



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ
TEDAVİSİNDE İNDÜKSİYON KEMOTERAPİYİ TAKİBEN
KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALAR İLE
BAŞLANGIÇTA KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN
HASTALARDA NÜKS PATERNLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. OĞUZHAN İŞÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ
TEDAVİSİNDE İNDÜKSİYON KEMOTERAPİYİ TAKİBEN
KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALAR İLE
BAŞLANGIÇTA KEMORADYOTERAPİ UYGULANAN
HASTALARDA NÜKS PATERNLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. OĞUZHAN İŞÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi SAVAŞ TOPUK

DİYARBAKIR-2025

ÖNSÖZ

Radyasyon onkolojisi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Savaş TOPUK'a teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve tecrübelerini aktararak bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Seyit Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU'na ve Doç. Dr. Fatma TEKE'ye teşekkür ederim. Alanıyla ilgili herhangi bir konuda yine bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman bizden esirgemeyen Fiz. Mehmet Ali KAYA'ya ve Fiz. Mehmet Hakan Doğan'a teşekkürlerimi sunuyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca beraber uyumla çalıştığım Dr. İbrahim KACAR, Dr. Cahit TARHAN, Dr. Halil YENDİM ve Dr. Özge YILMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez yazım aşamasında bana zaman ayırıp bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yol gösteren Doç. Dr. Hıdır SARI'ya ve Uzm. Dr. Mehmet Sıddık DİLEK'e şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak; hayatım boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama sonsuz saygı ve sevgimi sunuyorum.

DR. OĞUZHAN İŞÇİ

HAZİRAN 2025

ÖZET

Amaç: Opere edilemeyen Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserinde standart tedavi definitif eş zamanlı kemoradyoterapiyi takiben idame tedavisidir. Hastalar birçok sebebe bağlı olarak standart tedaviyi alamadığında, indüksiyon kemoterapisi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamak da etkin bir tedavi seçeneğidir. Hangi durumda hangi tedavi yönteminin seçilmesi gerektiğini belirlemek amacıyla çalışmamızda indüksiyon kemoterapi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ile eş zamanlı kemoradyoterapi rejimlerinin nüks paternlerini karşılaştırdık.

Metot: Çalışmada 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif tedavi almış olan toplam 166 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) grubu ve indüksiyon kemoterapi sonrası kemoradyoterapi (KT+KRT) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grupların tedavi yanıtları ve nüks paternleri incelendi.

Bulgular: Ortanca takip süresi 22,2 aydı. KRT grubu 67 hastadan; KT+KRT grubu 99 hastadan oluşuyordu. Gruplar arasında 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. Bulantı ve kusma yan etkileri KT+KRT grubunda daha fazlaydı ($p=0.01$ ve $p=0.02$). Her iki grupta da tedaviye parsiyel yanıt oranı daha fazlaydı; KRT grubu için %77,6, KT+KRT grubu içinse %71,7. Gruplar arasında nüks paternleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,707$).

Sonuç: Nüks paternleri açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisini alamayan hastalarda indüksiyon kemoterapi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamak güvenli ve uygulanabilir görünmektedir. Sonuçların daha büyük hasta kohortuyla oluşturulan prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu, Radyoterapi, Kemoradyoterapi, İndüksiyon Kemoterapisi, Nüks.

ABSTRACT

COMPARISON OF RECURRENCE PATTERNS IN PATIENTS RECEIVING CHEMORADIOOTHERAPY FOLLOWING INDUCTION CHEMOTHERAPY AND PATIENTS RECEIVING CHEMORADIOOTHERAPY INITIALLY IN THE TREATMENT OF STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCERS

Purpose: The standard treatment for inoperable Stage III non-small cell lung cancer is definitive concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance therapy. When patients cannot receive standard therapy for a variety of reasons, concurrent chemoradiotherapy after induction chemotherapy is also an effective treatment option. To determine which treatment modality should be chosen in which situation, we compared the recurrence patterns of concurrent chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy after induction chemotherapy regimens.

Methods: In this study, data of 166 patients who received curative treatment at the Department of Radiation Oncology at Dicle University Faculty of Medicine with a diagnosis of non-small cell lung cancer between January 1, 2014 and December 31, 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups: concurrent chemoradiotherapy (CRT) group and induction chemotherapy post-chemoradiotherapy (CT+CRT) group. Treatment responses and recurrence patterns of the groups were examined.

Results: The median follow-up was 22.2 months. The CRT group consisted of 67 patients; the CT+CRT group consisted of 99 patients. No significant difference was found between the groups in terms of 1, 2, and 3-year overall survival and progression-free survival. Nausea and vomiting were more common in the CT+CRT group ($p=0.01$ and $p=0.02$). The partial response rate to treatment was higher in both groups; 77.6% for the CRT group and 71.7% for the CT+CRT group. There was no significant difference in recurrence patterns between the groups ($p=0.707$).

Conclusion: When comparing the recurrence patterns between the groups, no statistically significant difference was found. In patients who cannot receive concurrent chemoradiotherapy, concurrent chemoradiotherapy after induction

chemotherapy seems safe and feasible. The results need to be evaluated in prospective randomized studies with larger patient cohorts.

KEYWORDS: Non-Small-Cell Lung Carcinoma, Radiotherapy,
Chemoradiotherapy, Induction Chemotherapy, Recurrence.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Akciğer Anatomisi	3
2.2. Akciğer Kanseri	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Etyoloji	5
2.2.3. Genetik	7
2.2.4. Öykü ve Fizik Muayene	9
2.3. Tanı	10
2.3.1. Laboratuvar	11
2.3.2. Görüntüleme	11
2.3.3. Patoloji	14
2.4. Evreleme	18
2.5. Prognoz	24
2.6. KHDAAK Tedavisi	26
2.6.1. Evre I ve II	26
2.6.2. Evre III	27
2.6.3. Evre IV	29
2.7. Radyasyonun Akciğere Etkileri	30
2.7.1. Radyasyon kaynaklı pnömonitis (RIP)	30
2.7.2. Radyasyon ilişkili özel klinik durumlar	33
2.7.3. Pnömonitis tedavisi	34
3. Gereç ve Yöntem	37
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	37
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	40

4. Bulgular.....	41
5. Tartışma.....	49
6. Kaynaklar.....	55
7. Ekler.....	71



SİMGELER VE KISALTMALAR

[18-FDG] PET-BT:	[18-F] Fluoro-2-Deoxy-2-D-Glucose Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi
3D-KRT:	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
ADH:	Anti Diüretik Hormon
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ALK:	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BA/CMPT:	Bronşiyol Adenom/Silyalı Mukonodüller Papiller Tümör
BED:	Biyolojik Efektif Doz
BRAF:	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CD34:	Cluster of Differentiation 34
CEA:	Karsinoembriyonik Antijen
CK34βE12:	Sitokeratin 34 Beta E12
CK7:	Sitokeratin 7
CRP:	C-Reaktif Protein
CTCAE v5:	Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DÜTF:	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
EBUS:	Endobronşiyal Sonografi

EBV:	Epstein Barr Virüs
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMA:	Epitelyal Membran Antijen
EUS:	Özofageal Ultrasonografi
GA:	Güven Aralığı
GGT:	Gama-Glutamil Transferaz
GS:	Genel Sağkalım
Gy:	Gray
HRAS:	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
IASLC:	International Association for the Study of Lung Cancer
İAH:	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İHK:	İmmunohistokimya
İPF:	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KL-6:	Krebs von den Lungen- 6 Proteini
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRAS:	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
MET:	MNNG-HOS Transforming Gene
NCAM:	Nöral Hücre Adhezyon Molekülü
NCI:	National Cancer Institute
OPS:	Ortanca Progresyonsuz Sağkalım

OS:	Ortanca Sağkalım
ÖARP:	Ölümcül Akut Radyasyon Pnömonitisi
P63:	Tümör Protein 63
PD-L1:	Programmed Death Ligand-1
PET-BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi
PIK3CA:	Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Alt Birim Alfa
PS:	Progresyonsuz Sağkalım
RB1:	Retinoblastoma Proteini
RET:	Rearranged During Transfection
RILF:	Radiation-Induced Lung Fibrosis
RIP:	Radiation-Induced Pneumonitis
ROS1:	Tirozin Kinaz İnsülin Reseptör Geni
RRP:	Radyasyon Recall Pnömonitisi
RT-BOOP:	Radyasyon Kaynaklı Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
SALL4:	Sal-like Protein 4
SBRT:	Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SH:	Standart Hata
SHK:	Skvamöz Hücreli Karsinom
SMARCA4:	SWI/SNF ilişkili BAF Kromatin Yeniden Modelleme Kompleksi Alt Birimi ATPaz 4
SOX2:	Sex Determining Region Y-Box 2

SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
STAS:	Hava Sahası Boyunca Yayılım
STK11:	Serin/Treonin Kinaz 11
TGF-β:	Transforming Growth Factor- β
TNM:	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TP53:	Tümör Protein 53
TTF-1:	Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1
UICC:	Union for International Cancer Control
WBRT:	Tüm Beyin Radyoterapisi
YART:	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
YÇBT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR

Tablo 1. KHDÖK TNM evrelemesi.....	22
Tablo 2. KHDÖK evre grupları.....	23
Tablo 3. ECOG performans skorlaması.....	25
Tablo 4. Pnömonitis için CTCAE 5. Versiyonu.....	35
Tablo 5. Hastaların özellikleri.....	39
Tablo 6. Tedavi rejimleri.....	42
Tablo 7. Radyoterapi tedavi devamlılığı.....	43
Tablo 8. Tedaviye bağı yan etkiler.....	43
Tablo 9. Kilo kaybının karşılaştırılması.....	44
Tablo 10. Evreleme tetkikleri.....	44
Tablo 11. Tedaviye yanıtın karşılaştırılması.....	45
Tablo 12. Genel sağkalımın karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. Progresyonsuz sağkalımın karşılaştırılması.....	46
Tablo 14. Nüks paternlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 15. Grupların nüks oranları.....	48

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akciğerlerin lobları ve segmentleri.....	4
Şekil 2. Pulmoner ve mediastinal lenf nodu grupları.....	20
Şekil 3. Akciğer kanseri 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları.....	24
Şekil 4. Radyasyon pnömonitisi göğüs grafisi görünümü.....	32
Şekil 5. Radyasyon pnömonitisi toraks BT görünümü.....	32
Şekil 6. Tedavi rejimleri ile genel sağkalım ilişkisi.....	47
Şekil 7. Tedavi rejimleri ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer akciğer kanserleri dünya genelinde cilt kanserlerinden sonra en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Akciğer kanserlerinin %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK adenokarsinom (%40), skuamöz hücreli karsinom (%25-30) ve büyük hücreli karsinom (%5-10) olmak üzere üç histolojik alt tipe ayrılır (2). Hastaların büyük çoğunluğu kitlenin lokal etkilerine bağlı gelişen öksürük, nefes darlığı, hemoptizi veya hastalığın sistemik etkilerine bağlı gelişen halsizlik ve kilo kaybı ile başvurur. Başvuruda hastaların %50'den fazlası metastatik evrede olup lokal ileri evre hastalar tüm vakaların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (3).

Evre 3 KHDAK, genellikle tümör boyutunda (T1–T4) ve lenf nodu tutulumunun derecesinde (N0–N3) önemli bir değişiklik gösteren geniş bir klinik sunumla heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Prognoz, tedavi seçenekleri ve uzun vadeli klinik sonuçlar, başvurudaki evreye göre önemli ölçüde farklılık gösterir.

Evre 3 KHDAK'de primer tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumuna göre belirlenir. Faz III randomize çalışmalar sonucunda rezektabl hastalıkta primer tedavi cerrahi iken; anrezektabl hastalıkta definitif eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) ve sonrasında progresyonu olmayan hastalıkta idame durvalumab standart tedavidir (4,5). KHDAK'nin tedavisinde 60-66 Gy, 30-33 fraksiyonda lokal RT önerilir (5). Gelişmekte olan yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %55,1 ve %26,4'tür. Lokal ileri hastalık spesifik 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları; Evre 3A için %66,5 ve %26,2 iken Evre 3B'de %54,3 ve %17,3'tür (6).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik modüle ark radyoterapi (VMAT) ve solunum kontrollü radyoterapi gibi gelişmiş uygulamalara rağmen hasta

komorbiditelerinin varlığı, hasta performansının iyi olmaması, primer tümör hacminin büyüklüğü, çoklu lenf nodu istasyonları tutulumlarının olması, kritik organlara yakın lokalizasyon gibi nedenlerle hedef hacimlere reçete edilen dozların iletilmesi esnasında çevre risk altındaki organ tolerans dozlarının aşılması riski bulunmaktadır.

Bu durumlarda küratif tedavi amacıyla indüksiyon kemoterapi sonrası kemoradyoterapi uygulanabilmektedir. Temel sorun ise hangi durumlarda bu yaklaşımın seçilmesi gerektiğine dair küresel standart ölçütler bulunmamasıdır. İndüksiyon kemoterapisini takiben kemoradyoterapi ile eşzamanlı kemoradyoterapiyi karşılaştıran çalışmalar farklı kemoterapi rejimleri ve radyoterapi tekniklerini içeren verilerden elde edilmiş olup, heterojenitesi yüksek olan hasta grubunun çoğunluğunu iyi performans skoruna sahip genç hastaların oluşturduğu görülmektedir (7–11). Çalışmaların sonuçları da oldukça heterojendir.

Araştırmamızda; anrezektabl ya da medikal inoperabl evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalıkta indüksiyon kemoterapi sonrası kemoradyoterapi uygulanmış ile başlangıçta eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisi uygulanmış hastalarda nüks paternlerini retrospektif olarak karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu araştırmadan elde edilecek sonuçlar, standart tedaviye uygun olmayan hastalarda nüks paternlerinin, tedavi ilişkili toksisitelerin ve sağkalım sonuçları açısından prediktif faktörlerin belirlenmesini sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Sağ ve sol akciğerlerin yapısal organizasyonu benzerdir, ancak asimetriktir. Sağ akciğer oblik ve yatay fissürlerle üst, orta ve alt lob olmak üzere 3 loba ayrılırken sol akciğer oblik fissürle sol üst ve alt loblara ayrılır. Trakea, karina seviyesinde her biri akciğer hilum bölgesinde sonlanan sağ ve sol ana bronş dallarına ayrılır (12).

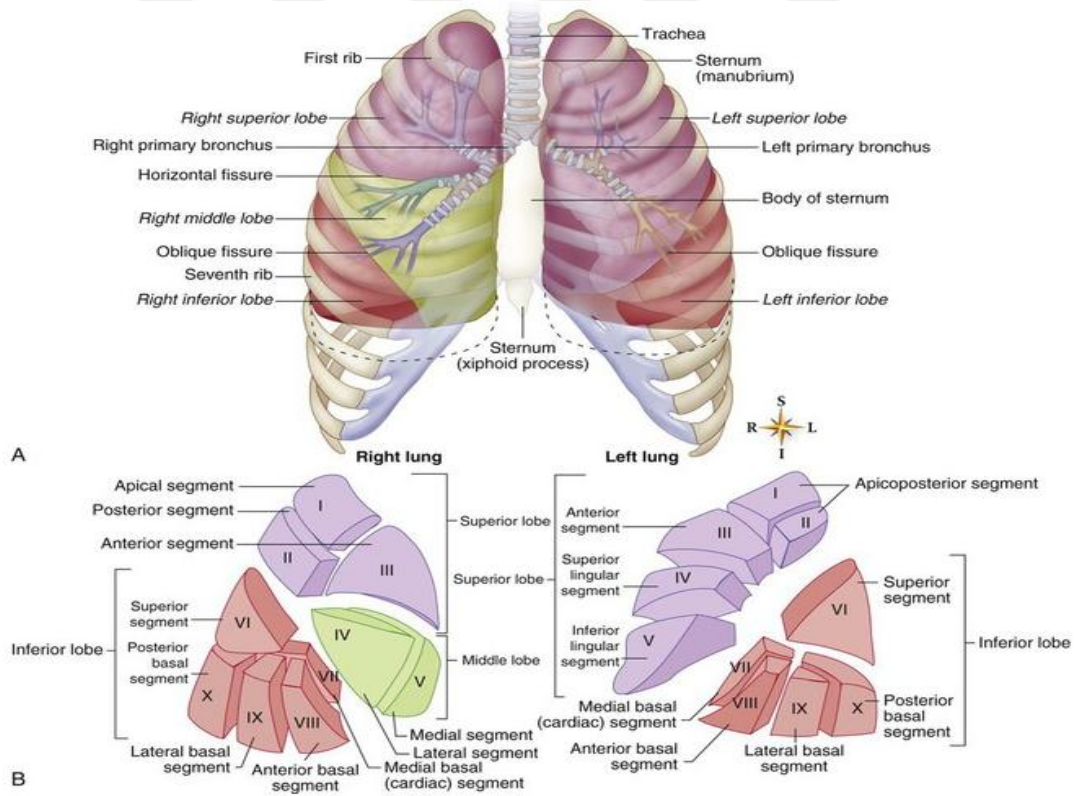
Akciğerlerin arasında kalan orta torasik boşluk olan mediastende kalp, ana damarlar, trakea, özofagusun bir kısmı, timus ve bu organlarla ilişki nörovasküler yapılar bulunur. Akciğerler plevra adı verilen fibroseröz yapıda bir zar ile çevrilidir. Plevra; parietal ve visceral plevra olmak üzere iki parçadan oluşur. Parietal plevra; toraks boşluğunun iç duvarını, diyaframın üst sınırını ve mediasteni kaplar (13).

Akciğerlerin vaskülarizasyonu pulmoner arterlerle sağlanır. Pulmoner trunkus sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılır. Venöz içerikli kan pulmoner arterler ile akciğere taşınır. Sağ pulmoner arter akciğer hilusuna girmeden önce üst lob bronşunu verir. Akciğer içerisinde yine pulmoner arterler lobar ve segmental dallara ayrılır. Pulmoner venler ise oksijenle zengin kanı sol atriuma taşır. Bronkopulmoner segmentleri drene eden venlere intersegmental ven adı verilir. İntersegmental venler superior ve inferior pulmoner venlere drene olur (13).

Plevranın venöz drenajında ise, visseral plevrayı drene eden venler pulmoner venlere drene olur. Parietal plevrayı drene eden venler toraks duvarındaki sistemik venlere drene olur. Bronş ağacı ve akciğerlerle birlikte visceral plevra pulmoner pleksus ile innerve edilir (13).

Akciğerler ile bronş ağacının lenfatik drenajı esas olarak subplevral (yüzeysel) lenfatik sistem ve peribronşiyal (derin) lenfatik sistem olmak üzere iki sistem tarafından sağlanır (Şekil 1). Peribronşiyal sistem, bronş duvarları ve akciğer temeli ile ilişkili yapıları drene eder ve akciğer dokusu içinde intrapulmoner, bronkopulmoner ve trakeobronşiyal olmak üzere üç istasyondan oluşur. Subplevral sistem ise plevra ve akciğeri drene eder (13,14).

