulunmamaktadır. Başlangıç kemoterapisinden sonra, pemetrexed, dosetaksel veya gemsitabin gibi tek ajanlarla, EGFR tirozin kinaz inhibitörleriyle (TKI'lar) veya biyolojik ajan bevasizumabla idame tedaviler progresyonsuz sağkalımı artırabilir ve genel sağkalımı iyileştirebilmektedir[375].

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), bir endotelyal spesifik anjiyojenik faktördür. KHDAK'de yüksek seviyelerde VEGF ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve bu yola yönelik tedavinin yararlı olabileceği yeni tedaviler gelişmesine öncü olmuştur. Bu bulgular eşliğinde VEGF yolağının bloke edilmesine yönelik VEGF reseptörü etkileşimini önleyen bevasizumab geliştirilmiştir. Yüksek performanslı KHDAK'li hastalar için, bevasizumabın platin bazlı bir ikili kombinasyona eklenmesi, tek başına kemoterapiye kıyasla daha yüksek tedavi yanıtı, daha uzun progresyonsuz sağ kalım ve daha iyi genel sağ kalım sunmaktadır [376, 377] .

2.1.9.3.2 Sürücü mutasyonu bilinmiyorsa

Kemoterapi başladıktan sonra bir sürücü mutasyonunun tespit edilen hastalarda kemoterapi tolere ediliyorsa ve hastalık progresyonu kanıtı yoksa, toplam dört kür kemoterapiye devam edilmesi önerilmektedir. Bir sürücü mutasyonu tanımlandıktan sonra kemoterapinin hemen kesilmesi ve hedefe yönelik tedavinin başlatılmasında bir alternatiftir. Kemoterapi ile kombine hedeflenen tedavinin kullanımını destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Planlanan kemoterapi tamamlandıktan sonra, progresif hastalık kanıtı oluşana kadar başlangıç kemoterapisine devam edilmesi önerilmektedir, ardından hedefe yönelik tedaviye geçiş veya alternatif olarak hedefe yönelik ajanların destek tedavisi olarak kullanılması önerilmektedir [368].

2.1.9.3.3 Sürücü mutasyonu mevcutsa

KHDAK 'de maligniteyi harekete geçiren moleküler sürücü mutasyonu mevcut yollarının daha iyi anlaşılması, malign hücrelerde spesifik moleküler yolları hedefleyen ajanların gelişmesine yol açmıştır. EGFR pozitif mutasyona sahip olan hastaların başlangıç tedavisi için, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) (osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib) ile tek ajan olarak tedavi önerilmektedir. EGFR/TKİ

ile birinci basamak tedavi, standart platin bazlı kemoterapi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağ kalımın daha iyi olduğu gözlenmiştir. [378]

EGFR/TKİ'leri genellikle, platin bazlı ikili kemoterapi ile ilk tedaviye kombine edilmez çünkü bu kombinasyonların, yapılan çalışmalarda genel sağ kalımı uzatmadığı gözlenmiştir. Toksisite gelişmediği sürece ve bariz progresyon olana kadar EGFR/TKİ'lere devam edilmesi önerilmektedir. EGFR tirozin kinaz inhibitörüne zamanla yeni mutasyonlar ile direnç gelişimi olmaktadır. Bu sekonder mutasyonların yaklaşık %50'sini T790M mutasyonu oluşturmaktadır. T790M mutasyonu olan tümörlerde 3. jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü olan osimertibin kullanılması önerilmektedir [368].

EML4-ALK füzyon onkogen pozitifliği varsa, bir ALK tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinib'in ilk sıra tedavi olarak tercih edilmesi, önemli toksisite, ve progresyon kanıtı olana kadar, krizotinib ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Ceritinib daha güçlü, ikinci nesil ALK inhibitörüdür, krizotinib kullanımı altında ilerlemiş veya krizotinib ile tedaviyi tolere edemeyen hastalar için kullanılmaktadır[368].

KHDAK'li hastaların belirli alt kümelerini tanımlanan daha az sayıda kullanılan sürücü mutasyonları da tanımlanmıştır. Örnekler arasında ROS1, BRAF ve KRAS bulunur. Bu mutasyonların spesifik inhibitörler mevcut olduğundan, bu mutasyona sahip hastaların mümkün olduğunca klinik çalışmalara dahil edilmesi önerilmektedir[368].

2.1.9.3,3 Metastatik hastalık tedavi

Oligometastatik hastalık nadiren bir primer tümörle kombine izole bir metastaz veya tek bir bölgede rekürrens olarak görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda, metastazektomi veya radyoterapi ile (RT), fayda sağlabilmektedir [368]. Bu tarz metastazların en sık görüldüğü yerler beyin ve sürrenal bezlerdir. [379]. Kemik metastazları metastatik KHDAK'li hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve yaşam kalitesini bozabilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında sistemik tedaviye ek olarak, lokalize ağrılı lezyonlar için RT veya patolojik kırıkların tedavisi veya önlenmesi için cerrahi müdahale yapılabilmektedir. Kemik metastazı olan hastalarda iskelet ile ilişkili komplikasyonları önlemek için denosumab veya zoledronik asit kullanılabilmektedir [380].

Metastatik KHDAK olan hastalarda beyin metastazları sık görülen bir komplikasyondur. Beyin metastazları olan hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon, radyoterapi veya sistemik tedavi uygulanabilmektedir. EGFR pozitif mutasyonu olan hastalarda beyin metastazlarında gefitinib veya erlotinib ile iyi yanıt alınmaktadır [381]. KHDAK ve beyin metastazı olan hastaların prognozu oldukça değişkendir, yaş, karnofsky performans durumu, ekstrakraniyal metastazların varlığı veya yokluğu, beyin metastazlarının sayısı sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlemiştir[382]. Leptomeningeal metastazı olan hastaların, ortalama sağ kalımı üç ay olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [383].

2.1.9.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Yaklaşımı

KHAK, hızlı büyüyen ve yaygın metastazlar nedeniyle hızlı ilerleyen bir yapıdır. Kemoterapiye yüksek derecede yanıt verirken, sistemik kemoterapi olmaksızın cerrahinin ve veya radyoterapinin (RT) başarısızlığını belgeleyen önemli bir tarihsel deneyim bulunmaktadır. Sistemik kemoterapi uygulanmalarından önce, sınırlı evre (SE) hastalığı olanlarda 12 hafta ve yaygın evre (YE) hastalığı olanlarda 5 hafta civarında ortalama sağkalım izlenmekteymiş [384]. Birçok çalışma, kemoterapinin hem cerrahi hem de RT ile karşılaştırıldığında sağ kalımı önemli ölçüde artırdığını ve kombinasyon kemoterapisinin hem SE-KHAK hem de YE-KHAK için tedavinin temelini oluşturduğunu göstermiştir.

Kemoterapi artı radyoterapi kombinasyonu, SE-KHAK'li hastalarda sağkalımı artırmasına rağmen, hala yüzde 35-50 gibi yüksek bir oranlarda lokal nüks görülebilmektedir [385]. Bu yüksek lokal nüks oranları cerrahinin rolünün yeniden gözden geçirilmesini sağlamıştır. Klinik evre I (cT1 ile 2, N0) KHAK olan uzak metastaz, hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalara cerrahi tedavi önerilmektedir[386, 387]. Cerrahi sonrası, dört siklus sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi önerilen tedavi modalitesidir[388].

Adjuvan torasik radyoterapi etkinliği ile ilgili güvenilir bir veri bulunmamasına rağmen, cerrahi rezeksiyonda N2 tutulumuna sahip kişilerde ardışık adjuvan radyoterapi önerilmektedir. N1 tutulumlu hastalarda, özellikle ameliyatta sadece sınırlı nodal değerlendirme yapıldıysa, adjuvan RT bu grubada uygulanabilmektedir. Lobektomi yapılan lenf nodları patolojik olarak negatif olan ve iyi bir nodal değerlendirme yapılan hastalarda adjuvan RT'nin faydası azalmaktadır [389]. Neoadjuvan kemoterapinin sağ kalımda herhangi bir faydası gözlenmemiştir ve önerilmemektedir [390, 391] .

Kemoradyoterapi ve profilaktik kranial ışınlama ile tedavi edilen SE-KHAK'li hastalar için, tipik olarak tam yanıt oranının% 50 ile % 60 arasında değişirken, tedaviye yanıt oranı % 80 ile 90 arasında izlenmektedir. Ortalama sağkalım yaklaşık 17 aydır ve beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 20'dir [[392](#), [393](#)].

Cerrahiye aday olmayan KHAK'li hastalar için, kombine torakal radyoterapi ile birlikte dört kür platin bazlı kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir. Dört kür platin bazlı kombinasyon tedavisinde, genelde sisplatin artı etoposid kombinasyonu tercih edilmektedir [[394](#), [395](#)]. Bu kombinasyonun kullanımı eşzamanlı RT ile uyumludur. Sisplatin kullanımı için kontrendikasyon varsa veya zayıf toleranslı hastalarda sisplatin yerine karboplatin kullanılabilir [[396](#)]. Diğer rejimler de benzer sonuçlar alınmış olmasına rağmen, yeterli veri mevcut değildir. İrinotekan artı sisplatin, etoposid artı sisplatin kombinasyonları ile yapılan bir çalışmada tedavi yanıtı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [[396](#)]. Başka bir çalışmada paklitaksel, etoposid ve karboplatin kombinasyonları karboplatin, etoposid ve vinkristin ile karşılaştırılmış ve yanıt oranları benzer bulunmuştur [[397](#)]. Başka bir çalışmada da tek başına paklitaksel, tek başına etoposid; ikili kombinasyon karboplatin, etoposid ve üçlü kombinasyon cisplatin, etoposid, paklitaksel karşılaştırmıştır üçlü kombinasyonun yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir [[398](#)].

Optimal tedavi süresi konusu tartışmalı olup genellikle 4-6 kür tedavi önerilmektedir. Uzun süreli tedavi (idame tedavi) ile az da olsa sağ kalımın uzadığını gösteren metaanalizler olsa da randomize çalışmalarda sağ kalım sonuçları benzer çıkmaktadır [[399](#), [400](#)]. Özetle tedavide 4-6 kür ikili platin içeren sisplatin veya karboplatinle kombine etoposid önerilmektedir, etoposid yerine irinotekan, topotekan veya epirubisin alternatif rejim olarak düşünülebilmektedir. Üçlü veya dördü kombinasyonlar veya idame tedaviler klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir.

Erken eşzamanlı kemoradyoterapinin, performans durumu iyi olan hastalarda geç eşzamanlı ya da ardışık tedaviye göre, daha iyi sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Erken eşzamanlı radyoterapide toksisite (özofajit) daha fazla gözükmekte ve planlanan kemoterapiyi tamamlama oranı ardışık tedavi ve geç radyoterapi grubuna göre daha az olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kemoterapi başlama zamanı ile, radyoterapi bitiş zamanı arasındaki sürenin uzamasının, sağkalımı kötü etkilediği gözlenmiştir [[401](#), [402](#)]. NCCN

(National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna bakıldığında, radyoterapinin kemoterapi ile eşzamanlı uygulanması ve ilk 2 kür içinde başlatılması önerilmektedir. Kemik iliği baskılanma riski nedeniyle geniş radyoterapi volümü gerektiren hastalığı olanlarda tedavinin kesintisiz ve tam uygulanması açısından geç dönem radyoterapi daha avantajlı görülmektedir[403].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmaya alınan hasta özellikleri

2010-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen ve çalışmamızın kriterlerine uyan akciğer kanserli hastalar dâhil edildi. Hastaların dosya bilgilerine hastane kayıtlarından ve Tıbbi Onkoloji poliklinik dosyalarından ulaşıldı. Hastalara ilişkin dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumları gibi demografik verilerinin yanısıra laboratuvar verileri, tümör patolojileri, tümörün evresi, uygulanan cerrahi tedaviler, radyoterapi, sistemik tedavilere ilişkin bilgileri, yanıt oranı, nüks ve progresyon tarihleri, son görülme tarihleri ve ölüm tarihleri kaydedildi. Takipten çıkan ancak sağ olduğu bilinen hastaların son poliklinik kayıt tarihleri son görülme tarihleri olarak alındı. Sağkalım ve hastanın son durumuna ilişkin bilgiler için telefonla aranarak son durum bilgileri kaydedildi.

3.2 PNI, GPS'nin tanımları

Çalışmada kullanılan Prognostik Nutrisyonel İndeks şu şekilde hesaplandı; (PNI) = (serum albumin seviyesi (g/dl) $\times$ 10) + (total lenfosit sayısı (mm³) $\times$ 0.005) [19]. Tedavi öncesi hesaplanan indeks PNI1 ve tedavi sonrası yeniden hesaplanan indeks ise PNI2 olarak ifade edildi. Bu iki indeks arasındaki fark (PNI2-PNI1) ise PNI_f olarak belirtildi. PNI1 opere olacak erken evre hastalarda cerrahi tedaviden en az bir hafta önceki, kemoterapi uygulanacak ileri evre hastalarda ise kemoterapiden en az bir hafta önceki laboratuvar değerlerine göre hesaplandı. PNI2 ise opere olan hastalarda postop ikinci haftadan sonra, kemoterapi başlanan hastalarda ise birinci sıra kemoterapinin bitiş tarihinden iki hafta sonra bakılan laboratuvar değerlerine göre hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası aşık enfeksiyon bulgusu olan, kontrolsüz diabetes mellitusu olan, hematolojik bozukluklar veya otoimmün hastalıkları olan sonuç değişkenini etkileyecek hastalar analize dahil edilmedi. PNI hesaplama sonuç değerine

göre 45 altı (Grup 1), 45-50 arası (Grup 2) ve 50 üstü (Grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Ayrıca PNİ2 ile PNİ1 arasındaki fark olan PNİf “artan”, “değişmeyen” ve “azalan” olarak gruplandırıldı.

Glasgow Prognostik Skoru (GPS) C-reaktif protein ve albümine birer skor (0, 1, 2) verilerek toplanması suretiyle hesaplandı; C-reaktif protein > 10 mg olanlar ve hipoalbuminemi <3,5 g /dl olan hastalar 2 puan, bu biyokimyasal anormalliklerin sadece bir tanesi mevcut olan hastalar 1 puan, bunlardan hiçbirinin bulunmadığı hastalara 0 puan verilerek hesaplanmaktadır. Hastalar GPS’ sine göre kaşeksi yok, prekaşeksi, yetersiz beslenme, kaşeksi olmak üzere 4 gruba ayrıldı [404].

3.3 Yanıt değerlendirme

Yanıt değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yanıt değerlendirme kriterleri kullanıldı [405].

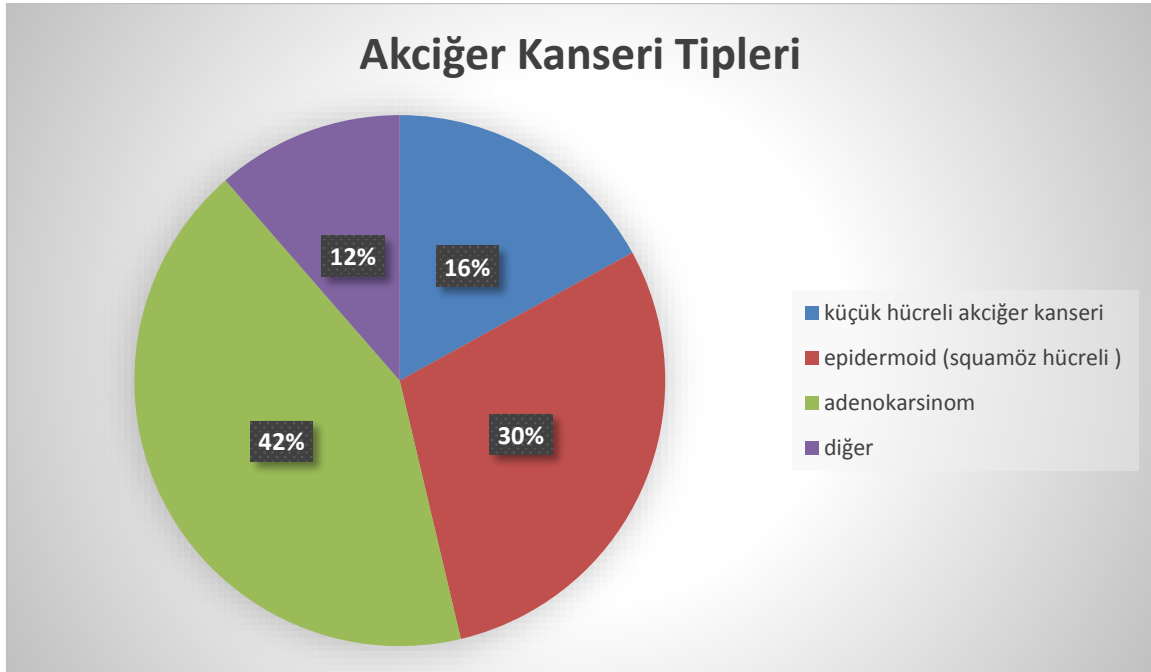
3.4 İstatistiksel analiz ve sağkalım analizleri

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 22,0 versiyonu kullanıldı. Değişkenler Ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (25. persantil - 75. persantil) ve frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, kullanıldı. Mortaliteye etki eden değişkenlerin değerlendirmesinde Cox Regresyo analizi (forward – conditional) kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi. Bu çalışmada bağımlı değişkenimiz sağ kalım süresi olduğundan ve henüz ölmemiş ya da kontrolden çıkmış (sansürlü olgular) olgular bulunduğu dan Cox regresyonu uygulanmıştır. Tek değişkenli analizlerde önemli görünen değişkenler “Forward Likelihood Ratio” yöntemi ile Cox regresyonuna sokulmuş, kategorik değişkenler indikatör yöntemi ile normal ya da az riskli durumlar referans olacak şekilde kodlanmıştır. Birbiri ile yüksek oranda korelasyo gösteren değişkenlerden sadece biri analize alınmıştır. Analizi yapılmış ve sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Mantel Haetzel (log rank) Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenleri kategorize ederken hastanemiz laboratuvarlarında kullanılan normal değerler göz önüne alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

2010-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen toplam 825 akciğer kanseri tanılı hasta değerlendirmeye alındı. Bunlardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 482 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam 482 hastanın 403'ü (%83,6) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), 79'u (%16,4) ise küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan hastalardı. Hastaların 97'si (%20,0) kadın, 385'i (%80,0) erkekti. KHDAK hastalarında en sık izlenen histolojik alt tip %41,9 oranı ile adenokarsinom olup, bunu %30,0 oranı ile skuamöz hücreli karsinom izlemekteydi. KHDAK olan 403 hastanın 105'i (%26) evre I-II, 73'ü (%18) evre III ve 225'i (%56)% evre IV idi. KHAK olan 79 hastanın ise 23'ü (%34) sınırlı hastalık, 56'sı (%66) ise yaygın hastalık evresindeydi. Hastalara ilişkin demografik veriler Tablo 10'da, tümör özelliklerine ilişkin demografik veriler Tablo 11 ve 12 ile Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Akciğer kanseri tipleri dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde
Küçük hücreli	79	16,4
Küçük hücreli dışı	403	83,6
Erkek	385	79,9
Kadın	97	20,1
64 yaş ve üzeri	245	50,8
<64 yaş	237	49,2
Sigara kullanan	361	74,9
Sigara kullanmayan	121	25,1
RT almamış	295	61,2
RT almış	187	38,8

Tablo 10: Hastalara ilişkin demografik veriler

		Tümör histolojik tipine göre hasta sayısı	
		Küçük hücreli dışı	Küçük hücreli
Evreler	1A	28	0
	1B	27	0
	2A	27	0
	2B	23	0
	3A	66	0
	3B	7	0
	4	225	0
	S	0	23
	Y	0	56
Toplam		403	79

Tablo11: Tümör evrelerinin dağılımı

Küçük hücreli akciğer kanseri	79	16,4
Epidermoid (skuamöz hücreli)akciğer kanseri	145	30
Adenokarsinom	202	41,9
Büyük hücreli akciğer kanseri	11	2,3
Pleomorfik karsinom	7	1,5
Karsinoid tümör	7	1,5
Sınıflandırılmayan	11	2,3
Nöroendokrin tümör	9	1,9
Sarkomatoid karsinom	2	,4
Küçük hücreli dışı karsinom tiplendirme yapılamamış	8	1,7
Toplam	482	100,0

Tablo: 12 Akciğer Kanserlerinin Patolojik Dağılımı

4.2. *PNİ ve GPS sonuçları*

4.2.1 *PNİ sonuçları*

KHDAK’li hastalar PNİ açısından değerlendirildiğinde, toplam 403 KHDAK’li hastanın PNİ1 değerleri sırasıyla 126 (%31)’sı PNİ1-Grup 1, 113 (%28)’ü PNİ1-Grup 2 ve 164 (%41)’ü PNİ1-Grup 3; ve PNİ2 değerleri sırasıyla 144 (%49) kadarı PNİ2-Grup 1, 81(%27) kadarı PNİ2-Grup 2 ve 71 (%24) kadarı PNİ2-Grup 3 idi.

Bunların evrelere göre dağılımına bakıldığında PNİ1-Grup 1 olan 126 hastanın (%31) 18’i (%5) evre I-II, 23’ü (%6) evre III ve 85’i (%20) evre IV idi. Benzer şekilde PNİ1-Grup 2 olan 113 hastanın (%28) 23’ü (%6) evre I-II, 24’ü (%6) evre III ve 66’sı (% 16) evre IV; ve PNİ1-Grup 3 olan 164 hastanın (%41) 64’ü (%16) evre I-II, 26’sı (%7) evre III ve 74’ü (%18) evre IV idi.

PNİ2-Grup 1 olan 144 (%49) hastanın 16’sı (%5) evre I-II, 32’si (%11) evre III ve 96’sı (%32) evre IV idi. Benzer şekilde PNİ2-Grup 2 olan 81 (%27) hastanın 14’ü (%5) evre I-II,

18'i (6%) evre III ve 49'u (17%) evre IV; ve PNİ2-Grup 3 olan 71 (%24) hastanın 41'i (14%) evre I-II, 10'u (3%) evre III ve 20'si (7%) evre IV idi.

KHAK'li hastalar PNİ açısından değerlendirildiğinde, toplam 79 KHAK'li hastanın PNİ1 değerleri sırasıyla 30 (%39)'u PNİ1-Grup 1, 17 (%22)'si PNİ1-Grup 2 ve 31 (%39)'i PNİ1-Grup 3; ve PNİ2 değerleri sırasıyla 23 (%40)'ü PNİ2-Grup 1, 18 (%30)'i PNİ2-Grup 2 ve 17 (%29)'si PNİ2-Grup 3 idi.

Bunların everelere göre dağılımına bakıldığında PNİ1-Grup 1 olan 30 (%39) hastanın 8'i (%10) sınırlı hastalık, 22'si (%29) ise yaygın hastalık evresinde idi. Benzer şekilde PNİ1-Grup 2 olan 17 (%22) hastanın 2'si (%3) sınırlı hastalık, 15'i (%19) ise yaygın hastalık; ve PNİ1-Grup 3 olan 31 (%39) hastanın 12'si (%14) sınırlı hastalık, 19'u (%25) ise yaygın hastalık evresinde idi.

PNİ2-Grup 1 olan 23 (%40) hastanın 5'i (%9) sınırlı hastalık, 18'i (%31) ise yaygın hastalık evresinde idi. Benzer şekilde PNİ2-Grup 2 olan 18 (%30) hastanın 6'sı (%10) sınırlı hastalık, 12'si (%20) ise yaygın hastalık; ve PNİ2-Grup 3 olan 17 (%29) hastanın 8'i (%14) sınırlı hastalık, 9'u (%15) ise yaygın hastalık evresinde idi.

4.2.2. PNİ değişimi (PNİf)

KHDAK'li hastalar PNİf değişimi açısından değerlendirildiğinde, evre I-II olan 71 hastanın 20'sinde (%7) PNİ1'den PNİ2'ye değişim azalma yönünde, 11'inde (%4) artış yönünde, ve 40'ında (%13) değişmeyen durumdaydı. Evre III olan 60 hastanın 27'sinde (%8) PNİ1'den PNİ2'ye değişim azalma yönünde, 11'inde (%4) artış yönünde, ve 22'sinde (%10) değişmeyen durumdaydı. Evre IV olan 165 hastanın 60'ında (%20) PNİ1'den PNİ2'ye değişim azalma yönünde, 43'ünde (%14) artış yönünde, ve 62'sinde (%20) de değişmeyen durumdaydı.

KHAK'li hastalar PNİf değişimi açısından değerlendirildiğinde, sınırlı hastalık evresinde olan 18 hastanın 6'sında (%11) PNİ1'den PNİ2'ye değişim azalma yönünde, 2'sinde (%4) artış yönünde, ve 10'unda (%18) da değişmeyen durumdaydı.

Yaygın hastalık evresinde 39 hastanın 6'sında (%11) PNİ1'den PNİ2'ye değişim azalma yönünde, 11'inde (%18) artış yönünde, ve 19'unda (%33) da değişmeyen durumdaydı.

4.2.3. GPS sonuçları

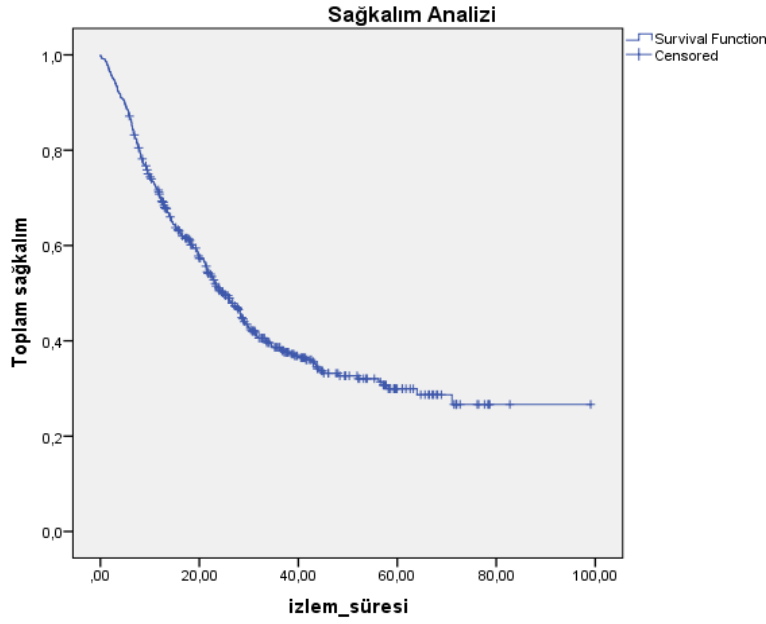
KHDAK'li toplam 403 hasta GPS'sine göre gruplandırıldığında 104 (%31) hasta kaşeksi yok, 141 (%42) hasta prekaşeksi, 17 (%5) hasta yetersiz beslenme ve 75 (%22) hasta da kaşeksi grubundaydı. Bunların evrelere göre dağılımına bakıldığında kaşeksi grubunda olanların 12'si (%4) evre I-II, 11'i (%3) evre III ve 52'si (%15) evre IV idi. Benzer şekilde prekaşeksi grubunda olanların 34'ü (%10) evre I-II, 28'i (%8) evre III ve 79'u (%23) evre IV; yetersiz beslenme grubunda olanların 3'ü (%1) evre I-II, 4'ü (%1) evre III ve 10'u (%14) evre IV; kaşeksi yok grubunda olanların 37'si (%11) evre I-II, 19'u (%6) evre III ve 48'i (%15) evre IV idi.

KHAK'li toplam 79 hasta GPS'sine göre gruplandırıldığında 16 (%23) hasta kaşeksi yok, 22 (%31) hasta prekaşeksi, 9 (%13) hasta yetersiz beslenme ve 23 (%33) hasta kaşeksi grubundaydı. Bunların evrelere göre dağılımına bakıldığında kaşeksi yok grubunda olanların 11'i (%16) sınırlı hastalık, 12'si (%17) ise yaygın hastalık; prekaşeksi grubunda olanların 4'ü (%6) sınırlı hastalık, 18'i (%28) yaygın hastalık; yetersiz beslenme grubunda olanların 1'i (%1) sınırlı hastalık, 8'i (%11) ise yaygın hastalık; kaşeksi grubunda olanların 3'ü (%4) sınırlı hastalık, 13'ü (%18) ise yaygın hastalık idi.

4.3 Sağkalıma etki eden faktörler

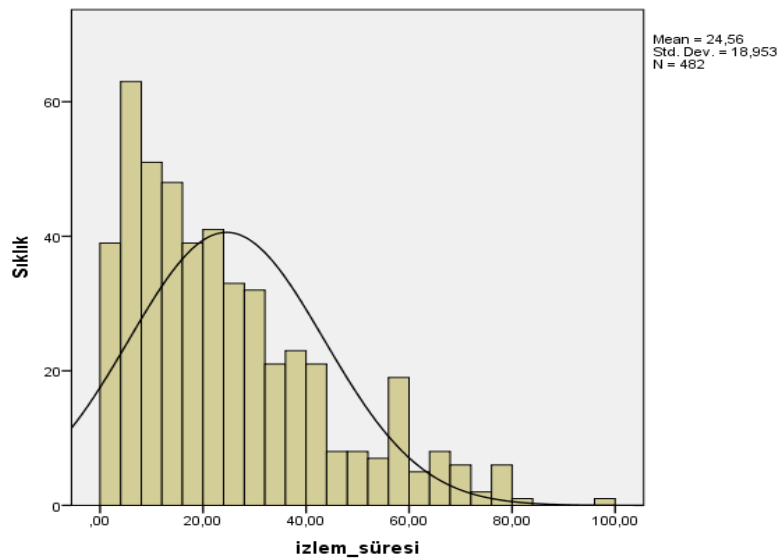
4.3.1 Sağkalım üzerine yaşın ve cinsiyetin etkisi

Hastaların ortalama izlem süresi 24,5 ay (1 – 99), medyan sağkalım süresi 24 ay $\pm$ 1,5 (%95 CI) olarak bulunmuştur. Birinci yılda kümülatif sağkalım hızı $70 \pm 2,15$, beşinci yılda $29 \pm 2,7$ olarak bulunmuştur (Şekil 3 ve Şekil 4).

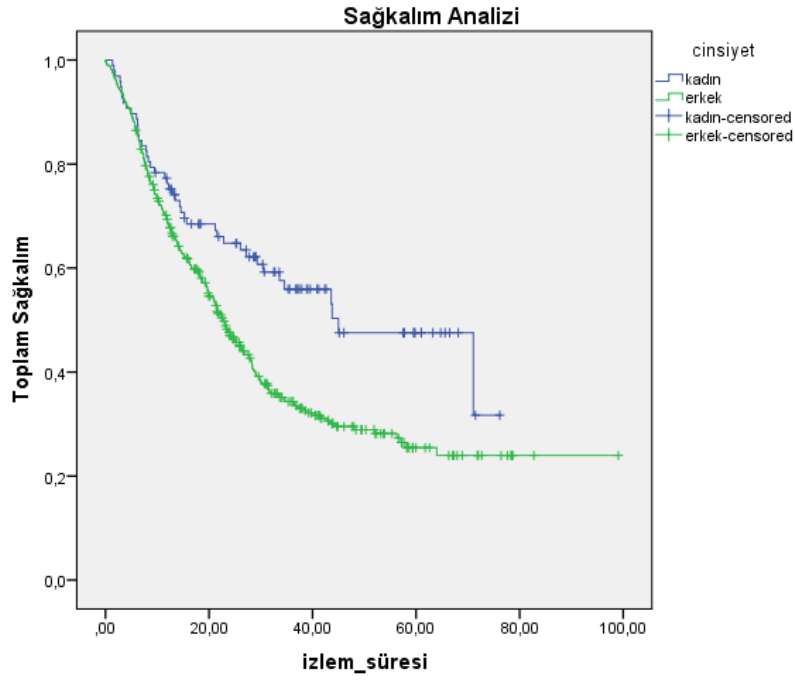


Şekil 3: Genel sağkalım eğrisi

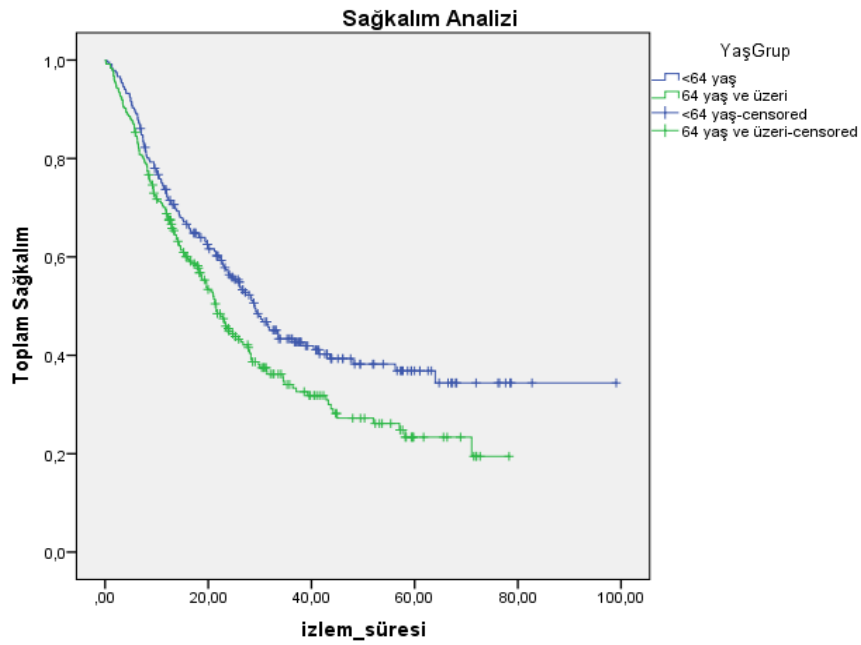
Çalışmaya dâhil olan hastaların 97'si (%20) kadın, 385'i (%80) erkektir. Cinsiyet ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde log-rank testine göre , (χ^2 :10,38) p :0,001 bulunmuş olup istatistiksel olarak cinsiyet ve ölüm oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 5). Tüm hastaların yaş dağılımı 20-100 arasında olup yaş ortalaması 63'tür. Yaş grubuna göre 64 yaş altı ve 64 yaş üstü gruplar arasında mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde log-rank testine göre (χ^2 : 6,607) p : 0,01 bulunmuş olup istatistiksel olarak hasta yaşı ile ölüm oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır, 64 yaş üzerinde sağ kalım belirgin oranda kısalmıştır (Şekil 6).



Şekil 4: İzlem süresi dağılım grafiği



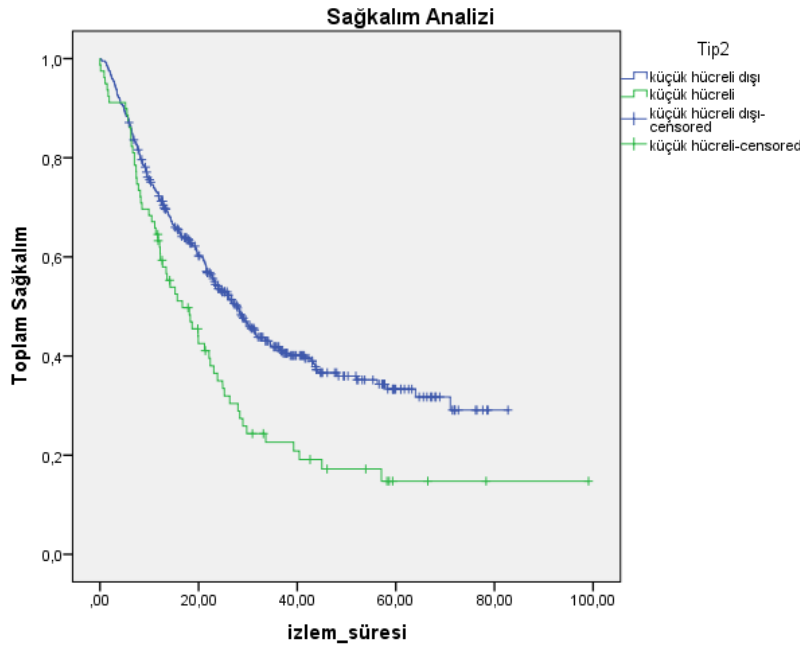
Şekil 5. Cinsiyet ve GSK Kıyaslaması



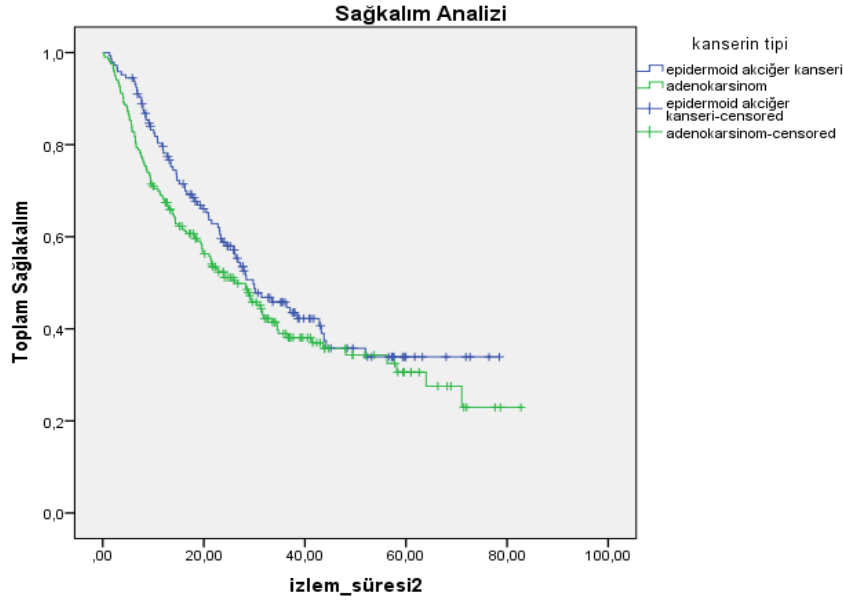
Şekil 6. Yaş ve GSK Kıyaslaması

4.3.2 Sağkalım üzerine tümör histolojik tipi ve evrenin etkisi

Hastaların 403'ü (%84) KHDAK, 79'u (%16)' ise KHAK tanılıdır. Akciğer kanseri tipi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde KHDAK'lı hastalarda ortalama sağkalım süresi 27,8 ay $\pm$ 2,1 (%95 CI), KHAK'lı hastalarda ise bu süre 16,7 ay $\pm$ 3,1 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Log-rank testine göre (χ^2 : 11,7) p: 0,01 bulunmuş olup istatistiksel olarak kanser tipi ile sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 7). KHDAK tanılı hastalar histolojik alt tiplerine göre değerlendirildiğinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalar arasında mortalite bakımından log-rank testine göre (χ^2 = 0,102) p: 0,749 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 8).