Peribronşiyal sistemin ilk drene olduğu lenf nodu, lobar bronшта bulunan bronkopulmoner lenf nodu istasyonudur. Daha sonra subplevral sistem ile birleşip üst ve alt (karinal) trakeobronşiyal lenf nodu istasyonlarına açılırlar. Trakeobronşiyal lenf nodları önce paratrakeal lenf nodlarına, daha sonra ise her iki tarafta ipsilateral bulunan bronkomediastinal trunkuslara drene olur. Bronkomediastinal trunkuslar, subklavian ven ile juguler ven kavşak noktasında bulunur ve lenfatik akımın venöz yolla sistemik dolaşıma katılmasından önceki son durağıdır (13).



Şekil 1. Akciğerlerin lobları ve segmentleri

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. en sık görülen kanserdir (15). Her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (15). Ortanca tanı yaşı 71 yaştır (en sık 65–74 yaş). Ölüm anındaki ortalama yaş 73'tür. Tanı alan hastaların ortalama %57'si 55-74 yaş arası, %37'si 75 yaş ve üzeridir. Kadınlarda akciğerin kanserinin en sık görüldüğü yaşlar 75-79 yaş, erkeklerde ise 85-89 yaştır. Vakaların yaklaşık %10'u 55 yaş altında görülür (16). 2025 yılı için tüm yeni kanser vakalarının %11,1'nin ve kansere bağlı ölümlerin %20,2'sinin akciğer kanseri ile ilişkili olacağı tahmin edilmektedir (16). Akciğer kanseri erkeklerde kadınlardan yaklaşık 1,08 kat daha fazla görülmektedir (17).

2.2.2. Etyoloji

Akciğer kanserinde en önemli ve aynı zamanda mortaliteyi en çok artıran faktör tütün kullanımıdır. Bunun yanında bazı genetik değişiklikler, diyet özellikleri, kronik akciğer hastalıkları, çevresel ve mesleki maruziyet, geçirilmiş bazı enfeksiyon hastalıkları da risk faktörleri olarak sayılabilir (18).

- Tütün kullanımı: Sigara dumanında çoğunlukla polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, N-nitrozaminler ve benzen, vinil klorür, arsenik gibi organik ve inorganik bileşikler de dahil olmak üzere birçok potansiyel kanserojen bulunur (19). Tütün kullanımı ile tüm akciğer kanseri alt gruplarının ortaya çıkma riski artar. Düzenli sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişme riski, içenlere göre 20 ila 50 kat daha azdır. Sigara içiciliğinin toplam süresi arttıkça kanser riski de artmaktadır (20). Pasif sigara içiciliğinin

de düzenli olması durumunda akciğer kanseri riski %20-30 artış göstermektedir (21).

- Aile öyküsü: Ailesinde özellikle erken yaşta akciğer kanseri tanısı öyküsü bulunan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (19).
- Diyet: Fazla kırmızı et tüketen kişilerde zaman içinde artan nitrozaminlerden dolayı risk artışı şüphesi mevcuttur (22). Doymuş yağdan zengin beslenmek riski artırır. Ayrıca birçok toplulukta alkol ve kahve tüketiminin akciğer kanseri ile korelasyonu da araştırılmıştır. Fakat genelde sigara içen kişilerde alkol ve kahve tüketimi de sigara içmeyenlerden daha fazla olduğundan dolayı net bir korelasyon tespit edilememiştir (18).
- İnflamasyon: KOAH tanısının bulunması sigara kullanımından bağımsız olarak akciğer kanseri gelişiminde bağımsız risk faktörüdür. Ek olarak tüberküloz öyküsü bulunan hastalarda akciğer kanseri ortaya çıkma riskinde minimal artış söz konusudur (18).
- Radyasyon: Kazara veya tedavi amaçlı radyoterapi aracılığıyla iyonize radyasyona maruz kalmak akciğer kanseri riskini artırmaktadır (18).
- Mesleki ve çevresel maruziyet: Akciğer kanseri gelişiminde sigaradan sonra en önemli etyolojik faktörün radon olduğu düşünülmektedir. Özellikle kapalı alan maruziyetleri ve hava kirliliğinde önemli bir faktördür. Asbest maruziyeti de tek başına akciğer kanseri gelişimini yaklaşık 6 kat artırır. Bunun yanında uranyum, radyum, arsenik, kadmiyum, berilyum, nikel ve vinil klorid de karsinojen kabul edilmektedir (19).
- Özel durumlar: Rezeke edilen evre 1 akciğer kanseri hastalarında yılda %4 oranında metakron akciğer kanseri riski vardır (23). Baş-boyun kanseri öyküsü olanlarda 5 yılda %4'lük metakron akciğer kanseri ortaya çıkma olasılığı mevcuttur (24).

2.2.3. Genetik

Sporadik akciğer kanseri gelişmesinde hem somatik olaylar hem de çevresel faktörler etkilidir. Genetik faktörler de akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunmaktadır. Şimdiye kadar tedavilerle hedeflenebilen birkaç gen tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler akciğer kanserinin gelişmesinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin ortaklaşa etkisinin olduğunu göstermektedir.

- Kromozom anormallikleri: KHDAK'de en sık görülen anomali anözomidir (25). Heterozigot ve allel kaybı, izokromozomi ve düzensiz translokasyonlar da görülebilir (26). KHDAK tanılı hastalarda %50 oranında kromozom 5p, 6, 7 ve 8 kazanım anomalileri görülebilir. Akciğer kanseri genelinde ise kromozom 1 ve 3q'de amplifikasyon ile kromozom 3 ve 9p'de delesyona sık rastlanır (26).
- Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR): KHDAK için hem prognostik hem de prediktif önemi vardır. Mutasyonların %90'dan fazlasını 'klasik' EGFR olarak tariflenen ekzon 19 ve 21'deki mutasyonlar oluşturur (27). Bunların %40'ı ekzon 21; %45'i ekzon 19 mutasyonlarından meydana gelir (28).
- Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS): Genellikle kodon 12 ve 13'te oluşan yanlış anlamlı mutasyonlardır. Küçük hücreli akciğer kanserinde saptanmaz (29). KRAS mutasyonları adenokarsinomlarda %15-25 oranında; skuamöz hücreli alt tipte ise nadir görülür (30). Batı ülkelerinde ve sigara kullanan erkeklerde daha sık görülür (31). KHDAK'de görüldüğünde daha kötü sağkalımla ilişkilidir (29).
- V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF): EGFR mutasyonu ile ALK ve ROS1 rearanjmanından farklı olarak sigara kullanımı ile ilişkilidir (32,33). KHDAK'nin %6-8'inde görülür (26). BRAF mutasyonu

kolorektal kanserler, malign melanom, over kanseri ve papiller tip tiroid kanserinde de görülebilir. BRAF mutant akciğer adenokarsinomda V600E (%50), G469A (%39) ve D594G (%11) alt tipler mevcuttur. V600E dışındaki BRAF mutasyonları daha kötü prognozla ilişkilidir (34).

- MNNG-HOS Transforming Gene (MET) proto-onkogen: KHDAK'de görülebilir ve genelde EGFR ekspresyonu da eşlik eder. Papiller renal hücreli karsinomda da görülür. Çalışmalarda en sık N357S mutasyonu saptanmış olup bu mutasyon Afro-Amerikalılarda görülmemiştir. MET mutasyonları daha çok sigara içen erkeklerde ve akciğer skuamöz hücreli karsinom alt grubunda görülür (34).
- Serin/treonin kinaz 11 (STK11): Kromozom 19p 13.3 yerleşimli tümör baskılayıcı gen mutasyonu Peutz-Jeghers sendromu ve pankreas kanserinde de görülür. KHDAK hastalarında %17-35 oranında görülebilmektedir. Hem adenokarsinom (%34) hem de skuamöz hücreli karsinom (%19) alt gruplarında görülebilir (35).
- Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Alt Birim Alfa (PIK3CA): PIK3CA mutasyonu kolorektal kanserlerde %30; KHDAK'de %1-3 bulunabilmektedir. KHDAK skuamöz hücreli karsinom alt grubunda daha çok görülür. EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli hastalıklarda PI3K inhibitörü kullanımı tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir (36).
- Anaplastik lenfoma kinaz (ALK): ALK tirozin kinaz reseptör mutasyonu non-Hodgkin lenfomada da görülebilir. KHDAK'de yaklaşık %4 oranında ve skuamöz hücreli alt grupta görülme eğilimindedir (37,38). Genç ve hiç sigara içmeyen hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. ALK mutasyonu olan hastalarda beyin metastazları daha sık görülmektedir (39).
- Rearranged during transfection (RET) proto-onkogen: RET onkojenik aktivasyonu mutasyon ve kromozomal yeniden düzenlenme yollarıyla

gerçekleşir. RET mutasyonları genellikle sporadik tiroid kanserlerinde görülmekle birlikte meme, kolon, böbrek, pankreas kanserleri ve KHDAK'de de görülebilir (40). RET kromozomal yeniden düzenlenme, KHDAK'de %1-2 oranında görülür (41). Bu hastaların yaklaşık %46'sında beyin metastazı gelişir (42). RET kromozomal yeniden düzenlenme; hiç sigara içmemiş adenokarsinom hastalarında, 60 yaş altında ve ileri evre hastalık olarak ortaya çıkmaya meyillidir (43–46). Özellikle pemetrekset bazlı kemoterapi rejimlerine daha sensitif olduğu düşünülmektedir (47).

- Tirozin kinaz insülin reseptör geni (ROS1): ROS1 füzyonları KHDAK'de %1-2 oranında; ağırlıklı olarak sigara içmeyen ve adenokarsinom tanılı daha genç hastalarda görülmektedir. Glioblastoma multiforme de görülebilir. ROS mutasyonunda, santral sinir sistemine geçişi iyi olan hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır fakat bu ilaçlara karşı hızlı gelişen dirençler tedavide sorun oluşturmaktadır (48).

2.2.4. Öykü ve fizik muayene

KHDAK kanserinin etkileri intratorasik ve ekstratorasik olarak değerlendirilebilir. İntratorasik etkilere bağlı şikayetler öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, postobstrüktif pnömoni, disfaji ve ses kısıklıkları gelişebilir (49). Ekstratorasik etkilere tümör kaşeksisine bağlı halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı görülebilir (50). Skuamöz hücreli karsinom; brakial pleksus basısına bağlı omuzda ağrı ile Pancoast sendromuyla ve miyozis, ptozis, enoftalmus ve anhidrozisle belirti veren Horner sendromuyla kendini gösterebilir. Ayrıca özellikle yakın komşuluktaki kosta tutulumlarına bağlı hiperkalsemiye de sebep olabilir. Küçük hücreli akciğer kanserinde uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, Lambert-Eaton myasteni sendromu, ektopik Cushing sendromu ve limbik ensefalit paraneoplastik sendromları daha siktir. Trousseau sendromu ve hipertrofik pulmoner osteoartropati daha çok adenokarsinom alt tipi ile ilişkili iken; akromegali ve pulmoner karsinoid sendrom ise daha çok bronşiyal karsinoid alt tipi ile ilişkilendirilir (51).

2.3. Tanı

Akciğer kanserinin tanısı için şüpheli dokunun biyopsi veya cerrahiyle çıkarılarak patolojik değerlendirmesinin yapılması şarttır. Görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri hastanın genel durumu ve hastalık evresi hakkında bilgi verebilse de kesin tanı koymak için yetersizdir. Patolojik değerlendirme hem hastalığın kesin tanısı konularak alt tipinin belirlenmesini hem de doku örneğinde genetik incelemeler yapılarak sonraki tedavi adımlarında kullanılabilecek immünoterapi ve hedefe yönelik ajanların belirlenmesini sağladığı için vazgeçilmezdir. Tanısal amaçlı ilk değerlendirmenin, komplikasyonsuz ve işlemi tolere edebilecek semptomları olan hastalarda altı haftada tamamlanması önerilir (52). Küçük hücreli akciğer kanseri ve metastatik KHDAK olduğundan şüphelenilen hastalarda tanı koymak için en uygun ve en az girişimsel yöntem kullanılmalıdır (53):

- Balgam sitolojisi: En az üç örnek alınmalıdır. Santral tümör varlığı ve hemoptizide endikedir. Özgüllük %99; duyarlılık ise santral tümörlerde %71, periferik tümörlerde <%50 oranındadır. İnvaziv olmayan bir işlemdir. Negatif çıkması durumunda ek tetkiklerin yapılması gerekir.
- Torasentez: Özgüllüğü >%90, duyarlılığı %80'dir. Plevral effüzyon varlığında endikedir.
- Fleksibl bronkoskopi: Transbronşiyal aspirasyonlu veya aspirasyonsuz yapılabilir. Santral ve periferik tümörler ile mediastinal lenf nodu varlığında endikedir. Özgüllüğü %90; duyarlılığı santral tümörlerde %88, periferik tümörlerde %60-70 civarındadır. Floroskopik BT yardımı ile transbronşiyal aspirasyon yapıldığında periferik tümörlerde duyarlılığı artar.
- Transtorasik iğne aspirasyonu: Cerrahi yapılmayacak periferik tümörlerde veya transbronşiyal aspirasyon yetersiz kalmışsa endikedir. Özgüllüğü %97,

duyarlılığı %90'dır. Periferik tümörlerdeki duyarlılığı bronkoskopiden yüksektir. Pulmoner hemoraji ve pnömotoraks (%25) komplikasyonları gelişebilir (54).

- Video yardımcı torakoskopi (VATS): Çapı 2 cm'nin altındaki periferik yerleşimli tümörlerde, plevral tümör ve plevral efüzyon varlığında kullanılabilir. Torakotomi yapmaya gerek kalmadan keşif yapma imkanı sunar.
- Torakotomi: Sadece opere edilebilir tümörlerde kullanılır. Erken evre KHDAK'de tanı ve tedavi amaçlı önerilir.

2.3.1. Laboratuvar

Akciğer kanserinde tanı koydurabilecek spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Genel olarak tam kan sayımı, elektrolit ölçümü (sodyum, kalsiyum) ile alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin ve kreatinin içeren biyokimyasal değerlendirmeyi içermelidir. Laboratuvar parametreleri, ayrıntılı anamnez ve iyi bir fizik muayeneyle birlikte değerlendirilmelidir. Hastalığın evresi ve paraneoplastik sendrom varlığında bu parametrelerde değişiklikler olur. Metastaz geliştiğinde tam kan sayımında lenfopeni, nötrofili, trombositopeni ve anemi görülebilir (55). ALT, AST, GGT yüksekliği karaciğer metastazında; ALP yüksekliği ve hiperkalsemi ise kemik metastazlarında görülebilir (56).

2.3.2. Görüntüleme

Göğüs radyografisi, göğüs hastalıklarının dışlanması ve tedavi sonrası izlem için en sık kullanılan tetkiktir. Küçük lezyonları tespit etmede duyarlılığı bilgisayarlı

tomografi (BT)'den daha az olsa da düşük maliyet, kolay erişilebilirlik ve düşük radyasyon dozu gibi avantajlara sahiptir (57,58).

Konvansiyonel göğüs radyografisinin özgüllüğü %96 ve duyarlılığı %23'tür (59). Dijital göğüs radyografisi ise aynı özgülük oranına fakat iki kat fazla duyarlılığa sahiptir (57). Radyografi ile akciğer kanserinin erken teşhisi, tanısal doğruluğunun filmi yorumlayan kişinin özgüven ve tecrübe düzeyine bağlı olduğu için düşüktür (57). Sadece radyografiye dayanarak tanı konulmaya çalışıldığında, BT ile tanı konabilecek malign lezyonların yaklaşık %22-63'ü atlanabilir. Göğüs grafideki yüksek yanlış pozitiflik ve düşük doğru tespit oranları yüzünden akciğer kanserinin taranmasında düşük dozlu BT kullanımı önerilmektedir (57).

Akciğer kanseri için standart görüntüleme aracı BT olarak kabul edilir. BT ile tümörün boyutu, yeri ve uzanımları hakkında en ayrıntılı görüntüleme bilgileri elde edilir (60,61). Tomografide görülen pulmoner opasiteler 3 cm'den küçükse nodül; büyükse kitle olarak adlandırılır (60). Tek başına tümör boyutu ile malign ve benign kitle ayrımı yapmanın tanısal doğruluğu çok düşüktür. Özellikle yoğun merkezli veya katmanlı kalsifikasyonlar benign lezyonların kriterleri arasındadır. Yine de malign lezyonların yaklaşık %7'sinde granüler kalsifikasyonlar da görülebilir (62). Akciğer kanseri genelde muğlak sınırlı, spiküle, düzensiz bir kenara sahiptir ve çentikli lobülasyon olasılığı daha azdır (63). Muğlak sınırlar aynı zamanda benign lezyonlarda da görülebilir (62).

Akciğer kanserinde tümörler merkezi veya periferik yerleşim gösterebilir. Periferik yerleşimli tümörler çoğunlukla oval veya eliptik şekilli olup tümör kenarından akciğer parankimine doğru uzanan tipik ince iplik görüntüsü oluşturabilir (63,64). Merkezi yerleşimli tümörlerde, bulunduğu yerin distalindeki akciğerde çöküntü ve konsolidasyon varlığı karakteristiktir ve bu alanlarda kontrast tutulumu tümörden daha fazla olabilir. Hava bronkogramı ve buzlu cam opasitesinin yine merkezi yerleşimli tümörlerde görülmesi daha olasıdır ve bronkoalveoler karsinom ile ilişkili olabilirler (64,65). Düzensiz sınırlı kavitasyon ve sıvı varlığı daha çok skuamöz hücreli karsinomda görülür (64).

Göğüs duvarı invazyonunu saptamada BT güvenilir değildir. Komşu kostalarda tahribat ve kitlenin göğüs duvarına uzanımı kesin işaretler olmakla birlikte kalınlaşmış plevra varlığı her zaman göğüs duvarı invazyonunu göstermez (64). Kemik invazyonu dışında, akciğerin tepesinde yerleşen kitlelerin göğüs duvarı invazyonunu göstermekte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha başarılıdır.

BT aracılığıyla tümörün mediastinal yapılar ile arasındaki ilişki değerlendirilebilir. Tümörün mediastinal yapılarla temas halinde olması invazyonu göstermez. Mediastinal yağ dokusunda tümör varlığı ise invazyonun kesin göstergesidir. Mediastinal yapılarla 3 cm boyunca temas ve aortun tümör tarafından 90°'den fazla sarılması ise aynı zamanda inoperabilite kriteridir (62,63).

BT, akciğer lezyonlarını tespit etmek için en iyi yöntem olarak kabul edilmesine karşın benign ve malign nodülleri ayırt etmek için yeterince iyi değildir (66,67). Buna bağlı olarak, potansiyel benign karakterde nodülü olan hastalarda, sadece malign olma ihtimalini elemek için biyopsi ve VATS gibi invaziv prosedürler uygulanabilmektedir (68).

Radyoaktif izleyici olarak 18F-Florodeoksiglukoz (18F-FDG) kullanan pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'nin, benign lezyonları malign olanlardan ayırt etmek için güvenilir bir noninvaziv görüntüleme yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (69). [18F-FDG] PET-BT yöntemi hücrel glukoz metabolizmasının hızını tahmin ederek metabolik olarak aktif dokunun saptanmasına imkan sağlar. Malign tümörler, benign tümörlerdeki hücrelere kıyasla daha fazla glukoz alımı yapan metabolik aktif hücreler içerir (70). PET-BT, malign akciğer lezyonlarını ayırt etmede hem metabolik hem de morfolojik bulguları birleştirerek yüksek duyarlılık (%96,8) ve özgüllükle (%77,8) çalışır. İleri evre kanseri bulunan hastalarda vücudun başka bölgelerindeki olası metastazları saptama açısından da oldukça güvenilir bir yöntemdir (69,71,72). Bu yüzden PET-BT, akciğer tümörünün evrelemesinde sağlam bir role sahip olmasının yanında, esas olarak malign ve benign

pulmoner nodüller arasında ayırım yapmak için kullanılan ve benign nodüller için gereksiz invaziv prosedürlerin sayısını azaltan kritik bir tanı aracıdır (70).

2.3.3. Patoloji

Akciğer kanseri tümörün anatomik yerleşim yerine göre santral ve periferik olarak 2 alt gruba ayrılır. Santral yerleşimli tümörler genelde küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) olurken; periferik yerleşimi sık olan tipler ise adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur (BHK) (61).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 torasik tümör sınıflandırmasına göre, akciğer kanserleri histopatolojik olarak; vakaların %15-20'sini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), vakaların %80-85'ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile sarkom ve lenfoma gibi diğer nadir görülen malign alt gruplar olarak sınıflandırılır (73). KHDAK her biri farklı prognoza sahip olan, skuamöz hücreli karsinom (vakaların %40'ı), adenokarsinom (vakaların %50'si) ve büyük hücreli karsinom (vakaların %10'u) olarak üç temel alt gruba ayrılır (74,75). Akciğer kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması, tedavi kararında ve prognoz öngörüsünde yardımcı olur (61). Bu yüzden tedavi öncesi KHDAK'nin alt tipleri arasında kesin bir ayırım yapmak önemlidir (76). 2015 DSÖ sınıflamasına ile kıyaslandığında 2021 sınıflamasında tümörlerin genel değerlendirme sırası değişmemiştir. Tümörün ilk olarak morfolojisi, sonra immunohistokimyası (İHK) ve en son genetik moleküler özellikleri değerlendirilir (77,78).

2021 DSÖ torasik tümörler sınıflamasında güncel literatür bilgilerinden yola çıkılarak yapılan bazı düzenlemeler ve yeni tanımlamalar da mevcuttur. Bir önceki sınıflamada skuamöz dışındaki KHDAK tiplerinde patolojik değerlendirmede sadece ALK füzyonu ve EGFR mutasyonu incelenmesi rutin önerilirken artık güncel kılavuzlarda bunların yanında ek gen mutasyonlarının (BRAF, MET, ROS1, KRAS

gibi) ve immun biyobelirteç olarak programmed death ligand-1 (PD-L1) test edilmesi önerilmektedir (79,80). Yeni sınıflamada, lenfoepitelyal benzeri karsinom tanımı lenfoepitelyal karsinom olarak değiştirilerek skuamöz hücreli karsinom grubuna dahil edilmiştir ve sınıflandırmasına bazaloid varyant eklenmiştir (81). İnvaziv non-müsinöz akciğer adenokarsinomu için yeni derecelendirme sistemi getirilmiştir. Yeni tanımlamalar olarak; torasik SMARCA4-defekli farklılaşmamış tümör, bronşiyol adenom/silyalı mukonodüller papiller tümör, akciğerin primer pulmoner hiyalinize berrak hücreli karsinomu, lenfoepitelyal karsinom ve hava sahası boyunca yayılım (STAS) eklenmiştir (81).

2.3.3.1. Küçük hücreli akciğer kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri, submukozal nöroendokrin hücrelerden köken alır ve sigara içimiyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Tanı anında toraks dışı metastazlar yaygındır ve akciğerin en agresif malign tümör türü olarak kabul edilir (64). Genellikle masif mediastinal ve hiler lenfadenopati varlığının yanında periferik akciğer çökmesiyle seyreder. Vakaların %5'inde periferik yerleşimlidir ve görüntülemelerde peribronkovasküler yayılma, bronşiyal kesinti ve homojen soliter nodül varlığı ile tanımlanır (82,83). Superior vena kava sendromuna yol açabilir. Kemoterapiye duyarlıdır ve paraneoplastik sendromlarla en çok ilişkili olan alt gruptur (61,62,84). Hastaların %90'ında santral yerleşimlidir ve göğüs grafisinde geniş mediastine sahip hiler veya parahiler gölge olarak görünür. Masif mediastinal lenfadenopati nedeniyle lenfomayla karışabilir ancak KHAK'de lenf nodlarının merkezi nekrozu yaygındır (61).

KHAK, akciğer nöroendokrin tümörlerinin yaklaşık %79'unu oluşturur. TP53 ve RB1 biallel fonksiyon kaybı ile ilişkilidir (85). Tipik olarak CK34βE12 ve p63 negatiftir. Çoğunlukla TTF-1 ile birlikte kromogranin, sinaptofizin ve NCAM (CD56) gibi nöroendokrin farklılaşma belirteçleri de pozitifdir (86).

2.3.3.2. Skuamöz hücreli karsinom

Bronşiyal epitelden köken alır ve sigara kullanımı ile ilişkilidir. En yavaş büyüme hızına sahip olan malign akciğer tümörü alt grubudur. Yaklaşık 2/3'ü santral yerleşimli olup sıklıkla periferik lobar veya segmental çöküntüye sebep olur. Hastaların yaklaşık %82'sinde kalın ve düzensiz duvarlı kavitasyon şeklinde görünür. Superior sulcus tümörüne en çok yol açan alt tiptir (61,62). Periferik yerleşimli olanlar daha az görülür ve genelde altta yatan bir interstisyel hastalık öyküsü bulunur (87).

Histolojik olarak keratinizasyon ve hücreler arası köprüler; immunohistokimyasal olarak da epitel farklılaşmasını gösteren p40 ve p63 belirteçleri ile karakterizedir (85). Nadiren sigara içmeyen kişilerde de gelişebilir ve bu tümörlerde EGFR mutasyonu ve ALK füzyon defektleri bulunabilir (88).

2.3.3.3. Adenokarsinom

Bronşiyal submukozal bezlerden köken alan akciğer adenokarsinomları, sigara içmeyenlerde ve genç kadınlarda en çok görülen histopatolojik alt gruptur (89). Vakaların yaklaşık %72'sinde periferik yerleşimli olup ve pulmoner nodül şeklinde görülmektedir. SHK'nin aksine kavitasyon nadirdir. BT'de parankimdeki nodülü çevreleyen buzlu cam dansitesi, çok sayıda silik şekilli nodül şeklinde görülebilir. Daha düşük ihtimalle de bir lobda veya tüm akciğerde konsolidasyon alanları olarak ortaya çıkabilir (61,62). Mediastinal ve hiler lenfadenopatiler KHAK'den daha düşük hacimli olarak görülebilir. Karaciğer, beyin, kemik ve sürrenal bezlere sık metastaz yapar (58).

Akciğer adenokarsinomlarının çoğu invaziv nonmüsinöz tiptedir. Bu lezyonların çoğunda histolojik alt tiplerin (lepidik, asiner, papiller, solid, mikropapiller) birbirlerine oranı her vakada farklılık gösterir. 2021 sınıflandırmasına göre invaziv nonmüsinöz adenokarsinomun derecelendirmesinde preparatta bulunan hem baskın histolojik patern hem de en kötü histolojik patern birlikte değerlendirilir.

Örneğin bir tümörde baskın olarak lepidik patern mevcut ancak en az %20 yüksek dereceli bileşen varsa o tümör artık kötü diferansiye olarak tanımlanmaktadır (85).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom, müsin içeren goblet hücreli veya kolumnar hücre morfolojisine sahip adenokarsinom olarak tanımlanır. Akciğer adenokarsinomlarının %3-10'unu oluşturur (85). Nonmüsinöz adenokarsinom tipe göre [18-FDG] PET-BT'de daha düşük FDG tutulumu yapar (90). Ayrıca TTF-1 ekspresyonunun daha nadir olması ve KRAS mutasyonlarının daha sık olması ile nonmüsinöz alt tipten ayrılır. Napsin A belirteci ise adenokarsinomların yaklaşık %80'inde pozitif saptanır (91).

İnvaziv adenokarsinomların dışında kalan kolloid, fetal ve enterik adenokarsinomlar bağımsız gruplar olarak tanımlanmıştır. Kolloid adenokarsinomlar, alveolleri tahrip edebilen geniş ekstraselüler müsin havuzları barındırır ve invaziv müsinöz adenokarsinoma benzer (87). [18-FDG] PET-BT görüntülemesinde homojen ve düşük FDG tutulumu olan lobüle tümörler olarak görünür (92). Yaklaşık yarısında KRAS mutasyonu saptanır (87). Fetal adenokarsinomlar, psödoglandüler gelişim evresindeki fetal akciğer dokusuyla benzerlik gösterir; düşük veya yüksek dereceli olabilir (87). Düşük dereceli fetal adenokarsinom, adenokarsinomların yaklaşık %0,3'ünü oluşturur; daha çok gençlerde görülür ve erken evrede tespit edilir. Yüksek dereceli tipi ise fazla sigara içen yaşlılarda daha sık görülür ve adenokarsinomların yaklaşık %0,5-1,4'ünü oluşturur. Fetal adenokarsinomlar genelde periferik yerleşimli olup keskin sınırlı, solid ve lobüle bir görünüme sahiptir (92,93). Enterik tip adenokarsinom, histolojik olarak kolorektal adenokarsinoma benzer. Periferik yerleşimli, KRAS mutasyonları içeren solid ve lobüle bir nodül olarak tanımlanır (87).

2.3.3.4. Adenoskuamöz karsinom

Akciğer kanserlerinin %2-3'ünü oluşturur. Hem SHK hem de adenokarsinom bileşeninin her biri en az %10 oranında bulunmalıdır (85). Sigara kullanımı ile ilişkilidir. Santral ve periferik yerleşimli olanlar kıyaslandığında santral olanlarda

daha büyük tümör boyutu, daha fazla hemoptizi ve daha ileri evre hastalık saptanmıştır (94). EGFR mutasyonları ve ALK füzyon anomalileri bu grup tümörlerde bulunabilir (88).

2.3.3.5. Büyük hücreli karsinom

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %1,5'ini oluşturur. KHAK, SHK ve adenokarsinomun sitolojik ve immunohistokimyasal özelliklerini taşımayan andiferansiye bir KHDAK alt grubudur (87). Histolojik olarak nonkeratinize SHK ve solid adenokarsinoma benzeyebilmekle birlikte genellikle daha agresif seyirlidir (95). Büyük hücreli karsinom tanısı sitolojik örneklemeler ve biyopsi ile konulamaz; rezeksiyon materyalinin incelenmesi gerekir (87). Sigara kullanımı ile yakından ilişkilidir. Vakaların %63'ünde periferik yerleşimli olup BT'de erken dönemde mediastinel ve hiler lenfadenopatilerin eşlik ettiği büyük kitleler olarak görünür (61,62).

2.3.3.6. Akciğerin diğer tümörleri

Sarkomatoid karsinomlar, pulmoner blastoma, torasik SMARCA4 defektli andiferansiye tümör, bronşiyol adenom/silyalı mukonodüller papiller tümör (BA/CMPT), lenfoepitelyal karsinom ve akciğerin primer pulmoner hiyalinize berrak hücreli karsinom akciğerin nadir görülen diğer tümörlerdir.

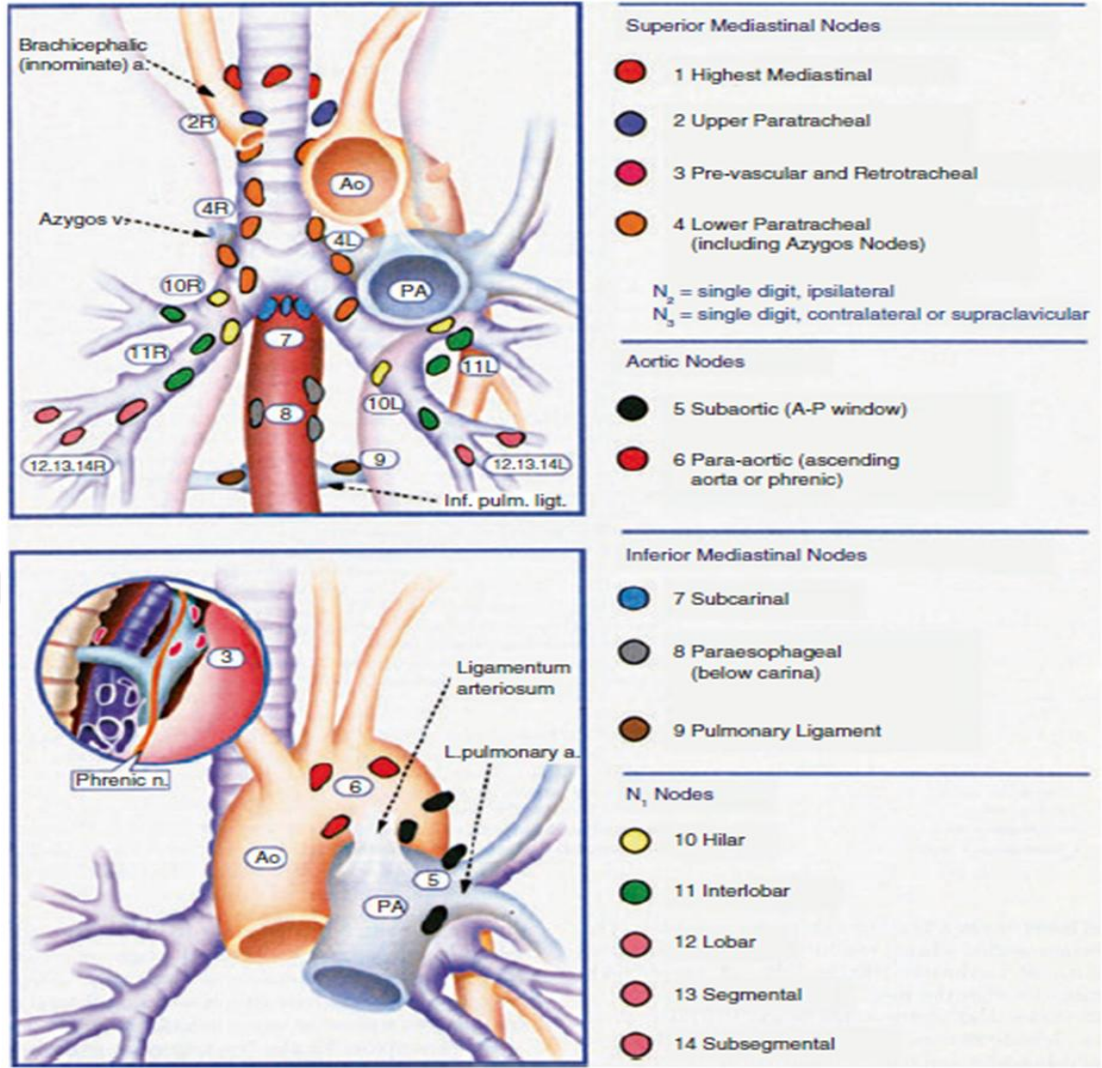
2.4. Evreleme

Akciğer kanseri hastalarında tedavi planlamasında ve prognoz öngörüsünde en önemli basamak evrelemedir. Akciğer kanseri için Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, yaygın kullanılan ve uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından önerilen ve Union for International Cancer Control (UICC) ile American

Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul gören TNM evreleme sisteminin en güncel versiyonu (8. baskı) 2017 yılında yayınlanmıştır. Sekizinci baskıda; görüntüleme teknikleri, tanı testleri ve tedavideki gelişmelere paralel olarak elde edilen yeni sağkalım bilgileri yayınlamıştır. Yeni sistemde 11 adet evre alt grubu mevcuttur. Temel olarak KHDAK evrelemesinde kullanılsa da, rutin pratikte KHAK evrelemesi için de kullanılması önerilmektedir (96).

Klinik evreleme (cTNM) cerrahi rezeksiyon dışında yapılan her türlü klinik, radyolojik incelemeler ve minimal invaziv biyopsi sonrası elde edilen bulgularla yapılan evrelemedir. Patolojik evreleme (pTNM) ise, cerrahi rezeksiyon materyaline veya cerrahi keşif sırasında elde edilen bulgularla yapılan evrelemedir. Erken evre hastalık, evre 1 ve lenf nodu tutulumu negatif evre 2 hastalığı tanımlar. Lokal ileri evre hastalık, lenf nodu tutulumu pozitif evre 2 ve evre 3 hastalığı; ileri evre hastalık ise evre 4 hastalığı tanımlar.

TNM evrelemesinde N evresini belirlerken IASLC'nin yayınladığı lenf nodu çizim atlasındaki gruplamalar dikkate alınır. Buna göre cerrahi lenf nodu seviyelerinde 1.-9. istasyonlar N2 nodlara karşılık gelirken, 10.-14. istasyonlar N1 nodlara karşılık gelir (Şekil 2). N1 ve N2 lenf nodu istasyonlarında isimlendirme yaparken istasyonun konumlarını belirtmek için birkaç istisna dışında sağ (R) ve sol (L) ibareleri eklenir. 5. ve 6. istasyon sadece solda bulunurken, 7., 8. ve 9 istasyonlar için sağ veya sol ayrımı yapılmaz. Bu hususlara uyulmadığı takdirde N evresi belirlenirken hata yapılabilir (97).



Şekil 2. Pulmoner ve mediastinal lenf nodu grupları

Şüpheli lenf nodları ve tümör dokusundan örnekleme yapabilmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Primer tümöre biyopsi ile tanı konma aşamasında farklı klinik senaryolar için farklı öneriler mevcuttur. Plevral efüzyonlar için torasentez; santral lezyonlardan biyopsi için bronkoskopi önerilir. Periferik yerleşimli lezyonlar için BT kılavuzluğunda biyopsi veya daha az invaziv olan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) kılavuzluğunda biyopsi yapılabilir. Torakoskopik biyopsi ise hem tanı koyma ve hem de tedavi etme imkanı sağlayabilir (98).

Lenf nodu patolojik örneklemesinde, mediastinal evreleme tüm hastalar için önerilir. BT veya PET-BT’de pozitif lenf nodları bulunan hastalara ve superior sulkus tümörü varlığında mediastinoskopi veya bronkoskopik biyopsi yapılmalıdır.

T3 tümör varlığı veya santral yerleşimli T1 ve T2 tümör varlığında ise, üst mediastinal nodları değerlendirmek için mediastinoskopi önerilir. Lenf nodu istasyonlarını değerlendirmek için farklı yöntemler mevcuttur (98):

- Servikal mediastinoskopi 1–4R nodal istasyonlarını,
- Anterior (Chamberlain) mediastinoskopi, 4 L (sol alt paratrakeal), 5., 6. ve 7. istasyonları,
- Endobronşiyal Ultrason (EBUS): 2., 3., 4., 7. ve 10. istasyonları,
- Özofageal Ultrason (EUS): 4 L, 7., 8., 9. Nodal istasyonları değerlendirir.