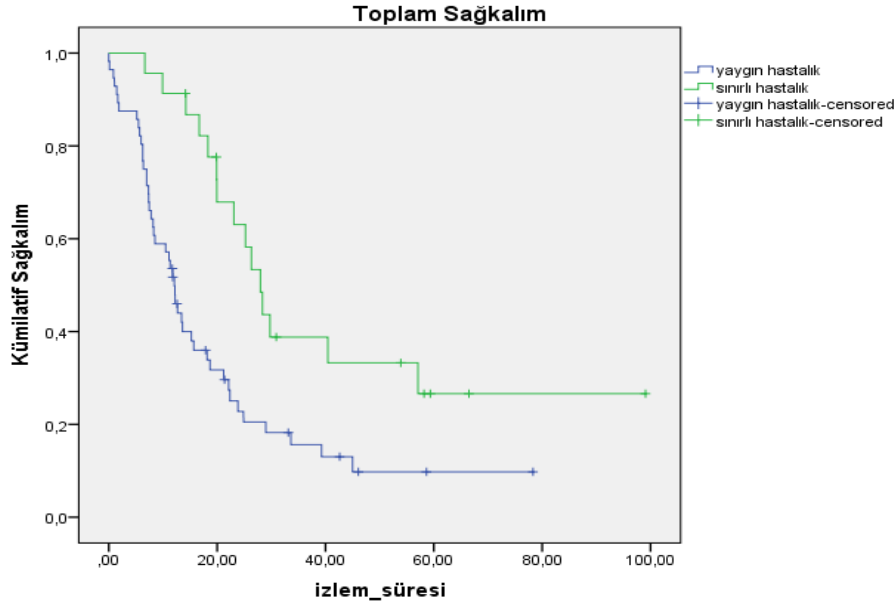
Şekil 7. Kanser Tipi ve GSK Kıyaslaması



Şekil 8. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom GSK kıyaslaması

Evre I ve Evre II KHDAK'lı vakalar toplam vakaların % 20'sidir (n=100). Hastaların % 5,6'sı (n=26) Evre IA, % 5,2'si (n=25) Evre IB, % 5,4'ü (n=26) Evre IIA, % 4,8'i (n=23) ise Evre IIB'dir. Evre I ve II tanılı hastaların ortalama izlem süresi 44 aydır. Hastalısız sağkalım süresi Evre I'de medyan 42 (36 - 48) ay, Evre II' de medyan 46 (40 - 52) aydır. Log Rank testine göre Evre I ve Evre II KHDAK'lı hastaların GSK'ları karşılaştırıldığında (χ^2 :0,727) p: 0,394 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

KHAK toplam 79 vakanın % 34'ü sınırlı evre (n=23) % 66'sı (n=56) yaygın evre olarak tespit edildi. Kaplan-Meier analizine göre KHAK vakalarda medyan yaşam süresi 16 ay olup, sınırlı evre vakalarda ise 28 ay, yaygın evre vakalarda 12 ay olarak saptanmıştır. Log Rank testine göre yaygın evre ve sınırlı evre KHAK'lı hastaların GSK'ları karşılaştırıldığında sınırlı evre KHAK'de sağkalım daha uzun izlenmektedir. (χ^2 :9,82) p: 0,002 olup istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 9).

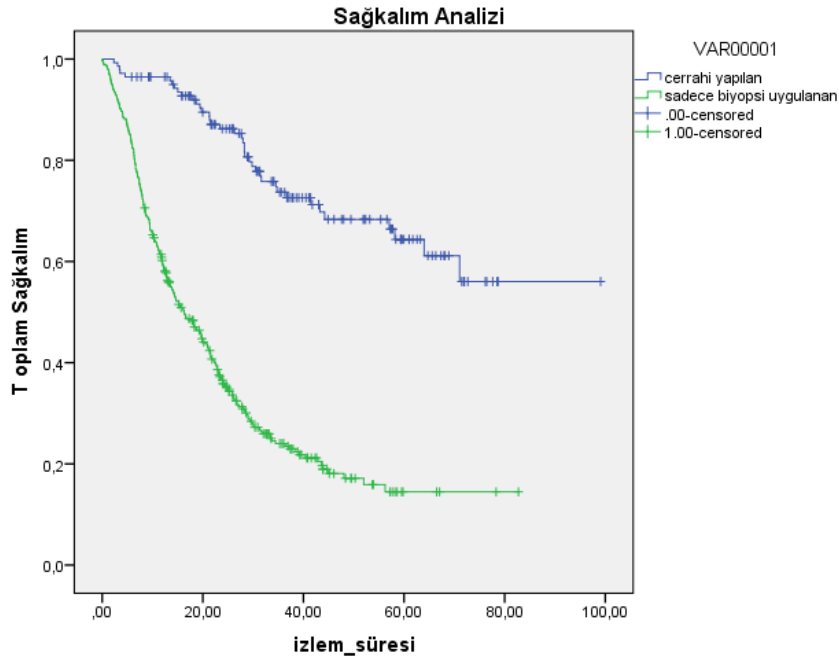


Şekil 9. KHAK Hastaların Evrelerine Göre GSK Kıyaslaması

4.3.3. Sağkalım üzerine cerrahi tedavi şeklinin etkisi

Erken evre KHDAK hastaların 102'sine (%22) lobektomi, 14'üne (% 3) pnömonektomi, 20'sine (% 4) wedge rezeksiyon uygulanmış olup, 267'sine (%70) ise sadece biyopsi uygulanmıştır. Lobektomi uygulanan hastaların medyan yaşam süresi 34,5 ay, pnömonektomi uygulananlarda 37,4 ay, wedge rezeksiyon uygulananlarda 21,7 ay ve sadece biyopsi uygulananlarda 14,5 ay olarak gözlenmiştir.

Lobektomi ve pnömonektomi olan hastaların GSK'ları kıyaslandığında Log-Rank testine göre χ^2 : 0,001 (p: 0,971) olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Cerrahi rezeksiyon uygulanan grup ile sadece biyopsi uygulanan hastaların GSK'ları kıyaslandığında ortalama sağ kalım sırasıyla cerrahhi uygulanan grupta 71,4 ay ve sadece biyopsi yapılanlarda ise 26 ay olarak bulunmuştur. Log-Rank testine göre χ^2 : 102 (p < 0,001) olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (Şekil 10).

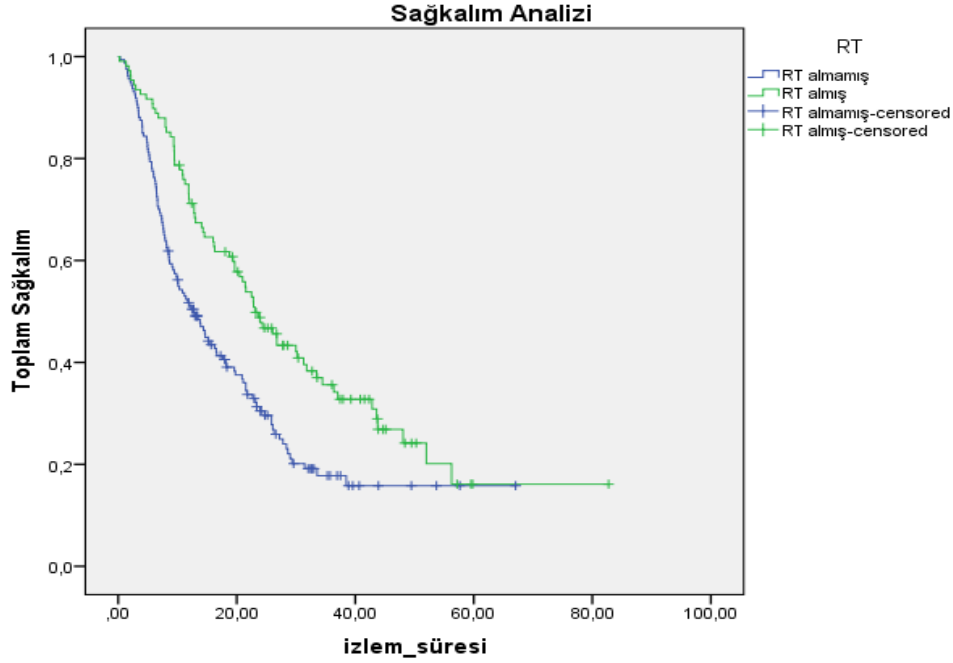


Şekil 10. Cerrahi Uygulanan ve Sadece Biyopsi Uygulananlarda GSK Kıyaslaması

4.3.4. Sağkalım üzerine radyoterapinin etkisi

Opere olamayan 267 KHDAK tanılı hasta değerlendirildiğinde hastaların 107'sinin (% 40) RT, aldığı 160'ının (%60) ise RT almadığı saptanmıştır. RT alanlarda median sağkalım $23 \pm 2,2$ ay (%95 CI), RT alamayanlarda $12 \pm 1,7$ ay (%95 CI) olarak bulunmuştur. RT alan ve RT almayan KHDAK hastaların genel sağkalımı Kaplan-Meyer testi ile değerlendirildiğinde (χ^2 : 12) $p:0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 11). Lokal ileri olan hastalar değerlendirildiğinde medyan sağkalım eş zamanlı KRT alan hastalarda 39 ay, ardışık KRT alan hastalarda ise 29 ay olarak bulunmuştur. Lo-Rank testine göre (χ^2 : 7,791) $p:0,005$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Şekil 11)

Opere olan 122 hastanın 82'sinin (%67) RT, aldığı 40'ının (%33) RT almadığı saptanmıştır. RT alanlarda medyan hastalıksız sağkalım $35,2 \pm 2,1$ ay (%95 CI), RT alamayanlarda $16 \pm 1,7$ ay (%95 CI) olarak bulunmuştur. RT alan ve RT almayan opere hastaların hastalıksız sağkalımı Kaplan-Meyer testi ile değerlendirildiğinde (χ^2 : 21) $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 11. Opere olamayan KHDAK hastalarda RT alan ve almayan grubun GSK Kıyaslaması

KHAK'li 73 hasta değerlendirildiğinde hastaların % 52'sinin (n= 38) RT aldığı saptanmıştır. RT alanlarda median sağkalım 23 ay, RT alamayanlarda 8 ay olarak saptanmıştır. RT alan ve RT alamayan hastaların genel sağkalımı Kaplan Meyer testi ile değerlendirildiğinde (χ^2 : 20) p :0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

4.3.5. Sağkalım üzerine ilk sıra kemoterapi seçimlerinin etkisi

Opere olamayan 267 KHDAK hastanın birinci sıra KT dağılımı 35 (% 16) hastada Paklitaksel + Platin, 78 (% 32) hastada Gemsitabin + Platin, 48 (%20) hastada Pemetrekset + Platin, 11 (%5) hastada Dosetaksel + Platin şeklindedir. İlk sıra tedavi grupları arasında yapılan Kaplan-Meyer analizine göre Paklitaksel + Platin alan grubun medyan sağkalım süresi 40,8 ay $\pm$ 8 (%95 CI), Gemsitabin + Platin alan grubun 48 ay $\pm$ 5,9 (%95 CI), Pemetrekset + Platin alan

grubun 32 ay $\pm$ 1,9 (%95 CI), Dosetaksel + Platin alan grubun ise 38 ay $\pm$ 2,2 (%95 CI) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan Log-Rank testine göre (χ^2 :1,392) p: 0,707 olup sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu hasta grubunda ikinci sıra alınan KT dağılımı 27 (% 22) hastada tek ajan Dosetaksel, 19 (%16) hastada tek ajan Pemetrekset, 12 (% 10) ,hastada Gemitabin + Platin, 11 (%9) hastada erlotinib, 10 (% 8) hastada Paklitaksel + Platin, 8 (%7) hastada tek ajan gemitabin, 7 (%6) hastada tek ajan Paklitaksel 6 (%5) hasta tek ajan karboplatin rejimi almıştır. Gruplar arasında yapılan Log-Rank testine göre (χ^2 :10,4) p: 0,107 olup sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

4.5. Sağkalım üzerine PNİ, GPS'nin etkileri

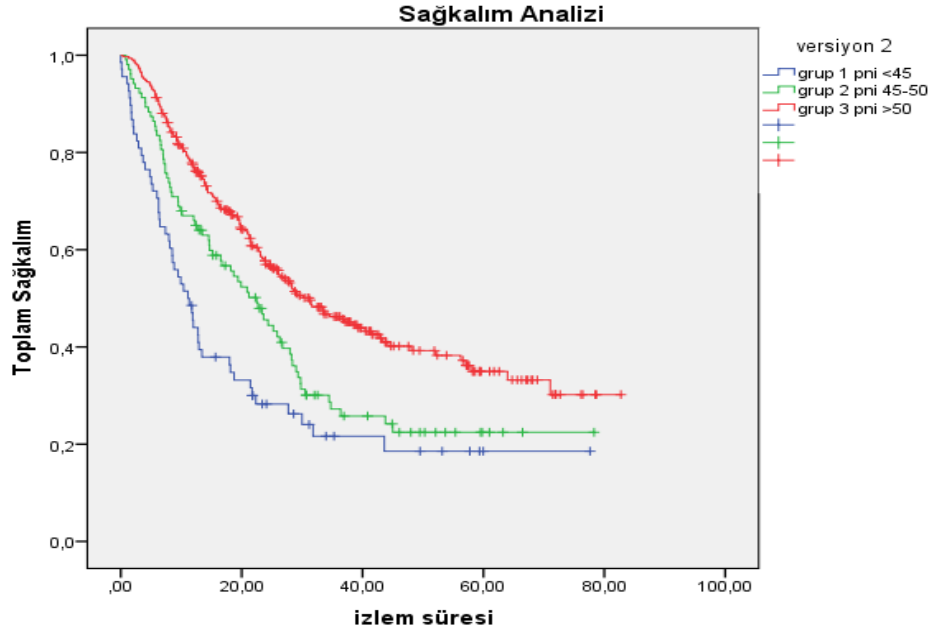
4.5.1 PNİ1'nin sağkalıma etkisi

PNİ1'in 1.,2. ve 3. grupları birlikte Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirildiğinde medyan sağ kalım 24,6 ay $\pm$ 1,5 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım 1. grupta 15,1 ay $\pm$ 2,3 (%95 CI), 2. grupta 23,3 ay $\pm$ 2,5 (%95 CI) , 3. grupta 39,2 ay $\pm$ 8,5 (%95 CI) olarak saptanmış olup PNİ skorunda yüksek gruplarda genel sağkalım daha uzun görülmektedir. Log-Rank testine göre (χ^2 : 31,8) p < 0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 19-20). PNİ grupları arasında yapılan genel sağkalım çift yönlü analizde, grup 1 ile diğer grular arasındaki ilişki Log-Rank testine göre sırasıyla p değerleri; p: 0,055, p: 0,001 olarak bulunmuştur. En güçlü ilişki 1.grup ile 3. grup arasında izlenmiştir. (Şekil 12,13)

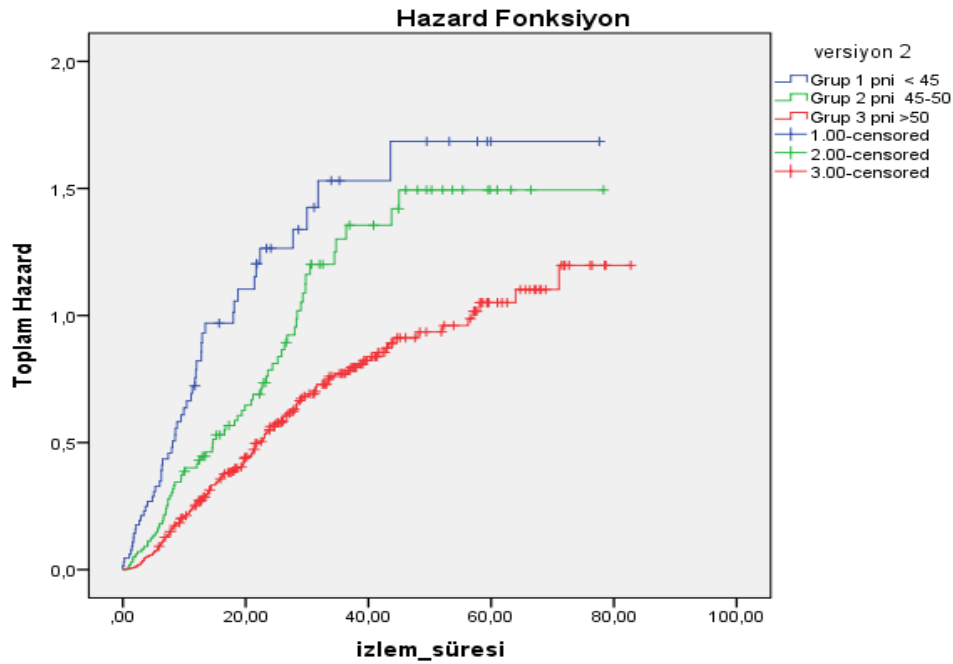
Opere olan hastalarda hastalıksız sağkalım ile PNİ1 ilişkisi Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirildiğinde 1. grupta medyan hastalıksız sağkalım 38 ay $\pm$ 7,3(%95 CI), 2. grup 51 ay $\pm$ 5,9 (%95 CI), 3. grupta 59,9ay $\pm$ 3,1 (%95 CI) olarak saptanmıştır. PNİ skoru yüksek gruplarda hastalıksız sağkalım daha uzun görülmektedir, ancak Log-Rank testine göre(χ^2 : 2,9) p: 0,214 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Progresyonsuz sağkalım ile PNİ1 ile ilişkisi Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirilmiştir. Progresyonsuz medyan sağkalım. 1 grupta 7,7 ay $\pm$ 0,9(%95 CI), 2. grup 7,9 ay $\pm$ 0,8 (%95 CI) , 3. grupta 11,5 ay $\pm$ 0,9 (%95 CI) olarak saptanmış olup PNİ1

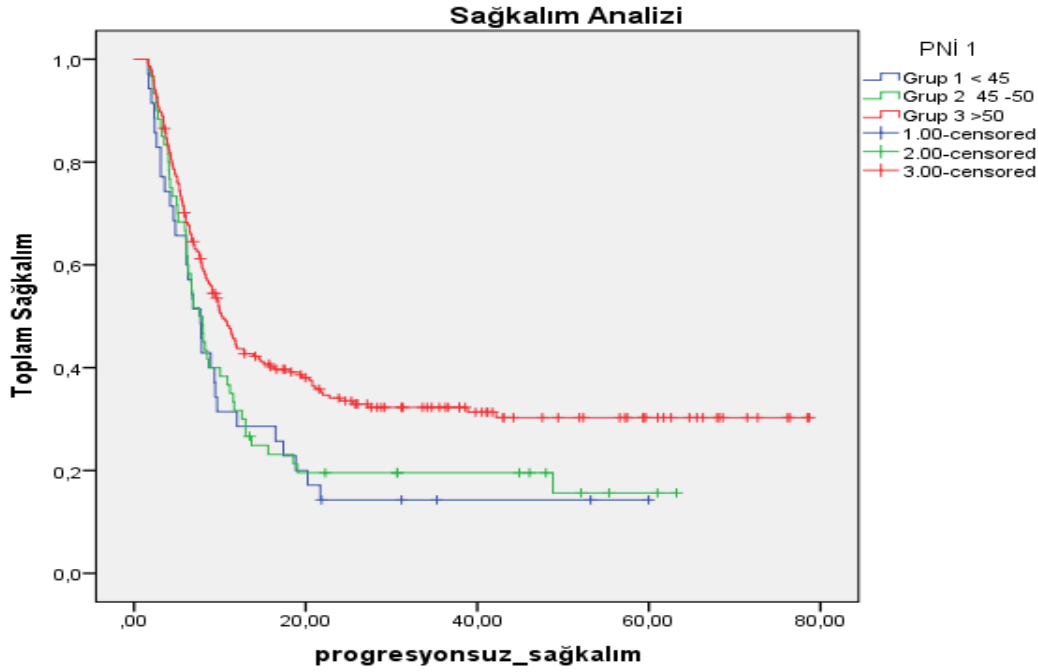
skorunda yüksek gruplarda progresyonsuz sağkalım daha uzun görülmektedir. Log-Rank testine göre ($\chi^2:8,9$) $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 21). PNİ grupları arasında yapılan progresyonsuz sağkalım çift yönlü analizde, grup 1 ile diğer grular arasındaki Log-Rank testine göre sırasıyla p değerlerin sırası ile; p: 0,023, p: 0,001 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak PSK açısından en güçlü ilişki grup 1 ve grup 3 arasındadır. (Şekil 14)



Şekil 12. Tedavi öncesi PNİ1 grupları arasında GSK Kıyaslaması



Şekil 13. Tedavi Öncesi PNİ1 grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması



Şekil 14. Tedavi öncesi PNİ1 ile opere olamayan hastalarda PSK kıyaslaması

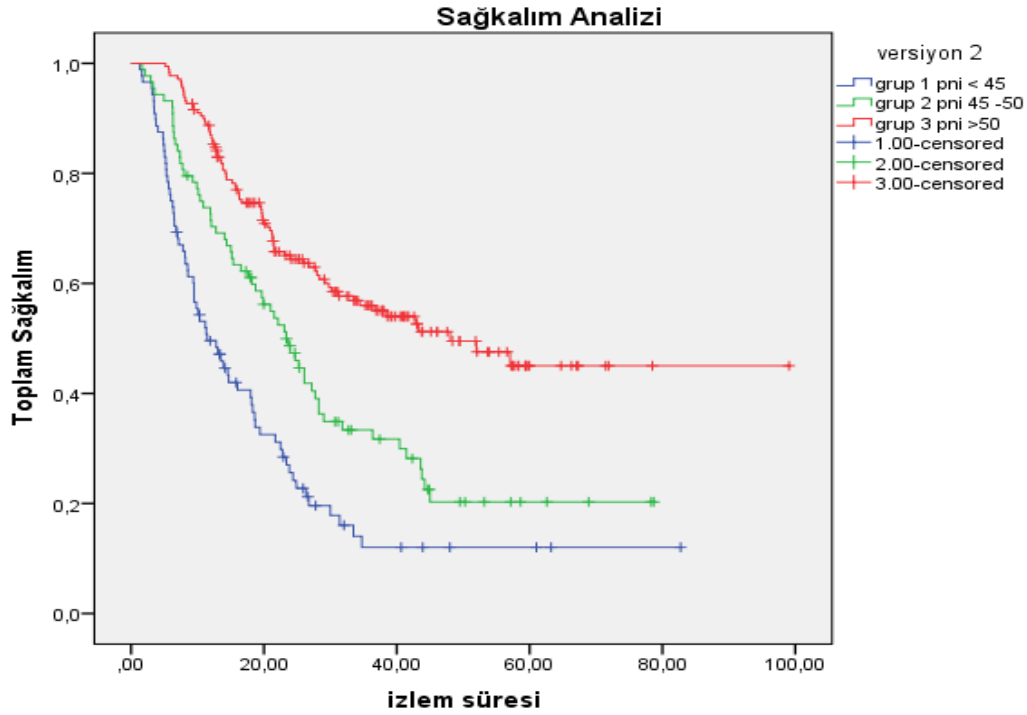
4.5.2 PNİ2'nin sağkalıma etkisi

PNİ2'in 1.,2. ve 3. grupları birlikte Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde medyan sağ kalım 24,6 ay $\pm$ 1,7 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım 1. grupta 17,6 ay $\pm$ 3 (%95 CI), 2. grupta 29,2 ay $\pm$ 2,5 (%95 CI), 3. grupta 48 ay $\pm$ 3,4 (%95 CI) olarak saptanmış olup PNİ2 skorunda yüksek gruplarda genel sağkalım daha uzun görülmektedir. Log-Rank testine göre (χ^2 : 60) $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 22-23). Tedavi sonrası PNİ grupları arasında yapılan genel sağkalım çift yönlü analizde, grup 1 ile diğer gruplar arasındaki Log-Rank testine göre sırasıyla p değerleri; $p < 0,001$, $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. (Şekil 15, 16)

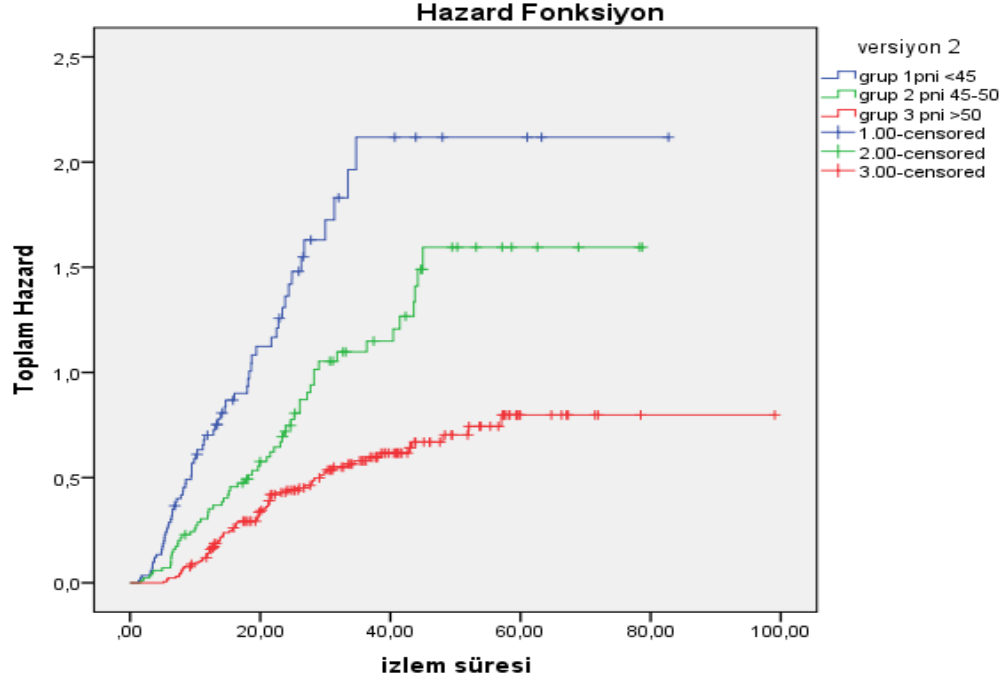
Opere olan hastalarda hastalıksız sağkalım ile PNİ2 ilişkisi Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde 1. grupta medyan hastalıksız sağkalım 38 ay $\pm$ 7,3 (%95 CI), 2. grup 51 ay $\pm$ 5,9 (%95 CI), 3. grupta 59,9ay $\pm$ 3,1 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağkalım ile

tedavi sonrası hesaplanan PNİ2 arasındaki ilişki Log-Rank testine göre (χ^2 : 5,4) p: 0,066 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

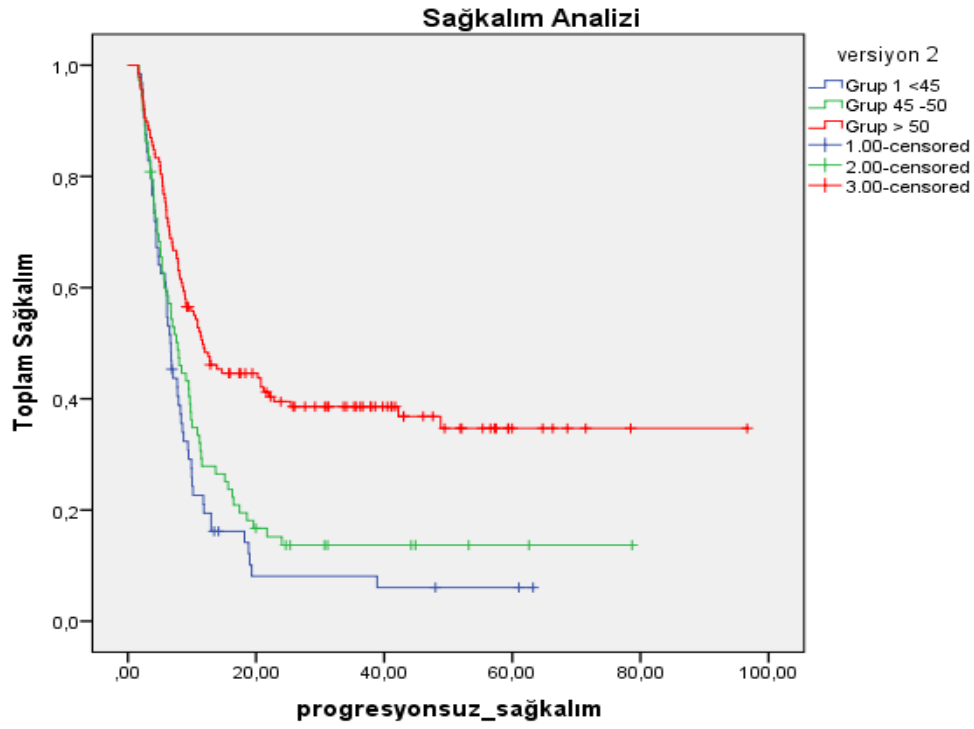
Progresyonsuz sağkalım ile tedavi sonrası PNİ2 ile ilişkisi Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirilmiştir. Progresyonsuz medyan sağkalım 1. grupta 6,7 ay $\pm$ 0,6 (%95 CI), 2. grup 8,1 ay $\pm$ 1,6 (%95 CI) , 3. Grupta 18 ay $\pm$ 1,8 (%95 CI) olarak saptanmış olup PNİ skorunu yüksek gruplarda progresyonsuz sağkalım daha uzun görülmektedir. Log-Rank testine göre(χ^2 :36) p<0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 24). Tedavi sonrası hesaplanan PNİ2 grupları arasında yapılan progresyonsuz sağkalım çift yönlü analizde, grup 1 ile diğer grular arasındaki Log-Rank testine göre sırasıyla p değerleri; p: 0,194, p<0,001 olarak bulunmuştur. (Şekil 17)



Şekil 15. PNİ 2 grupları arasında GSK kıyaslaması



Şekil 16. PNİ 2 grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması

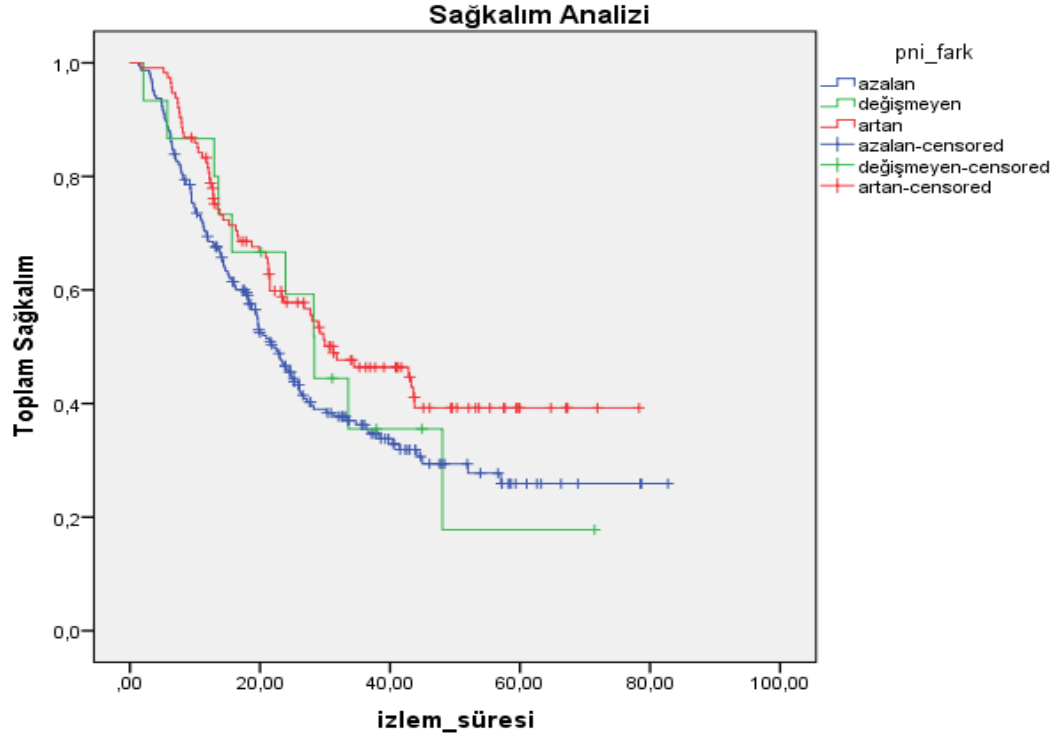


Şekil 17. PNİ 2 grupları arasında PSK kıyaslaması

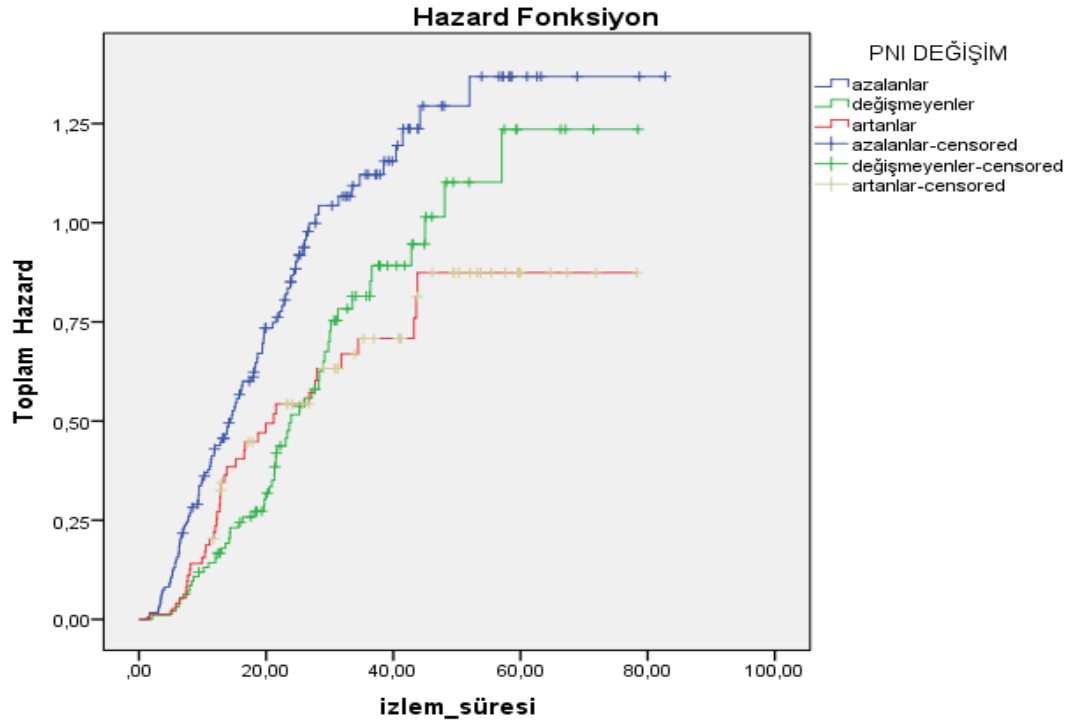
4.5.3 PNİf'nin sağkalıma etkisi

Toplam 353 hastada PNİf değerlendirilmiştir. Bunlardan 146 (%42) hastada PNİf azalmış, 153 (%43) hastada değişmemiş, 54 (%15) hastada artmıştır. Tüm grup Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirildiğinde medyan sağkalım 24,6 ay $\pm$ 1,7 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım artan grupta 43,7 ay $\pm$ 3,9 (%95 CI), değişmeyen grupta 25,2 ay $\pm$ 3 (%95 CI), azalan grupta ise 21,1 ay $\pm$ 2,3 (%95 CI) olarak saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Log-Rank testine göre (χ^2 : 6,8) p: 0,009) (Şekil 25). Çift yönlü analizde azalan grupla, değişmeyen ve artan gruplar arasında Log-Rank testine göre sırasıyla p:0,062, p:0.009 olarak bulunmuştur. PNİ skorunda azalma olan grupta genel sağkalımı daha kısa izlenmiştir ve istatistiksel olarak en anlamlı ilişki artan ve azalan grup arasında izlenmiştir (Şekil 18, 19)

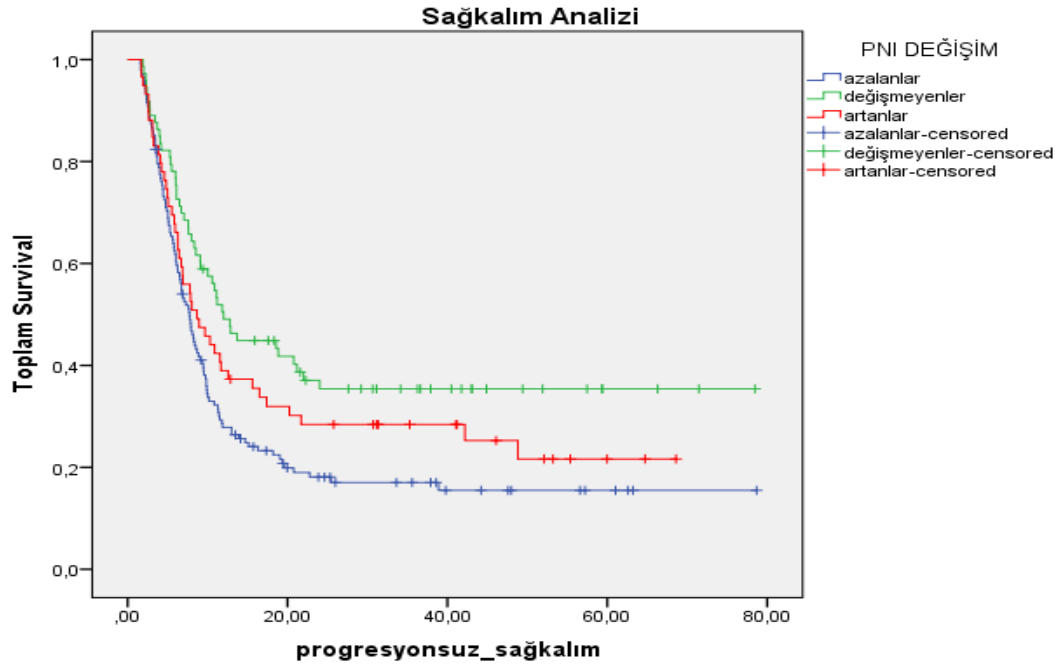
Progresyonsuz sağkalım ile PNİf ilişkisi Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirildiğinde tedavi sonu skoru artan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 8,9 ay $\pm$ 1,9(%95 CI), değişmeyen grupta 10,8 ay $\pm$ 1,6 (%95 CI) ve azalan grupta 7,6 ay $\pm$ 0,6 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Log-Rank testine göre (χ^2 :7,23) p :0,007 (şekil 26) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. PNİ grupları arasında yapılan progresyonsuz sağkalım çift yönlü analizde, azalan grupla değişmeyen ve artan grup arasındaki Log-Rank testine göre sırasıyla p değerleri p:0,001 ve p: 0,044 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak değişmeyen grup ve azalan grup arasında en fazla ilişki bulunmuştur. (Şekil 20)



Şekil 18. PNİ farkı grupları arasında GSK kıyaslaması



Şekil 19. PNİ farkı grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması



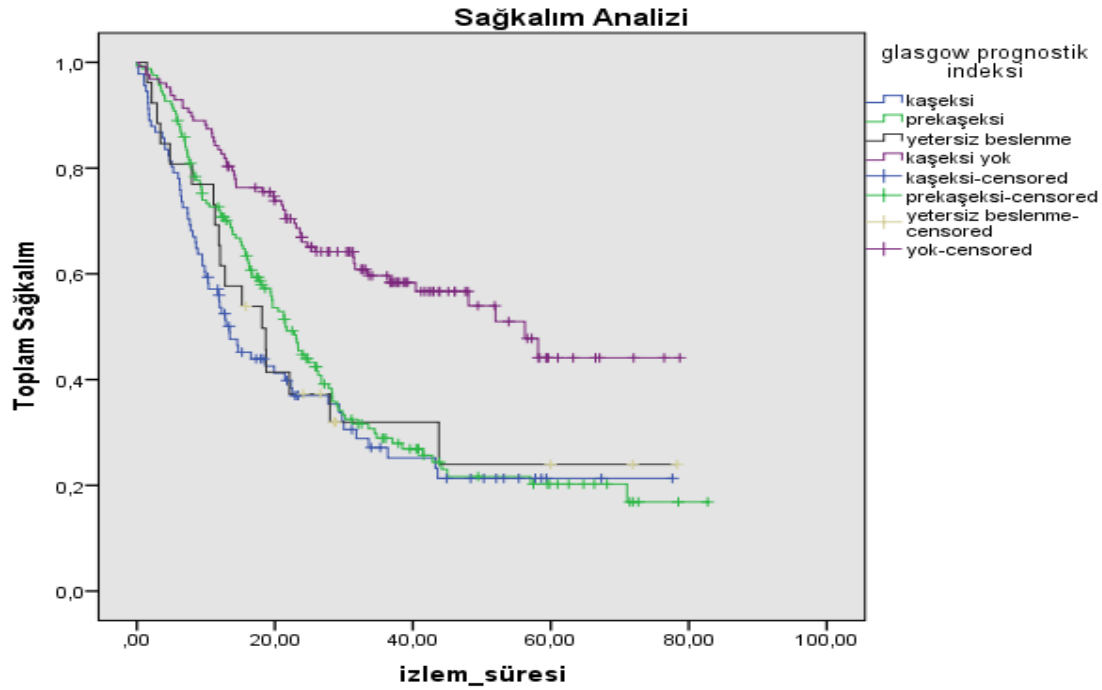
Şekil 20. PNI farkı grupları arasında PSK Kıyaslaması

4.5.4 GPS'nin sağkalıma etkisi

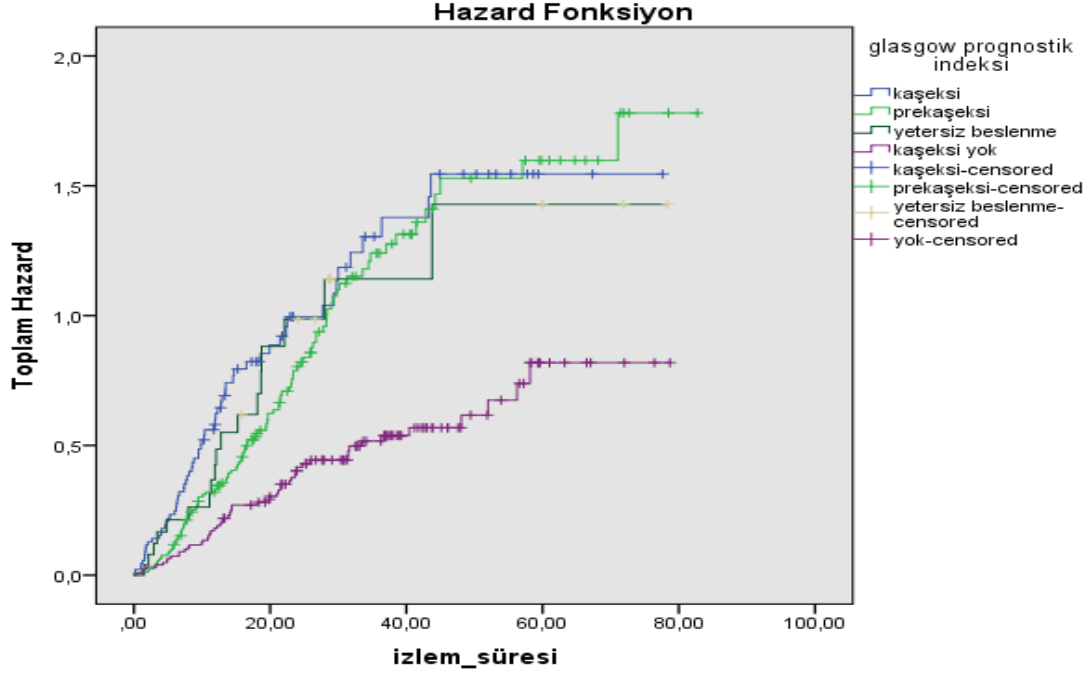
Tüm grup Glasgow Prognostik Skoru açısından değerlendirildiğinde Kaplan-Meier analizi ile medyan sağkalım 23,8 ay $\pm$ 1,7 (%95 CI) olarak saptanmıştır. GPS alt gruplarına göre değerlendirildiğinde medyan sağkalım kaşeksi grubunda 13,4 ay $\pm$ 2,1(%95 CI), prekaşeksi grubunda 21,5 ay $\pm$ 1,7 (%95 CI) , yetersiz beslenme grubunda 18 ay $\pm$ 3,6 (%95 CI), ve kaşeksinin olmadığı grupta 56 ay $\pm$ 3 (%95 CI) olarak saptanmıştır. GPS'ye göre kaşeksi bulunmayan grubun genel sağkalım süresi diğer gruplara göre daha uzun görülmektedir. Log-Rank testine göre de gruplar arasında genel sağ kalımda (χ^2 : 30) $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çift yönlü analizde kaşeksi olmayan grupta, kaşektik, prekaşektik, yetersiz beslenen grup arasında sırası ile Log-Rank testine göre; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p: 0,003$ olarak bulunmuştur. (Şekil 21, 22)

Hastaliksız sağkalım ile GPS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Log-Rank testine göre (χ^2 : 3,2) $p: 0,354$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

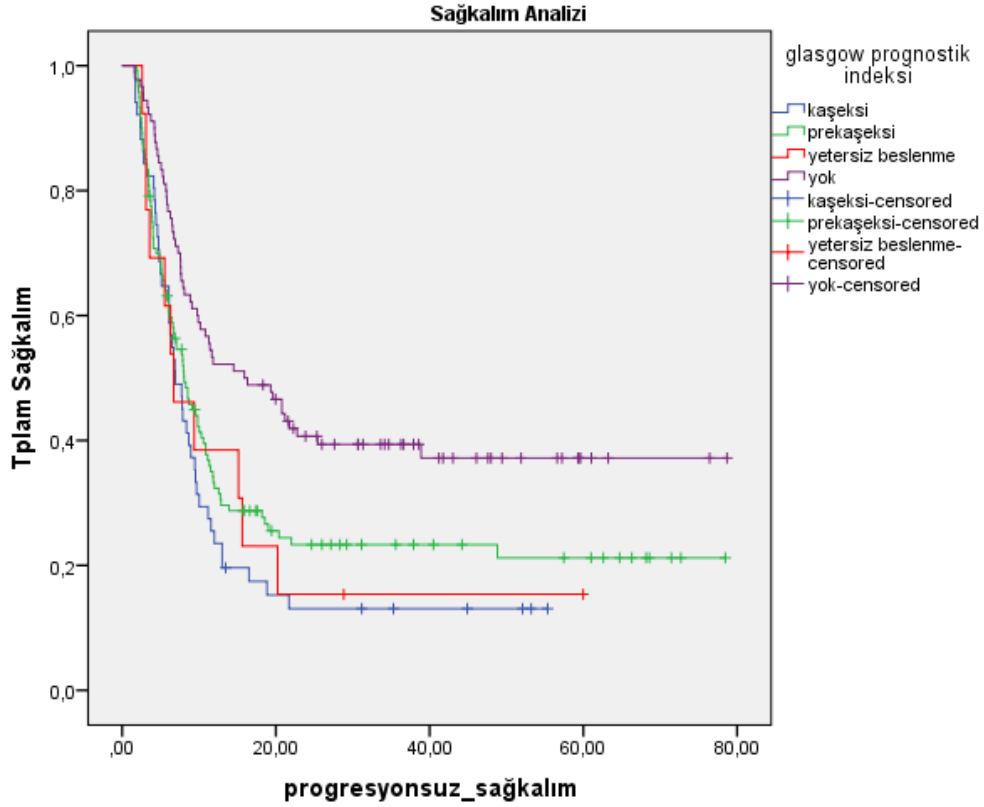
Progresyonsuz sağkalım ile GPS ilişkisi değerlendirildiğinde Kaplan-Meyer analizi ile değerlendirildiğinde median PSK kaşeksi grubunda 6,9 ay $\pm$ 0,8(%95 CI), prekaşeksi grubunda 8 ay $\pm$ 0,9 (%95 CI), yetersiz beslenen grubunda 6,7 ay $\pm$ 2,2 (%95 CI), kaşeksi yok grubunda 15,9 $\pm$ 4,4 (%95 CI) olarak saptanmıştır. Kaşeksi olan grupta progresyonsuz sağkalım daha kısa görülmektedir. Log-Rank testine göre (χ^2 :14,8) $p<0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. GPS grupları arasında yapılan progresyonsuz sağkalım çift yönlü analizinde, istatistiksel olarak en güçlü ilişki kaşeksi olan ve olmayan grup arasında gözlenmiştir. (Şekil 23)



Şekil 21. GPS grupları arasında GSK Kıyaslaması



Şekil 22. GPS grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması



Şekil 23. GPS grupları arasında PSK kıyaslaması

5.6 PNİ ile GPS uyum analizi

PNİ ve GPS sonuçları arasında anlamlı (Kapa: 0,80/p<0,001) uyum mevcuttur. GPS referans alındığında PNİ duyarlılığı 42,9%, pozitif kestirim 87,6%, özgüllük 87,6%, negatif kestirim 40,7%'dir. (Tablo 13)

		glasgow prognostik indeksi			
			kaşeksi var	kaşeksi yok	
PNİ	Kötü prognoz	N	120	17	Duyarlılık 42,9%
		% PNİ içinde	87,6%	12,4%	Pozitif Kestirim 87,6%
		% GPS içinde	42,9%	13,4%	Özgüllük 87,6%
	İyi prognoz	N	160	110	Negatif Kestirim 40,7%
		% PNİ içinde	59,3%	40,7%	Kappa: 0,80
		% GPS içinde	57,1%	87,6%	P: 0,000

Tablo 13: PNİ ve GPS sonuçlarının uyumluluğu değerlendirme tablosu

5.6 Tedavi Yanıtı üzerine PNİ ve GPS'nin etkileri

PNİ ile tedavi yanıt ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak tedavi yanıtı ile PNİ arasında anlamlı (p: 0,013) ilişki bulunmuştur. (tablo:14) PNİ ile tedavi yanıt ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak tedavi yanıtı ile PNİ arasında anlamlı (p: 0,317) ilişki gösterilememiştir. GPS ile tedavi yanıt ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak tedavi yanıtı ile GPS arasında anlamlı (p: 0,055) ilişki gösterilememiştir. (tablo:15,16)

		1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı				Total
		tam yanıt	kısmi yanıt	stabil	progrese	
PNİ1 Grup1	Hasta sayısı	7	28	6	56	97
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	7,2%	28,9%	6,2%	57,7%	100,0%
PNİ1 Grup2	Hasta sayısı	1	39	7	35	82
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	1,2%	47,6%	8,5%	42,7%	100,0%
PNİ1 Grup3	Hasta sayısı	6	48	11	35	100
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	6,0%	48,0%	11,0%	35,0%	100,0%

Tablo 14: PNİ1 ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu

		1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı				Total
		tam yanıt	kısmi yanıt	stabil	progrese	
PNİ skoru artanlar	Hasta sayısı	3	15	2	17	37
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	25,0%	13,8%	11,1%	15,2%	14,7%
PNİ skoru değişmeyenler	Hasta sayısı	6	35	8	48	97
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	50,0%	32,1%	44,4%	42,9%	38,6%
PNİ skoru azalanlar	Hasta sayısı	3	59	8	47	117
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	25,0%	54,1%	44,4%	42,0%	46,6%

Tablo 15: PNİf ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu

		1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı				Total
		tam yanıt	kısmi yanıt	stabil	progrese	
GPS kaşeksi	Hasta sayısı	2	18	5	33	58
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	15,4%	18,0%	26,3 %	28,4%	23,4 %
GPS prekaşeksi	Hasta sayısı	2	42	5	50	99
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	15,4%	42,0%	26,3 %	43,1%	39,9 %
GPS yetersiz beslenme	Hasta sayısı	2	4	2	9	17
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	15,4%	4,0%	10,5 %	7,8%	6,9 %
GPS kaşeksi yok	Hasta sayısı	7	36	7	24	74
	1. sıra tedavi sonrası tedavi yanıtı	53,8%	36,0%	36,8 %	20,7%	29,8 %

Tablo 16: GPS ve 1. sıra tedavi yanıtı çapraz tablosu

4.4.1 Cox Regresyon analizi bulguları

Çalışmaya katılan bütün hastalardan elde edilen verilere Cox regresyon yöntemi uygulanmıştır. Sonuç değişkenini etkileyen faktörlerin tümünün modele dâhil edilmesiyle ulaşılan tam model bulguları Tablo 12’de özetlenmiştir. Tablo 12’de açıklanan bulgular doğrultusunda, sağkalım süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkileyen değişkenlerin; kanserin tipi, serum albümin düzeyi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması, radyoterapi uygulanması, glasgow prognostik skoru, nutrisyonel prognostik indeks 2 skoru olduğu görülmüştür. Bu değişkenlerin “p” değerleri sırasıyla 0,031, 0,015, < 0,001, 0,001, < 0,001 ve < 0,001’dir. (Tablo 17-18) Bu sonuç “p” değerleri için elde edilen anlamlılık durumunu desteklemektedir. Risk oranı için belirlenen % 95 güven aralıkları incelendiğinde ise cerrahi tedavi uygulanması için (0,228 – 0,359), radyoterapi uygulanması için (0,591-0,796) , glasgow prognostik skoru kaşeksi durumu için (1,951 – 2,843) ve nutrisyonel prognostik indeks düşük grup olma için (1,660-3,362) olarak elde edilmiştir. “p” değerleri, eß risk oranı ve % 95 güven düzeyine göre belirlenen güven aralıklarının uyum içinde ve birbirlerini destekler nitelikte olduğuna işaret etmekteydi. Bu modele göre hastaya cerrahi tedavi uygulanması, kanserin KHDAK tipinde olması ve hastanın radyoterapi alması hastanın sağkalımını uzatmakta, ayrıca Glasgow prognostik skoruna göre kaşeksi durumu varsa sağkalım kısalmakta prognostik

nutrisyonel indeks 2 'nin < 40 'ın altında olmasının sağkalımın kısaltmakta olduğu gözlenmiştir ve ayrıca bu değişkenlerin her birinin prognoz üzerinde etkisi olan bağımsız değişkenler olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Exp(B)=OR için %95 güven aralığı								
Değişkenler	B	SE	Wald	sd	p	Exp(B)=OR	Alt	Üst
Yaş	-,144	,153	,886	1	0,347	,866	,642	1,168
Cinsiyet	-,260	,225	1,338	1	0,247	,771	,497	1,198
Kanser tipi	-,405	,196	4,274	1	0,039	,667	,454	,979
Cerrahi Tedavi	-1,501	,231	42,205	1	0,000	,223	,142	,350
Radyoterapi	-,501	,158	10,096	1	0,001	,606	,445	,825
Glasgow prognostik Skoru	,617	,203	9,235	1	0,002	1,853	1,245	2,757
Prognostik Nutrisyonel indeks 1	,333	,359	,857	1	0,355	1,394	,690	2,819
Prognostik Nutrisyonel indeks 2	,719	,227	10,058	1	0,002	2,053	1,316	3,201
Prognostik Nutrisyonel indeks fark	,235	,226	1,076	1	0,300	1,264	,812	1,969
Serum albumin düzeyi gr/dl	-,624	,312	4,012	1	0,045	,536	,291	,987
Lenfosit sayısı mm3	-,038	,065	,331	1	0,565	,963	,847	1,095

Tablo 17. Tam modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları

Exp(B)=OR için %95 güven aralığı								
Değişkenler	B	SE	Wald	sd	P	Exp(B)=OR	Alt	Üst
Kanser tipi	-,402	,187	4,646	1	0,031	,669	,464	,964
Cerrahi Tedavi	-1,477	,231	40,993	1	<0,001	,228	,145	,359
Radyoterapi	-,527	,152	11,945	1	0,001	,591	,438	,796
Glasgow prognostik Skoru	,669	,192	12,125	1	<0,001	1,951	1,339	2,843
Prognostik Nutrisyonel indeks 2	,860	,180	22,788	1	<0,001	2,362	1,660	3,362
Serum albumin düzeyi gr/dl	-,586	,242	5,881	1	0,015	,557	,347	,894

Tablo 18. İndirgenmiş modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya genelinde görülen kanserlerin %15'ini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerin %28'inden sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada Ocak 2010 - Aralık 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip edilen toplam 825 akciğer kanseri tanılı hasta değerlendirmeye alındı. Bunlardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 482 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre cinsiyet dağılımı Türkiye Akciğer Kanseri Derneğinin 2016 verilerine ve dünya verileri ile benzerlik göstermektedir [406, 407]. Cinsiyete göre sağkalım değerlendirildiğinde Amerikan Kanser Derneği'nin 2015 yılı istatistiklerine göre kadınlarda sağkalım erkeklerden daha uzun tespit edilmiştir. Fu JB ve arkadaşlarının yaptığı, 228,572 hastanın katıldığı bir çalışmada da her yaş grubunda genel sağkalımın kadınlarda daha uzun olduğu bildirilmiş olup, sonuçlar bizim verilerimizi destekler niteliktedir [408-410]. Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi

net olarak bilinmemekle beraber, erkeklerde androjenlerin akciğer kanserinin büyümesi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği yönünde iddialar belirtilmektedir [411].

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 64 olarak saptanmıştır. 2005-2009 yılları arasındaki Türkiye verilerine göre akciğer kanseri yaş ortalaması 63'tür [412]. Amerikan Kanser Derneği'nin 2015 yılı istatistiklerine göre ise akciğer kanseri tanı yaşı ortalama yaşı 70 olarak saptanmıştır [407]. Türkiye ve Amerika verileriyle kıyaslandığında verilerimizin Türkiye ortalamalarına benzer, Amerika yaş ortalamasından biraz daha düşük olduğu görülmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında tanı anındaki hasta yaşının hasta prognozu üzerindeki etkisi net değildir. Polonya'da yapılan E. Radzikowska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri tanılı hastalardan 50 yaş üzerinde olanlarda sağkalım daha kısa izlenmiştir [413]. Albain KS ve arkadaşlarının yaptığı 2531 hastalık geniş bir hasta analizinde, akciğer kanseri tanılı hastalarda tanı anındaki yaşın 70'in altında olması iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [414]. İleri evre KHDAK'lı olguların incelendiği bir diğer çalışmada ise yaşın yaşam süresini etkileyen bir faktör olmadığı belirtilmiştir [415]. 2008 yılında A.H. Özden ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 65 yaş ve üzerinde olmanın kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [416]. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki yaşa göre hastalar 64 yaş altı ve 64 yaş üstü gruplar olarak ayrılarak değerlendirilmiş ve yaş ile ölüm oranları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. 64 yaş üzerinde olan hastalarda sağkalım belirgin oranda daha kısa bulunmuştur. Yaş artışı ile sağkalımın kısa olması arasındaki ilişkide yaşla birlikte ortaya çıkan ko-morbid hastalıkların ve organ fonksiyonlarında azalmanın da etkisi olabilir.

Güncel serilerde KHDAK histolojik alt tipleri arasında adenokarsinom en sık izlenen alt tip olup, hastalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Çalışmamızda da %40'lık oranla adenokarsinom en sık izlenen alt tip olarak bulunmuştur. Adenokarsinom insidansındaki artışta 1960'larda başlanan düşük katranlı ve filtreli sigaraların kullanımındaki artışın etkisi olduğu düşünülmektedir. Öte yandan KHAK sıklığının ise azaldığı bildirilmektedir. 30 yıllık Amerika Birleşik Devletleri KHAK Epidemiyolojisi Sürveyans Çalışmasında tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturan KHAK sıklığının 1986-2002 yılları arasında %17'den %13'e azaldığını saptanmıştır ve KHAK'lı kadınların oranı, 1973'te % 28 iken, 2002'de % 50'ye yükselmiştir [414]. Çalışmamızda KHAK'lı hasta oranı %16 olup Türkiye verileriyle uyumlu bulunmuştur. Histolojik dağılım Türkiye ve Dünya verileriyle benzerdir [415, 416].

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım hastalık evresi ile ters koreledir [417]. Daha uzun sağkalım için hastalığın erken aşamada yakalanması büyük önem taşımaktadır. Türkiye Akciğer Kanseri Derneği verilerine göre Evre I ve Evre II KHDAK'li hastalar tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %37'lik bir kısmını oluşturmaktadır [406, 418]. Çalışmamızda ise Evre I ve Evre II KHDAK'li hastaların toplamının oranı %20 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile kıyaslandığında erken evre KHDAK'li vaka oranları daha düşük bulunmuştur. Bu durum bölümümüze başvuran hastaların rölatif olarak daha ileri evrede olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenlerle tarama programlarının arttırılması ve toplum genelinde yaygınlaşmasında yarar bulunmaktadır.