AJCC 8.baskı TNM evrelemesi (Tablo 1) ve prognostik evre grupları (Tablo 2) tabloda gösterilmiştir (99).

Tablo 1. KHDAK TNM evrelemesi

T	Primer Tümör
TX	Primer tümör değerlendirilememiş veya balgam veya bronşial yıkamada kanıtlanan malign hücreler görüntüleme ya da bronkoskopi ile saptanamamış
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ Skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS) Adenokarsinoma in situ (AIS): pür lepidik paternli adenokarsinom, en büyük çapı ≤3 cm
T1	En büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronşlardan çok proksimale invazyon bulgusu yok
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom: en büyük çapı ≤ 3 cm olan lepidik patern predominansında adenokarsinom ve ≤ 5 mm invazyon
T1a	En büyük çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En büyük çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm olan veya Bu özelliklerden herhangi birini içeren tümör: (1) ana bronşu tutan ancak karinayı tutmayan; (2) visseral plevralı invaze eden; (3) hiler bölgeye uzanım gösteren atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili
T2a	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En büyük çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: pariyetal plevra, göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard veya Primer tümörler aynı lobda nodül/nodüller
T4	En büyük çapı > 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: diyafram, mediastinum, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra, karina veya Primer tümörle aynı akciğerde ancak farklı lobda nodül/nodüller
N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz
M	Uzak Metastaz
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, 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 2. KHDAK evre grupları

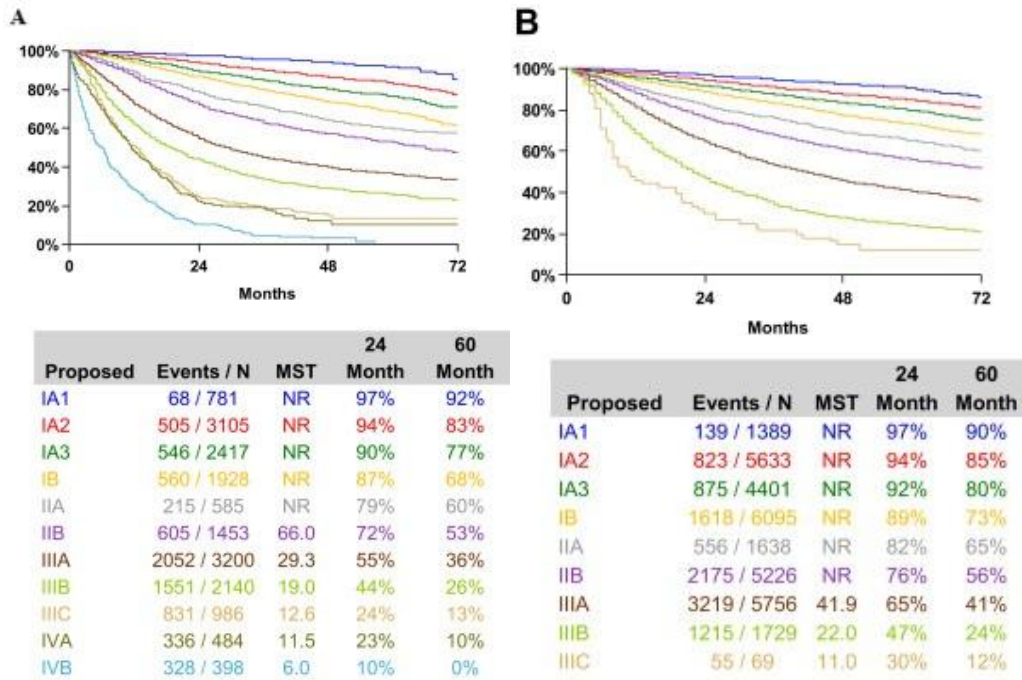
T	N	M	Evre grubu
TX	N0	M0	gizli karsinom
Tis	N0	M0	0
T1mi	N0	M0	IA1
T1a	N0	M0	IA1
T1a	N1	M0	IIB
T1a	N2	M0	IIIA
T1a	N3	M0	IIIB
T1b	N0	M0	IA2
T1b	N1	M0	IIB
T1b	N2	M0	IIIA
T1b	N3	M0	IIIB
T1c	N0	M0	IA3
T1c	N1	M0	IIB
T1c	N2	M0	IIIA
T1c	N3	M0	IIIB
T2a	N0	M0	IB
T2a	N1	M0	IIB
T2a	N2	M0	IIIA
T2a	N3	M0	IIIB
T2b	N0	M0	IIA
T2b	N1	M0	IIB
T2b	N2	M0	IIIA
T2b	N3	M0	IIIB
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIB
T3	N3	M0	IIIC
T4	N0	M0	IIIA
T4	N1	M0	IIIA
T4	N2	M0	IIIB
T4	N3	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVB

2.5. Prognoz

Yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasıyla birlikte akciğer kanserinde ölüm oranlarında azalma trendi olsa da akciğer kanseri hala dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alır (16,85). Akciğer kanseri kötü prognoza sahiptir ve 5 yıllık yaşam beklentisi ortalama %28,1 olarak tahmin edilmektedir (16).

Akciğer kanserinde prognoza etki eden faktörler; hastalığın evresi, hastanın performans skoru, kilo kaybı varlığı ve genetik mutasyonlardır (80,85). İyi prognostik faktörler; erken evre hastalık, iyi performans durumu (ECOG skoru 0 veya 1), %5'ten az kilo kaybı olarak tanımlanmıştır (Tablo 3), (100).

Güncel evrelemede evre IA1 ve evre IVB de dahil olmak üzere bütün evrelerin genel sağkalım oranları birbirinden farklıdır. Ayrıca evrelemenin klinik ya da patolojik olmasına göre de sağkalım süreleri de değişiklikler gösterir (101). Örneğin; evre IIIA hastalığın evrelemesi klinik olarak yapıldığında 24 aylık genel sağkalımı %55 iken, patolojik evreleme yapıldığında bu oran %65'tir (Şekil 3).



Şekil 3. Akciğer kanseri 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları

A) cTNM B) pTNM (101).

Tablo 3. ECOG performans skorlaması (102).

SKOR	ECOG PERFORMANS DURUMU
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
1	Fiziksel olarak yorucu aktivitelerde kısıtlı ancak yürüeyen ve hafif veya hareketsiz bir yapıda iş yapabilen (örneğin, hafif ev işi, ofis işi)
2	Yürüeyen ve tüm öz bakımını yapabilen ancak herhangi bir iş faaliyetini yürütemeyen; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını ayakta ve hareketsiz geçiren
3	Sadece sınırlı öz bakım yeteneğine sahip; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatağa veya sandalyeye bağlı olarak geçiriyor
4	Tamamen engelli; kendi kendine bakım yapamıyor; tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlı
5	Ölüm

KHDAK alt grupları arasında da prognostik açıdan fark vardır. Evreye göre incelendiğinde rezeke edilebilen skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların prognozu adenokarsinom tanılı olanlardan daha iyi bulunmuştur (103,104). Ancak SHK ve adenokarsinom ayrımı yapılırken kullanılan terminoloji ve kriterlerin sürekli değişmesi ve güncellenmesi sebebiyle özellikle kötü diferansiye tümörlerde bu iki grup arasındaki prognoz farkı tartışmalıdır (105,106). Büyük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinomlar ve yeni tanımlanan torasik SMARCA4 defektli andiferansiye tümörün prognozları SHK ve adenokarsinomdan daha kötüdür (85,107). Adenokarsinom kendi içinde karşılaştırıldığında; Adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom, lepidik predominant adenokarsinom daha iyi prognozluyken, mikropapiller predominant ve müsin predominant adenokarsinom varyantları daha kötü prognozludur (108).

Genetik mutasyonların prognoza etkisi incelendiğinde, çoğu zaman bu faktörlerin çalışmada tekrarlanabilirliği düşük olduğu ve iyi bilinen diğer prognostik faktörlere göre ayarlama yapılamadığı için prognostik değerlerinin tartışmalı olduğu görülmektedir (109).Yine de bazı meta-analiz ve çalışmalara göre; p53'ün normal olması, EGFR ekspresyonu olmaması, düşük VEGF ekspresyonu, c-erbB-2 over

ekspresyonunun olmaması, Bcl-2 ekspresyonu varlığı, düşük ki67 endeksi, KRAS mutasyon eksikliği, TTF-1 pozitifliği, yüksek p16 ekspresyon düzeyleri genetik olarak iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (110–118).

2.6. KHD AK Tedavisi

2.6.1. Evre I ve II

KHDAK’nde evre I ve II erken evre olarak tanımlanır. Erken evre hastalığın esas tedavisi cerrahidir. Tıbbi nedenlerle opere edilemeyen veya operasyonu kabul etmeyen hastalarda stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) de tedavi seçenekleri arasındadır. Cerrahi yöntem olarak erken evre hastalarda genellikle lobektomi önerilmektedir (119). Periferik yerleşimli, T1N0 hastalarda segmentektomi ve kama rezeksiyon da uygulanabilir (120).

SBRT dozları tümörün yerleşimine göre değişiklik gösterir. Santral yerleşimli tümörlerde 5-10 fraksiyonda 48-60 Gy uygulanırken; periferik yerleşimli ve küçük tümörler için 1-3 fraksiyonda 25-60 Gy uygulanabilir. Tümörün lokal kontrolünü daha iyi sağlamak için mümkünse biyolojik efektif doz (BED) > 100 Gy olacak şekilde SBRT yapılması önerilmektedir (121,122).

Cerrahi sonrasında patolojik evrelemeye göre adjuvan tedavi şekillenir. Evre IA hastalıkta kemoterapi önerilmezken, cerrahi sınır pozitifliği varsa öncelikle yeniden rezeksiyon önerilirken adjuvan radyoterapi de düşünülebilir. Evre IB hastalıkta cerrahi sınır negatif ise gözlem uygulanabilir ve eğer tümör çapı 4 cm ise adjuvan kemoterapi verilebilir. Cerrahi sınır pozitifse yeniden rezeksiyonun yanında 4 cm’ye ulaşan tümörler için kemoterapi verilebilir ya da adjuvan radyoterapi yapılabilir (120).

Evre IIA hastalık varlığında cerrahi sınır negatif ise sadece adjuvan kemoterapi yeterliyken; rezidü varlığında yeniden rezeksiyon veya radyoterapinin yanında adjuvan olarak kemoterapi verilir. Evre IIB hastalıkta adjuvan kemoterapi cerrahi sınırın durumuna bakılmaksızın endikedir. Adjuvan kemoterapi, cerrahi sınır pozitifliğinde yeniden eksizyon sonrası veya radyoterapiyle eş zamanlı olarak verilir (120).

2.6.2. Evre III

KHDAK evre III hastalık heterojen bir gruptur ve tedavide multidisipliner yaklaşım gerektirir. Küratif amaçla tedavi edilecek olan Evre III KHDAK hastalarında, yalnızca görüntüleme yeterli olmadığından dolayı şüpheli mediastinal lenf nodlarına yönelik patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Mümkün olan en yüksek evreyi belirlemeye yardımcı olabilecek bir hedef lezyon seçilerek o dokudan biyopsi örnekleri alınmalıdır (123,124).

Evre III hastalıkta konvansiyonel radyoterapi dozları definitif tedavi için 60-70 Gy, preoperatif radyoterapi için 45-54 Gy verilebilmektedir. Adjuvan radyoterapi için negatif cerrahi sınır varlığında 50-54 Gy, pozitif cerrahi sınır veya ektrakapsüler yayılım varlığında 54-60 Gy, gross rezidü hastalıkta ise 60-70 Gy dozlar önerilmektedir (120).

Perioperatif kemoterapi için ilk basmaktaki tercih skuamöz dışı histoloji için sisplatin ve pemetrekset kombinasyonudur. Sisplatin 75 mg / m², pemetrekset 500 mg / m² doz ile kemoterapi siklusunun birinci gününde verilir, her 21 günde bir bu şema uygulanarak dört siklus tamamlanır. Skuamöz histolojide ise sisplatin ve gemitabin kombinasyonu seçilir. Sisplatin 75 mg / m² olarak siklusun ilk günü, gemitabin ise 1250 mg / m² dozunda siklusun 1. ve 8. günlerinde uygulanır. Her 21 günde bir siklus tamamlanarak toplam 4 kür tedavi verilir (120).

2.6.2.1. Evre IIIA hastalık

AJCC 8. versiyona göre T3-4, N0-1 ve T1-2, N2 hastalık Evre IIIA olarak tanımlanır. Evre IIIA hastalıkta tedavi seçiminin önce hastanın cerrahiye aday olup olamayacağı belirlenmelidir. T3-4, N0-1 ve opere edilebilir olan hastalarda karboplatin-paklitaksel ve nivolumab ile üç siklus neoadjuvan kemoimmünoterapinin ardından yanıt değerlendirmesi yapılabilir (125). Klinik yanıtı olanlara, multidisipliner değerlendirme sonrası önce cerrahi, sonrasında da adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Alternatif olarak neoadjuvan kemoimmunoterapi sonrası adjuvan pembrolizumab tedavisi de uygulanabilir (126). Opere edilebilen hastalarda bir başka tedavi yaklaşımı da PD-L1>%1 olan hastalarda cerrahi sonrası 4 kür kemoterapi ve 1 yıl immunoterapi uygulamaktır. Özellikle SHK dışı histoloji ve PD-L1>%50 ekspresyon olan hastalarda bu yaklaşımla hastalıksız sağkalım artışı mevcuttur (127,128).

T1-2, N2 hastalıkta eğer hastalarda büyük ve birden çok mediastinal lenf nodu istasyonu tutulumu yoksa neoadjuvan kemoimmunoterapi sonrası cerrahi uygulanabilir. Özellikle küçük boyutlu, tek istasyon N2 hastalığı olan hastalar için bu yaklaşım önerilir (129).

EGFR mutant, evre IIIA ve opere edilebilir hastalarda cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonrası 3 yıl süreyle osimertinib kullanılabilir (130). ALK mutant, opere edilebilir hastalarda ise adjuvan kemoterapi olmadan alectinib tedavisi verilir (131).

Evre IIIA hastalık, cerrahi için pnömenektomi gereken veya opere edilemeyen hastalarda ise tedavi yaklaşımı olarak eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon immunoterapi veya hedefe yönelik ajan uygulanabilir (132). Bu hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisinde EGFR mutasyonu olan hastalarda osimertinib; olmayanlarda ise durvalumab uygulanır (120).

2.6.2.2. Evre IIIB hastalık

T3-4, N2 ve T1-2, N3 hastalık evre IIIB olarak tanımlanır. T3-4, N2 hastalar; eğer çoklu istasyon N2 tutulumu yok, pnömenektomi gereksinim olmadan cerrahi yapılabilecek ve opere edilebilir durumdaysa cerrahi ile tedavi edilebilir. EGFR ve ALK mutasyonu olmaması halinde bu hastalarda tedaviye neoadjuvan kemoimmunoterapi ve adjuvan immunoterapi eklenebilir (124,133).

N3 hastalığı veya opere edilemeyen N2 hastalığı bulunan hastalarda ise eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası durvalumab veya osimertinib konsolidasyonu standart tedavidir (120,124).

2.6.2.3. Evre IIIC hastalık

T3-4, N3 hastalık evre IIIC olarak değerlendirilir. Bu hastalarda cerrahinin ve neoadjuvan kemoimmunoterapinin definitif tedavide rolü yoktur. Definitif tedavi standardı eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon durvalumab veya osimertinib uygulanmasıdır (120,124).

2.6.3. Evre IV

Bu hasta grubunda tedavi yaklaşımı; hastanın performansı, metastazların yaygınlığı, sayısı, yerleşimi, hastalığın histopatolojisi, sürücü mutasyon varlığı gibi değişkenlerle belirlenmektedir. Evre IV hastalıkta esas olarak sistemik tedaviler uygulanır. Performans durumu iyi (ECOG skoru 0-2) ve oligometastatik hastalarda metastaz sadece beyinde sınırlıysa beyindeki metastazlara yönelik SBRT, metastazektomi veya tüm beyin radyoterapisi (WBRT) uygulandıktan sonra primer tümöre yönelik definitif tedavi verilmesi önerilir. Beyin dışında başka bölgelerdeki metastaz varlığında ise yapılabiliriyorsa hem metastatik bölgelere hem de primer tümöre definitif lokal tedaviler verilmelidir (120). Oligometastatik hastalarda lokal

konsolidatif tedaviler ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım katkısı gösterildiği için hasta seçimi önemlidir (134,135).

Performans durumu kötü, definitif tedavi uygulanamayacak kadar yaygın metastazı bulunan hastalarda ise semptomlara yönelik olarak palyatif radyoterapi uygulanabilir. Palyatif radyoterapi için 4-10 fraksiyonda 20-30 Gy doz şemaları uygulanabilir (120).

2.7. Radyasyonun Akciğere Etkileri

Meme, akciğer ve özofagus kanseri gibi torasik malignitelerde akciğerler doğrudan ya da doz saçılmasına bağlı olarak dolaylı yoldan radyasyona maruz kalır. Son yıllarda PET-BT ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerle birlikte immünoterapi ve moleküler hedefli tedavilerin uygulanması hastalıkların genel sağkalım, lokal ve uzak kontrol oranlarında iyileşmeye yol açmıştır (136). Ancak torasik radyoterapi gören hastaların %10 ila %30'unda tedavi ilişkili olarak subakut dönemde RIP (radiation-induced pneumonitis) ve geç dönemde RILF (radiation-induced lung fibrosis) görülmektedir. Tedaviye bağlı ölüm oranları düşük olsa da akciğer toksisiteleri radyoterapi tedavilerinde önemli bir doz kısıtlayıcı faktördür (136).

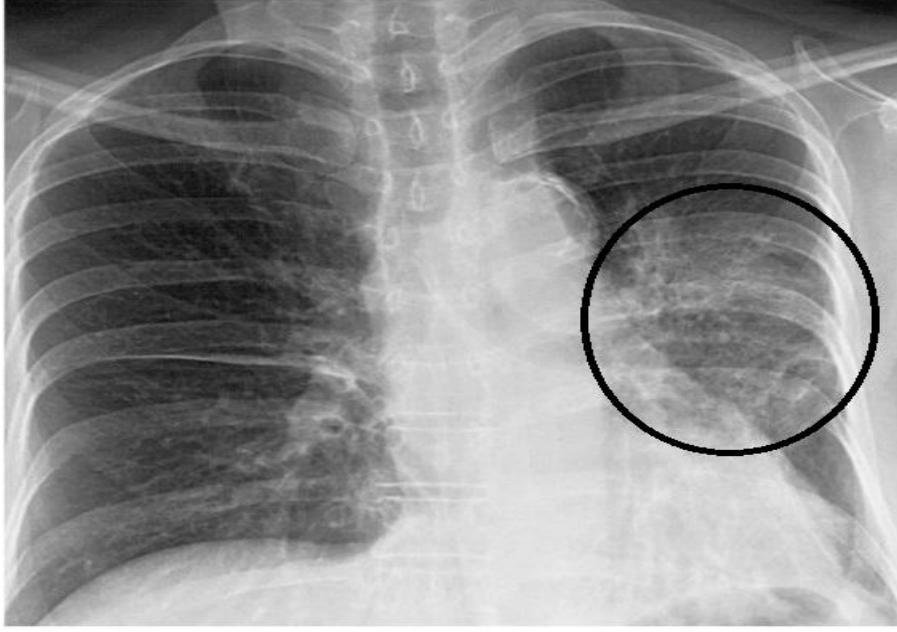
2.7.1. Radyasyon kaynaklı pnömonitis (RIP)

RIP, genelde radyasyon maruziyetinden sonra 1 ila 6 ay içerisinde ortaya çıkma eğilimindedir (137). Radyografik bulgu olarak radyasyon portuna uyan alanda düzgün sınırlı parankimal opasiteler (genelde buzlu cam görüntüsü) ve buna eşlik eden traksiyon bronşektazisi görülür (Şekil 5), (138). SBRT tekniği uygulanan hastalarda ise yaygın konsolidasyon (> %20), yamalı konsolidasyon (> %20) ve yaygın veya yamalı buzlu cam opasiteleri (> %5) görülebilir. SBRT sonrası

radyografik değişiklikler çoğu hastada 6 ay içinde görölür ancak konvansiyonel radyoterapinin aksine radyolojik bulgular tedavi bitiminden 2-3 ay sonra ortaya çıkma eğilimindedir (139–141).