Medikal olarak opere olmasında sakınca olmayan Evre I ve Evre II KHDAK'li hastalarda tercih edilen standart tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Operasyon tipi randomize çalışmalarla validite edilmemiş olsa da cerrahi serilerden elde edilen uzun sağkalım verileri cerrahi tedaviyi destekler niteliktedir. Lobektomi lokal rekürensleri önlemesi, sağkalımı arttırması ve pulmoner fonksiyonları koruması nedeniyle en sık uygulanan cerrahi prosedür seçeneğidir[419]. Bizim çalışmamızda lobektomi ve pnömonektomi şeklinde radikal cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım sadece biyopsi uygulanan hastalardan daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler genel olarak literatür verileriyle uyumludur. Bizim çalışmamızda pnömonektomi uygulanan hastalarda daha uzun yaşam süresi gözlenmiş olup literatürün tersine bir sonuç alınmıştır. Bu opere olan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

KHAK'de temel tedavi platin bazlı kombinasyon kemoterapisidir. Kombine kemoterapilerle yanıt oranı %80'lere ulaşmakta ve sağkalım süreleri de sınırlı evre hastalıkta 14-16 aya, yaygın hastalıkta ise 8-11 aya uzamaktadır. Uzun dönem sağkalım ise oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4 dolayındadır [420]. Bizim çalışmamızda medyan sağkalım süresi 16 ay olup, sınırlı evre vakalarda ise 28 ay, yaygın evre vakalarda ise 12 ay olarak saptanmıştır. 5-yıllık sağkalım da %3,8 olarak bulunmuştur. Elde edilen veriler ile beş yıllık sağ kalım oranı benzer ama ortalama yaşam süresi literatürden biraz daha uzun tespit edilmiştir.

Tümörün histopatolojik tipinin sağkalım ve prognoz üzerine ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İspanya'da yapılan 1995–1999 yılları arasında takip edilen (n=13193) akciğer kanseri tanılı hastalarda yapılan cinsiyete göre sağkalımlarını karşılaştıran bir

çalışmada en kısa sağ kalım KHAK tipinde bulunmuştur [421]. Fry WA ve arkadaşlarının yaptığı Akciğer kanserinde histolojik tiplerin sağkalıma olan etkilerini karşılaştıran 713,043 hastanın incelendiği bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalımlara bakılmıştır, KHAK'li vakaların sağkalım oranı KHDAK vakalarına göre daha düşük saptanmıştır [422]. Bizim çalışmamızda hastaların akciğer kanseri tipi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde KHDAK median sağkalım süresi 27,8 ay $\pm$ 2,1 (%95 CI) KHAK'li hastalarda 16,7 ay $\pm$ 3,1 (%95 CI) olarak saptanmış olup KHDAK'de sağkalım daha uzun seyretmektedir. Log-rank testine göre kanser tipi ile sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom tanılı hastalar arasında ise sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Lokal ileri KHDAK'de tedavi çoğunlukla radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Opere olamayan Evre IIIA ve Evre IIIB hastalarda yapılan, çok merkezli bir çalışmada konkomitan ve ardışık kemoradyoterapinin sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta ardışık tedavi kıyasla konkomitan kemoradyoterapi ile hastalarda sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir ([423-425]). Bizim çalışmamızda opere olamayan 267 KHDAK tanılı hasta değerlendirilmiş ve eş zamanlı KRT alan hastaların median sağkalımı 39 ay, ardışık RT alan hastaların medyan sağkalımı ise 29 ay olarak saptanmıştır. Bizim verilerimize göre de lokal ileri KHDAK'de kemoterapi ile radyoterapinin eş zamanlı uygulanması sağkalım avantajı sağlamakta olup, sonuçlar literatür ile uyumludur.

PNI, ilk olarak Buzby ve ark. tarafından bir beslenme indeksi ve cerrahi riskin öngördürücü olduğu ileri sürülmüştür [298]. 1980 yılından beri, çok sayıda yeni çalışma ile düşük bir PNI'nin, kısa dönem postoperatif komplikasyonlar ve mide kanseri gibi birçok farklı kanser türünde uzun süreli sonuçlar için bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Onodera'nın PNI'sı, genellikle Japonya'da kullanılan bir PNI'dir ve bu çalışmada Onodera'nın PNI'si kullanılmıştır. Onodera'nın PNI'si başlangıçta preoperatif risk faktörü ve kolorektal kanserde cerrahi endikasyonun belirleyicisi olarak kullanılmakta idi şimdi sadece gastrointestinal cerrahi alanında değil, aynı zamanda hastanede yatan hastalar için beslenme destek ekipleri tarafından beslenme değerlendirmesinde bile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [19].

PNİ için standart bir değer bulunmayıp çeşitli çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılarak farklı kategorilere ayrıldığı dikkati çekmektedir. Onodera'nın orijinal makalesinde PNİ skoru < 40, 40-45 ve >45 olarak gruplandırılmıştır. Onodera'nın çalışmasında son dönem kanser hastalarına TPN uygulamasına rağmen, PNI 40'ın altında kalıyorsa, iki ay içinde ölüm olasılığının yüksek olduğu gözlenmiştir [19]. Y. Mohri ve arkadaşlarının kolorektal kanserli hastalarda yaptığı sağkalım çalışmasında ise PNİ skoru 45 altı ve üstü olarak iki grupta incelenmiştir [300]. K. Migita ve arkadaşlarının mide kanseri tanı hastalarda yaptığı araştırmada roc analizine göre PNİ skoru 48 kesme değeri olarak kullanılmıştır [426]. Özetle klinik çalışmaya katılan hasta popülasyonuna göre PNİ skorları gruplandırılabilir. Biz de çalışmamızda cox regresyon modelinde en anlamlı sonuç veren üç farklı gruba ayrılmış olan PNİ skorlama sistemini kullandık. Bizim çalışmamızda dinamik olarak hesaplanan PNİ'nin hasta bazlı veya genel hasta popülasyonuna göre prognozu ölçmekte ve takibinde kullanılabileceğini gözlenmiştir. S. Mori ve arkadaşlarının opere olan KHDAK hastalarda (n=409) yaptığı bir çalışmada prognostik nutrisyonel indeksin bağımsız prognostik bir faktör olduğu (p: 0.0011), postoperatif komplikasyon sıklığı düşük prognostik beslenme indeksi olan hastalarda daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir [304]. Bir meta analizde, 21 adet KHDAK ve 4 adet KHAK tanılı hastalarda yapılan toplam 25 çalışma incelenmiştir. Düşük PNİ'nin KHDAK'li ve KHAK'li hastalarda düşük ortalama sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur [427]. H. Shaodong ve arkadaşlarının KHAK hastalarda (n=724) yaptığı bir çalışmada median genel sağkalım düşük PNI grubunda daha kötü olarak gözlenmiştir (p <0,001). Çok değişkenli analizlerde PNİ'nin bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur [428].

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bakılan PNİ'li yüksek olmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu saptadık. PNİ skorunda yüksek gruplarda genel sağkalım daha uzun görülmektedir. Liearatürde bütün akciğer hastalarını kapsayan benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda PNİ nin akciğer kanseri tipinden bağımsız prognozu ölçen bir belirteç olduğu gözlenmiştir.

Go SI ve arkadaşlarını KHAK tanılı hastalarda (n=220) yaptığı bir çalışmada birinci basamak tedaviye yanıt oranının PNİ skoru ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Çok değişkenli analizlerde, yüksek PNİ grubunda olmanın bağımsız olarak düşük progresyonsuz sağkalım ve yüksek genel sağkalım ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Öte yandan ilk sıra tedavinin erken kesilmesi düşük PNI gruplarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. [429]. Bizim

çalışmamızda progresyonsuz sağkalım ile PNİ1 ile ilişkisi değerlendirildiğinde PNİ1 skoru yüksek olan gruplarda progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu gözlenmiştir.

Tedavi sonrası hesaplanan PNİ2 grupları değerlendirildiğinde PNİ2 skoru yüksek olanlarda genel sağkalım daha uzun görülmektedir. Opere olamayan hastalarda da PNİ2 ile progresyonsuz sağkalım arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiş olup, PNİ2 skoru yüksek olan grupta progresyonsuz sağkalım daha uzun bulunmuştur. Ayrıca çok değişkenli analizlerde PNİ2'nin bağımsız prognostik faktör olduğu da bulunmuştur. Literatürde PNİ'nin tedavi sonrası değerlendirmesini içeren benzer çalışma bulunmamaktadır.

Tedavi sonrası 353 hastada hesaplanan PNİ 1 ile tedavi sonrası PNİ 2 arasında ki farka (PNİf) göre tedavi sonrası artan, azalan ve değişmeyen olarak gruplandırılmıştır. Tedavi sonrası skor 146 hastada (%42) azalmış, 153 (%43) hastada değişmemiş, 54 (%15) hastada artmıştır. Üç grup arasında PNİ skorunda artış gözlenen hastalarda sağkalım daha uzun bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde PNİ farkı (PNİf) bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır, ancak univaryant analizler PNİ farkında prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Opere olamayan hastalarda PNİ farkının (PNİf) ile progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde artan grupla değişmeyen grupta benzer PFS oranları gözlenirken, azalan grupta ise PFS'nin daha kısa olduğu gözlenmiştir. İstatiksel olarak değişmeyen grup ve azalan grup arasında en fazla ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bulgular eşliğinde PNİ nin dinamik olarak hesaplanabileceği, yalnızca skorun değil aynı zamanda tedavi sonrası değişimin de sağkalımı öngörebileceği gözlenmiştir.

Akciğer kanseri ile Glasgow prognostik skoru arasındaki prognostik ilişkiyi inceleyen literatürde çok sayıda çalışma ve metaanaliz bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları genelde benzer olup GPS'nin hem KHAK'de, hem KHDAK'de prognostik önemi olduğunu belirtmektedir [430-432] Bizim çalışmamızda da kaşeksi olmayan grupta en iyi sağkalım gözlenirken, prekaşeksi ve kaşeksiye doğru gittikçe sağkalımın kısaldığı saptanmıştır. Bu durum hem genel sağkalım oranlarında hem de progresyonsuz sağkalım oranlarında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ki veriler literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

Opere olamayan toplam 340 hastanın 1 sıra kemoterapi sonrası tedavi yanıt oranı ile PNİ1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna karşın PNİf ve GPS ile tedavi yanıt arasında benzer şekilde anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir.

Özetle akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler olarak tek değişkenli analizlerde hasta yaşının 64'den büyük olması, erkek cinsiyet, kanser tipinin KHAK olması, cerrahi tedavi uygulanamaması, radyoterapi uygulanamaması, radyoterapinin kemoterapi ile eş zamanlı uygulanmaması; PNİ1, PN2, PNİf, GPS skorlarında düşüklük bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise kanserin tipi, serum albümin düzeyi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması, radyoterapi uygulanması, GPS skoru, PNİ2 skoru olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar akciğer kanserli hastalarda PNİ'in genel nütrisyon durumunun değerlendirilmesinde, prognoz ve tedavi yanıtını öngörmede dinamik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

6.SONUC VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri tanısıyla takip ettiğimiz hastalarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışma makul sayıda hastada gerçekleştirilmiş olmakla beraber, retrospektif olarak yapılmış olması, ulaşılamayan verilerimizin mevcut olması, bazı gruplar için hasta sayımızın yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Kanser kayıtçılığının doğru ve tam bir şekilde yapılması retrospektif çalışmaların değerini arttırıp ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmanın tek merkezli olarak yapıldığı ve belli bir bölgedeki sosyodemografik özelliklere sahip hastalarda yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında PNİ akciğer kanserinde kanser tipinden bağımsız dinamik bir şekilde hastalığın genel nutrisyon, prognoz ve tedavi yanıtı açısından değerli bir belirteç olarak görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası hesaplanan PNİ değerleri ile hasta tedavi seçimi açısından değerlendirilebilir hastalığın seyrinin nasıl gideceğini ön görebilir veya tedavi yanıt değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabilir. Gelecekteki yaklaşımlarımıza yön verebilmek için bu bilgilerin ışığında daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

GPS de PNI gibi akciğer kanserinde kanser tipinden bağımsız prognoz açısından değerli bir bir belirteç olarak görülmektedir. GPS bizim çalışmamızda dinamik olarak hesaplanmamıştır. Çalışmamızdaki veriler daha önceki araştırmalarla benzer sonuçlar vermektedir.

Akciğer kanserinin önlenbilmesi için toplumun sigara ve tütün mamüllerini bırakmaya teşvik edilmesi, kampanyalar düzenlenmesi ve koruyucu hekimliğe önem verilmesi gerekmektedir. Tütün mamülleri kullanmakta olan, eskiden kullanmış olan ve bunların dumanına maruziyet öyküsü olan bireylerin tarama programları kapsamında değerlendirilmesinde yarar vardır. Önlenbilir bir hastalık olması ve erken evrede yakalandığında kür şansının olması nedeniyle akciğer kanserinde tarama programlarının Türkiye ve Dünya genelinde yaygınlaşması ve gerekli önlemlerin alınması desteklenmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Bakanlığı, T.S., *Türkiye kanser istatistikleri*. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.(Editörler: Gültekin, M. ve Boztaş, G) Ankara (http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu-1.pdf)(erişim tarihi: 24 Ekim 2016), 2014.
3. ÜİK (2016, K.Ö.İ.B.b.E.a.h.h.w.t.g.t.H.d.i., *ÜİK (2016, Kasım). Ölüm İstatistikleri [Basın bülteni]*. Erişim adresi [https:// http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24572](https://http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24572). 2016.
4. General, O.o.t.S., *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. 2004.
5. Turner, M.C., et al., *Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. **184**(12): p. 1374-1381.
6. Darby, S., et al., *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies*. Bmj, 2005. **330**(7485): p. 223.
7. Health, U.D.o. and H. Services, *The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006. **709**.
8. Monograph, N., 9: *Cigars: Health Effects and Trends*. NIH Publication, 1998(98-4302).
9. Howlader, N., A. Noone, and M. Krapcho, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2017.
10. Addario, B.J., *Lung cancer is a global epidemic and requires a global effort*. Annals of translational medicine, 2015. **3**(2).
11. Detterbeck, F.C., D.J. Boffa, and L.T. Tanoue, *The new lung cancer staging system*. Chest, 2009. **136**(1): p. 260-271.
12. Paesmans, M., et al., *Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years*. Cancer, 2000. **89**(3): p. 523-533.
13. Martin, B., et al., *Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis*. British journal of cancer, 2003. **89**(1): p. 55.
14. Buccheri, G. and D. Ferrigno, *Prognostic factors in lung cancer: tables and comments*. European Respiratory Journal, 1994. **7**(7): p. 1350-1364.
15. Smit, E., et al., *New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer*. Thorax, 1996. **51**(6): p. 638.
16. O'byrne, K., et al., *Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer*. British journal of cancer, 2000. **82**(8): p. 1427.
17. Muhsiroglu, O., *Medical nutrition treatment in cancer patients*. GULHANE MEDICAL JOURNAL. **59**(4).
18. Sun, K., et al., *The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2014. **140**(9): p. 1537-1549.

19. Onodera, T., N. Goseki, and G. Kosaki, *Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients*. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1984. **85**(9): p. 1001-1005.
20. McMillan, D.C., *An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'*. Proceedings of the Nutrition Society, 2008. **67**(3): p. 257-262.
21. Devesa, S.S., et al., *International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising*. International journal of cancer, 2005. **117**(2): p. 294-299.
22. Stewart, B. and C.P. Wild, *World cancer report 2014*. Health, 2017.
23. *Akciğer Kanseri Çalıştayı - Sağlık Bakanlığı*. 2016.
24. Gündoğan, A. and S. Gümüş, *Akciğer Kanseri Etiyolojisi*.
25. Peto, J., *That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions* 4. 2012, Nature Publishing Group.
26. Toh, C.-K. and W.-T. Lim, *Lung cancer in never-smokers*. Journal of clinical pathology, 2007. **60**(4): p. 337-340.
27. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians, 2005. **55**(2): p. 74-108.
28. Pesch, B., et al., *Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies*. International journal of cancer, 2012. **131**(5): p. 1210-1219.
29. Yang, P. *Lung cancer in never smokers*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011. NIH Public Access.
30. Brenner, D.R., et al., *Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors*. BMC cancer, 2010. **10**(1): p. 285.
31. Samet, J.M., et al., *Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(18): p. 5626-5645.
32. Hoffmann, D.H., Ilse, *The changing cigarette, 1950-1995*. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 1997. **50**(4): p. 307-364.
33. Wynder, E.L. and D. Hoffmann, *Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities*. Cancer Research, 1994. **54**(20): p. 5284-5294.
34. Hecht, S.S., *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(14): p. 1194-1210.
35. Akopyan, G. and B. Bonavida, *Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis*. International journal of oncology, 2006. **29**(4): p. 745-752.
36. Westra, W.H., et al., *K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung*. Cancer, 1993. **72**(2): p. 432-438.
37. Smith, L.E., et al., *Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(10): p. 803-811.
38. Mattson, M.E., E.S. Pollack, and J.W. Cullen, *What are the odds that smoking will kill you?* American journal of public health, 1987. **77**(4): p. 425-431.
39. Jemal, A., et al., *Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002*. Jama, 2005. **294**(10): p. 1255-1259.
40. Pisani, P., F. Bray, and D.M. Parkin, *Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population*. International journal of cancer, 2002. **97**(1): p. 72-81.

41. Steenland, K., et al., *Dying for work: the magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation*. American journal of industrial medicine, 2003. **43**(5): p. 461-482.
42. Fingerhut, M., et al., *The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps*. La Medicina del lavoro, 2006. **97**(2): p. 313-321.
43. Driscoll, T., et al., *The global burden of disease due to occupational carcinogens*. American journal of industrial medicine, 2005. **48**(6): p. 419-431.
44. Doll, R., *Mortality from lung cancer in asbestos workers*. British journal of industrial medicine, 1955. **12**(2): p. 81.
45. Hughes, J.M. and H. Weill, *Potency versus importance in fiber pathogenicity*. American journal of industrial medicine, 1994. **25**(4): p. 609-610.
46. Hammond, E.C., I.J. Selikoff, and H. Seidman, *Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1979. **330**(1): p. 473-790.
47. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e211S-e250S.
48. Cruz, C.S.D., L.T. Tanoue, and R.A. Matthay, *Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention*. Clinics in chest medicine, 2011. **32**(4): p. 605-644.
49. Willett, W.C. and D. Trichopoulos, *Nutrition and cancer: a summary of the evidence*. Cancer Causes & Control, 1996. **7**(1): p. 178-180.
50. Ruano-Ravina, A., A. Figueiras, and J. Barros-Dios, *Diet and lung cancer: a new approach*. European journal of cancer prevention, 2000. **9**(6): p. 395-400.
51. Boone, C.W., G.J. Kelloff, and W.E. Malone, *Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review*. Cancer Research, 1990. **50**(1): p. 2-9.
52. Woodson, K., et al., *Serum α -tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(20): p. 1738-1743.
53. Shekelle, R., et al., *Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study*. The lancet, 1981. **318**(8257): p. 1185-1190.
54. BYERS, T.E., et al., *Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study*. American journal of epidemiology, 1987. **125**(3): p. 351-363.
55. Omenn, G.S., et al., *Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1996. **88**(21): p. 1550-1559.
56. Omenn, G.S., et al., *Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease*. New England journal of medicine, 1996. **334**(18): p. 1150-1155.
57. Group, A.-T.B.C.C.P.S., *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(15): p. 1029-1035.
58. Mahabir, S., et al., *Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010. **19**(8): p. 1976-1983.
59. Mahabir, S., et al., *Dietary zinc, copper and selenium, and risk of lung cancer*. International journal of cancer, 2007. **120**(5): p. 1108-1115.
60. Voorrips, L.E., et al., *Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(2): p. 101-115.