Çoğu hasta genelde asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda ise klinik olarak inatçı ve kuru öksürük, dispne, düşük dereceli ateş ve plöretik ağrı görölabilir. Fizik muayenede ise genelde bir bulgu olmamakla birlikte daha az sıklıkta raller ve plevral sürtünme sesi duyulabilir (137). Bulgular 1 ay içerisinde kendiliğinden düzelebilir veya fibrozise ilerleyebilir (142).

Günümüzde RIP tanısı koymak için kullanılabilecek standart bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Birçok hastada CRP (C-reaktif protein) düzeyleri normal seviyede olup, bakteriyel pnömoni ile ayırımını yapmak zordur (143). Konvansiyonel radyoterapi sırasında RIP görüntölleme amacıyla göğüs röntgeni kullanılabilir. Göğüs röntgeninde, tipik olarak radyoterapi alanıyla sınırlı genelde hava boşluğu opasiteleri yaygın olmak üzere spesifik olmayan değişiklikler görölabilir (Şekil 4), (144). RIP'yi tespit etmek için göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılır; mümkünse yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tercih edilmelidir. Göğüs BT'leri ışınlanmış alandaki parankimal değişiklikler hakkında daha ayrıntılı bilgi verdiği için RIP tanısını koymayı kolaylaştırır (145). 18-FDG PET-BT ise RIP tanısı koymada tercih edilmez. Torasik radyoterapiye bağlı inflamatuvar süreçler yaygındır ve metabolik aktivitenin artmasına sebep olur. Bu da ışınlamadan sonraki ilk 6 ay içerisinde karışıklığa neden olur (141).



Şekil 4. Radyasyon pnömonitisi göğüs grafisi görünümü. Radyoterapiden 2 ay sonra çekilen göğüs grafisinde sol akciğerde işaretli alanda opasite artışı dikkat çekmektedir.



Şekil 5. Radyasyon pnömonitisi toraks BT görünümü. Sol akciğere yönelik radyoterapi alan bir hastanın radyoterapiden 2 ay sonra çekilen BT'sinde akut radyasyon pnömonitisi için tipik olan yaygın buzlu cam alanları görülmektedir.

2.7.2. Radyasyon ilişkili özel klinik durumlar

2.7.2.1. Ölümcül akut radyasyon pnömonitisi (ÖARP)

Radyoterapinin ölümcül ancak nadir görülen bir komplikasyonudur. ‘Sporadik’ olarak da adlandırılır. Işınlama sonrası ortaya çıkması için latent süre gerekmemesi ve ışınlanan alanların dışında da oluşmasıyla klasik RIP’ten ayrılır. Daha erken dönemde gelişir ve fibrozis aşamasına hızla ilerler. Gelişme mekanizmaları net olmamakla birlikte, retrospektif veriler tarafından idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığının hem SBRT hem de konvansiyonel radyoterapi rejimlerinde ÖARP gelişmesinde ana predispozan faktörler olduğu gösterilmiştir (146–150).

2.7.2.2. Radyasyon recall pnömonitisi (RRP)

Radyasyon recall pnömonitisi (RRP), daha önce ışınlanmış bir akciğerde sistemik kemoterapi ajanları uygulandıktan sonra ortaya çıkan akut inflamasyon tablosudur (151). Genelde antineoplastik ajanın uygulanmasından sonra ortaya çıkar ancak tedavinin herhangi bir döneminde de görülebilir. Tedavi başlangıcından RRP gelişimine kadar olan latent süre saatler ve yıllar olarak değişkenlik gösterir ve RRP şiddeti latent sürenin uzunluğuyla korele değildir (152). Taksan ve antrasiklin grubu kemoterapi ajanları, RRP ile ilişkisi kanıtlanmış yaygın kullanımı olan ilaçlardır. Nivolumab ve durvalumab gibi immün modülatör ajanlar kullanıldığında da daha önce radyoterapi tedavisi almış KHDAK hastaların ışınlanmış akciğerlerinde pnömonitis oluşan vakalar bildirilmiştir (5,153). Klasik kemoterapi ajanlarının RRP ile ilişkili olma olasılığı immünoterapi ajanlarından daha yüksek olabilir. Bu durumda birinci basamak tedavilerde immünoterapinin kullanımı arttıkça RRP görülme oranı ve şiddetinde değişimler meydana gelebilir (154).

2.7.2.3 Radyasyon kaynaklı bronşiyolitits obliterans organize pnömoni (RT-BOOP)

Meme kanserine yönelik radyoterapi uygulamasından sonra ortaya çıkan, radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesinin özel ve çok nadir görülen (vakaların yaklaşık %2'sinden daha az) bir formudur. Radyoterapiden birkaç ay sonra ortaya çıkabilir ve RIP'e kıyasla genellikle daha uzun bir latent döneme sahiptir (155). Semptomlar ve radyografik bulgular RIP ile benzerlik gösterir. Ancak RIP'in aksine RT-BOOP, sıklıkla ışınlanmamış akciğerde de yaygın olarak bulunur ve düzensiz alveolar infiltrasyonlar ile hava bronkogramları ve konsolidasyon alanları içerebilir (156).

2.7.3. Pnömonitis tedavisi

Radyasyon kaynaklı pnömonitis için standart bir klinik derecelendirme henüz bulunmamasına karşın hastaların tedavi yönetiminde Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından oluşturulan Olumsuz Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri 5.versiyon (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5 - CTCAE v5) kılavuzu kullanılabilir (Tablo 4), (157–160).

Minimal semptomatik hastaların bazılarında şikayetler kendiliğinden geriler. Eğer hastanın solunum fonksiyon testlerinde (SFT) %10'dan fazla fonksiyon kaybı varsa terapötik müdahale gereklidir. Tedavi sırasında semptomların değerlendirilmesi, göğüs grafileri ve solunum fonksiyon testleri ile takip gereklidir. Tedavide 14 gün boyunca günde iki kez 800 mg budesonid inhaler kullanımının faydalı olduğu kanıtlanmıştır (161,162). Hafif semptomatik olan hastaların çoğunun birkaç ay boyunca inhaler steroid kullanması gerekir.

Tablo 4. Pnömonitis için CTCAE 5. versiyonu (160).

Derece	İnsidans	Klinik	Radyolojik
1	%20-24	Semptom yok veya minimal	Buzlu cam görünümü, akciğerin %25'inden azı tutulmuş
2	%18-22	Tedavi gerektiren semptomatik, günlük aktivitede kısıtlanma var ancak oksijen gereksinimi yok	Tedavi alanının dışına uzanan, fokal konsolidasyon minimal veya olmayan, akciğerin %25-50'sini etkileyen yaygın buzlu cam görünümü
3	%8-16	Oksijen tedavisi gerektiren semptom varlığı	Akciğerin %50'sinden fazlasını tutan, fibrozisin eşlik ettiği veya etmediği belirgin fokal konsolidasyon alanları varlığı
4	%2-4	Sürekli oksijen tedavisi veya destekli ventilasyon gerektiren şiddetli semptom varlığı	Yoğun konsolidasyonlar, atelektazi, önemli miktarda pulmoner hacim kaybı olan traksiyon bronşektazisi varlığı

Günlük yaşamı etkileyecek düzeyde dispnesi olan semptomatik subakut pnömonitisli hastalar oral kortikosteroidlerden fayda görebilir. Tedavide prednizon (günde 60 mg'a kadar) 2-4 hafta boyunca uygulanır ve 3-12 hafta boyunca kademeli olarak azaltılır (163–167). Steroid dozu azaltılırken relaps olması durumunda dozun tekrar artırılması gerekir. Prednizonun bir aydan daha uzun süre kullanılması durumunda pnömokistis (*Pneumocystis jirovecii*) pnömonisi için profilaktik tedavinin başlanması gerekir (164). Steroid tedavisine yanıtı kötü olan bazı hastalarda KL-6 (Krebs von den Lungen-6 proteini) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu tür hastalarda Azatiyopürin veya Siklosporin A kullanılabilir (163).

Ciddi solunum bozukluğu kanıtı bulunan hastalarda oral glukokortikoid tedavisi (1 mg/kg vücut ağırlığına kadar) 4 ila 8 hafta boyunca uygulanabilir. Tüm semptomlar gerileyene kadar steroid doz azaltımı kademeli olarak devam ettirilebilir (168). Akciğer fibrozisi gelişen hastalarda ise genellikle glukokortikoid tedavisine yanıt alınmaz; steroide bağlı yan etkiler gelişmemesi için bu aşamada glukokortikosteroid kullanımından kaçınılabilir. Hastanın semptomlarına uygun destekleyici tedavi bu aşamada daha uygun bir yaklaşım olabilir (169).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmada; 12.6.2024 tarihli 202 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile DÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile TomoTherapy® HD (Accuray, Madison, WI, ABD) cihazında küratif tedavi almış olan toplam 602 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Patolojik olarak doğrulanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olmak,
- AJCC (99) 8. evreleme sınıflamasına göre TNM evre IIIA, IIIB veya IIIC olmak,
- Definitif amaçla (60-66 Gy/30-33 fraksiyon toplam tedavi dozu) YART tekniği ile tedavi almak,
- Radyoterapi ile eş zamanlı haftalık veya kemoradyoterapiden önce definitif amaçlı kemoterapi almış olmak,
- Tanı anında metastazı olmamak,
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (102) performans skorunun 0 veya 1 olması olarak belirlendi.

Çalışmadan hariç bırakma kriterleri ise;

- Tedavi sırasında metastaz gelişmesi,
- Kayıtların eksik olması,

- Hastanın takiplerinin düzenli yapılamaması,
- Hastanın KHDAK nedeniyle operasyon öyküsünün olması olarak belirlendi.

Toplam 602 hastadan dahil edilme kriterlerini karşılayan 166 hasta çalışmaya dahil edildi. İndüksiyon kemoterapisi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi (KT+KRT) uygulanan 99 hasta; eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) uygulanan 67 hasta olmak üzere iki grup belirlendi. Hastaların özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

Hastaların dosyaları incelendi. Tedavilere başlamadan 2 hafta öncesinde ve tedavi sonrası 1,5 ay sonrasında değerlendirilmiş olan hemogram sonuçları kaydedildi. Tedavilere bağlı gelişen anemi, disfaji, bulantı, kusma, pnömoni, öksürük ve pnömonitis yan etkilerinin şiddeti tedaviler sırasında ve kemoradyoterapi bitiminden 1,5 ay sonra olmak CTCAE v5'e (160) göre sınıflandırıldı ve kayıtlardaki en yüksek değer baz alındı. ECOG (102) performans skorları her hasta için kemoradyoterapi ve kemoterapi başlamadan önceki değerlendirmeler kaydedildi.

Hastalık evrelemesi AJCC 8th. Edition (99) göre yeniden yapıldı. Evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde PET-BT veya BT kullanılmıştı. Yanıt değerlendirme görüntülemeleri eş zamanlı kemoradyoterapi bitiminden 3 ay sonra yapılmıştı. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET-BT için EORTC (170) kriterleri, BT için RECIST 1.1 (171) kriterleri kullanıldı.

Nüks paternleri (172); lokal (radyoterapi verilen alan içinde), lokorejyonel (aynı lobda, mediastende veya supraklavikuler fossada) ve uzak metastaz (lokal ve lokorejyonel alanların dışında kalan her yer) şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi. Tedavi bitimi sonrası hastaların takipleri ilki 1,5 ay sonra olmak üzere; ilk 2 yıl üç ayda bir, 3.- 4. yıl altı ayda bir, 5. yıl ve sonrasında ise yılda bir kez yapılmıştı.

Tablo 5. Hastaların özellikleri

		KRT		İndüksiyon KT + KRT	
		Hasta Sayısı n= 67		Hasta Sayısı n= 99	
Yaş		Ortanca 66 (46-83)		Ortanca 65 (41-85)	
Cinsiyet	Kadın	9	%13,4	4	%4,0
	Erkek	58	%86,6	95	%96,0
ECOG	0	6	%9,0	10	%10,1
	1	61	%91,0	89	%89,9
Tümör Histolojisi	Skuamöz Hücreli Karsinom	32	%47,8	68	%68,7
	Adenokarsinom	21	%31,3	27	%27,3
	Diğer	14	%20,9	4	%4,0
T Evresi	T1	5	%7,5	7	%7,1
	T2	5	%7,5	18	%18,2
	T3	18	%26,9	25	%25,3
	T4	39	%58,2	49	%49,5
N Evresi	N0	5	%7,5	7	%7,1
	N1	8	%11,9	9	%9,1
	N2	32	%47,8	51	%51,5
	N3	22	%32,8	32	%32,3
TNM Evresi	IIIA	19	%28,4	34	%34,3
	IIIB	31	%46,3	42	%42,4
	IIIC	17	%25,4	23	%23,2
Sigara Öyküsü	Hiç içmemiş	8	%11,9	6	%6,1
	Eski içici	50	%74,6	82	%82,8
	Aktif içici	9	%13,4	11	%11,1
Diyabet	Yok	52	%77,6	68	%68,7
	Var	15	%22,4	31	%31,3
KAH	Yok	57	%85,1	85	%85,9
	Var	10	%14,9	14	%14,1
KOA	Yok	59	%88,1	90	%90,9
	Var	8	%11,9	9	%9,1
Hipertansiyon	Yok	58	%86,6	84	%84,8
	Var	9	%13,4	15	%15,2
Hepatit	Yok	64	%95,5	90	%90,9
	Var	3	%4,5	9	%9,1
Nutrisyon Desteği	Yok	26	%38,8	51	%51,5
	Var	41	%61,2	48	%48,5
Glutamin Desteği	Yok	24	%35,8	47	%47,5
	Var	43	%64,2	52	%52,5

KAH: Koroner arter hastalığı, KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda birincil sonlanım noktası nüks gelişmesi; ikincil sonlanım noktaları ise genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi olarak belirlendi. Genel sağkalım (GS); tanı tarihinden itibaren hastanın ölümüne veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PS) ise tanı tarihinden itibaren hastalığın nüks etmesine veya metastaz gelişmesine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı.

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package Social Science) istatistik yazılımı (versiyon 22.0) kullanılarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı değişkenlerinin gösteriminde sayı (n) ve yüzde (%), median, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk normallik testi ile belirlendi. Kategorik veriler değerlendirilirken ki-kare testi, parametrik varsayımlar gerçekleştiğinde bağımsız grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve One Way ANOVA; gerçekleşmediğinde ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan çoklu alt grup karşılaştırmalarında post-hoc analizlerde bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel analizlerin sonucunda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

KRT grubunda 67 hasta; KT+KRT grubunda ise 99 hasta bulunuyordu. Grupların yaş ortalamaları ile ortanca yaşları aynı olup sırasıyla 66 (46-83 aralığı) ve 65 (41-85 aralığı) yaştı. KT+KRT grubundaki erkek hasta sayısı (95 hasta; %96), KRT grubundan (58 hasta; %86,6) daha fazlaydı. Her iki grupta da çoğunluğu ECOG skoru 1 (61'e karşı 89 hasta) olan hastalar oluşturuyordu. Skuamöz hücreli karsinom histolojik alt tipi her iki grupta da çoğunlukta olsa da (%47,8'e karşı %68,7); KRT grubunda (32 hasta; %47,8) KT+KRT grubuna göre daha az sayıda (68 hasta; %68,7) bulunmaktaydı. İki grupta da T4 ve N2 hastalık ile TNM Evre IIIB hastalar çoğunlukta olup grup içindeki oranları benzerdi. İki grup içindeki komorbiditelerin (Diyabet, KAH, KOAH, Hipertansiyon, Hepatit) gruplar arasındaki oranları benzerlik gösteriyordu. Nütrisyon ve glutamin desteği ise oransal olarak KRT grubunda (sırasıyla %61,2 ve %64,2) daha fazlaydı (Tablo 5). KRT grubunda 1 hasta tedaviyi terk ettiği için radyoterapi tedavisini tamamlayamadı; KT+KRT grubunda ise bütün hastalar planlanan radyoterapi tedavisini aldı.

Tedavi rejimleri incelendiğinde; indüksiyon kemoterapi rejimi olarak hastaların yaklaşık yarısına (%51,5) sisplatin ve paklitaksel ortanca 3 kür (1-12 aralığı) uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi rejiminin çoğunluğunu, hem KRT (53 hasta; %79,4) hem de KT+KRT grubunda (88 hasta; %88,9) platin bazlı ajan (sisplatin veya karboplatin) ve paklitaksel oluşturuyordu. Verilen radyoterapi dozu ve fraksiyon sayısı her iki grupta da benzerdi. Konsolidasyon yapılmayan hasta sayısı ve oranı KT+KRT grubunda KRT grubuna göre (sırasıyla 92'ye karşı 34 hasta; %92,9'a karşı %50,7) daha fazlaydı. Konsolidasyon rejimi olarak ise KRT grubunda durvalumab kullanımı (9 hasta; %13,6) daha yaygındı. Her iki grupta da konsolidasyon kür sayısı çok değişkendi (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi rejimleri

		KRT		ind. KT + KRT	
		Hasta Sayısı n=67		Hasta Sayısı n=99	
İndüksiyon KT Rejimi	Yok	67	%100,0		
	Karboplatin+Paklitaksel			41	%41,4
	Sisplatin+Paklitaksel			51	%51,5
	Sisplatin+Dosetaksel			2	%2,0
	Sisplatin+Gemsitabin			3	%3,0
	Sisplatin+Paklitaksel+Nivolumab			1	%1,0
	Nivolumab			1	%1,0
İndüksiyon KT Kür Sayısı				Ortanca 3 (1-12)	
Eşzamanlı KRT Rejimi	Haftalık Platin*			3	%3,0
	Platin*+Etoposid			1	%1,0
	Platin*+Dosetaksel	13	%19,4	7	%7,1
	Platin*+Paklitaksel	53	%79,1	88	%88,9
	Diğer	1	%1,5	0	%0,0
RT Dozu (Gy)		Ortanca 60 (60-66)		Ortanca 60 (60-66)	
RT Fraksiyon Sayısı (Haftada 5 gün)		Ortanca 30 (30-33)		Ortanca 30 (30-35)	
Konsolidasyon Durumu	Yok	34	%50,7	92	%92,9
	Kemoterapi	19	%28,4	5	%5,1
	İmmunoterapi	14	%20,9	2	%2,0
Konsolidasyon Tipi	Yok	34	%51,5	92	%92,9
	Atezolizumab	2	%3,0	1	%1,0
	Durvalumab	9	%13,6	0	%0,0
	Nivolumab	0	%0,0	1	%1,0
	Vinorelbin	0	%0,0	1	%1,0
	Atezolizumab+Tiragolumab	2	%3,0	1	%1,0
	Karboplatin+Paklitaksel	7	%10,6	1	%1,0
	Sisplatin+Dosetaksel	8	%12,1	1	%1,0
	Sisplatin+Paklitaksel	4	%6,1	1	%1,0
Konsolidasyon Kür Sayısı		Ortanca 0 (0-13)		Ortanca 0 (0-13)	

*: Sisplatin veya karboplatin, RT: Radyoterapi, Gy: Gray, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi.