61. Voorrips, L.E., et al., *Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer*. Cancer Causes & Control, 2000. **11**(2): p. 101-115.
62. Fontham, E.T., *Protective dietary factors and lung cancer*. International journal of epidemiology, 1990. **19**(Supplement_1): p. S32-S42.
63. Cooper, D.A., A.L. Eldridge, and J.C. Peters, *Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research*. Nutrition reviews, 1999. **57**(5): p. 133-145.
64. Kelly, T., et al., *Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030*. International journal of obesity, 2008. **32**(9): p. 1431.
65. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
66. Renehan, A.G., I. Soerjomataram, and M.F. Leitzmann, *Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: a framework for population-attributable risk estimations in Europe*. European Journal of Cancer, 2010. **46**(14): p. 2581-2592.
67. Collaboration, P.S., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. The Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1083-1096.
68. Henley, S.J., et al., *Leanness and lung cancer risk: fact or artifact?* Epidemiology, 2002. **13**(3): p. 268-276.
69. Kabat, G.C., A.B. Miller, and T.E. Rohan, *Body mass index and lung cancer risk in women*. Epidemiology, 2007. **18**(5): p. 607-612.
70. Kabat, G.C., et al., *Body mass index and waist circumference in relation to lung cancer risk in the Women's Health Initiative*. American journal of epidemiology, 2008. **168**(2): p. 158-169.
71. Yang, L., et al., *Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China*. International journal of cancer, 2009. **125**(9): p. 2136-2143.
72. Wu, A.H., et al., *Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States*. American journal of epidemiology, 1995. **141**(11): p. 1023-1032.
73. Anthonisen, N.R., et al., *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study*. Jama, 1994. **272**(19): p. 1497-1505.
74. Turner, M.C., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **176**(3): p. 285-290.
75. Loganathan, R.S., et al., *Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1305-1312.
76. Young, R.P., et al., *COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(2): p. 380-386.
77. Siemes, C., et al., *C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(33): p. 5216-5222.
78. Hubbard, R., et al., *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **161**(1): p. 5-8.

79. Le Jeune, I., et al., *The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK*. Respiratory medicine, 2007. **101**(12): p. 2534-2540.
80. Mornex, J.-F., et al., *Pathology of human bronchioloalveolar carcinoma and its relationship to the ovine disease*, in *Jaagsiekte Sheep Retrovirus and Lung Cancer*. 2003, Springer. p. 225-248.
81. Syrjänen, K., *Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix*. Lung, 1980. **158**(1): p. 131-142.
82. Chen, Y.C., et al., *Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection*. Cancer, 2004. **101**(6): p. 1428-1436.
83. Rezazadeh, A., et al., *The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence*. The American journal of the medical sciences, 2009. **338**(1): p. 64-67.
84. Willey, J.C., et al., *Immortalization of normal human bronchial epithelial cells by human papillomaviruses 16 or 18*. Cancer research, 1991. **51**(19): p. 5370-5377.
85. Castro, C.Y., et al., *Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature*. Human pathology, 2001. **32**(8): p. 863-872.
86. Brouchet, L., et al., *Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma*. British journal of cancer, 2005. **92**(4): p. 743.
87. Galateau-Salle, F., et al., *SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma, and non-malignant pulmonary diseases*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 1998. **184**(3): p. 252-257.
88. Giuliani, L., et al., *Detection of oncogenic viruses (SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV) and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma*. Lung Cancer, 2007. **57**(3): p. 273-281.
89. Sion-Vardy, N., et al., *Measles virus: evidence for association with lung cancer*. Experimental lung research, 2009. **35**(8): p. 701-712.
90. Bando, M., et al., *Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer*. Respiriology, 2008. **13**(2): p. 263-269.
91. Littman, A.J., L.A. Jackson, and T.L. Vaughan, *Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2005. **14**(4): p. 773-778.
92. Engels, E.A., et al., *Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China*. International journal of cancer, 2009. **124**(5): p. 1183-1187.
93. Yu, Y.-H., et al., *Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study*. Journal of Thoracic Oncology, 2011. **6**(1): p. 32-37.
94. Kirk, G.D., et al., *HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking*. Clinical Infectious Diseases, 2007. **45**(1): p. 103-110.
95. Brock, M.V., et al., *Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2006. **43**(1): p. 47-55.
96. Engels, E.A., et al., *Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(9): p. 1383-1388.
97. Janerich, D.T., et al., *Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(10): p. 632-636.
98. Luo, R.-x., et al., *Indoor burning coal air pollution and lung cancer—a case-control study in Fuzhou, China*. Lung cancer, 1996. **14**: p. S113-S119.

99. Kleinerman, R.A., et al., *Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China*. Journal of occupational and environmental medicine, 2002. **44**(4): p. 338-344.
100. Wilkins, E., *Air pollution and the London fog of December, 1952*. Journal of the Royal Sanitary Institute, 1954. **74**(1): p. 1-21.
101. Pershagen, G., *Air pollution and cancer*. IARC scientific publications, 1990(104): p. 240-251.
102. Nyberg, F., et al., *Urban air pollution and lung cancer in Stockholm*. 2000, LWW.
103. Dockery, D.W., et al., *An association between air pollution and mortality in six US cities*. New England journal of medicine, 1993. **329**(24): p. 1753-1759.
104. Pope III, C.A., et al., *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. Jama, 2002. **287**(9): p. 1132-1141.
105. Lipsett, M. and S. Campleman, *Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis*. American journal of public health, 1999. **89**(7): p. 1009-1017.
106. Garshick, E., et al., *Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust*. Environmental Health Perspectives, 2004. **112**(15): p. 1539.
107. Spitz, M.R., et al., *A risk model for prediction of lung cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(9): p. 715-726.
108. Spitz, M.R., et al., *An expanded risk prediction model for lung cancer*. Cancer prevention research, 2008. **1**(4): p. 250-254.
109. Cassidy, A., et al., *The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer*. British journal of cancer, 2008. **98**(2): p. 270.
110. Matakidou, A., T. Eisen, and R. Houlston, *Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk*. British journal of cancer, 2005. **93**(7): p. 825.
111. Le Marchand, L., et al., *Pooled analysis of the CYP1A1 exon 7 polymorphism and lung cancer (United States)*. Cancer Causes & Control, 2003. **14**(4): p. 339-346.
112. Benhamou, S., et al., *Meta-and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk*. Carcinogenesis, 2002. **23**(8): p. 1343-1350.
113. Ye, Z., et al., *Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies*. PLoS medicine, 2006. **3**(4): p. e91.
114. Zhou, W., et al., *Genetic polymorphisms in N-acetyltransferase-2 and microsomal epoxide hydrolase, cumulative cigarette smoking, and lung cancer*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2002. **11**(1): p. 15-21.
115. Spitz, M.R., et al., *Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2003. **12**(8): p. 689-698.
116. Fong, C.J., et al., *Psychological interventions to facilitate employment outcomes for cancer survivors: A systematic review and meta-analysis*. Research on Social Work Practice, 2018. **28**(1): p. 84-98.
117. Imielinski, M., et al., *Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing*. Cell, 2012. **150**(6): p. 1107-1120.
118. Lindeman, N.I., 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*. Journal of Thoracic Oncology, 2013. **8**(7): p. 823-859.
119. Lindeman, N.I., 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**(7): p. 823-59.
120. Vanderlaan, P.A., et al., *Success and failure rates of tumor genotyping techniques in routine pathological samples with non-small-cell lung cancer. Lung Cancer*, 2014. **84**(1): p. 39-44.
 121. Lynch, T.J., et al., *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(21): p. 2129-2139.
 122. Rosell, R., et al., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology*, 2012. **13**(3): p. 239-246.
 123. Paez, J.G., et al., *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science*, 2004. **304**(5676): p. 1497-1500.
 124. Pao, W., et al., *Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS medicine*, 2005. **2**(3): p. e73.
 125. Jänne, P.A., et al., *AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(18): p. 1689-1699.
 126. Pareek, V., et al., *Marked differences in CNS activity among EGFR inhibitors: case report and mini-review. Journal of Thoracic Oncology*, 2016. **11**(11): p. e135-e139.
 127. Helena, A.Y., et al., *Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. Journal of Thoracic Oncology*, 2014. **9**(4): p. 554-558.
 128. Takeuchi, K., et al., *RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nature medicine*, 2012. **18**(3): p. 378.
 129. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. New England Journal of Medicine*, 2013. **368**(25): p. 2385-2394.
 130. Cutz, J.-C., et al., *Canadian anaplastic lymphoma kinase study: a model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. Journal of Thoracic Oncology*, 2014. **9**(9): p. 1255-1263.
 131. Kwak, E.L., et al., *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(18): p. 1693-1703.
 132. Jain, R.K. and H. Chen, *Spotlight on brigatinib and its potential in the treatment of patients with metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer who are resistant or intolerant to crizotinib. Lung Cancer: Targets and Therapy*, 2017. **8**: p. 169.
 133. Muller, I.B., et al., *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in metastatic non-small cell lung cancer: clinical impact of alectinib. OncoTargets and therapy*, 2017. **10**: p. 4535.
 134. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(21): p. 1963-1971.
 135. Bergethon, K., et al., *ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. Journal of clinical oncology*, 2012. **30**(8): p. 863.
 136. Mehrad, M., et al., *Next-Generation Sequencing Approach to Non-Small Cell Lung Carcinoma Yields More Actionable Alterations. Archives of pathology & laboratory medicine*, 2017.
 137. Sholl, L.M., et al., *ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. The American journal of surgical pathology*, 2013. **37**(9).
 138. Mescam-Mancini, L., et al., *On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. Lung Cancer*, 2014. **83**(2): p. 168-173.
 139. Warth, A., et al., *ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. Histopathology*, 2014. **65**(2): p. 187-194.

140. Mazières, J., et al., *Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort*. Journal of clinical oncology, 2015. **33**(9): p. 992-999.
141. Song, A., et al., *Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer*. Clinical Cancer Research, 2015. **21**(10): p. 2379-2387.
142. Drilon, A., et al., *A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer*. Clinical Cancer Research, 2016. **22**(10): p. 2351-2358.
143. Wang, R., et al., *RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(35): p. 4352-4359.
144. Tsuta, K., et al., *RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis*. British journal of cancer, 2014. **110**(6): p. 1571.
145. Gautschi, O., et al., *Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(13): p. 1403-1410.
146. Kohno, T., et al., *KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma*. Nature medicine, 2012. **18**(3): p. 375.
147. Paik, P.K., et al., *Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping*. Cancer discovery, 2015. **5**(8): p. 842-849.
148. Frampton, G.M., et al., *Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors*. Cancer discovery, 2015. **5**(8): p. 850-859.
149. Engelman, J.A., et al., *MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling*. science, 2007. **316**(5827): p. 1039-1043.
150. Rabeau, A., et al., *Interest of crizotinib in a lung cancer patient with de novo amplification of MET*. Revue des maladies respiratoires, 2017. **34**(1): p. 57-60.
151. Lohinai, Z., et al., *KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis*. Scientific reports, 2017. **7**: p. 39721.
152. San Tam, I.Y., et al., *Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features*. Clinical Cancer Research, 2006. **12**(5): p. 1647-1653.
153. Pao, W., et al., *KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib*. PLoS medicine, 2005. **2**(1): p. e17.
154. Wong, D.W.S., et al., *The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS*. Cancer, 2009. **115**(8): p. 1723-1733.
155. Cardarella, S., et al., *Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer*. Clinical cancer research, 2013. **19**(16): p. 4532-4540.
156. Planchard, D., et al., *Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(7): p. 984-993.
157. Hirsch, F., et al., *Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas*. British journal of cancer, 2002. **86**(9): p. 1449.

158. Network, C.G.A.R., *Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma*. Nature, 2014. **511**(7511): p. 543.
159. Kim, E.K., et al., *The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma*. PloS one, 2017. **12**(2): p. e0171280.
160. Planchard, D., et al., *EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients*. Annals of Oncology, 2015. **26**(10): p. 2073-2078.
161. Tanizaki, J., et al., *Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer*. Clinical cancer research, 2012. **18**(22): p. 6219-6226.
162. Herbst, R.S., et al., *Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients*. Nature, 2014. **515**(7528): p. 563.
163. Fehrenbacher, L., et al., *Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial*. The Lancet, 2016. **387**(10030): p. 1837-1846.
164. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(17): p. 1627-1639.
165. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1540-1550.
166. Aguiar Jr, P.N., et al., *PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data*. Immunotherapy, 2017. **9**(6): p. 499-506.
167. Scheel, A.H., et al., *PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations*. Oncoimmunology, 2016. **5**(5): p. e1131379.
168. Dong, Z.-Y., et al., *Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma*. Clinical Cancer Research, 2016.
169. Kocher, F., et al., *Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry*. Lung Cancer, 2015. **87**(2): p. 193-200.
170. Hyde, L. and C.I. Hyde, *Clinical manifestations of lung cancer*. Chest, 1974. **65**(3): p. 299-306.
171. Chute, C.G., et al., *Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont*. Cancer, 1985. **56**(8): p. 2107-11.
172. Hirshberg, B., et al., *Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital*. Chest, 1997. **112**(2): p. 440-4.
173. Colice, G.L., *Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT*. Chest, 1997. **111**(4): p. 877-84.
174. Kuo, C.W., et al., *Non-small cell lung cancer in very young and very old patients*. Chest, 2000. **117**(2): p. 354-7.
175. Ramadan, H.H., M.K. Wax, and S. Avery, *Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(2): p. 199-202.
176. Chen, H.C., et al., *Etiology of vocal cord paralysis*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2007. **69**(3): p. 167-71.
177. Sahn, S.A., *Malignancy metastatic to the pleura*. Clin Chest Med, 1998. **19**(2): p. 351-61.
178. Chernow, B. and S.A. Sahn, *Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients*. Am J Med, 1977. **63**(5): p. 695-702.

179. Decker, D.A., et al., *The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma*. Chest, 1978. **74**(6): p. 640-2.
180. Roberts, J.R., et al., *Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(4): p. 1154-8.
181. Prakash, U.B. and H.M. Reiman, *Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases*. Mayo Clin Proc, 1985. **60**(3): p. 158-64.
182. Maskell, N.A. and R.J. Butland, *BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults*. Thorax, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii8-17.
183. Rahman, N.M., et al., *Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010*. Thorax, 2010. **65 Suppl 2**: p. ii54-60.
184. Eren, S., A. Karaman, and A. Okur, *The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT*. Eur J Radiol, 2006. **59**(1): p. 93-103.
185. Paulson, D.L., *Carcinomas in the superior pulmonary sulcus*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **70**(6): p. 1095-104.
186. Quint, L.E., et al., *Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 1996. **62**(1): p. 246-250.
187. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*. Journal of clinical oncology, 2004. **22**(14): p. 2865-2872.
188. Tsuya, A., et al., *Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study*. Lung cancer, 2007. **57**(2): p. 229-232.
189. Pelosof, L.C. and D.E. Gerber. *Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier.
190. Hiraki, A., et al., *Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer*. Lung Cancer, 2004. **43**(3): p. 301-7.
191. List, A.F., et al., *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1986. **4**(8): p. 1191-8.
192. Hansen, O., P. Sorensen, and K.H. Hansen, *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**(1): p. 111-4.
193. Honnorat, J. and J.C. Antoine, *Paraneoplastic neurological syndromes*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 22.
194. Elrington, G.M., et al., *Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. **54**(9): p. 764-7.
195. Kosmidis, P. and M. Krzakowski, *Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)?* Lung Cancer, 2005. **50**(3): p. 401-12.
196. Kasuga, I., et al., *Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma*. Cancer, 2001. **92**(9): p. 2399-405.
197. Hamilton, W., et al., *What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study*. Thorax, 2005. **60**(12): p. 1059-65.
198. Goldenberg, N., S.R. Kahn, and S. Solymoss, *Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism*. J Clin Oncol, 2003. **21**(22): p. 4194-9.

199. Maraveyas, A. and M. Johnson, *Does clinical method mask significant VTE-related mortality and morbidity in malignant disease?* Br J Cancer, 2009. **100**(12): p. 1837-41.
200. Amital, H., et al., *Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate.* Clin Rheumatol, 2004. **23**(4): p. 330-2.
201. Ilias, I., 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**(8): p. 4955-62.
202. Ost, D.E., et al., *Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e121S-e141S.
203. Mohammed, N., et al., *Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(2): p. 466-72.
204. Society, A.T., *Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**: p. 320-332.
205. McLoud, T.C., *Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer.* Clinics in chest medicine, 2002. **23**(1): p. 123-136.
206. Tsim, S., et al., *Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review.* Respiratory medicine, 2010. **104**(12): p. 1767-1774.
207. Toloza, E.M., L. Harpole, and D.C. McCrory, *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer*: a review of the current evidence.* Chest, 2003. **123**(1): p. 137S-146S.
208. Berkmen, Y., *Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi.* Türk Radyoloji Derneği, 1997. **32**(2): p. 249-257.
209. De Wever, W., *Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer.* Jbr-btr, 2009. **92**(2): p. 124-6.
210. Fischer, B., et al., *Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT.* N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 32-9.
211. Maziak, D.E., et al., *Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2009. **151**(4): p. 221-8, w-48.
212. Paesmans, M., et al., *Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data.* Eur Respir J, 2015. **46**(6): p. 1751-61.
213. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e211S-e250S.
214. van Tinteren, H., et al., *Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial.* Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1388-93.
215. Herder, G.J., et al., *Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study.* J Clin Oncol, 2006. **24**(12): p. 1800-6.
216. Pozo-Rodriguez, F., et al., *Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8348-56.
217. Kozower, B.D., et al., *Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer?* Ann Thorac Surg, 2008. **85**(4): p. 1166-9; discussion 1169-70.

218. Gould, M.K., et al., *Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. Ann Intern Med, 2003. **139**(11): p. 879-92.
219. Farrell, M.A., et al., *Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease*. Radiology, 2000. **215**(3): p. 886-90.
220. Herth, F.J., et al., *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum*. Eur Respir J, 2006. **28**(5): p. 910-4.
221. Gupta, N.C., G.M. Graeber, and H.A. Bishop, *Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions*. Chest, 2000. **117**(3): p. 773-8.
222. Yamamoto, Y., et al., *Comparison of (18)F-FLT PET and (18)F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(2): p. 236-45.
223. Higashi, K., et al., *Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma*. J Nucl Med, 1998. **39**(6): p. 1016-20.
224. Schmidt-Hansen, M., et al., *PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(11): p. Cd009519.
225. Purandare, N.C., et al., *Isolated asymptomatic skeletal muscle metastasis in a potentially resectable non-small cell lung cancer: detection with FDG PET-CT scanning*. Cancer Imaging, 2008. **8**: p. 216-9.
226. Lee, J.W., et al., *Unexpected small bowel intussusception caused by lung cancer metastasis on 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(6): p. 2037-9.
227. Song, J.W., et al., *Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer*. Lung Cancer, 2009. **65**(3): p. 333-8.
228. Grassetto, G., et al., *Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study*. Mol Imaging Biol, 2010. **12**(2): p. 139-44.
229. Ozcan Kara, P., et al., *The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions*. Nucl Med Commun, 2011. **32**(2): p. 106-12.
230. Subedi, N., et al., *The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer*. Lung Cancer, 2009. **64**(3): p. 301-7.
231. Chiba, K., et al., *Significance of PET/CT in determining actual TNM staging for patients with various lung cancers*. Int Surg, 2010. **95**(3): p. 197-204.
232. Lee, B.E., et al., *Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(3): p. 746-52.
233. Prevost, A., et al., *[Comparison between PET(-FDG) and computed tomography in the staging of lung cancer. Consequences for operability in 94 patients]*. Rev Pneumol Clin, 2009. **65**(6): p. 341-9.
234. Rodriguez Fernandez, A., et al., *[Staging of non-small cell lung cancer. Diagnosis efficacy of structural (CT) and functional (FDG-PET) imaging methods]*. Rev Clin Esp, 2007. **207**(11): p. 541-7.