Gruplar arasında radyoterapiye ara verme gün sayıları karşılaştırıldığında; KRT grubunda ortalama 2 gün, KT+KRT grubunda ortalama 3 gün tedaviye ara verildiği görüldü. Ara verme sebebi KRT grubunda çoğunlukla (%43,1) klinik yan etkilere bağlıydı. KT+KRT grubunda ise ara verme sebebi çoğunlukla eşit oranda (%31,1) hem klinik yan etkiler hem de cihaz arızası kaynaklıydı (Tablo 7). Ara verme gün sayıları verileri normal dağılım göstermediği için gruplar arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U

testi ile karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (U değeri: 3120,5; Z değeri: -0,652 ; p = 0,514).

Tablo 7. Radyoterapi tedavi devamlılığı

		KRT	ind. KT + KRT	Toplam
RT Ara Verilen Gün Sayısı		Ortanca 2 (0-14)	Ortanca 3 (0-30)	
RT Ara Verme Sebebi	Bilinmiyor / Veri yok	9 (%17,6)	9 (%12,2)	18 (%14,4)
	Hematolojik yan etki	9 (%17,6)	19 (%25,7)	28 (%22,4)
	Klinik yan etki	22 (%43,1)	23 (%31,1)	45 (%36)
	Cihaz arızası	11 (%21,6)	23 (%31,1)	34 (%27,2)
	Toplam	51 (%100)	74 (%100)	125 (%100)

Tedaviye bağlı yan etkilere bakıldığında iki grup arasında anemi, disfaji, öksürük, pnömoni ve pnömonitis görülme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 8). Bulantı ve kusmanın görülme sıklığı ise KT+KRT kolunda daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,02$). Gruplar kendi içinde incelendiğinde KRT grubunda bulantı ve kusma görülme sıklığı beklenenden daha azdı ($p=0,0037$; bonferroni düzeltmesi sonrası referans anlamlılık değeri $p=0,00625$). KT+KRT grubunda ise aksine bulantı ve kusma yan etkileri beklenenden daha fazlaydı ($p=0,0037$; bonferroni düzeltmesi sonrası referans anlamlılık değeri $p=0,00625$). Gruplarda 4. ve 5. derece yan etkiler ise gözlenmemiştir.

Tablo 8. Tedaviye bağlı yan etkiler

CTCAE v5	KRT				ind. KT + KRT				p- Değeri
	0	1	2	3	0	1	2	3	
Anemi	19 (%28,4)	41 (%61,2)	7 (%10,4)		27 (%27,3)	62 (%62,6)	10 (%10,1)		0,98
Disfaji	1 (%1,5)	32 (%47,8)	34 (%50,7)		1 (%1)	47 (%47,5)	51 (51,5)		0,96
Bulantı	22 (%32,8)	23 (%34,3)	22 (%32,8)		14 (%14,1)	53 (%53,5)	31 (%31,3)	1 (%1)	0,01
Kusma	46 (%68,7)	18 (%26,9)	3 (%4,5)		47 (%47,5)	45 (%45,5)	7 (%7,1)		0,02
Öksürük	21 (%31,3)	26 (%38,8)	20 (%29,9)		37 (%37,4)	46 (%46,5)	15 (%15,2)	1 (%1)	0,12
Pnömonitis	16 (%23,9)	33 (%49,3)	18 (%26,9)		31 (%31,3)	52 (%52,5)	16 (%16,2)		0,21
Pnömoni		48 (%71,6)	18 (%26,9)	1 (%1,5)		73 (%73,7)	25 (%25,3)	1 (%1)	0,93

CTCAE v5: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.

Kilo kaybı derecesi açısından iki grup karşılaştırıldığında; KRT grubunda 8, KT+KRT grubunda 7 olmak üzere toplam 15 hastanın verileri eksikti. Kalan 151 hastada ise kilo kaybı derecesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var gözükse de ($p=0,013$) uygulanan ki-kare testinin varsayımı sağlanamadığından dolayı gruplar arasında anlamlı fark olmadığı kabul edildi (Tablo 9). Gruplar kendi arasında irdelendiğinde KRT grubunda kilo kaybı beklenenden daha fazla; KT+KRT grubunda ise beklenenden daha azdı ($p=0,0037$; bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılık değeri $p=0,0083$). Tedavi sonrası %10'dan az kilo kaybı olan hastaların sayısının KRT grubunda beklenenden daha fazla olduğu; KT+KRT grubunda ise beklenenden daha az olduğu görüldü ($p=0,0051$; bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılık değeri $p=0,0083$).

Tablo 9. Kilo kaybının karşılaştırılması

		KRT		ind. KT + KRT		Toplam		p -Değeri
Kilo Kaybı	Yok	21	35,6%	55	59,8%	76	45,8%	0,013*
	%10 ve üstü	3	5,1%	4	4,3%	7	4,2%	
	%10'dan az	35	59,3%	33	35,9%	68	41,0%	
	Toplam	59	100,0%	92	100,0%	151	100,0%	

*: İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Hastaların başlangıç evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirilme tetkiki olarak her iki grupta da çoğunlukla PET-BT kullanılmıştı (Tablo 10).

Tablo 10. Evreleme tetkikleri

		KRT	ind. KT + KRT	Toplam
Evreleme	BT	3 (%4,5)	1 (%1)	4 (%2,4)
	PET-BT	64 (%95,5)	98 (%99)	162 (%97,6)
Toplam		67 (%100)	99 (%100)	166 (%100)

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi.

KRT grubu ile KT+KRT grubu tedavi yanıtları karşılaştırıldığında her iki grupta da parsiyel yanıt oranı (sırasıyla %77,6 ve %71,7) fazlaydı. İki grup arasında tedaviye yanıt açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,571$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedaviye yanıtın karşılaştırılması

		KRT	ind. KT + KRT	Toplam	p Değeri
Tedavi Yanıtı	Yanıt yok / stabil	3 (%4,5)	6 (%6,1)	9 (%5,4)	0,571
	Tam yanıt	5 (%7,5)	5 (%5,1)	10 (%6,0)	
	Parsiyel yanıt	52 (%77,6)	71 (%71,7)	123 (%74,1)	
	Progresyon	7 (%10,4)	17 (%17,2)	24 (%14,5)	
Toplam		67 (%100)	99 (%100)	166 (%100)	

Çalışmamızda medyan takip süresi 22,2 (3,4-119,4) aydı. KRT grubunda ortalanca sağkalım (OS) 34,9 ay iken (Standart Hata (SH) 6,69; %95 Güven Aralığı (GA): 21,8-48,04) diğer grupta 31,2 aydı (SH 2,26; %95 GA:26,8-35,7). Gruplar arasında 1 yıllık (sırasıyla %79,4'e karşı %93,4), 2 yıllık (sırasıyla %59,5'e karşı %61,8) ve 3 yıllık genel sağkalımda (GS) (sırasıyla %47,2'e karşı %39,3) istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,926$) yoktu (Tablo 12), (Şekil 6). Hastalık evresine göre GS araştırıldığında evre IIIA, IIIB ve IIIC için OS; sırasıyla 38,3 ay (SH: 4,49; %95 GA: 29,5-47,1), 32,8 ay (SH: 3,09; %95 GA: 26,7-38,9) ve 23,2 ay (SH: 6,78; %95 GA: 9,9-36,5) olarak bulundu. GS açısından ise anlamlı fark bulunamadı ($p=0,144$). Skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom ve diğer histolojik alt tiplere göre OS sırasıyla; 31,2 ay (SH: 1,93; %95 GA: 27,4-35), 38,5 ay (SH: 9,15; %95 GA: 20,5-56,4) ve 19,8 aydı (SH: 12,2; %95 GA: 0-43,8).GS açısından histolojik alt tiplerde de anlamlı fark bulunamadı ($p=0,321$).

Tablo 12. Genel sağkalımın karşılaştırılması

		1 yıllık GS	2 yıllık GS	3 yıllık GS	OS (ay)	p -Değeri
Tedavi	KRT	%79,4	%59,5	%47,2	34,9	0,926
	İnd.KT+KRT	%93,4	%61,8	%39,3	31,2	
Evre	IIIA	%91,7	%71,8	%51,4	38,3	0,144
	IIIB	%84,3	%62,8	%39,7	32,8	
	IIIC	%86,7	%45,1	%38,2	23,2	
Histoloji	SHK	%88,5	%62,1	%40,8	31,2	0,321
	Adenokarsinom	%86,6	%64,1	%51,5	38,5	
	Diğer	%80,7	%0,0	%0,0	19,8	

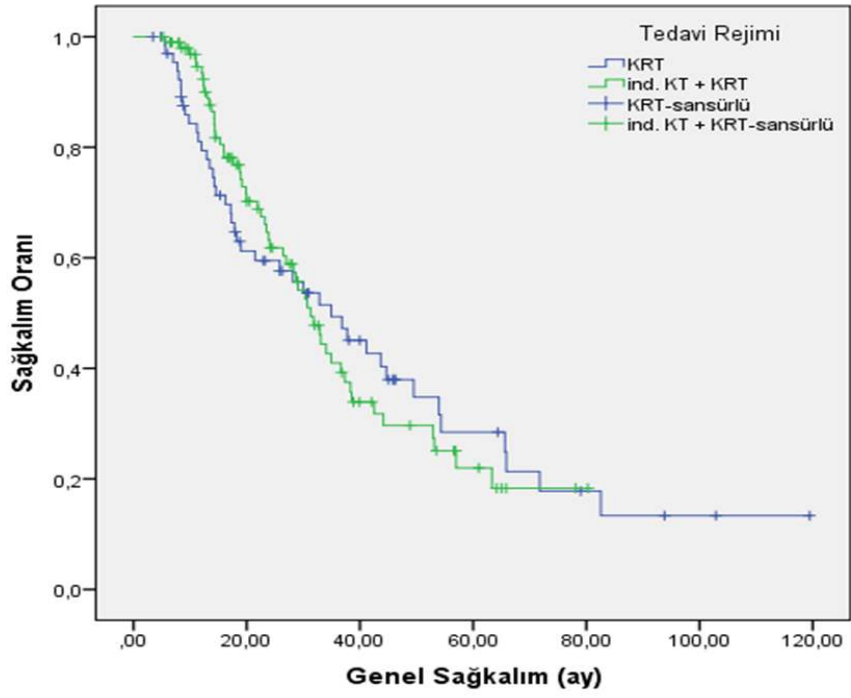
GS: Genel Sağkalım, OS: Ortanca Sağkalım, SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

Ortanca progresyonsuz sağkalım (OPS) KRT grubunda 10 ay (SH: 2,08; %95 GA: 5,9-14,1) ve KT+KRT grubunda 13,5 aydı (SH: 1,71; %95 GA: 10,2-16,9). Gruplar arasında 1 yıllık (sırasıyla %45,5'e karşı %60), 2 yıllık (sırasıyla %13,6'ya karşı %10) ve 3 yıllık (sırasıyla %2'ye karşı %5) progresyonsuz sağkalım (PS) açısından fark (p=0,180) yoktu (Tablo 13), (Şekil 7). Evreye göre PS araştırıldığında evre IIIA, IIIB ve IIIC için PS; sırasıyla 12,5 ay (SH: 1,03; %95 GA: 10,5-14,5), 13,8 ay (SH: 2,59; %95 GA: 8,7-18,9) ve 12,5 ay (SH: 1,80; %95 GA: 9-16) olarak bulunmuştu. PS açısından ise anlamlı fark bulunamadı (p=0,896). Skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom ve diğer histolojik alt tiplere göre PS sırasıyla; 13,5 ay (SH: 2,22; %95 GA: 9,1-17,9), 13,2 ay (SH: 2,04; %95 GA: 9,1-17,2) ve 9,9 aydı (SH: 2,55; %95 GA: 4,9-15). GS açısından histolojik alt tiplerde anlamlı fark bulunamamıştı (p=0,346).

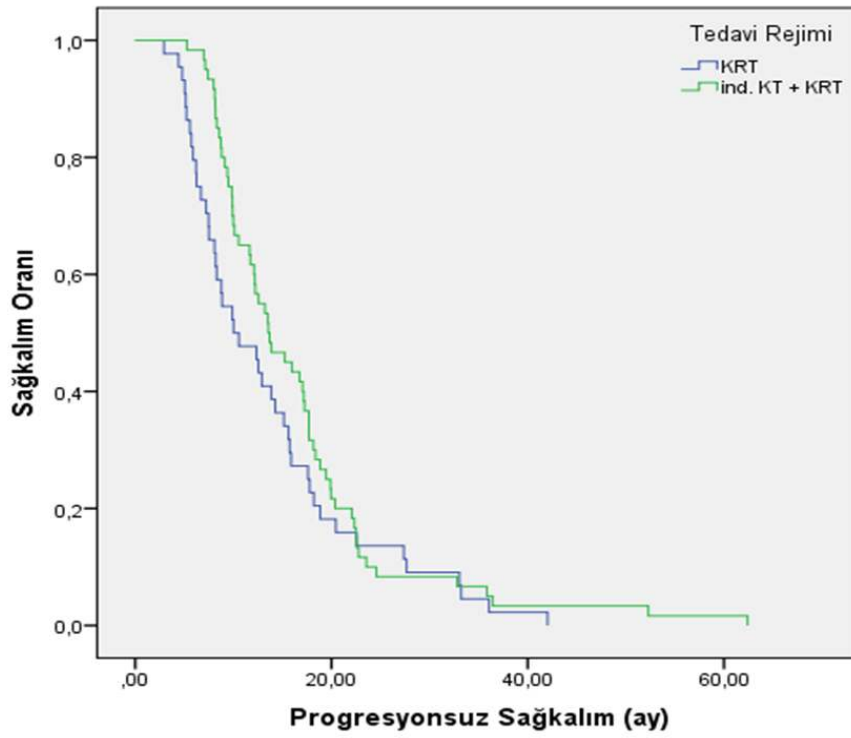
Tablo 13. Progresyonsuz sağkalımın karşılaştırılması

		1 yıllık PS	2 yıllık PS	3 yıllık PS	OPS (ay)	p -Değeri
Tedavi	KRT	%45,5	%13,6	%2,0	10,0	0,180
	İnd.KT+KRT	%60,0	%10,0	%5,0	13,5	
Evre	IIIA	%56,5	%13,0	%4,0	12,5	0,896
	IIIB	%52,9	%9,8	%3,9	13,8	
	IIIC	%50,0	%10,0	%3,3	12,5	
Histoloji	SHK	%56,7	%10,0	%1,7	13,5	0,346
	Adenokarsinom	%51,6	%12,9	%6,5	13,2	
	Diğer	%38,5	%7,7	%0,0	9,9	

PS: Progresyonsuz Sağkalım, OPS: Ortanca Progresyonsuz Sağkalım, SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom.



Şekil 6. Tedavi rejimleri ile genel sağkalım ilişkisi



Şekil 7. Tedavi rejimleri ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Nüks paternleri incelendiğinde; KRT ile KT+KRT grubunda lokal nüks sayısı (sırasıyla 4'e karşı 4) aynıydı. Lokorejyonel nüks (sırasıyla 13'e karşı 22) ve metastaz (sırasıyla 28'e karşı 35) sayısı ise KT+KRT grubunda daha fazlaydı. Toplam 166 hastanın 106 tanesinde nüks gelişmişti ve bu hastalardan 79'u vefat etmişti (Tablo 14). KRT grubunda %67; KT+KRT grubunda %61,6 hastada nüks gelişmişti. Her iki grupta da nükslerin çoğunluğunu uzak metastaz oluşturuyordu (Tablo 15). Gruplar arasında nüks paternleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,707$). TNM evresinin nüks paternlerine etkisi araştırıldığında; evre IIIA ($p=0,083$), evre IIIB ($p=0,799$) ve evre IIIC ($p=0,324$) hastalığın nüks paternleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Benzer şekilde, adenokarsinom ($p=0,980$), skuamöz hücreli karsinom ($p=0,377$), ve diğer ($p=0,407$) histolojik alt tiplerin de nüks paternleriyle arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 14. Nüks paternlerinin karşılaştırılması

Nüks Paterni		Toplam	Ölen	Yaşayan
Lokal	KRT	4	2	2 (%50)
	ind. KT + KRT	4	3	1 (%25)
	Toplam	8	5	3 (37,5)
Lokorejyonel	KRT	13	9	4 (%30,8)
	ind. KT + KRT	22	16	6 (%27,3)
	Toplam	35	25	10 (%28,6)
Metastaz	KRT	28	23	5 (%17,9)
	ind. KT + KRT	35	26	9 (%25,7)
	Toplam	63	49	14 (%22,2)
Nuks yok	KRT	22	8	14 (%63,6)
	ind. KT + KRT	38	9	29 (%76,3)
	Toplam	60	17	43 (%71,7)
Toplam Hasta Sayısı		166	96	70 (%42,2)

Tablo 15. Grupların nüks oranları

Nüks Paterni	KRT	KT+KRT
Lokal	%5,9	%4,1
Lokorejyonel	%19,4	%22,2
Metastaz	%41,7	%35,3
Toplam	%67,0	%61,6

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda multimodal bir yönetim yaklaşımı gerektiren heterojen bir hastalık olan anrezektabl ya da medikal inoperabl evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanserinde başlangıç tedavi tercihinin nüks paternleri üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Başlangıçta indüksiyon kemoterapi ve ardından kemoradyoterapi uygulanmış ile başlangıçta definitif eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisi uygulanmış hastalarda nüks paternleri ve sağkalım sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Faz III randomize çalışmalar ışığında günümüzde anrezektabl evre 3 hastalıkta primer tedavi definitif eşzamanlı kemoradyoterapidir. 2017 yılında yayınlanan PASIFIC çalışması ile eşzamanlı KRT sonrasında progresyon olmayan hastalıkta idame durvalumab kullanımı standart hale gelmiştir (5). LAURA çalışması ile de EGFR mutasyonu olan hastalarda eşzamanlı KRT sonrası idame osimertinib kullanımı standart tedavi haline gelmiştir (173). Ancak temel olarak primer tümör hacminin büyüklüğü, kritik organlara yakın lokalizasyon ve çoklu lenf nodu istasyonları tutulumlarının olması gibi nedenlerle hedef hacimlere reçete edilen dozların iletilmesi esnasında çevre risk altındaki organ tolerans dozlarının aşılması riski bulunmaktadır. Eş zamanlı veya adjuvan tedaviyle karşılaştırıldığında indüksiyon kemoterapi ile tedaviye başlanmasının; sistemik tedavinin in vivo değerlendirilmesi, ilaçların tümöre daha iyi nüfuz etmesi, mikrometastatik hastalığın daha erken tedavisi, hastaların planlanan definitif tedavi rejimini alma olasılığının artması, lokal tedaviden önce hastalığın evresinin düşürülmesi ve radyoterapinin uygulanabilirliğinin artırılması dahil olmak üzere birçok potansiyel faydaları vardır (174). Bu ve benzeri durumlarda küratif tedavi amacıyla indüksiyon kemoterapi sonrası kemoradyoterapi uygulanabilmektedir.

Hastalarda komorbiditelerin varlığı, eş zamanlı kemoradyoterapinin sinerjistik etki ile toksisitelerin artması, radyoterapi merkezlerindeki yoğunluk sebebiyle eş zamanlı tedavinin başlamasında gecikmeler olması sebebiyle eş zamanlı kemoradyoterapinin uygulanabilme oranı rutin pratikte beklenenden daha az

olmaktadır (175). Standart tedavinin eşzamanlı KRT olmasına karşın Jazieh ve ark.'nın (10) 19 ülkeden 3151 hastalık evre 3A ve 3B hastaların incelendiği retrospektif serisinde hastaların sadece %30'una başlangıçta eşzamanlı KRT uygulanmıştı. Çalışmamızda eşzamanlı KRT ile tedaviye başlayan hastaların oranı %40'tı. Başlangıç tedavi seçiminde indüksiyon kemoterapisinin tercih edilmesinin muhtemel nedeni başlangıçta cerrahiye uygun olmayan bazı evre III KHDAK hastalarda indüksiyon kemoterapisi ile tümörün küçültülmesi ve lenf nodu tutulumunun azaltılmasıyla bu hastaların operabl hale gelmesine olanak tanıyabilmek olabilir.

Prospektif ve retrospektif kohortları içeren toplam 1143 hastalık 7 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta analizinde pulmoner, nörolojik, kardiyovasküler, karaciğer ve renal toksisitelerde eşzamanlı KRT ile KT+KRT uygulanan hastalarda istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir (174). Meta analize dahil edilen Vokes ve ark. (7) çalışmasında KT+KRT ile toksisitelerin özellikle de 3. ve 4. derece nötropeninin daha fazla olduğu, KRT grubunda ise özofajit ve disfajinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hematolojik, pulmoner ve gastrointestinal toksisitelerde anlamlı istatistiksel fark izlenmezken KT+KRT grubunda bulantı ve kusma daha fazlaydı. Bu durum indüksiyon kolunda ortalama 3 kür daha fazla KT uygulanmış olması ile ilişkilendirildi. Yan etki paternlerinin farklılığının sebebi hem indüksiyon hem de eş zamanlı kemoterapide kullanılan doz şemalarının heterojenliği ve merkezlerin tedaviye ara verme protokollerinin farklı olması olabilir. Çalışmamızda her iki kolda da 4. ve 5. derece toksisite izlenmedi. Yan etkiler nedeniyle her iki kolda da tedavi araları verilmiş olsa da tedaviyi sonlandırmak gerekli olmadı.

Çalışmalarda sağkalım açısından negatif prognostik faktör olarak değerlendirilen %10 ve üstü kilo kaybı her iki grupta da benzerdi (176). Ancak KRT grubunda kilo kaybı beklenenden daha fazla iken KT+KRT grubunda daha azdı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların KRT grubunda %60, KT+KRT grubunda %50'den fazlasına glutamin içeren beslenme desteği sağlanmıştı.

Her iki grubun da tedavi yanıtı ağırlıklı olarak PET BT ile değerlendirildi. Parsiyel yanıt (KRT grubunda %77,6; KT+KRT grubunda %74,1) baskın paterndi. KRT grubunda tam yanıt %7,5 iken KT+KRT grubunda %5,1'di. KRT grubunda progresyon %10,4 ve stabil hastalık oranı %4,5 iken KT+KRT grubunda bu oranlar sırayla %17,2 ve %6,1'di. KRT alan hastaların PET-BT ile tedaviye yanıtlarının değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada tam yanıt %16,7, parsiyel yanıt %51,7, stabil hastalık %11,7 ve progresyon oranı %6,7 saptanmıştır (177). Sonuçların çalışmamızdan farklı olmasının; farklı evreleme ve yanıt değerlendirme sistemlerinin kullanılması ve çalışma kohortundaki yaklaşık %28,3 oranında hastaya >66 Gy eş zamanlı radyoterapi dozu verilmesine bağlı olduğu düşünüldü. İndüksiyon kemoterapi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan hastalarda PET-BT ile tedavi yanıtının değerlendirildiği başka bir retrospektif bir çalışmada ise parsiyel yanıt %57, stabil hastalık %23 ve progresyon oranı %19 olarak belirtilmiştir (178). Sonuçlar arasındaki farklılığın; çalışmanın hasta kohortunun küçük (21 hasta) olması, farklı evreleme ve yanıt değerlendirme kriterlerinin kullanılmış olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Ardizzoni ve ark.'nın (175) yaptığı randomize faz III prospektif çalışmada ise grupların tedaviye yanıt oranları daha azdı ve gruplar arasında yanıt oranları açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmada kullanılan evreleme sisteminin eski oluşu, farklı tedavi yanıt değerlendirme kriterleri ve RT doz şemaları, eş zamanlı kemoterapide taksan bazlı ajan kullanımı ve supraklavikuler lenf nodu tutulumu olmayan hastaların dahil edilmesinin sonuçların beklenenden farklı çıkmasına sebep olmuş olması mümkündür.

İki grubun karşılaştırıldığı randomize faz III prospektif bir çalışmada ortalama sağkalım KRT grubu için 18,2 ay; KT+KRT grubu içinse 12,6 ay olarak bildirilmiş olup iki grup arasında genel sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştı (179). 70 yaş ve üstü hastalarda tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada benzer şekilde medyan sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (180). Diğer bir randomize faz III prospektif çalışmada indüksiyon kemoterapi sonrası radyoterapi ile eş zamanlı kemoradyoterapi grupları kıyaslandığında gruplar arasında ortalama PS (6,7 aya karşı 9,2 ay), ortalama GS (13,2 aya karşı 15,1 ay) ile 2 ve 3 yıllık GS oranları arasında anlamlı fark yoktu (175). Jazieh ve ark.'nın çalışmasında (10) evre

3A ve 3B hastalık için ortalama PS oranları sırasıyla 14,3 ve 10,2 ay olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızda evre 3A, 3B ve 3C için sırasıyla 12,5, 13,8 ve 12,5 ay olarak bulunmuştur (10). Aynı çalışmada ortalama GS; 3A ve 3B hastalık için sırasıyla 43,8 ve 27,7 aydı. Bizim çalışmamızda ise evre 3A, 3B ve 3C için sırasıyla 38,3, 32,8 ve 23,2 ay bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama 22,2 aylık takip süresinde hem ortalama PS hem de ortalama GS literatürdeki diğer yayınlar ile de benzer olmakla birlikte çalışmamızdaki hastaların AJCC TNM evreleme 8.baskıya göre evrelenmiş olması sonuçların görece farklı olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızla benzer grupların karşılaştırıldığı çalışmaların dahil edildiği Luo H ve ark.'nın meta analizinde 1, 2 ve 4 yıllık GS'da gruplar arasında fark izlenmemişti ancak 5 yıllık GS'da indüksiyon KT grubu lehine anlamlı fark saptanmıştı (OR 1,98; %95 GA 1,24-3,17 ; p = 0,004), (174). Çalışmamızda ortalama sağkalım, 1, 2 ve 3 yıllık GS ve PS oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışmamızdaki grupların sağkalım oranları literatür ile karşılaştırıldığında OS ile 1, 2 ve 3 yıllık GS ve PS oranları daha yüksekti ama gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (5,7,181,182). Sağkalım oranlarının artmasında hastaların tamamına YART tekniği ile tedavi vermenin yanı sıra evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme için çoğunlukla PET-BT kullanılması etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde KRT ve indüksiyon KT ardından KRT grupları arasında lokal, lokorejyonel ve metastaz paternleri açısından fark saptanmamıştır (p=0,707). KRT kolunda %41,7 indüksiyon KT kolunda %35,3 ile uzak metastaz en sık izlenen nüks paterniydi. Lokal nüks, KRT kolunda %5,9 iken KT+KRT kolunda %4,1'di. Lokorejyonel nüks KRT kolunda %19,4 KT+KRT kolunda %22,2 idi.

Lokal ileri KHDAK'de çalışmamızla benzer hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir prospektif randomize faz III çalışmada KRT kolunda 182 hasta; KT+KRT kolunda 184 hasta değerlendirilmişti (7). Çalışmada nüks paternleri; lokal nüks, lokal

nüks ve metastaz, sadece uzak metastaz olarak sınıflandırılmıştı. Sonuçlar incelendiğinde lokal nüks; KRT grubunda 18 (%9,8), KT+KRT grubunda 20 (%10,8) hastada görülmüş. Sadece uzak metastaz; KRT grubunda 39 (%21,4), KT+KRT grubunda 38 (%20,6) hastada gelişmişti. Lokal nüks ve metastaz; KRT grubunda 47 (%25,8), KT+KRT grubunda 46 (%25) hastada gelişmişti. Bildirilen sonuçlar çalışmamızla karşılaştırıldığında hem lokal nüks hem de metastaz oranları faz III çalışmada daha fazlaydı. Nüks paterni tanımlarının net olmamasına bağlı olarak nüks gruplarının iç içe geçmiş olabileceği ve KT+KRT kolunda indüksiyon fazında lokal progresyon saptanan hastalarda definitif tedaviye devam edilmiş olması sebebiyle sonuçlar değişmiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda hastalarda aynı anda iki nüks paterni saptanan hastalarda daha kötü sağkalıma sebep olabilecek nüks paterninin esas olarak var kabul edilmesi (Örneğin; bir hastada hem lokal nüks hem de metastaz aynı anda geliştirse hastada nüks paterni olarak metastaz var kabul edildi.) çalışmalar arası sonuçların farklı çıkmasında etkili olmuş olabilir. Yaşlı hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada KT+KRT ile KRT grupları arasında lokorejyonel nüks ve uzak metastaz açısından anlamlı fark bulunamamıştı (180). Ancak çalışmada nüks paternlerinin tanımlamaları yapılmamış olup çoğunluğu evre IIIA ve ECOG skoru 2-4 olan heterojen hasta kohortuna bağlı sonuçlarda farklılık olmuş olabilir. Diğer bir randomize faz III prospektif çalışmada ise nüks paternleri intratorasik (%44,4), ekstratorasik (%34,3) ve hem intratorasik hem de ekstratorasik (%21,3) olarak sınıflandırılmıştı (175). Ekstratorasik nüks paterni, çalışmamızdaki metastaz kategorisine denk olarak kabul edildiğinde oran daha düşük görünmektedir. Fakat söz konusu çalışmada nüks paterni kategorizasyonunun farklı olması ve nüks paterni tanımlamalarının yapılmamış olması sebebiyle sağlıklı bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

Başka bir prospektif randomize çalışmada lokal nüks oranı %79, izole toraks dışı metastaz ise %3 olarak bulunmuştu (183). Nükslerin %30'unun ise PTV marjları içinde olduğu; çalışmada bunun yetersiz PTV kapsamı sebebiyle olduğu belirtilmişti. Çalışmamızdaki en yüksek toplam nüks ve metastaz oranları KRT grubunda sırasıyla %67 ve %41,7 olup diğer çalışmanın sonuçları ile uyumsuzdur. Randomize prospektif çalışmada YART tekniğinden ziyade 3D-KRT kullanılmış

olması, farklı doz planlama algoritmaları ile tedavi uygulanması, evre II-III hastaların dahil edilmesi, hastaların çoğunluğunda eş zamanlı değil neoadjuvan kemoterapi uygulanması tedavi yanıtlarını ve nüks sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif nitelikli bir araştırmadır. Başlangıçta yapılan güç analizine göre (EK-1) çalışmanın %90 güce ulaşabilmesi için gereken her iki kolda 86 hasta olacak şekilde minimum toplam 172 hasta sayısına ulaşılamadı. Bu yüzden çalışmanın gücü beklenenden daha düşük olabilir. İndüksiyon kemoterapi almaya yönlendirilen hastaların çoğunluğu eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalara göre genelde performansı daha düşük, primer tümör hacmi ve radyoterapi alanı ise daha büyük olan hastalardır. Bu durum yanlılığa yol açmış olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, evre III KHDAK tanılı hastaların indüksiyon kemoterapi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ile eş zamanlı kemoradyoterapinin nüks paternlerinin karşılaştırılması güncel tedavi ve evreleme standartları ile yapılmıştır. Gruplar arasında GS, PFS oranları, toksisite profilleri ve nüks paternleri açısından anlamlı fark bulunamamış olup indüksiyon kemoterapisini takiben eşzamanlı kemoradyoterapinin kabul edilebilir toksisite ve eşzamanlı kemoradyoterapi ile karşılaştırılabilir benzer sağkalım sonuçları sağladığı görülmüştür. Sonuçların daha büyük hasta kohortuyla oluşturulan prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiol.* 2024 Dec;93:102693.
2. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):447–68.
3. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer.* 2024 Apr 15;130(8):1330–48.
4. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol Tor Ont.* 2023 Mar 7;30(3):3160–75.
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919–29.
6. Ganti AK, Klein AB, Cotalra I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 1;7(12):1824.
7. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1698–704.
8. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–90.
9. Dieleman E, Van Der Woude L, Van Os R, Van Bockel L, Coremans I, Van Es C, et al. The Dutch Lung Cancer Audit-Radiotherapy (DLCA-R): Real-World Data on Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Curative Chemoradiation. *Clin Lung Cancer.* 2023 Mar;24(2):130–6.
10. Jazieh AR, Onal HC, Tan DSW, Soo RA, Prabhash K, Kumar A, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *J Thorac Oncol.* 2021 Oct;16(10):1733–44.
11. Xiao W, Hong M. Concurrent vs sequential chemoradiotherapy for patients with advanced non–small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 19;100(11):e21455.

12. Koshi R, Cunningham DJ. Cunningham's manual of practical anatomy. Volume 2, Thorax and abdomen. Sixteenth edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2017.
13. Waschke J, Böckers TM, Paulsen F, Arnold WH, Sobotta J, editors. Anatomie: das Lehrbuch: Sobotta. 1. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015. 829 p.
14. Drevet G, Conti M, Deslauriers J. Surgical anatomy of the tracheobronchial tree. *J Thorac Dis.* 2016 Mar;8(Suppl 2):S121–9.
15. Globocan 2022 World Cancer Facts [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
16. SEER [Internet]. [cited 2025 May 8]. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
17. Cancer Research UK [Internet]. 2015 [cited 2025 May 8]. Lung cancer incidence statistics. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence>
18. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):889–902.
19. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):1–24.
20. Peto R, Boreham J, Lopez AD, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *The Lancet.* 1992 May;339(8804):1268–78.
21. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997 Oct 18;315(7114):980–8.
22. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, Curtin J, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer Res.* 2000 Jul 15;60(14):3753–6.
23. Thomas P, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1990 Feb;49(2):242–7.
24. Deleyiannis FW, Thomas DB. Risk of Lung Cancer Among Patients with Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Neck Surg.* 1997 Jun;116(6):630–6.
25. Zöchbauer-Müller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular Pathogenesis of Lung Cancer. *Annu Rev Physiol.* 2002 Mar;64(1):681–708.
26. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett.* 2017 Feb;13(2):535–42.

27. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):947–55.
28. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on *Epidermal Growth Factor Receptor* Mutations in Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7232–41.
29. Westcott PMK, To MD. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*. 2013 Feb 5;32(2):63–70.
30. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras Mutations in Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Review. *Clin Lung Cancer*. 2006 Jul;8(1):30–8.
31. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and Distinctive Spectrum of *KRAS* Mutations in Never Smokers with Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Sep 15;14(18):5731–4.
32. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with *BRAF* mutations. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):138–42.
33. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring *BRAF* Mutations. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2046–51.
34. El-Telbany A, Ma PC. Cancer Genes in Lung Cancer: Racial Disparities: Are There Any? *Genes Cancer*. 2012 Jul 1;3(7–8):467–80.
35. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, Fan C, McNamara K, Kozlowski P, et al. *LKB1* modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature*. 2007 Aug 16;448(7155):807–10.
36. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med [Internet]*. 2011 Mar 23 [cited 2025 May 8];3(75). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3002003>
37. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. *EML4-ALK* Fusion Is Linked to Histological Characteristics in a Subset of Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2008 Jan;3(1):13–7.
38. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. *ALK* Gene Rearrangements: A New Therapeutic Target in a Molecularly Defined Subset of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Dec;4(12):1450–4.
39. Naulleau G, Birsén G, Mansuet-Lupo A, Leroy K, Wislez M. Réarrangement de *ALK* dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. *Bull Cancer (Paris)*. 2025 Mar;112(3):3S86–94.

40. Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2019 Dec;81:101911.
41. Novello S, Califano R, Reinmuth N, Tamma A, Puri T. *RET* Fusion-Positive Non-small Cell Lung Cancer: The Evolving Treatment Landscape. *The Oncologist*. 2023 May 8;28(5):402–13.
42. Drilon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I, et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET–Rearranged Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct;13(10):1595–601.
43. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. *RET* Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4352–9.
44. Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK, et al. A transforming *KIF5B* and *RET* gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res*. 2012 Mar;22(3):436–45.
45. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer*. 2014 Mar;110(6):1571–8.
46. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Mar;15(3):151–67.
47. Shen T, Pu X, Wang L, Yu Z, Li J, Zhang Y, et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Lung Cancer*. 2020 Sep;21(5):e349–54.
48. Theik NWY, De Armas SA, Rosas D, Kiamos A, Thaw Dar NN, Shoreibah A, et al. Oncogenic Fusions in NSCLC: From Mechanisms to Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 17;26(8):3802.
49. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e142S–e165S.
50. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax*. 2005 Apr;60(4):314–9.
51. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):359–359.
52. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e121S–e141S.

53. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer*. Chest. 2003 Jan;123(1):129S-136S.
54. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med. 2002 Mar;23(1):137–58.
55. Rojko L, Megyesfalvi Z, Czibula E, Reiniger L, Teglassi V, Szegedi Z, et al. Longitudinal analysis of complete blood count parameters in advanced-stage lung cancer patients. Thorac Cancer. 2020 Nov;11(11):3193–204.
56. Efthymiou C, Spyrtos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. Hormones. 2018 Sep;17(3):351–8.
57. De Hoop B, Schaefer-Prokop C, Gietema HA, De Jong PA, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, et al. Screening for Lung Cancer with Digital Chest Radiography: Sensitivity and Number of Secondary Work-up CT Examinations. Radiology. 2010 May;255(2):629–37.
58. Okubo K, Mark EJ, Flieder D, Wain JC, Wright CD, Moncure AC, et al. Bronchoalveolar carcinoma: Clinical, radiologic, and pathologic factors and survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Oct;118(4):702–9.
59. Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. Br J Radiol. 2000 Feb 1;73(866):137–45.
60. Thakur SK, Singh DP, Choudhary J. Lung cancer identification: a review on detection and classification. Cancer Metastasis Rev. 2020 Sep;39(3):989–98.
61. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Curr Radiopharm. 2020 Nov 30;13(3):238–42.
62. Grant MB ChB B. Grainger and Allison's Diagnostic Radiology Essentials E-Book. 3rd ed. Chantilly: Elsevier; 2024. 1 p.
63. Meisinger QC, Klein JS, Butnor KJ, Gentchos G, Leavitt BJ. CT Features of Peripheral Pulmonary Carcinoid Tumors. Am J Roentgenol. 2011 Nov;197(5):1073–80.
64. Purandare NC, Rangarajan V. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. Indian J Radiol Imaging. 2015 Apr;25(02):109–20.
65. Saito H, Yamada K, Hamanaka N, Oshita F, Ito H, Nakayama H, et al. Initial Findings and Progression of Lung Adenocarcinoma on Serial Computed Tomography Scans: J Comput Assist Tomogr. 2009 Jan;33(1):42–8.

66. Henz Concatto N, Watte G, Marchiori E, Irion K, Felicetti JC, Camargo JJ, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary nodules: accuracy in a granulomatous disease–endemic region. *Eur Radiol*. 2016 Sep;26(9):2915–20.
67. Wang YXJ, Lo GG, Yuan J, Larson PEZ, Zhang X. Magnetic resonance imaging for lung cancer screen. *J Thorac Dis*. 2014 Sep;6(9):1340–8.
68. Basso Dias A, Zanon M, Altmayer S, Sartori Pacini G, Henz Concatto N, Watte G, et al. Fluorine 18–FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2019 Feb;290(2):525–34.
69. Nakajo M, Jinguji M, Aoki M, Tani A, Sato M, Yoshiura T. The clinical value of texture analysis of dual-time-point 18F-FDG-PET/CT imaging to differentiate between 18F-FDG-avid benign and malignant pulmonary lesions. *Eur Radiol*. 2020 Mar;30(3):1759–69.
70. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Han S, Poon FW. PET–CT Evaluation of Solitary Pulmonary Nodules: Correlation with Maximum Standardized Uptake Value and Pathology. *Lung*. 2013 Dec;191(6):625–32.
71. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, Bae YA, Kim BT, Choe BK, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer*. 2008 Aug;61(2):186–94.
72. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. *JAMA*. 2001 Feb 21;285(7):914.
73. Tsao MS, Nicholson AG, Maleszewski JJ, Marx A, Travis WD. Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors. *J Thorac Oncol*. 2022 Jan;17(1):e1–4.
74. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014 Aug;14(8):535–46.
75. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Oct;5 Suppl 5(Suppl 5):S463–478.
76. Han Y, Ma Y, Wu Z, Zhang F, Zheng D, Liu X, et al. Histologic subtype classification of non-small cell lung cancer using PET/CT images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):350–60.
77. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):362–87.

78. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 1;10(9):1243–60.
79. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018 Mar;13(3):323–58.
80. NCCN Non-Small Cell Lung Guidelines Version 6.2024 [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
81. Singh G, Singh A, Dave R. An Update on WHO Classification of Thoracic Tumours 2021- Newly Described Entities and Terminologies. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 10]; Available from: https://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2023&month=June&volume=17&issue=6&page=EE01-EE05&id=18076
82. Ikematsu Y, Izumi M, Takayama K, Kumazoe H, Wakamatsu K, Kawasaki M. Small-cell lung cancer from the peripheral lung is frequently accompanied by emphysema and interstitial lung disease in the background. *Thorac Cancer*. 2022 Sep;13(18):2616–23.
83. Zhang X, Lv F, Fu B, Li W, Lin R, Chu Z. Clinical and Computed Tomography Characteristics for Early Diagnosis of Peripheral Small-cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2022 Feb;Volume 14:589–601.
84. Forster BB, Müller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation. *Radiology*. 1989 Feb;170(2):441–5.
85. Sasaki T, Kuno H, Hiyama T, Oda S, Masuoka S, Miyasaka Y, et al. 2021 WHO Classification of Lung Cancer: Molecular Biology Research and Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2024 Mar 1;44(3):e230136.
86. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008 Jan 1;1(1):19–31.
87. WHO. Thoracic tumours. 5th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. 565 p. (WHO classification of tumours series).
88. Xu C wei, Lei L, Wang W xian, Lin L, Zhu Y cai, Wang H, et al. Molecular Characteristics and Clinical Outcomes of EGFR Exon 19 C-Helix Deletion in Non-Small Cell Lung Cancer and Response to EGFR TKIs. *Transl Oncol*. 2020 Sep;13(9):100791.

89. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5570–7.
90. Aissaoui M, Lupo A, Coriat R, Terris B, Bennani S, Chassagnon G, et al. CT features of lung metastases from pancreatic adenocarcinoma: Correlation with histopathologic findings. *Diagn Interv Imaging*. 2021 Jun;102(6):371–7.
91. Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Subclassification of Non-small Cell Lung Carcinomas Lacking Morphologic Differentiation on Biopsy Specimens: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jan;35(1):15–25.
92. Yamakawa T, Nambu A, Kato S, Kawamoto M, Fujino S, Watanabe M, et al. Well differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in a 38-year-old woman: dynamic computed tomography findings. *Jpn J Radiol*. 2013 Feb;31(2):143–7.
93. Ishida H, Yasuda M, Nitanda H, Yanagihara A, Taguchi R, Yoshimura R, et al. Pulmonary high-grade fetal adenocarcinoma associated with cystic airspace: A case report. *Thorac Cancer*. 2020 Jun;11(6):1703–7.
94. Watanabe Y, Tsuta K, Kusumoto M, Yoshida A, Suzuki K, Asamura H, et al. Clinicopathologic Features and Computed Tomographic Findings of 52 Surgically Resected Adenosquamous Carcinomas of the Lung. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jan;97(1):245–51.
95. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic Carcinoma of the Lung: Clinicopathologic Characteristics of 70 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Nov;32(11):1727–35.
96. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193–203.
97. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 May;4(5):568–77.
98. Hansen EK, Roach Iii M, editors. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-62642-0>
99. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.

- 100.Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1986 May;4(5):702–9.
- 101.Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Jan;11(1):39–51.
- 102.Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
- 103.Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):620–30.
- 104.Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008 May;3(5):457–66.
- 105.Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 May 21;1(1):15009.
- 106.Yasukawa M, Sawabata N, Kawaguchi T, Kawai N, Nakai T, Ohbayashi C, et al. Histological Grade: Analysis of Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *In Vivo*. 2018;32(6):1505–12.
- 107.Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers*. 2022 Mar 9;14(6):1400.
- 108.Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does Lung Adenocarcinoma Subtype Predict Patient Survival?: A Clinicopathologic Study Based on the New International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thorac Oncol*. 2011 Sep;6(9):1496–504.
- 109.Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*. 2012 Dec;9(2):112–21.
- 110.Steels E, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2001 Oct;18(4):705–19.

- 111.Meert AP, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout JM, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2002 Sep 23;87(7):694–701.
- 112.Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, et al. [VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis]. *Rev Mal Respir*. 2002 Oct;19(5 Pt 1):577–84.
- 113.Meert AP, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Verdebout JM, et al. The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):959–65.
- 114.Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Ghisdal L, Mascaux C, et al. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):55–64.
- 115.Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004 Dec 13;91(12):2018–25.
- 116.Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005 Jan 17;92(1):131–9.
- 117.Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, Martin B, Meert AP, Haller A, et al. Thyroid transcription factor 1--a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Nov;17(11):1673–6.
- 118.Tong J, Sun X, Cheng H, Zhao D, Ma J, Zhen Q, et al. Expression of p16 in non-small cell lung cancer and its prognostic significance: a meta-analysis of published literatures. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Nov;74(2):155–63.
- 119.Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug;94(8):1623–40.
- 120.NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer version 3.2025 [Internet]. [cited 2025 Mar 12]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- 121.Moreno AC, Fellman B, Hobbs BP, Liao Z, Gomez DR, Chen A, et al. Biologically Effective Dose in Stereotactic Body Radiotherapy and Survival for Patients With Early-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2020 Jan;15(1):101–9.
- 122.Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small

- cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2007 Jul;2(7 Suppl 3):S94-100.
123. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356–84.
 124. Sridhar A, Khan H, Yohannan B, Chan KH, Kataria N, Jafri SH. A Review of the Current Approach and Treatment Landscape for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2024 Apr 30;13(9):2633.
 125. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973–85.
 126. Cascone T, Leung CH, Weissferdt A, Pataer A, Carter BW, Godoy MCB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2023 Mar;29(3):593–604.
 127. Paz-Ares L, O’Brien MER, Mauer M, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol*. 2022 Apr;33(4):451–3.
 128. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csöszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Oct;398(10308):1344–57.
 129. Martins RG, D’Amico TA, Loo BW, Pinder-Schenck M, Borghaei H, Chaft JE, et al. The Management of Patients With Stage IIIA Non–Small Cell Lung Cancer With N2 Mediastinal Node Involvement. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May;10(5):599–613.
 130. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected *EGFR* -Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711–23.
 131. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Apr 11;390(14):1265–76.
 132. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III

non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Aug;374(9687):379–86.

- 133.Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, Jouni R, Magdeleinat P, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non–small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug;140(2):356–63.
- 134.Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Jun 20;37(18):1558–65.
- 135.Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2830–8.
- 136.Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol*. 2020 Dec;15(1):214.
- 137.Zoto Mustafayev T, Atalar B. Toxicity Management for Thorax Tumors in Radiation Oncology. In: Ozyigit G, Selek U, editors. *Prevention and Management of Acute and Late Toxicities in Radiation Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2024 Jul 30]. p. 107–69. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-37798-4_4
- 138.Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Joo Park K, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2004 Jul;24(4):985–97.
- 139.Ronden MI, Palma D, Slotman BJ, Senan S. Brief Report on Radiological Changes following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for Early-Stage Lung Tumors: A Pictorial Essay. *J Thorac Oncol*. 2018 Jun;13(6):855–62.
- 140.Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological Changes After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6(7):1221–8.
- 141.Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing Radiation Therapy–related Complications in the Chest. *RadioGraphics*. 2019 Mar;39(2):344–66.
- 142.Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury. *Chest*. 2019 Jul;156(1):150–62.

143. Wang Z, Huo B, Wu Q, Dong L, Fu H, Wang S, et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci Rep*. 2020 Feb 19;10(1):2941.
144. Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *Am J Roentgenol*. 1992 Dec;159(6):1157–64.
145. Thomas R, Chen YH, Hatabu H, Mak RH, Nishino M. Radiographic patterns of symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients: Imaging predictors for clinical severity and outcome. *Lung Cancer*. 2020 Jul;145:132–9.
146. Onishi H, Yamashita H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study. *Cancers*. 2018 Aug 2;10(8):257.
147. Chen H, Senan S, Nossent EJ, Boldt RG, Warner A, Palma DA, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Jul;98(3):622–31.
148. Yamaguchi S, Ohguri T, Matsuki Y, Yahara K, Oki H, Imada H, et al. Radiotherapy for thoracic tumors: association between subclinical interstitial lung disease and fatal radiation pneumonitis. *Int J Clin Oncol*. 2015 Feb;20(1):45–52.
149. Glick D, Lyen S, Kandel S, Shaper S, Le LW, Lindsay P, et al. Impact of Pretreatment Interstitial Lung Disease on Radiation Pneumonitis and Survival in Patients Treated With Lung Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar;19(2):e219–26.
150. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M, Oltmanns U, Palmowski K, Hoffmann H, et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2015 Jan 5;31(4):266–74.
151. Levy A, Hollebecque A, Bourcier C, Lorient Y, Guigay J, Robert C, et al. Targeted therapy-induced radiation recall. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1662–8.
152. Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol*. 2011 Dec;6(1):24.
153. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients

- with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *The Oncologist*. 2018 Nov 1;23(11):1358–65.
154. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaña W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec;21(1):9.
 155. Cornelissen R, Senan S, Antonisse IE, Liem H, Tan YK, Rudolphus A, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) after thoracic radiotherapy for breast carcinoma. *Radiat Oncol*. 2007 Dec;2(1):2.
 156. Murofushi KN, Oguchi M, Gosho M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol*. 2015 Dec;10(1):103.
 157. Kim M, Lee J, Ha B, Lee R, Lee KJ, Suh HS. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2011;29(3):181.
 158. Kouloulis V, Zygogianni A, Efstathopoulos E, Victoria O, Christos A, Pantelis K, et al. Suggestion for a New Grading Scale for Radiation Induced Pneumonitis Based on Radiological Findings of Computerized Tomography: Correlation with Clinical and Radiotherapeutic Parameters in Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013 May 30;14(5):2717–22.
 159. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I–II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non–small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Feb;61(2):318–28.
 160. National Institutes and health N cancer I. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 [Internet]. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
 161. Magaña E, Crowell RE. Radiation Pneumonitis Successfully Treated with Inhaled Corticosteroids: *South Med J*. 2003 May;96(5):521–4.
 162. Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, Leni K, Meyer A, Christiansen H, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy – a single-centre experience. *Radiat Oncol*. 2016 Dec;11(1):12.
 163. Kainthola A, Haritwal T, Tiwari M, Gupta N, Parvez S, Tiwari M, et al. Immunological Aspect of Radiation-Induced Pneumonitis, Current Treatment Strategies, and Future Prospects. *Front Immunol*. 2017 May 2;8:506.
 164. Fu Z, Yang X, Bi N, Zhai Y, Chen D, Wang W, et al. Radiation pneumonitis complicated by *Pneumocystis carinii* in patients with thoracic neoplasia: a clinical analysis of 7 cases. *Cancer Commun*. 2019 Dec;39(1):1–4.

165. Bluestein SG, Roemer J. The treatment of radiation pneumonitis with cortisone. *J Med Soc N J*. 1953 Mar;50(3):106–7.
166. Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. *Radiat Res*. 1993 Oct;136(1):22–8.
167. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol*. 2006 Jul;80(1):93–7.
168. Kim S, Oh IJ, Park SY, Song JH, Seon HJ, Kim YH, et al. Corticosteroid therapy against treatment-related pulmonary toxicities in patients with lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014 Sep;6(9):1209–17.
169. Slezak J, Kura B, Ravingerová T, Tribulova N, Okruhlicova L, Barancik M. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Sep;93(9):737–53.
170. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(13):1773–82.
171. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
172. Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N, McNee S, Kelly V, et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):2939–49.
173. Lu S, Casarini I, Kato T, Cobo M, Özgüroğlu M, Hodge R, et al. Osimertinib Maintenance After Definitive Chemoradiation in Patients With Unresectable EGFR Mutation Positive Stage III Non-small-cell Lung Cancer: LAURA Trial in Progress. *Clin Lung Cancer*. 2021 Jul;22(4):371–5.
174. Luo H, Yu X, Liang N, Xie J, Deng G, Liu Q, et al. The effect of induction chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung cancer who received chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(8):e6165.
175. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, Di Maio M, Buffoni L, Belvedere O, et al. Randomized phase III PITCAP trial and meta-analysis of induction chemotherapy followed by thoracic irradiation with or without concurrent taxane-based chemotherapy in locally advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2016 Oct;100:30–7.

- 176.Zhang J, Tang X, Zhang W, Xu Y, Zhang H, Fan Y. Weight loss as a predictor of reduced survival in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Int J Obes*. 2025 Jan;49(1):13–20.
- 177.Roengvoraphoj O, Eze C, Wijaya C, Dantes M, Taugner J, Tufman A, et al. How much primary tumor metabolic volume reduction is required to improve outcome in stage III NSCLC after chemoradiotherapy? A single-centre experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Nov;45(12):2103–9.
- 178.Fledelius J, Khalil AA, Hjorthaug K, Frøkiær J. Using positron emission tomography (PET) response criteria in solid tumours (PERCIST) 1.0 for evaluation of 2'-deoxy-2'-[18F] fluoro-D-glucose-PET/CT scans to predict survival early during treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(2):231–8.
- 179.Kim S, Kim M, Choi E, Sohn H, Lee D, Suh C, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18_suppl):7528–7528.
- 180.Kim DY, Song C, Kim SH, Kim YJ, Lee JS, Kim JS. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone following induction chemotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2019 Sep 30;37(3):176–84.
- 181.Hansen RN, Zhang Y, Seal B, Ryan K, Yong C, Darilay A, et al. Long-term survival trends in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer receiving chemotherapy and radiation therapy: a SEER cancer registry analysis. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20(1):276.
- 182.Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 1;35(1):56–62.
- 183.Jouglar E, Isnardi V, Goulon D, Ségura-Ferlay C, Ayadi M, Dupuy C, et al. Patterns of locoregional failure in locally advanced non-small cell lung cancer treated with definitive conformal radiotherapy: Results from the Gating 2006 trial. *Radiother Oncol*. 2018 Feb;126(2):291–9.
- 184.Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175–91.
- 185.Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences [Internet]. 0 ed. Routledge; 2013 [cited 2025 May 25]. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781134742707>

7. EKLER

EK-1

Dr. Öğr. Üyesi Savaş TOPUK (Yürütücü, Tez Danışmanı), Arş. Gör. Dr. Oğuzhan İŞÇİ (Araştırmacı)

“Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İndüksiyon Kemoterapiyi Takiben Kemoradyoterapi Uygulanan Hastalar ile Başlangıçta Kemoradyoterapi Uygulanan Hastalarda Nüks Paternlerinin Karşılaştırılması ”
başlıklı Tıpta Uzmanlık Tezi Araştırması

İstatistiksel Güç analizi “Huber, R. M., Flentje, M., Schmidt, M., Pöllinger, B., Gosse, H., Willner, J., & Ulm, K. (2006). *Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the bronchial carcinoma therapy group. Journal of clinical oncology*, 24(27), 4397-4404.” yayınlanan çalışmadan elde edilen veriler temel alınarak örneklem büyüklüğünü belirlemek üzere yapıldı. Bu çalışmada etki büyüklüğü 0.5 (Cohen kriterleri kullanılarak), alfa=0.05 ve güç 0.90 alınarak gerekli olan minimum örnek sayısı N=172 olarak belirlendi (184,185).

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Tail(s)	= Two
	Effect size d	= 0.5
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.90
	Allocation ratio N2/N1	= 1
Output:	Noncentrality parameter δ	= 3.278719
	Critical t	= 1.974017
	Df	= 170
	Sample size group 1	= 86
	Sample size group 2	= 86
	Total sample size	= 172
	Actual power	= 0.903230