235. Margery, J., et al., *[Impact of positron emission tomography on clinical management of potentially resectable non-small-cell lung cancer: a French prospective multicenter study]*. Rev Pneumol Clin, 2010. **66**(5): p. 313-20.
236. Heo, E.Y., et al., *Impact of whole-body (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on therapeutic management of non-small cell lung cancer*. Respiriology, 2010. **15**(8): p. 1174-8.
237. Lee, H.Y., et al., *Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer*. Ann Nucl Med, 2008. **22**(4): p. 281-6.
238. Davis, P.C., et al., *Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 1991. **12**(2): p. 293-300.
239. Yokoi, K., et al., *Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI*. Chest, 1999. **115**(3): p. 714-9.
240. Koo, H.K., et al., *Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I-II lung cancer*. Lung Cancer, 2011. **73**(2): p. 222-9.
241. Sanchez de Cos, J., et al., *Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors*. Lung Cancer, 2009. **63**(1): p. 140-5.
242. Kumar, R., et al., *18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer*. J Nucl Med, 2004. **45**(12): p. 2058-62.
243. Marom, E.M., et al., *Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET*. Radiology, 1999. **212**(3): p. 803-9.
244. Boland, G.W., et al., *Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose*. Radiology, 1995. **194**(1): p. 131-4.
245. Pieterman, R.M., et al., *Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography*. N Engl J Med, 2000. **343**(4): p. 254-61.
246. Stroobants, S.G., et al., *Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2003. **4**(4): p. 242-7.
247. Porte, H.L., et al., *Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer?* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(5): p. 597-601.
248. Caoili, E.M., et al., *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT*. Radiology, 2002. **222**(3): p. 629-33.
249. Blake, M.A., et al., *Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay*. Radiology, 2006. **238**(2): p. 578-85.
250. Reinig, J.W., et al., *Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques*. Radiology, 1994. **192**(1): p. 41-6.
251. Reinig, J.W., et al., *Adrenal masses differentiated by MR*. Radiology, 1986. **158**(1): p. 81-4.
252. Hustinx, R., et al., *Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases*. Ann Oncol, 1998. **9**(4): p. 397-401.
253. Delbeke, D., et al., *Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography*. Arch Surg, 1998. **133**(5): p. 510-5; discussion 515-6.
254. Valk, P.E., et al., *Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(6): p. 1573-81; discussion 1581-2.
255. Bury, T., et al., *Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer*. Eur J Nucl Med, 1998. **25**(9): p. 1244-7.

256. Hsia, T.C., et al., *Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer*. Neoplasma, 2002. **49**(4): p. 267-71.
257. Schirrmester, H., et al., *Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET*. J Nucl Med, 1999. **40**(10): p. 1623-9.
258. Chen, Y.Q., et al., *Detection of rib metastases in patients with lung cancer: a comparative study of MRI, CT and bone scintigraphy*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52213.
259. Gupta, N.C., et al., *Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion*. Chest, 2002. **122**(6): p. 1918-24.
260. Erasmus, J.J., et al., *FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(1): p. 245-9.
261. van Loon, J., et al., *Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(2): p. 329-36.
262. Brink, I., et al., *Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(12): p. 1614-20.
263. Committee, B.T.S.B.G., *British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. Thorax, 2001. **56**(suppl 1): p. i1-i21.
264. Topçu, F., et al., *Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin tanı değeri*. Solunum Hastalıkları, 1997. **8**: p. 407-15.
265. Postmus, P.E., *Epidemiology of lung cancer*. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Companies, 1998: p. 1707-19.
266. Değerlendirilmesi, K.B., *Değerlendirilmesi 1993-1994*. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın, 1997(582).
267. Bonomo, L., et al., *Bronchioloalveolar carcinoma of the lung*. European radiology, 1998. **8**(6): p. 996-1001.
268. E. Dahlstrom, G.M.L.-S., Daniel T. James, Jane, *Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test*. Pathology, 2001. **33**(1): p. 13-16.
269. Yılmaz, A., E. Akkaya, and R. Baran, *Transtoraksik iğne aspirasyonu*. Tüberküloz ve Toraks, 2002. **50**: p. 295-300.
270. Çavdar, T., et al., *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. 1. Baskı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: p. 17-22.
271. Kinasevitz, G., *Pleural fluid dynamics and effusions*. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998: p. 1389-1409.
272. Menzies, R. and M. Charbonneau, *Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease*. Annals of internal medicine, 1991. **114**(4): p. 271-276.
273. Detterbeck, F.C., et al., *Invasive staging*: the guidelines*. Chest, 2003. **123**(1): p. 167S-175S.
274. Ponn, R. and J. Federico, *Mediastinoscopy and staging*. Mastery of cardiothoracic surgery. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998: p. 11-27.
275. Rendina, E.A., et al., *Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for mediastinal biopsy*. The Annals of thoracic surgery, 1994. **57**(4): p. 992-995.
276. Nicholson, A.G., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the clinical and pathologic*

- staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(3): p. 300-311.
277. Zelen, M., *Keynote address on biostatistics and data retrieval.* Cancer chemotherapy reports. Part 3, 1973. **4**(2): p. 31.
 278. Stahel, R.A., et al., *Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report.* Lung cancer, 1989. **5**(4): p. 119-126.
 279. Shepherd, F.A., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2007. **2**(12): p. 1067-1077.
 280. Shields, T.W., *General thoracic surgery.* Vol. 1. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
 281. Sawada, S., et al., *Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition.* Chest, 2005. **128**(3): p. 1557-1563.
 282. Thomas, P., et al., *Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection.* The Annals of thoracic surgery, 2002. **73**(4): p. 1065-1070.
 283. Vansteenkiste, J.F., et al., *Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases.* The Annals of thoracic surgery, 1997. **63**(5): p. 1441-1450.
 284. Tomita, M., et al., *Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer.* Annals of thoracic and cardiovascular surgery, 2006. **12**(1): p. 15.
 285. Maggi, G., et al., *Results of surgical resection of stage IIIa (N2) non small cell lung cancer, according to the site of the mediastinal metastases.* International surgery, 1993. **78**(3): p. 213-217.
 286. Sagawa, M., et al., *Five-year survivors with resected PN2 nonsmall cell lung carcinoma.* Cancer, 1999. **85**(4): p. 864-868.
 287. Sawabata, N., et al., *Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer.* The Annals of thoracic surgery, 2002. **74**(1): p. 174-179.
 288. O'Byrne, K.J., et al., *Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer.* British Journal Of Cancer, 2000. **82**: p. 1427.
 289. Gupta, D. and C.G. Lis, *Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature.* Nutrition journal, 2010. **9**(1): p. 69.
 290. Østerlind, K., *LDH or NSE or LDH and NSE as pretreatment prognostic factors in small cell lung cancer?: A commentary.* Lung Cancer, 2000. **30**(1): p. 51-53.
 291. Clark, R. and D. Hide, *Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects.* ONCOLOGY-WILLISTON PARK THEN HUNTINGTON-, 1998. **12**: p. 647-660.
 292. Würschmidt, F., H. Bünemann, and H.-P. Heilmann, *Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases.* International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics, 1995. **33**(1): p. 77-82.
 293. Rawson, N. and J. Peto, *An overview of prognostic factors in small cell lung cancer.* British journal of cancer, 1990. **61**(4): p. 597.
 294. Dewys, W.D., et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients.* The American journal of medicine, 1980. **69**(4): p. 491-497.

295. Doerr, T.D., et al., *Effects of zinc and nutritional status on clinical outcomes in head and neck cancer*. Nutrition, 1998. **14**(6): p. 489-495.
296. Schiesser, M., et al., *The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery*. Surgery, 2009. **145**(5): p. 519-526.
297. Smale, B.F., et al., *The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery*. Cancer, 1981. **47**(10): p. 2375-2381.
298. Buzby, G.P., et al., *Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery*. The American Journal of Surgery, 1980. **139**(1): p. 160-167.
299. Nozoe, T., et al., *The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma*. Surgery today, 2012. **42**(6): p. 532-535.
300. Mohri, Y., et al., *Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer*. World journal of surgery, 2013. **37**(11): p. 2688-2692.
301. Pinato, D., B. North, and R. Sharma, *A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI)*. British journal of cancer, 2012. **106**(8): p. 1439.
302. Nozoe, T., et al., *Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma*. European Journal of Surgical Oncology, 2002. **28**(4): p. 396-400.
303. Wei, G.-B., et al., *Prognostic nutritional index predicts prognosis in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma*. OncoTargets and therapy, 2016. **9**: p. 5955.
304. Mori, S., et al., *The significance of the prognostic nutritional index in patients with completely resected non-small cell lung cancer*. PloS one, 2015. **10**(9): p. e0136897.
305. Thompson, C.B., *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science, 1995. **267**(5203): p. 1456-1462.
306. McMillan, D.C., et al., *Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer*. Nutrition and cancer, 2001. **41**(1-2): p. 64-69.
307. Falconer, J.S., et al., *Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer*. Cancer, 1995. **75**(8): p. 2077-2082.
308. Forrest, L., et al., *Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer*. British journal of cancer, 2003. **89**(6): p. 1028.
309. Glen, P., et al., *Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer*. Pancreatology, 2006. **6**(5): p. 450-453.
310. Leitch, E., et al., *Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer*. British journal of cancer, 2007. **97**(9): p. 1266.
311. Birkmeyer, J.D., *Improving outcomes with lung cancer surgery: selective referral or quality improvement?* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(1): p. 1-2.
312. Luchtenborg, M., et al., *High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery*. J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3141-6.
313. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer*. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(3): p. 615-22; discussion 622-3.
314. Yan, T.D., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(15): p. 2553-62.

315. Van Schil, P.E., et al., *Long-term survival after bronchial sleeve resection: univariate and multivariate analyses*. The Annals of thoracic surgery, 1996. **61**(4): p. 1087-1091.
316. Suen, H.-C., et al., *Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies*. The Annals of thoracic surgery, 1999. **67**(6): p. 1557-1562.
317. Metin, M., et al., *Sleeve rezeksiyonlar: anastomoz teknikleri, morbidite, mortalite*. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg, 2001. **9**: p. 160-2.
318. Dai, C., et al., *Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study*. J Clin Oncol, 2016. **34**(26): p. 3175-82.
319. Okami, J., et al., *Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(5): p. 1651-6.
320. Mery, C.M., et al., *Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database*. Chest, 2005. **128**(1): p. 237-45.
321. Billmeier, S.E., et al., *Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(21): p. 1621-9.
322. Landreneau, R.J., et al., *Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis*. J Clin Oncol, 2014. **32**(23): p. 2449-55.
323. Veluswamy, R.R., et al., *Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology*. J Clin Oncol, 2015. **33**(30): p. 3447-53.
324. Mentzer, S.J., et al., *Thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer*. Chest, 1995. **107**(6 Suppl): p. 298s-301s.
325. Petersen, R.P., et al., *Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(4): p. 1245-9; discussion 1250.
326. Yang, C.F., et al., *Use and Outcomes of Minimally Invasive Lobectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Data Base*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(3): p. 1037-42.
327. McKenna, R.J., Jr., W. Houck, and C.B. Fuller, *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases*. Ann Thorac Surg, 2006. **81**(2): p. 421-5; discussion 425-6.
328. Swanson, S.J., et al., *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4993-7.
329. Flores, R.M., et al., *Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(1): p. 11-8.
330. Paul, S., et al., *Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database*. Bmj, 2014. **349**: p. g5575.
331. Manser, R., et al., *Surgery for early stage non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd004699.
332. Lardinois, D., et al., *ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **30**(5): p. 787-92.
333. Lim, E., et al., *Guidelines on the radical management of patients with lung cancer*. Thorax, 2010. **65 Suppl 3**: p. iii1-27.
334. Robinson, B.M., et al., *Node-negative non-small cell lung cancer: pathological staging and survival in 1765 consecutive cases*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(10): p. 1691-6.

335. Vallieres, E., et al., *Carcinoma in situ at the bronchial resection margin: a review*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(10): p. 1617-23.
336. Kawaguchi, T., et al., *The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(6): p. 599-603.
337. Massard, G., et al., *Prognostic implications of a positive bronchial resection margin*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(5): p. 557-65.
338. Snijder, R.J., et al., *Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 212-6.
339. *Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung*. N Engl J Med, 1986. **315**(22): p. 1377-81.
340. Feng, Q.F., et al., *A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 925-9.
341. Stephens, R.J., et al., *The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease*. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer, 1996. **74**(4): p. 632-9.
342. Dautzenberg, B., et al., *A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma*. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer, 1999. **86**(2): p. 265-73.
343. Trodella, L., et al., *Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial*. Radiother Oncol, 2002. **62**(1): p. 11-9.
344. Burdett, S., et al., *Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**: p. Cd002142.
345. *Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials*. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet, 1998. **352**(9124): p. 257-63.
346. Lally, B.E., et al., *Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 2998-3006.
347. Doddoli, C., et al., *Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies*. Ann Thorac Surg, 2005. **80**(6): p. 2032-40.
348. Kelsey, C.R., et al., *Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients*. Cancer, 2009. **115**(22): p. 5218-27.
349. Cai, X.W., et al., *Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(4): p. 1100-5.
350. Schneider, B.J., et al., *Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline*. J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 710-719.
351. Senthil, S., et al., *Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis*. Lancet Oncol, 2012. **13**(8): p. 802-9.
352. Bryant, A.K., et al., *Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Surgery for Early Lung Cancer Among US Veterans*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(2): p. 425-431.

353. Stokes, W.A., et al., *Post-Treatment Mortality After Surgery and Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 642-651.
354. Rowell, N.P. and C.J. Williams, *Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable)*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(2): p. Cd002935.
355. Pisters, K.M., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline*. J Clin Oncol, 2007. **25**(34): p. 5506-18.
356. Esserman, L.J. and B. Joe, *Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer*. Up To Date, Gralow JR, Duda RB. Last updated May, 2013. **20**.
357. Douillard, J.Y., et al., *Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(3): p. 695-701.
358. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 719-27.
359. Belani, C.P., et al., *Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 5883-91.
360. Pless, M., et al., *Induction chemoradiation in stage IIIa/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial*. Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1049-56.
361. Shah, A.A., et al., *Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIa lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(6): p. 1807-12.
362. Weder, W., et al., *Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(6): p. 1424-30.
363. Refai, M., et al., *Does induction treatment increase the risk of morbidity and mortality after pneumonectomy? A multicentre case-matched analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **37**(3): p. 535-9.
364. O'Rourke, N., et al., *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. Cd002140.
365. Arrieta, O., et al., *High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(7): p. 845-52.
366. Hoban, C., *Durvalumab (Imfinzi™, AstraZeneca UK Limited)—all entries with PAPS*.
367. Antonia, S.J., et al., *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1919-1929.
368. Ettinger, D.S., et al., *Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017. **15**(4): p. 504-535.
369. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.

370. Delbaldo, C., et al., *Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.* Jama, 2004. **292**(4): p. 470-84.
371. Ardizzoni, A., et al., *Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(11): p. 847-57.
372. Schuette, W., et al., *Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin.* Clin Lung Cancer, 2006. **7**(5): p. 338-43.
373. Belani, C.P., et al., *Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2008. **26**(3): p. 468-73.
374. Azzoli, C.G., et al., *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6251-66.
375. Soon, Y.Y., et al., *Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* J Clin Oncol, 2009. **27**(20): p. 3277-83.
376. Ramalingam, S.S., et al., *Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599.* J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 60-5.
377. Soria, J.C., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer.* Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 20-30.
378. Soria, J.-C., et al., *Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer.* New England journal of medicine, 2018. **378**(2): p. 113-125.
379. Howell, G.M., et al., *Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(11): p. 3491-6.
380. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.* J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
381. Porta, R., et al., *Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation.* Eur Respir J, 2011. **37**(3): p. 624-31.
382. Sperduto, P.W., et al., *Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.* J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 419-25.
383. Morris, P.G., et al., *Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(2): p. 382-5.
384. Zelen, M., *Keynote address on biostatistics and data retrieval.* Cancer Chemother Rep, 1973. **4**(2): p. 31-42.
385. Pignon, J.P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 1992. **327**(23): p. 1618-24.
386. *Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. First report to the Medical Research Council by the working-party on the evaluation of different methods of therapy in carcinoma of the bronchus.* Lancet, 1966. **2**(7471): p. 979-86.

387. Fox, W. and J.G. Scadding, *Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up.* Lancet, 1973. 2(7820): p. 63-5.
388. Yang, C.F., et al., *Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer.* J Clin Oncol, 2016. 34(10): p. 1057-64.
389. Yu, J.B., et al., *Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.* J Thorac Oncol, 2010. 5(2): p. 215-9.
390. Lad, T., et al., *A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.* Chest, 1994. 106(6 Suppl): p. 320s-323s.
391. Eberhardt, W., et al., *Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial.* Br J Cancer, 1999. 81(7): p. 1206-12.
392. Gaspar, L.E., et al., *Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base.* Clin Lung Cancer, 2005. 6(6): p. 355-60.
393. Janne, P.A., et al., *Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America.* Cancer, 2002. 95(7): p. 1528-38.
394. Mascaux, C., et al., *A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis.* Lung Cancer, 2000. 30(1): p. 23-36.
395. Pujol, J.L., L. Carestia, and J.P. Daures, *Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent.* Br J Cancer, 2000. 83(1): p. 8-15.
396. Rossi, A., et al., *Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data.* J Clin Oncol, 2012. 30(14): p. 1692-8.
397. Reck, M., et al., *Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst, 2003. 95(15): p. 1118-27.
398. Levitan, N., et al., *Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma.* J Clin Oncol, 2000. 18(5): p. 1102-9.
399. Schiller, J.H., et al., *Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Journal of Clinical Oncology, 2001. 19(8): p. 2114-2122.
400. Hanna, N., et al., *Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study.* Annals of oncology, 2002. 13(1): p. 95-102.
401. Turrisi, A.T., et al., *Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.* New England Journal of Medicine, 1999. 340(4): p. 265-271.
402. De Ruysscher, D., et al., *Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2006. 24(7): p. 1057-1063.
403. Kalemkerian, G.P., et al., *Small cell lung cancer.* J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11(1): p. 78-98.

404. McMillan, D.C., *The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer*. Cancer treatment reviews, 2013. **39**(5): p. 534-540.
405. Organization, W.H., *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. 1979.
406. Altın, P.D.S., *Türkiye Akciğer Kanseri Derneği*. 2016.
407. Torre, L.A., R.L. Siegel, and A. Jemal, *Lung cancer statistics*, in *Lung cancer and personalized medicine*. 2016, Springer. p. 1-19.
408. Fu, J.B., et al., *Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. Chest, 2005. **127**(3): p. 768-77.
409. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
410. Gültekin, M. and G. Boztaş, *Türkiye kanser istatistikleri*. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. **43**.
411. Johnston, E., et al., *The effect of orchiectomy on lung cancer survival*. Anticancer research, 1999. **19**(6C): p. 5567-5570.
412. Batirel H, G.T., ve ark., *Türk Akciğer Kanseri Derneği. Akciğer Kanseri Tarama Çalıştayı Raporu*, 2014, 2014.
413. Radzikowska, E., P. Głaz, and K. Roszkowski, *Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases*. Annals of oncology, 2002. **13**(7): p. 1087-1093.
414. Janssen-Heijnen, M.L., et al., *Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung?* Epidemiology, 2001. **12**(2): p. 256-8.
415. YILMAZ, D.D.Ü., *Arşiv | Türk Akciğer Kanseri Derneği (TAKD)*. 15.03.2016.
416. Youlden, D.R., S.M. Cramb, and P.D. Baade, *The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(8): p. 819-831.
417. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(8): p. 706-14.
418. Groome, P.A., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours*. Journal of Thoracic Oncology, 2007. **2**(8): p. 694-705.
419. Ginsberg, R.J., L.V. Rubinstein, and L.C.S. Group, *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 1995. **60**(3): p. 615-623.
420. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2000*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(1): p. 7-33.
421. Fry, W.A., J.L. Phillips, and H.R. Menck, *Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report*. Cancer, 1999. **86**(9): p. 1867-76.
422. Fry, W.A., J.L. Phillips, and H.R. Menck, *Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. **86**(9): p. 1867-1876.
423. Sause, W.T., et al., *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(3): p. 198-205.

424. Okawara, G., et al., *Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review*. Journal of Thoracic Oncology, 2006. **1**(4): p. 377-393.
425. O'Rourke, N., et al., *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(6).
426. Migita, K., et al., *The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage*. Annals of surgical oncology, 2013. **20**(8): p. 2647-2654.
427. Wang, Z., et al., *Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis*. Clin Chim Acta, 2018. **486**: p. 303-310.
428. Hong, S., et al., *The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients*. Tumor Biology, 2015. **36**(5): p. 3389-3397.
429. Go, S.I., et al., *Low pre-treatment nutritional index is significantly related to poor outcomes in small cell lung cancer*. Thorac Cancer, 2018.
430. Fan, H., et al., *Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(6): p. 1285-97.
431. Jin, J., et al., *Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis*. PloS one, 2017. **12**(9): p. e0184412-e0184412.
432. Zhou, T., et al., *A systemic inflammation-based prognostic scores (mGPS) predicts overall survival of patients with small-cell lung cancer*. Tumour Biol, 2015. **36**(1): p. 337-43.

8 EKLER:

