



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE 2. BASAMAK
TEDAVİDE PROLİFERASYON İNDEKSİ VE NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ÖNEMİ**

DR. İBRAHİM CAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2021



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE 2. BASAMAK
TEDAVİDE PROLİFERASYON İNDEKSİ VE NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ÖNEMİ**

**DR. İBRAHİM CAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ABDURRAHMAN IŞIKDOĞAN**

DİYARBAKIR 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Sigara.....	3
2.1.2.2. Beslenme.....	4
2.1.2.3. Mesleki ve çevresel maruziyetler.....	5
2.1.2.4. Genetik.....	5
2.1.2.5. Alkol	6
2.1.2.6. Yaş	6
2.1.2.7. Radyoterapi.....	6
2.1.2.8. Geçirilmiş akciğer hastalıkları.....	6
2.2. Akciğer Kanseri Sınıflandırma Ve Patolojisi.....	7
2.2.1. Küçük hücreli akciğer kanseri.....	8
2.3. Klinik Bulgular	9
2.4. Paraneoplastik Sendromlar	10
2.5. Tanı.....	12
2.5.1. Akciğer grafisi.....	13
2.5.2. Balgam sitolojisi	14
2.5.3. Bronkoskopi	14
2.5.4. Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi.....	14
2.5.5. Bilgisayarlı tomografi	15
2.5.6. Manyetik rezonans görüntüleme.....	15
2.5.7. Pozitron emisyon tomografisi (PET).....	16

2.5.8. Mediastinoskopi ve video yardımcı torasik cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS)	17
2.5.9. Torakotomi.....	18
2.6. Evreleme	18
2.7. Prognostik Faktörler.....	23
2.8. Tedavi.....	24
2.8.1. Sınırlı evre hastalık tedavisi.....	25
2.8.2. Yaygın evre hastalık tedavisi	26
2.9. Nötrofil-Lenfosit Oranı Ve Platelet-Lenfosit Oranı.....	28
2.10. Ki-67 Proliferasyon İndeksi.....	30
3.MATERYAL VE METOT	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.3. Etik Kurul Formu.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6.KAYNAKLAR	53

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Zuhut URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN ve Uzm. Dr. Senar EBİNÇ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocam Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a ve Dr. Öğretim Üyesi Zuhut URAKÇI'ya, rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi zorlu asistanlık sürecinde de yanımda olan, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babama ve bu süreçte desteğiyle hep yanımda olan abim İlyas'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu yoğun süreçte, her zaman yanımda olup sabırla desteğini esirgemeyen canım eşime, dünya tatlısı biricik güzel kızım Zeyneb'e varlığı ve hayat enerjisi için teşekkür ederim.

DR. İBRAHİM CAN
DİYARBAKIR/2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAV	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin
CEV	Siklofosfamid, Epirubisin, Vinkristin
CRP	C-Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EP	Sisplatin ve Etoposid
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	F-18 İşaretili Florodeoksiglukoz
IASLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NLO-1	Tanı anındaki Nötrofil Lenfosit Oranı
NLO-2	2. Basamak Kemoterapi öncesindeki Nötrofil Lenfosit Oranı
NSE	Nöron Spesifik Enolaz

OS	Genel Sağkalım
PD-L1	Programlanmış Ölüm Ligandı-1
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PKI	Profilaktik Kranial Işınlama
PLO	Platelet Lenfosit Oranı
RT	Radyoterapi
SH	Sınırlı Hastalık
SPN	Soliter Pulmoner Nodül
SUV	Standart Uptake Volume
TGF-β	Transforming growth factor beta
TRT	Torasik Radyoterapi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UADHS	Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu
VALSG	the Veterans Administration Lung Study Group
VATS	Video Assisted Thoracic Surgery
VCİ	Vena Kava İnferior
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKSS	Vena Kava Superior Sendromu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YH	Yaygın Hastalık

TABLÖLAR

Tablo 1. 2015 DSÖ, invaziv malign epitel akciğer tümörlerinin sınıflandırması.....	6
Tablo 2. Küçük hücreli akciğer kanseri başvuru da görülen semptom ve bulgular.....	9
Tablo 3. KHAK’de sık görülen paraneoplastik sendromlar.....	10
Tablo 4. Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi.....	18
Tablo 5. Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi.....	19
Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler.....	22
Tablo 7. ECOG ve Karnofsky performans skalaları.....	23
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri.....	34
Tablo 9. Hastaların 1. Basamak kemoterapi protokolleri ve radyoterapi alma durumlarının sınıflandırılması.....	35
Tablo 10. NLO1 in PFS1 üzerine etkisinin istatistikî analizi.....	38
Tablo 11. NLO1 in OS üzerine etkisinin istatistikî analizi.....	41
Tablo 12. Parametrelerin PFS1 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant analiz sonuçları.....	43
Tablo 13. Parametrelerin PFS1 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant ve multivaryant analiz sonuçları.....	44
Tablo 14. Parametrelerin PFS2 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant analiz sonuçları.....	44
Tablo 15. Parametrelerin PFS2 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant ve multivaryant analiz sonuçları.....	44

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. KHAK yönetimi için basitleştirilmiş algoritma.....	35
Şekil 2. Hastalarda 1. Basamak KT sonrası PFS1.....	37
Şekil 3. Hastalarda küratif RT'nin PFS1 ile ilişkisi.....	38
Şekil 4. Hastalarda NLO1'in PFS1 ile ilişkisi.....	39
Şekil 5. Hastalarda NLO2'in PFS2 ile ilişkisi.....	40
Şekil 6. Hastalarda genel sağkalım analizi.....	40
Şekil 7. Hastalarda NLO1'in OS ile ilişkisi.....	41
Şekil 8. Hastalarda küratif RT'nin OS ile ilişkisi.....	42
Grafik 1. Hastaların 1. basamak kemoterapi sonrası yanıt durumları.....	35
Grafik 2. Hastaların 2. Basamak tedavisinde uygulanan kemoterapi protokolleri.....	36

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) diye iki gruba ayrıldığında,%85'i KHDAK, %10-15 kadarı ise KHAK'dır. KHAK, küçük hücreli olmayan alt tiplere göre daha az görülmekle birlikte, daha agresif seyreder ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir. Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen KHAK hastalarımızın tanı anında bakılan nötrofil lenfosit oranı (NLO1), ikinci basamak tedavi öncesinde bakılan nötrofil lenfosit oranı (NLO2), ki-67 proliferasyon indeksi, küratif radyoterapi alma durumu ve tanı anındaki evrenin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri üzerindeki prognostik ve prediktif önemini ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya 1 Ocak 2012-31 Nisan 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurup ayaktan kemoterapi alan veya kliniğe yatırılan hastalarda KHAK tanısı konulan ve retrospektif olarak verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü 62 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda tanı anında bakılan NLO1, ikinci basamak tedavi öncesinde bakılan NLO2 oranlarının ve ki-67'nin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda KHAK tanılı 62 hastanın verileri analiz edildi Hastaların 56'sı (%90,3) erkek, 6'sı (%9,7) kadındı. Hastaların tanı anındaki ortanca (medyan) yaşı 55 yıl (39-70) idi. Kaplan-meier analizi sonucu hastaların medyan progresyonsuz sağkalım (PFS1) süresi 7 ay, OS süresi 14 ay olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda medyan NLO1 değeri 3.1, medyan NLO2 değeri ise 4.1 olarak bulundu. Bu değerler eşik değer olarak kabul edildi. NLO1'in <3.1 olduğu 30 (%48) hastanın medyan PFS1 değeri 9 ay [%95 CI (6.51-11.48)] iken NLO1≥3.1 olan grupta medyan PFS1 değeri 5 ay [%95 CI (4.50-5.49)] olarak hesaplandı (p: 0.019). NLO1' in OS üzerindeki etkisi analiz edildiğinde NLO1<3.1 olan hasta grubunda medyan genel sağkalım 19 ay [%95 CI (16.34-21.66)] iken NLO1≥3.1 olan hasta grubunda ise medyan OS değeri 13 ay [%95 CI (10.80-15.20)] olarak hesaplandı. KHAK hastalarında NLO1 düşüklüğü daha uzun PFS1 ve OS ile ilişkili olduğu görüldü. NLO2<4.1 olan hasta sayısı 15 (%60) ve NLO2≥4.1 olan hasta sayısı ise 10 (%40) olarak iki gruba ayrıldı. NLO2<4.1 olan hasta grubunda

medyan PFS2 değeri 6 ay [%95 CI (5.19-6.80)] iken NLO2 $\geq$ 4.1 olan grupta medyan PFS2 değeri 3 ay [%95 CI (1.45-4.55)] olarak hesaplandı. Düşük NLO2 değeri olan hastaların yüksek NLO2 değeri olan hastalara göre 2. Basamak KT sonrası daha uzun progresyonsuz sağkalıma (PFS2) sahip olduğu görüldü. Sağkalım üzerindeki bu fark Long Rank (Mantel-Cox) analizinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). Akciğer'e küratif radyoterapi alan hasta sayısı 15 (%24) olup almayan hasta sayısı 47 (%76) idi. Küratif RT alan hastalarda medyan PFS1 11 ay olarak izlendi. Küratif RT almayan hastalardaki medyan PFS1 ise 6 ay olarak hesaplanmış olup progresyonsuz sağkalım üzerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [p:0,001, %95 CI (5.79-8.20)].

Sonuç: KHAK hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik faktörlere bakıldığında bizim çalışmamızda; düşük NLO1'in ve akciğere uygulanan küratif RT'nin daha uzun PFS1 ve OS ile ilişkili olduğu, düşük NLO2'nin ise daha uzun PFS2 ile ilişkili olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. NLO1, NLO2 ve küratif RT alımının sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, nötrofil lenfosit oranı, Progresyonsuz sağkalım, Genel sağkalım, Prognostik faktörler, küratif radyoterapi, Ki-67

ABSTRACT

Purpose: When lung cancer is divided into two groups as non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC), 85% is NSCLC and 10-15% is SCLC. Although SCLC is less common than non-small cell subtypes, it has a more aggressive course and is associated with a shorter survival time. In this study, the neutrophil lymphocyte ratio (NLO1) measured at the time of diagnosis, the neutrophil lymphocyte ratio (NLO2) measured before the second-line treatment, the ki-67 proliferation index, the status of receiving curative radiotherapy and the stage at the time of diagnosis of our SCLC patients treated in our clinic, we aimed to reveal its prognostic and predictive importance on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) times.

Method: This study included 62 patients over the age of 18, who were diagnosed with SCLC in patients who applied to the Medical Oncology Outpatient Clinic of Dicle University Faculty of Medicine between January 1, 2012 and April 31, 2019 and received outpatient chemotherapy or were hospitalized, and whose data could be accessed retrospectively. The effects of NLR1 measured at the time of diagnosis, NLR2 measured before the second-line treatment and ki-67 on survival were investigated in the patients included in the study.

Results: In our study, the data of 62 patients with SCLC were analyzed. 56 (90.3%) of the patients were male and 6 (9.7%) were female. The median (median) age of the patients at the time of diagnosis was 55 years (39-70). As a result of Kaplan-Meier analysis, the median progression-free survival (PFS1) time of the patients was calculated as 7 months and OS time as 14 months. As a result of the statistical analysis, the median NLO1 value was 3.1 and the median NLO2 value was 4.1. These values were accepted as threshold values. While the median PFS1 value of 30 (48%) patients with $NLO1 < 3.1$ was 9 months [95% CI (6.51-11.48)], the median PFS1 value was 5 months [95% CI (4.50-5.49)] in the group with $NLO1 \geq 3.1$. ($p: 0.019$). When the effect of NLO1 on OS was analyzed, the median overall survival was 19 months [95% CI (16.34-21.66)] in the $NLO1 < 3.1$ patient group, while the median OS value was 13 months [95% CI (10.80-15.20)] in the $NLO1 \geq 3.1$ patient group was calculated. Low NLO1 was found to be associated with longer PFS1 and OS in SCLC patients. The number of patients with $NLO2 < 4.1$ was divided into two

groups as 15 (60%) and 10 (40%) patients with $NLO2 \geq 4.1$. While the median PFS2 value was 6 months [95% CI (5.19-6.80)] in the $NLO2 < 4.1$ patient group, the median PFS2 value was 3 months [95% CI (1.45-4.55)] in the $NLO2 \geq 4.1$ group. It was observed that patients with low NLO2 values had longer progression-free survival (PFS2) after 2nd line chemotherapy compared to patients with high NLO2 values. This difference in survival was statistically significant in the Long Rank (Mantel-Cox) analysis ($p:0.02$). The number of patients who received curative radiotherapy to the lung was 15 (24%), and the number of patients who did not receive it was 47 (76%). The median PFS1 was 11 months in patients who received curative RT. The median PFS1 in patients who did not receive curative RT was calculated as 6 months, and this difference in progression-free survival was statistically significant [$p:0.001$, 95% CI (5.79-8.20)].

Conclusion: Considering the prognocytic factors affecting survival in SCLC patients, in our study; it was statistically significant that low NLO1 and curative RT to the lung were associated with longer PFS1 and OS, while low NLO2 was associated with longer PFS2. NLO1, NLO2, and curative RT were observed to be independent prognostic factors on survival.

Keywords: Small cell lung cancer, neutrophil lymphocyte ratio, Progression-free survival, Overall survival, Prognostic factors, curative radiotherapy, Ki-67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür ve yeni tanı konulan tüm kanser vakalarının yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır. Görülme sıklığı açısından cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda meme kanserinden sonra, erkeklerde ise prostat kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Kansere bağlı ölümlerin hem kadınlarda hem de erkeklerde en önemli nedeni akciğer kanseridir (3).

Türkiyede sağlık bakanlığının pasif kanser kayıt verileri göz önüne alındığında akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) diye iki gruba ayrıldığında,%85'i KHDAK, %10-15 kadarı ise KHAK'dır (4).

Hastalığın yaygınlığı tüm kanser türlerinin tedavisinde önemli bir unsur olup, KHAK genel olarak sınırlı evre hastalık ve yaygın evre hastalık olarak gruplandırılır. Toraks dışında başka bir alana yayılmamış hastalık sınırlı evre KHAK, toraks dışı daha uzak alanlara ilerlemiş hastalık ise yaygın evre KHAK olarak adlandırılır (153).

Akciğer kanseri, dünya genelinde sıklığı artmakta ve kansere bağlı ölümlerin de başında gelmektedir. Her kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de erken tanı ciddi önem arz etmektedir. Tanısı konulan hastada da sağkalımı öngörmede prognostik ve prediktif öneme sahip laboratuvar parametrelerinden nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri son yıllarda birçok çalışmaya konu olmaktadır.

Lökosit, lenfosit ve platelet gibi klasik hematolojik parametrelerin dışında son yıllarda farklı hematolojik ve serolojik parametreler, kanser hastalarında yapılan çalışmalarda önem kazanmıştır. NLO ve PLO bu parametrelerin en çok çalışılanlarından ikisidir. Kanser hastalarında ve kanser dışı çeşitli klinik durumlarda yapılan birçok çalışmada NLO ve PLO proinflamatuvar belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır (138-140). Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, nötrofillerin ve plateletlerin tümör immünolojisinde farklı görevleri mevcuttur. Nötrofil lenfosit oranı subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilirken, PLO'nun da plateletlerden salgılanan mediyatörler nedeniyle inflamasyonun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (141-142). NLO ve PLO'nun akciğer kanseri dahil çeşitli kanser türlerinde yaşam süresini tahmin ettirmede önemli birer belirteç olduğu

gösterilmiştir (143-144). Nötrofiller, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini artırır ve VEGF aracılı anjiyogenez, tümör büyümesi, rekürrens, invazyon ve metastaz için gereklidir. Artmış nötrofil sayımı veya azalmış lenfosit sayısı anlamına gelen yüksek NLO, inflamatuvar kaskadda bir dengesizliği ve malign tümörlere karşı immün yanıtı gösterir, bu nedenle yüksek NLO hastalarında tümör rekürrensi ve metastaz daha sık meydana gelebilir (116).

Biz de bu çalışmamızda inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen NLO ve PLO' nun KHAK'deki prognostik ve prediktif önemi ile PFS ve OS süresi üzerindeki ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanserleri dünya genelinde erkeklerde ve kadınlarda bütün organ kanserlerinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, Kansere bağlı ölümlerde ise birinci sıklıkta görülür (1). Dünya çapında, 2018 yılında yaklaşık 2,1 milyon hastada akciğer kanseri meydana geldi ve tahmini olarak 1,7 milyon kişinin ölümüne yol açtı (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri yaklaşık 230.000 hastada ortaya çıkar ve yılda 135.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Akciğer kanserinin hem mutlak hem de göreceli sıklığı önemli ölçüde artmıştır. 1953 civarında, akciğer kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin en yaygın nedeni haline geldi ve 1985'te kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedeni oldu. Akciğer kanseri ölümleri, hem erkeklerde hem de kadınlarda azalmaya başlamıştır, bu da sigaranın azalmasını yansıtmaktadır (3).

Türkiyede sağlık bakanlığının pasif kanser kayıt verileri göz önüne alındığında akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) diye iki gruba ayrıldığında,%85'i KHDAK, %10-15 kadarı ise KHAK'dır (4).

2012 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Savaş Daire Başkanlığı akciğer kanseri ile ilgili veriler yayınlamıştır. Veriler göz önünde bulundurulduğunda akciğer kanseri Türkiye'de tüm kanserler arasında erkeklerde %21.8 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda ise %4.9 ile beşinci sırada görülen kanser türüdür (5).

2.1.2. Etyoloji

2.1.2.1. Sigara

Akciğer kanserlerinin %90'ından sigara kullanımı sorumlu tutulmuştur. ABD'de sigara kullanımı erkeklerde %32, kadınlarda %28 oranında görülürken, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2012 verilerine göre Türkiye'de sigara kullanımı

erkeklerde %41.4, kadınlarda ise %13.1 olarak bildirilmiştir. Sigara içmeyenlere oranla sigara içenlerde risk 20 kat artmıştır. Bu risk artışı günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve başlama yaşı ile ilişkilidir (6). Akciğer kanseri gelişiminin önlenmesindeki en önemli unsurlar insanların sigaraya başlamasını önlemek, sigara içenlerde ise sigara içimini azaltmak ve bu kişilerin sigarayı bırakmasını sağlamaktır. Sigarayı bırakanlarda mevcut içenlere oranla akciğer kanseri gelişme riski düşmektedir. Ayrıca 30 yaş altında sigarayı bırakmanın akciğer kanserinin önlenmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiş (7). Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde kadınların sigara içiciliği oranı gelişmemiş ülkelere kıyasla daha fazladır. Dünya genelinde yaklaşık olarak her 2 erkekten biri sigara içicisi iken her 10 kadından biri sigara bağımlısı olduğu düşünülmektedir (8). Sigara dumanında binlerce farklı kimyasal madde bulunmakta olup, bu kimyasal maddelerden ise elli tanesi kanserojen maddelerdir. Nikotin ise toksik etkili bir madde olup bağımlılık oluşturma etkisi baskındır (9).

Sigara dumanında tespit edilen benzopren metabolitinin tümör süpressor gen olan p53 geninin üzerindeki spesifik bölgelere hasar verdiği belirlendi ve bunun akciğer kanseri gelişimiyle direkt olarak bağlantılı olduğu gösterildi (10).

2.1.2.2. Beslenme

Özellikle antioksidan özelliği olan vitamin A ve E eksikliğinin akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiştir (11).

Meyve ve sebzeler antioksidanların en çok bulunduğu gıdalardır. Yapılan çalışmalarda günlük diyetinde yüksek miktarda meyve ve sebze tüketenlerde daha az tüketenlere oranla akciğer kanseri gelişimi riskinin daha az olduğu bulunmuştur (12).

Beslenme alışkanlıklarının da akciğer kanser gelişimi üzerine etkili olduğu belirtilmektedir. Yüksek miktarda et, özellikle iyi işlenmiş veya kızartılmış kırmızı et, akciğer kanseri riskini artırabilir ve bu pişirme sırasında nitrozamin oluşumuyla ilişkili olabilir (13).

2.1.2.3. Mesleki ve çevresel maruziyetler

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülenidir. Çevresel faktörler, akciğer kanserine yakalanma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bunlar, ikinci el duman (pasif içicilik), asbest, radon, metaller (arsenik, krom ve nikel), iyonlaştırıcı radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalmayı içermektedir (14).

Odun ve kömür gibi işlenmemiş yakıtların, ısınmak ve yemek pişirmek için iç mekanda yakılması yaygın kullanılan bir metoddur. Bu tür hava kirliliği, bir çok solunum problemi ile beraber akciğer kanseri insidansında artışa neden olmaktadır ve iç mekanda olan hava kirliliğinin akciğer kanser riskini arttırdığı gösterildi (15).

Tekstil işçileri arasında yapılan bir çalışmada asbestin akciğer kanseri riskini 10 kat arttırdığı; izolasyon işçilerini kapsayan başka bir çalışmada ise 7 kat risk artışına yol açtığı gösterilmiştir (16).

2.1.2.4. Genetik

Genetik yatkınlık sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Klinik olarak akciğer kanseri gelişene dek yaklaşık 20 adet genetik hasarın olduğu bilinmektedir (17).

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 geni olup tüm kanserlerin %50'sinde mutajeniktir. KHAK'lerin %90'ında, epidermoid karsinomların %65'inde, büyük hücreli karsinomların %60'ında ve adenokarsinomların %33'ünde gösterilmiştir (18).

Akciğer kanseri ırka göre değişkenlik göstermekle beraber bunun sebebi olarak sigara içme, diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin de etkisiyle olabilir (19).

2.1.2.5. Alkol

Alkol alımının akciğer kanseri riskini artırıp artırmadığına dair veriler belirsizdir. Fakat tüm dünyada sigara içilmesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (20). Hafif ile orta düzeydeki alkol alımı ile ilgili bir çalışmaya bakıldığında alkol ve akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunmadı (21).

2.1.2.6. Yaş

Akciğer kanserinin insidansı yaşla birlikte artış göstermekte, 6.-7. dekadlarda pik yapmakta ve görülme oranı 80 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Akciğer kanseri tanısı koyma yaşı genel olarak 50-80 yaş arasındadır (22).

2.1.2.7. Radyoterapi

Radyoterapi tedavisi alan hastalarda 100 cGy' yi aşan kümülatif maruziyetin risk olduğu tespit edildi (23). Meme kanseri, hodgkin lenfoma gibi nedenlerle göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar ile radyoterapi uygulanmayan hastalar kıyaslandığında, radyoterapi uygulananlarda akciğer kanseri görülme sıklığında artış belirlendi (24).

2.1.2.8. Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir ve bu durum göz önüne alındığında tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skatris bırakan hastalıklarda, akciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Akciğer kanseri gelişme riski akciğer tüberkülozu geçiren bireylerde geçirmeyenlere oranla 8 kat arttığı gösterilmiştir (25).

Kronik inflamasyon akciğer kanseri ile ilişkili olup akciğer kanseri riski diffüz pulmoner fibrozisli hastalarda yaş, cinsiyet, sigara durumlarından bağımsız olarak 14 kat, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda 4 kat artmıştır (26).

2.2. Akciğer Kanseri Sınıflandırma Ve Patolojisi

Akciğer kanserlerinin histolojik sınıflandırması ilk olarak 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapıldı. Bu sınıflandırmayı yaparken genetik parametreler ilk kez kullanıldı. Bu sınıflamada birçok tip ortaya çıkmasına rağmen genel olarak dört tipe ayrıldı. Bunlar; küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinomdur (27).

Akciğer kanserinin % 95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'ini ise mezotelyomalar, bronşial gland neoplazileri, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), bronşial karsinoidler, lenfomalar ve benign lezyonlar oluşturur (28).

Tablo 1. 2015 DSÖ, invaziv malign epitel akciğer tümörlerinin sınıflandırması (29, 30)

Tümör tipi	Alt tipleri
Adenokarsinom	Lepidik Acinar Papiller Mikropapiller Katı İnvazif müsinöz (karışık invaziv müsinöz ve müsinöz olmayan) Kolloid Fetal Enterik Minimal invaziv Preinvazif (atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinom in situ [müsinli olmayan ve müsinöz])
Adenoskuamöz hücreli karsinom	
Skuamöz hücre karsinoması	Keratinize Keratinize edici olmayan Bazaloid
Büyük hücreli karsinom	

Sarkomatoid karsinom	Pleomorfik karsinom Mikst hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
Nöroendokrin karsinom	Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid (tipik ve atipik)
Yaygın idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

2.2.1. Küçük hücreli akciğer kanseri

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13-20'sini küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır. Ortalama sağkalım oldukça kötüdür (erken evre hastalarda 14-18 ay, ileri evre hastalarda 6-8 ay) (31). KHAK en agresif akciğer kanseri olmakla beraber kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) duyarlılığı KHDAK'ye göre oldukça yüksektir. Ancak hastaların %95'i yine kanser nedeniyle ölmektedir (32).

KHAK, büyük oranda lobar ve ana bronşlarda tutulum gösterip santral yerleşimlidir. Nekroz ve kanama sıktır. Yüksek oranda lenf nodu ve komşu yapılara invazyon gösterir ve lenfatik yayılır. Bu nedenle akciğer posteroanterior (PA) grafilerinde hiler-parahiler yerleşimli kitle ve mediastinal genişleme şeklinde tipik görünümü vardır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) de lenfoma benzeri yaygın mediastinal lenfadenopatiler (LAP)'lar şeklinde görülür. Vena kava inferiorun (VCI) bası, invazyon veya trombozuna sekonder VCI Sendromunun en sık nedeni olan akciğer tümörüdür (33). Pek çok hasta tanı anında yaygın hastalığa sahip olduğundan cerrahi şansı olmaz, KT ve RT alırlar. Cerrahi rezeksiyon, sadece metastazı olmayan, soliter pulmoner nodul şeklindeki küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında mümkün olur. KT ve RT'ye yanıt çok iyi olup, tümör çoğu zaman tamamen yok olur ancak kısa süre sonra rekürren yaygın hastalık şeklinde prezente olur (34).

KHDAK ile karşılaştırıldığında, genellikle daha hızlı doubling zamanı, daha yüksek büyüme oranı ve daha erken uzak metastaz yapma potansiyeline sahiptir. KHAK erkeklerde daha sık görülen ve sigara içimi ile yakın ilişkilidir. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, lenfositten iki kez büyük hücrelerin oluşturduğu gruplardan oluşur. Bol mitoz, yaygın nekroz gösterir. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organelden fakir hücrelerdir. İnce sitoplazmik uzantıları mevcut olup sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

İkiye katlanma zamanı yaklaşık 30 gün olup bu durum tümörün KT ve RT'ye duyarlı oluşunu açıklamaktadır. KHAK tanısı konulduğunda hastaların %80'i uzak metastaz yapmıştır (36). Tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 15'inde beyin görüntüleme pozitifdir, asemptomatik hastalarda bile yüzde 5 ile 8'inde pozitifdir (37). KHAK'de birden fazla nöroendokrin farklılaşma markeri bulunabilir. Bu markerlar hastaların yaklaşık %75' inde pozitif bulunabilir. Tanı koymada yaygın olarak kullanılan markerlar arasında sinaptofisin, kromogranin ve CD56 bulunur. Küçük hücreli akciğer kanserinde dopa dekarboksilaz, kalsitonin, nöron spesifik enolaz (NSE), gastrin salan peptid ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) ekspresyonu da yaygın olarak gözlemlendi (38). KHAK, paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü akciğer karsinomudur (Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (UADHS), Hiperkalsemi, Cushing Sendromu gibi) (39).

2.3. Klinik Bulgular

Akciğer kanseri tanısı genelde geç dönemde konmaktadır. Bunun sebebi ise hastalık lokal ileri evreye gelene kadar veya metastaz yapana kadar semptom vermemesidir. Semptomlar primer tümöre, intratorasik ekstrapulmoner invazyona, metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı 4 grupta incelenebilir. Fakat en sık görülen semptomlar sırasıyla inatçı öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır (40). KHAK'de de klinik bulgular benzerlik göstermekte olup hastaların tamamına yakını başvuru anında semptomatiktir. Tablo 2'de KHAK'de başvuruda görülen en sık semptom ve bulgular gösterilmektedir (41).

Tablo 2. Küçük hücreli akciğer kanseri başvuru da görülen semptom ve bulgular

Semptom ve Bulgular	Sıklık (%)
Öksürük	8-75
Nefes Darlığı	3-60
Göğüs Ağrısı	20-49
Kilo Kaybı	0-68
Hemoptizi	6-35
Kemik Ağrısı	6-25
Güçsüzlük	0-42
Çomak Parmak	0-20
Ateş	0-20
İştahsızlık	18-33
Vena Kava Superior Sendromu (VKSS)	10-15
Vizing ve Stridor	0-2

Santral yerleşimli olan KHAK, kan damarlarına invazyon yaparak hemoptizi ile karşımıza gelebilir. Bu durum KHAK vakalarının ileri evre olduğunu göstermez, hemoptizi genelde hafif olup çok nadiren kanamalar fatal seyredebilir (42).

KHAK'li hastalar plevral veya perikardiyal alanda gelişen malign effüzyonla başvurabilirler. Bu tablo tümörün kendisine veya lenfatik obstrüksiyona bağlı ortaya çıkabilir. Akciğer kanseri malign plevral effüzyonun en sık nedenidir (43). Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. KHAK hastalarının üçte ikisinde tanı anında metastaz mevcuttur. En fazla metastaz ise beyin, karşı akciğer, karaciğer, adrenal bezler ve kemiklerde görülmektedir (44).

2.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar; tümörün lokal veya metastatik etkisine bağlı olmaksızın, sitokinlerin, antikorların etkisi veya immün sistemin tümöre karşı oluşturduğu immün reaksiyon sonucuyla meydana gelen klinik durumlardır.

Tümörün boyutuyla sendromun yaygınlığı arasında bir bağlantı yoktur. Erken evre hastalıkta da ortaya çıkabilmektedir (39).

KHAK paraneoplastik sendromların en sık sebebidir (45). KHAK’de endokrin sistemi etkileyen sendromlar sık görülür. Endokrin sendromlardan en sık cushing ve UADHS görülür. Cushing sendromu daha çok ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı sonucu oluşmaktadır. Cushing sendromunun varlığı kötü prognoz göstergesidir (39). KHAK’nin bir ayırt edici özelliği olarak UADHS, tüm KHAK hastalarının %10-15’inde bulunabilir. Son zamanlarda yapılan retrospektif çalışmalarda bu oran KHDAK hastalarının yalnızca % 2-4’ünde bulunabilir (46). Hiponatremi KHAK hastalarının % 15’i oranında bulunabilmektedir (47).

KHAK’de dermatomiyozit, hipoglisemi, hiperkalsemi ve jinekomasti daha nadir olarak görülebilir. KHAK’ye bağlı olarak serumda birçok farklı antikor ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında sinir sisteminin bileşenlerine özgü otoantikorlar ve T lenfositlerin oluşumu nedeniyle ortaya nörolojik semptomlar çıkabilir. Lambert-Eaton Sendromu da, presinaptik sinir uçta bulunan P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı oluşan, küçük hücreli akciğer kanser hücreleri tarafından eksprese edilen antikorlardan kaynaklanan nöromüsküler bileşkenin hastalığıdır (48).

Tablo 3. KHAK’de sık görülen paraneoplastik sendromlar (39).

Endokrin	* Cushing sendromu * UADHS * Hiperkalsemi
Kas iskelet sistemi	* Hipertrofik pulmoner osteoartropati * Çomak parmak
Nörolojik	* Lambert-Eaton sendromu * Mononöritis multiplex * Serebellar dejenerasyon * Polinöropati
Hematolojik	* Anemi, Lökositoz * Trombositoz * Hiperkoagülabilité

2.5. Tanı

Asemptomatik hastalar, tarama sırasında veya rastlantısal olarak görüntüleme sırasında saptanabilir. Primer veya metastatik akciğer kanserini düşündüren semptomları olan hastalar, ilk aşamada göğüs radyografisi ile değerlendirilmelidir. Görüntülemelerde tespit edilen anormalliklerin ne zamandır olduğu ve büyüme hızını belirlemek için varsa önceki göğüs görüntüleme sonuçlarını elde etmek ve gözden geçirmek ilk amaç olmalıdır. Görüntülemelerde en az iki yıldır olduğu anlaşılan ve stabil seyredip boyut artışı olmayan solid karakterli lezyonlarda akciğer kanseri olma ihtimali düşüktür (49). Ayrıntılı fizik muayene sonrası tam kan sayımı, kalsiyum, alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları, kreatinin, elektrolitler görüntülemelere ek olarak istenebilir. Böylece metastaz olasılığı öngörülebilir. Gelişen teknoloji ile birlikte akciğerdeki kitlenin varlığı, lokal yayılımı, uzak metastaz yapıp yapmadığı hızlı bir şekilde güncel görüntüleme ve girişimsel işlemlerle hızlı bir şekilde tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Tanının hızlı konulması, tedavinin olabildiğince erken başlanması gerektiği bu hastalıkta önemli katkı sağlayabilir (50).

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en sık görülen şikayetlerden biri öksürüktür. Öksürük her 4 hastanın 3'ünde görülebilmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı uzun süredir sigara içtikleri için öksürük ve balgam, bu kişiler için şikayet nedeni olmaktan çıkmış, normal ve doğal bir durum haline gelmiştir. Bu yüzden de tanı gecikmektedir. Bu noktada hekim öksürüğün ve balgamın karakterini iyi sorgulamalı, son zamanlarda olan değişiklikler şüphe uyandırmalıdır (51).

Toraks apeksinde perküsyonda submatite ya da matite alınması pancoast tümörünü akla getirmelidir. Bu hastalarda ayrıca pitozis, miyozis, enoftalmus ve anhidrozis bulgularından oluşan Horner Sendromu da görülebilir. Göz kapaklarında ve yüzde ödem, boyunda pelerin tarzında şişlik, göğüs üst bölümlerinde ve üst ekstremitelerde yüzeyel venlerin belirginleşmesi VKSS'de görülmektedir (52).

Akciğer kanserinin radyografik bulguları, direkt ve indirekt bulgular olarak 2 ayrı grupta değerlendirilmektedir. Direkt bulgular arasında kitle, nodül veya infiltratif lezyonlar bulunurken, indirekt bulgularda ise tedaviye dirençli pnömoni, atelektazi, plevral mayi gibi bulgular görülebilmektedir. Akciğerde tespit edilen lezyonlar çap büyüklüklerine göre adlandırılmaktadırlar. Çapı 3 cm'den küçük,

yuvarlak veya oval şeklinde ise nodül, 3 cm' den büyük olanlara ise kitle adı verilir. Görüntülemelerde tek ve 2 cm'den küçük olarak saptanan nodüllerin ayırıcı tanısına çok geniş grupta lezyonlar girmektedir. 2 cm'den büyük nodüllerin malign olma ihtimali yüksektir. Nodülün çapı büyüdükçe 5 yıllık sağkalım oranı da azalmaktadır (52).

Kalsifikasyonlar genel olarak granülom ve hamartom gibi benign lezyonlarda görülmektedir. Kalsifikasyonun karakteri benign ya da malign olduğu hakkında fikir vermektedir. Santral, lameller, diffüz ve popcorn kalsifikasyonlar yüksek olasılıkla benignidir. Kalsifikasyonlar lezyonun dış kısmında yerleşim gösteriyorsa, noktasal yapıya sahipse akciğer kanserini düşündürmelidir (53).

2.5.1. Akciğer grafisi

Göğüs grafisi akciğer kanserinde histolojik tip ayrımında yardımcı olmasa da asemptomatik dönemde verdiği bulgular ile önemli tetkiklerden bir tanesidir. Görülen kitlenin yeri, kavitasyon gösterip göstermemesi, duvarının düzenli veya düzensiz oluşu, mediastinal LAP'lerin tespiti, mediastinal bölgeye invazyon gibi bulgular KHAK ve KHDAK ayrımı yapmada önem teşkil eder (54). Kavitasyon, skuamöz hücreli karsinom lehine bir bulgu olup bu kavitasyonlar genellikle periferik yerleşimli, duvarları kalın ve sınırları düzensizdir. KHAK'de ise büyük lenfadenopatiler ve direkt mediasten invazyonu izlenebilmektedir. Ayrıca KHAK'de %78 oranında kitle hilusa bitişik ya da içindedir (55).

Santral yerleşimli tümörler, hiler bölgedeki anormal konveksite veya dansite şeklinde kendini gösterebilir. Birçok hastada, akciğer grafisindeki major radyolojik bulgu, santral bir tümörden şüphelendirecek, atelektazi veya postobstrüktif pnömoniye bağlı anormal parankimal dansite şeklindedir. Akciğer grafisinde, kanseri düşündürecek ilk bulgu sıklıkla soliter pulmoner nodüldür (SPN). SPN; parankim içindeki, <3 cm, tek, yuvarlak veya oval şekilli lezyonlardır. SPN'ler, akciğer grafilerinin yaklaşık 1/500'ünde rastlanılan ve %20-40 malignite riski olan lezyonlardır (56).

2.5.2. Balgam sitolojisi

Daha önceleri çok sık kullanılmakta olan bu yöntemin önemi fleksible bronkoskopi sonrası azalmıştır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını artırdığı belirtilmektedir. En iyi serilerde bile tekrarlanan balgam sitolojilerin santral yerleşimli tümörlerde %60-80, periferik tümörlerde ise %15-20 oranında pozitif bulunmuştur (57). Balgam sitolojisi tanısal olmasa ya da negatif olsa dahi klinik şüphe mevcutsa ileri tetkiklere geçilmelidir (58).

2.5.3. Bronkoskopi

Fleksible fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanseri tanısında en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Tümörün yerleşim yeri ve boyutu tanı için oldukça önemlidir. Periferde yerleşim gösteren küçük tümörler dışında tüm olgularda mutlaka yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi bronkoskopide doğrudan görülebilir. Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Tek başına alınan biyopsinin duyarlılığı %74, bronkoalveolar lavajın %48 ve fırçalama materyalinin ise %59'dur (59). Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşüktür fakat floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. Periferik lezyon boyutu 2 cm'den küçük ise duyarlılık %34, 2 cm'den büyük ise duyarlılık %63'tür (60).

2.5.4. Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi

Periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde, ultrasonografi, floroskopi veya BT eşliğinde uygulanabilir. Eğer lezyon periferik yerleşimli ise tanı duyarlılığı açısından fiberoptik bronkoskopiye göre üstündür. Lezyon göğüs duvarına yakın ise görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilebilirken mediastinal veya akciğer parankimi içindeki lezyonlara ise BT kılavuzluğunda planlanır. Aspirasyon yapılırken patoloji uzmanının da işlemin başında alınan materyali değerlendirmesi sonucu etkilemektedir (61). Tanı duyarlılığı BT eşliğinde %92, floroskopi eşliğinde ise %88'dir. Yalancı pozitiflik oranının %1-2 gibi çok düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup bu nedenle pozitifliği kanser tanısı için oldukça güvenilirdir (62).

2.5.5. Bilgisayarlı tomografi

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Mediasten lenf nodları, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi vermekle beraber göğüs grafiğine göre akciğer parankiminde 10 mm'den küçük nodülleri saptama duyarlılığı da yüksektir. Ayrıca mediasten lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptamada belirgin farklılığı BT'nin kullanımını rutin hale getiren özelliklerdendir. Her hastada akciğer grafisi ayrıntılı bir şekilde değerlendirildikten sonra şüpheli bulguların ve mediastenin daha iyi değerlendirilebilmesi amacıyla kontrastlı toraks BT istenmelidir. BT'nin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre daha başarılı olduğu nokta akciğer apikalindeki lezyonları daha iyi göstermesidir. Endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopi, BT'ye göre daha başarılıdır (63). Akciğer kanseri evrelemesinde de yaygın olarak kullanılan BT'de saptanan nodülün kanser olma olasılığı ile çapı arasında doğru orantı mevcuttur. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20'si kansere bağlıdır. 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık %40-45'i kansere bağlı iken, nodülün çapı 3 cm'den büyük ise %80-95'i kansere bağlı olduğu gösterilmiştir (64).

Kaviter bir lezyondaki duvar kalınlığını da BT daha doğru değerlendirebilir. Yapılan çalışmalarda, <4 mm olan kaviter pulmoner nodüllerin büyük bir kısmı (%94) benign iken duvar kalınlığı >15 mm olan nodüllerin ise büyük bir kısmı (%95) malign olarak tespit edildi. BT ile ayrıca kavitenin duvarındaki düzensizlikler de daha net değerlendirilebilir. Düz ve ince bir duvar sıklıkla benigne lezyon kabul edilirken, kavite duvarındaki nodülerite ise tümoral yayılım açısından anlamlıdır (65).

2.5.6. Manyetik rezonans görüntüleme

Akciğer kanseri görüntülemesinde BT temel modalitedir. MR ile karşılaştırıldığında, BT daha hızlı, daha ucuz, daha iyi rezolüsyonuyla akciğer parankimini değerlendirmede ve kalsifikasyonları göstermede daha üstündür. Ancak yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması, vasküler yapıları ayrıntılı

tanımlayabilmesi ve multiplanar görüntüleme özellikleri sayesinde MR bazı durumlarda BT'ye tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Toraks kavitesinde bazı alanlar vardır ve bu alanlar da geometrik yapısı itibarıyla MR ile daha net değerlendirilebilir. Buna en iyi örnek, koronal ve sagittal imajlarda göğüs duvarı, brakial pleksus, subklavian arter ve ven, vertebra korpusları ve nöral foramenlerin çok daha iyi değerlendirilebildiği Pancoast tümörüdür (66).

Manyetik rezonans (MR) yüksek kontrast rezolüsyonu sayesinde mediastinal invazyonun değerlendirilmesinde BT'ye göre üstündür. T1 ağırlıklı (A) incelemelerde hiperintens olarak izlenen mediastinal yağ planlarının silinmesi ve hipointens olarak izlenmesi, mediastinal invazyon lehinedir. MR ayrıca trombus, kompresyon, veya direk invazyondan kaynaklanabilecek VKSS'nin devamlılığının veya obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde BT'ye göre daha üstündür. Manyetik rezonans (MR) ayrıca göğüs duvarı invazyonu belirlemede bir çalışmaya göre %90 sensitivite ve %86 spesifite ile BT'ye göre üstündür. Subplevral yağ çizgisinin kaybolması ve göğüs duvarına uzanan yumuşak doku varlığı, göğüs duvarı invazyonunu gösterir (67).

2.5.7. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yöntemlerinin en gelişmiş olanıdır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak metabolik, fonksiyonel bilgi sağlaması en önemli özelliğidir. Yöntemde en sık kullanılan farmasötik ajan ise F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). Glukoz tüketiminin arttığı tümör hücrelerinde tüketimin miktarı 'standart uptake volume (SUV)' adlı standardize edilmiş tutulum değeri ile ölçülür. İnflamasyonla maligniteyi ayırt eden bir eşik değeri saptanmamıştır ama SUV değeri yükseldikçe o dokunun malign olma ihtimali artar. PET ile yapılan çalışmalar daha çok KHDAK ile ilgilidir. Kullanım alanları şunlardır:

- 1- Tanı ve ayırıcı tanı
- 2- Uzak metastazların saptanması (evreleme)

3- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi (duyarlılığı %90'ın üzerindedir)

4- Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayrımı

PET'in malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki duyarlılığı, 2512 hastayı içeren bir meta-analiz sonucunda %96 ve özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır (68).

Akciğer kanserinden şüphelenilen olgularda toraks BT mediastinal lenf nodu tutulumunu belirlemede faydalı olsa da toraks BT'nin malign pulmoner nodülleri ve lenf nodlarının malignlerini benignlerden ayırma kabiliyeti sınırlıdır. 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) taraması mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemede daha yararlıdır. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ayrıca beyin metastazı hariç, uzak metastazların belirlenmesinde de daha duyarlıdır (69).

PET/BT onkolojik görüntülemedeki etkinliği oldukça heyecan verici olmakla birlikte kendi içinde bazı limitasyonları bulunmaktadır. Enfeksiyon veya inflamasyon varlığında yalancı pozitiflik oluşur. Sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmozis, kriptokokus, aspergillozis gibi hastalıklarda glukoz alımı artarak PET-BT'de pozitif görüntüler oluşur (70).

PET'in 8-10 mm çapındaki nodüller için duyarlılığı düşüktür, bu durumda yanlış negatiflik görülebilir. Ayrıca bronkoalveolar karsinomda, karsinoid tümörlerde, müsinöz adenokarsinomlarda da yanlış negatiflik görülebilmektedir (71).

2.5.8. Mediastinoskopi ve video yardımcı torasik cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS)

Tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapma mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonlarıdır. Akciğer kanserli hastalarda mediastinoskopinin tanı duyarlılığı %95, özgüllüğü %100 ve yalancı negatiflik oranı %4.3 olarak bildirilmiştir (72).

VATS; hem göğüs yan duvarı hem mediastinal yüzeyin dahil olduğu tüm plevral boşlukların izlenip değerlendirilmesine olanak sağlar. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına yardımcı olur. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilip

ameliyat öncesi değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek bunlardan biyopsi alınmasına olanak sağlar ve bu şekilde hastalara gereksiz cerrahi yapılmayabilir. Sitolojinin negatif olmasına rağmen malign plevral efüzyon şüphesinin devam ettiği durumlarda da VATS kullanılabilir (73).

2.5.9. Torakotomi

Akciğer kanseri düşünülen hastaların %95'inde diğer tanı yöntemleri ile tanı konulabilir. Ancak tanı konulamayan çok az bir grup için torakotomi gerekebilir ki bu hastalar genellikle küçük bir tümöral odağın geniş bir enflamasyon sahasınca maskelendiği hastalardır. Torakotomi yapılan hastalarda, ameliyat esnasında şüpheli lenf nodlarından alınan biyopsiler frozenle incelenerek cerrahiye uygun olan bu hastalardan tüm mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte kitle rezeksiyonu yapılır (74).

2.6. Evreleme

KHAK evrelemesi ilk olarak 1950 yıllarında “the Veterans Administration Lung Study Group (VALSG)” tarafından “sınırlı evre” ve “yaygın evre” olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Tek bir hemitoraksa sınırlı ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı dışında ekstratorasik metastazı olmayan ve primer tümör ile tek radyolojik alana girebilenler “sınırlı evre” olarak, bunun dışındakiler ise “yaygın evre” olarak tanımlanmıştır.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından revize edilen akciğer kanseri sınıflama sistemi olan TNM Evrelemesi; hastalığın primer tümör büyüklüğünü, lokalizasyonunu ve kapsamını (T), lenf nodu tutulum varlığı ve yerini (N), uzak metastazın varlığını veya yokluğunu (M) belirler. Bu evreleme ile oluşturulan subgruplar arasında sağkalımların belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar da evreleme sistemindeki gelişmeleri ve artan etkinliği göstermektedir (75).

Evrelemenin amacı, tümörün anatomik yayılımını tanımlamak, prognozu tahmin etmek ve tedavi yaklaşımını belirlemektir. KHAK'li hastalarda KHDAK

hastalarındaki gibi TNM evreleme sistemi kullanılabildiği halde çok sınırlı sayıda cerrahiye uygun hasta bulunabilmesi, hastaların tamamına yakınında primer tedavinin kemoterapi olması nedeniyle iki evreli sistem daha ekonomik ve pratik bulunmuştur. Ancak etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır. IASLC, 1989'da ikili evreleme sistemini tekrar düzenlemiştir (76). Kabaca TNM'ye göre Evre I, II, III'ü sınırlı evre (olguların %20- 40'ı), Evre IV'ü yaygın evre (olguların %60-80'i) kabul edebileceğimiz bu sistem Tablo 4'de gösterilmiştir (77).

Tablo 4. Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi

Sınırlı Hastalık	*Bir hemitoraksta sınırlı tümör (ekstratorasik yayılım olmayan, primer tümör ile aynı RT portalı içine giren yayılımlar); *Aynı taraf hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı, *Kontralateral mediastinal lenf nodu metastazı. *(TNM'ye göre evre I,II,III)
Yaygın Hastalık	*Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör; *Malign plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı, *Kontralateral hiler ve supraklaviküler lenf nodu metastazı, *Uzak hematogen metastaz (M1) varlığı. *(TNM'ye göre evre IV)

Son zamanlarda, IASLC'nin 8088 KHAK hastasını içeren veri tabanı, özellikle erken evre tümörlerde prognozu daha iyi göstermesi nedeniyle TNM evrelemesinin KHDAK'deki gibi KHAK'de de uygulanabilir olduğunu göstermiştir (78). VALSG ve IASLC'ye göre tek başına plevral mayi ve kontralateral supraklaviküler lenf nodu metastazı nedeniyle yaygın hastalık (YH) olarak kabul edilen hastaların sağkalımı sınırlı hastalık sınırlı hastalık (SH) ile benzerdir. Bu nedenle IASLC, aynı tarafta plevral efüzyon (sitoloji pozitif veya negatif olmasından bağımsız) ve kontralateral mediastinal, hiler ve supraklaviküler lenf nodu metastazı varlığını SH olarak tanımlamıştır (76).

Tablo 5. Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi (79).

Primer Tümör Boyutu (T)

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

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

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

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

Bölgesel Lenf Nodları (N)

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

Uzak Metastaz (M)

M0		Uzak metastaz yok
		Uzak metastaz var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁴
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁵
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁴Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁵Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

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

2.7. Prognostik Faktörler

KHAK’de çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerden kötü performans durumu, YH varlığı, kilo kaybı ve LDH (laktat dehidrogenaz) yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili iken iyi performans durumu, SH varlığı, 70 yaş altında olmak ve normal LDH düzeyleri iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Nedeni bilinmemekle birlikte kadınların prognozu erkeklerden daha iyidir. Paraneoplastik sendromların mevcudiyeti ise kötü prognoza işaret eder. Tablo 6’da prognostik faktörler sıralanmıştır (80).

Sigara içmeye devam edilmesi kötü prognostik faktördür. Sigara içenlerde tedavinin yan etkileri daha fazladır. Uzun süre yaşayan hastalarda ikinci kanser gelişme riski sigara içenlerde daha yüksektir. Ayrıca sigarayla yakın ilişkili olan ve pekçok hastada kanserle birlikte görülen KOAH ve iskemik kalp hastalığını (İKH) sigara daha da kötüleştirir. Bu da bu hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını yükseltir. Yüksek serum LDH düzeyi, artmış tümör yüküne işaret ettiğinden kötü prognostik faktördür. Hipoalbuminemi ve hiponatremi de prognozu olumsuz etkiler. NSE değerleri yaygın hastalıkta daha yüksek bulunmuştur (81).

Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler

	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Performans durumu(ECOG)	0-1	2-4
Vücut ağırlığı	Değişmemiş	>%10 azalmış
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yaş	<70	>70
İrk	Beyaz	Siyah
Evre	Sınırlı	Yaygın
LDH	Normal	Yüksek
Serum Na⁺	Normal	Düşük
Albümin	Normal	Düşük
Metastaz bölgesi	1	>1

LDH: Laktat dehidrogenaz, **Na:** Sodyum

KHAK hastalarında en önemli prognostik faktörün hastalığın evresi olduğu gösterilmiş olup hastaların sadece %5’i erken evrede tespit edilmektedir (82). Erken evre KHAK insidansının düşük olması, tümörün yüksek dereceli bölünebilme özelliğine sahip olmasından, hızlı büyümesinden, erken evrede semptomların

belirgin olmamasından ve tarama programlarının yeterli seviyede olmamasından kaynaklanmaktadır (83).

Hastaların performansını değerlendirmek için en sık kullanılan skalalar olan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalaları tablo 7’de gösterilmiştir (84).

Tablo 7. ECOG ve Karnofsky performans skalaları

ECOG		Karnofsky
0	Tamamen aktif Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor	%90-100
1	Yorucu fiziksel aktivite sınırlı Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor	%70-80
2	Özbakımını kendisi sağlayabiliyor Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatak dışında geçirebiliyor	%50-60
3	Özbakımı sınırlı Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatakta geçiriyor	%30-40
4	Tamamen engelli Özbakım yapamaz Yatağa ve sandalyeye bağımlı	%10-20

2.8. Tedavi

KHAK’de tedaviyi belirlemede en önemli faktör hastalığın evresidir (85). SH için KT ve RT kombinasyonu ile kür elde etme şansı varken, YH’de KT ile semptomlar azaltılıp hastalık sağkalımına katkı sağlanabilir. Hastaların %5’inden azında cerrahi için uygun olan erken evre hastalık vardır. Bu hastalara cerrahi rezeksiyon ve adjuvan KT uygulanabilir (77). KHAK’nin hızlı ilerleme potansiyeli dolayısıyla evreleme ve tedavi başlangıcı arasında geçen süre 1-2 haftayı geçmemelidir. Aksi takdirde hastalık progresyonuna bağlı performans durumu bozulan hastalar tedavi alamayabilirler (86).

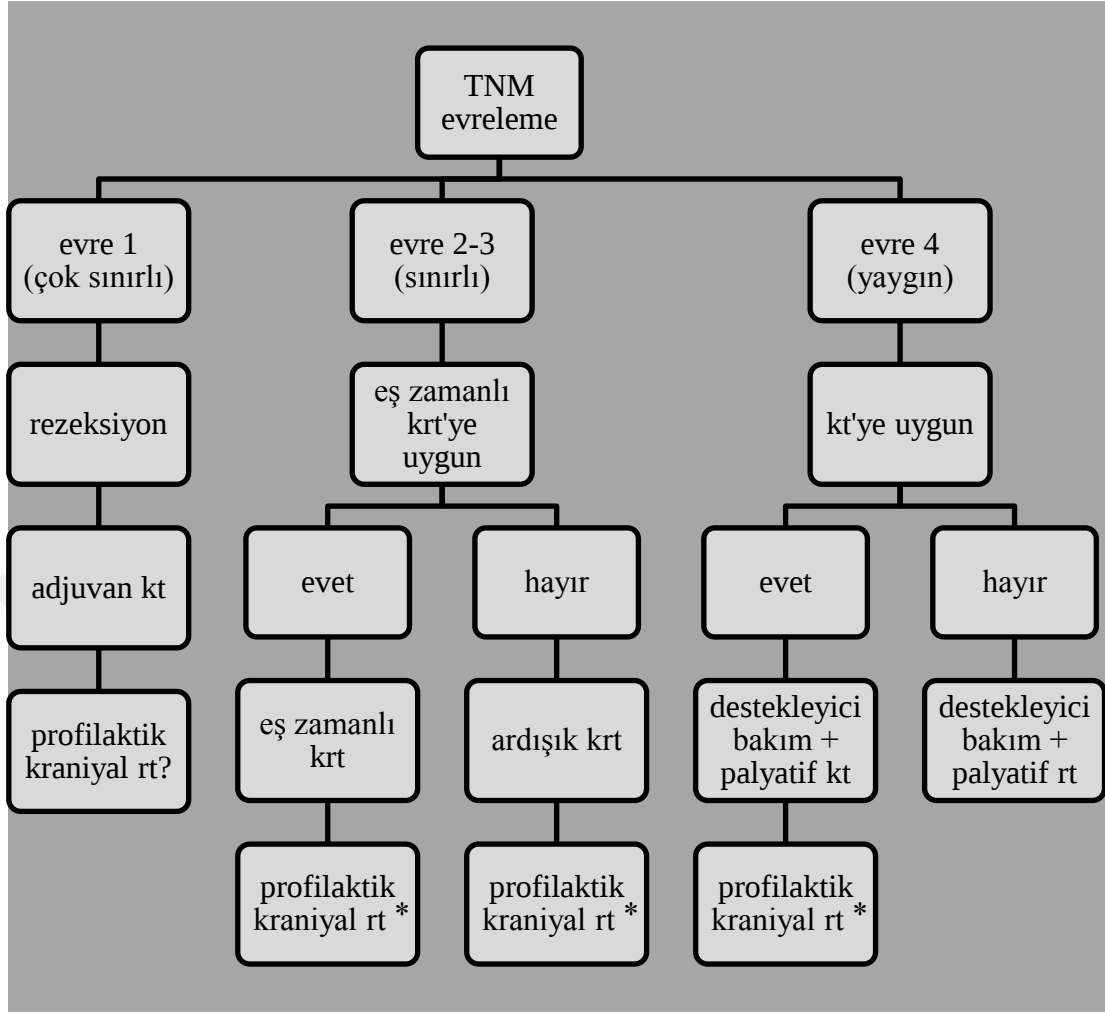
KHAK hastalarının tanı anında %30’ u sınırlı hastalık iken, %70’ i uzak metastazların olduğu yaygın evre hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın

yaygınlığının fazla olması kısa sağkalım süreleri ile ilişkilidir. Ancak, yaygın evre hastalık dahi olsa, multipl metastaz olmayıp tek odak metastaz veya oligometastatik olarak tespit edilen hastalarda tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Bu duruma bağlı olarak sağkalım sürelerinde de artış olduğu bildirilmektedir (87).

2.8.1. Sınırlı evre hastalık tedavisi

Sınırlı evre KHAK hastalarında esas tedavi kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonudur. Radyoterapi konusunda bir çok randomize çalışma yapılmış olup kemoterapi alan hastaların incelendiği kapsamlı bir araştırmada kemoterapiye ek olarak radyoterapi tedavisi alan hastalarda 2 yıllık sağ kalımda %5.4' lük artış olduğu görüldü (88).

KHAK hastalarının %5'inden azı evre 1 hastalıktır. Uzak ve lokal-bölgesel lenf nodu metastazı olmayan ve periferik yerleşimli tümörü olan bu tür hastalarda cerrahi rezeksiyon bir tedavi alternatifi olabilir (89). Cerrahi prosedür lobektomi ve mediastinel lenf nodlarının örneklemesi ya da diseksiyonunu içermelidir. KHAK'li hastalarda yüksek oranda mikrometastatik hastalık bulunma ihtimali nedeni ile adjuvan Sisplatin+Etoposid KT protokolü uygulanmalıdır (90). Mediastinel veya hiler nodlarda metastaz tespit edilmiş ise adjuvan tedaviye torasik RT de (TRT) ilave edilmelidir (77). Birçok çalışma, SH'de RT'ye ilave olarak KT kullanılmasının tek başına RT'ye göre sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (91). SH'da optimal tedavinin, KT'nin köşe taşı oluşturduğu kombine tedavi olduğu iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Son zamanlarda yapılan bir faz III çalışmada sisplatin ve etoposid (EP) kombinasyonu, siklofosamid, epirubisin ve vinkristin kombinasyonu (CEV) ile karşılaştırılmış ve daha az toksisite ile birlikte özellikle SH'da daha belirgin olmak üzere anlamlı sağkalım avantajı bildirilmiştir (10.2'ye karşı 7.2 ay, $p=0.0004$) (92). Hem YH hem de SH'da EP kombinasyonu, daha az myelotoksik potansiyeli ve TRT ile daha kolay kombine edilebilmesi nedeniyle standart tedavi haline gelmiştir. ECOG performans skalası 2'nin altında olan sınırlı hastalıkta 4 kür KT sonrası 50 Gy TRT önerilir. Tam yanıt varsa, profilaktik kranial ışınlama (PKI) (30 Gy/15 fr) yapılması önerilir (93).



Şekil 1. KHAK yönetimi için basitleştirilmiş algoritma (94).

* İndüksiyon tedavisinden sonra progresyon yoksa

kt: kemoterapi rt: radyoterapi krt: kemoradyoterapi

2.8.2. Yaygın evre hastalık tedavisi

Yaygın evre KHAK hastalarında standart tedavi kemoterapidir ve tedavi palyatif amaçla verilmektedir (95). YH'da 2 kür KT uygulanır. Yanıt alınırsa 4-6 kür tamamlanır. YH'da tam yanıt alınırsa, SH'daki gibi TRT ve PKI düşünülebilir. Perikardiyal ve plevral sıvı varlığında, semptom varsa KT önerilir. Yanıt yoksa, plöredez, şant veya fenestrasyon uygulanır (96). Bu hastalarda en sık kullanılan rejimler EP (Cisplatin + Etoposid) rejimi veya sisplatin uygun olmayan hastalarda karboplatin ve etoposid kombinasyonu, CAV (Siklofosamid, Doksorubisin,

Vinkristin) rejimi ve monoterapi olarak topotekandır. Kemoterapi tedavisi sonrasında tedavi yanıtı olan hastalarda profilaktik kranial ışınlanma ve semptomatik olgularda palyatif radyoterapi standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (97). KT rejimlerinden sisplatin/etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön plana çıkmakta ve birçok merkezde standart tedavi olarak uygulanmaktadır (98). Bu tedavilere rağmen bu hastalarda nüks kaçınılmaz olmaktadır ve progresyonsuz geçen süre ortalama 4-6 ay, ortalama sağ kalım süresi de sadece 8-10 aylarla sınırlı kalmaktadır. Yeniden nüks sonrası tedavi başarı oranları oldukça düşük olmaktadır (99). Nüks sonrasında ikinci seri tedavi uygulaması öncesinde bir takım engeller bulunmaktadır. Bunların en önemlileri; hasta performansı, ek komorbid hastalık, ileri yaş ve ilk kemoterapiye bağlı oluşan yan etkilerdir. Nüks eden hastalarda standartize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Yakın dönemde bu hastalarda EP rejimi ile reindüksiyon tedavisi, CAV protokolü veya monoterapi topotekan tedavileri sık kullanılmaya başlanmıştır (100).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve ESMO (European Society for Medical Oncology) kılavuzları yaygın evre KHAK'lı hastaların tedavisinde platin-etoposid rejimini standart kemoterapi rejimi olarak kabul etmektedir. 4-6 siklus platin-etoposid kemoterapisi ile progresyonu olmayan hastalara idame kemoterapisi önerilmemektedir. İkinci basamak kemoterapiler içinde ise FDA (Food and Drug Administration) onayı alan tek kemoterapötik ajan topotekandır. 141 relaps KHAK'lı hastanın dahil edildiği bir faz III çalışmada hastalar oral topotekan ve en iyi destek tedavisi gruplarına ayrılmışlardır. Topotekan verilen grupta ortanca sağkalım daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca topotekan kolunda %7 kısmi yanıt ve %44 stabil yanıt izlenmiştir (101).

İlk basamakta cevap alınan platin kombinasyonunun ikinci basamakta da verilmesine rechallenge adı verilmektedir ve bu tedavi şemasının da etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (102).

NCCN kılavuzunda da birinci seri kemoterapiden 6 ay sonra görülen relapslarda ilk basamakta kullanılan kemoterapi rejiminin tekrar kullanılması önerilmektedir (103).

KHAK'li hastalarda yapılan çalışmalarda hedefe yönelik ajanların faydası gösterilememekle beraber immün sistemin kanser hücreleri tarafından baskılandığının anlaşılması ile bu durumu ortadan kaldıracak ajanların tedavide kullanılması gündeme gelmiştir. Birçok kanser türünde immünoterapinin etkinliği gösterilmiştir ve KHAK'de de araştırılmaktadır. Bu alanda geliştirilen ilk ilaç ipilimumabtır ve CTLA4'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Bir çalışmada yaygın evre KHAK'li hastalara paklitaksel-karboplatin tedavi rejiminin arkasına ipilimumab verilmiştir ve progresyonsuz sağkalıma faydası gösterilmiştir (104).

Son zamanlarda ise geleneksel kemoterapiye ait çalışmaların yerini immünoterapi çalışmaları almaktadır. Bu immünmodülatör tedaviye örnek olarak kemoterapilerle kombine edilen atezolizumab ve durvalumab gibi programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) monoklonal antikorları gösterilebilir (105). Son dönemde yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde beyin metastazı olan hastalara ek olarak tüm beyine radyoterapi tedavisi uygulanması ve hastalara ilk olarak PD-L1 antikorlu ile birlikte 4-6 kür EP tedavisi verilmektedir. Sonrasında yapılan kontrollerde stabil seyreden hastalara PD-L1 antikor tedavisinin progresyona kadar devam edilmesi; progresyon saptanan hastalara tek ajan kemoterapi tedavisi verilmesi önerilmekte, tedavi yanıtı olan hastalarda akciğerde rezidüel doku kalmışsa PD-L1 tedavisi ile birlikte torasik radyoterapi verilmesi ve PKI tedavisi verilmesi tavsiye edilmektedir (106).

2.9. Nötrofil-Lenfosit Oranı Ve Platelet-Lenfosit Oranı

Karsinomların birçoğu enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininde gelişmektedir. Son çalışmalar sistemik inflamatuvar cevabın kanser gelişmesi ve yayılmasında çok önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Salgılanması inflamasyon nedeniyle uyarılan farklı sitokinler DNA'ya da zarar vererek anjiogenezi ve tümör invazyonunu indüklerler. Tümör hücreleri nötrofil, monosit ve lenfositleri çeken farklı kemokinler sekrete ederler. Tümör gelişiminin ilk evrelerinde bu hücreler büyümeyi uyararak ve anjiogenezi sitümüle eden bir ortam oluştururlar. İnflamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir (107).

Periferik kandaki lökositler içinde en fazla sayıda olan nötrofiller tümör hücreleri ile savaşma görevini üstlense de salgıladığı birtakım büyüme faktörü proteazlar ve diğer moleküller ile tümör büyümesini sitümüle eden bir rol de oynamaktadır (108). Diğer bir taraftan da lenfositler tümör hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu engelleyerek organizmayı korumaktadırlar (109). Farklı büyüme faktörleri salgılayan plateletler, inflamasyonda doku rejenerasyonunda ve immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır (110).

Yapılan çalışmalar, kolorektal kanser, mide kanseri, KHDAK, yumuşak doku sarkomu ve pankreas kanserinde nötrofil lenfosit oranının (NLO) prognostik değerinin önemini ortaya koymaktadır. (111). Platelet lenfosit oranı (PLO) bir inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilmiştir; yüksek PLO'nun pankreas ve kolorektal kanserlerde düşük sağkalım için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (112). Retrospektif bir çalışmada yüksek C-Reaktif Protein'in (CRP) düşük sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen (113), NLO ve PLO dahil olmak üzere enflamatuvar belirteçlerin prognostik değeri KHAK'de tam olarak anlaşılmamıştır.

NLO, kolay ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir parametredir. Bu nedenle klinik olarak faydalıdır. Bununla birlikte, NLO bazen tümöre özgü bir belirteç olmayabilir çünkü diğer inflamatuvar durumlar ve steroid tedavileri tümörden bağımsız olarak NLO'yu etkileyebilir. Bazı yazarlar, NLO'nun CRP gibi diğer enflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (114,115).

Nötrofiller, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini artırır ve VEGF aracılı anjiyogenez, tümör büyümesi, rekürrens, invazyon ve metastaz için gereklidir. Artmış nötrofil sayısı veya azalmış lenfosit sayısı anlamına gelen yüksek NLO, inflamatuvar kaskadda bir dengesizliği ve malign tümörlere karşı immün yanıtı gösterir, bu nedenle yüksek NLO hastalarında tümör rekürrensi ve metastaz daha sık meydana gelebilir (116).

PLO, sistemik inflamasyonun başka bir göstergesidir ve bazı çalışmalar, trombositlerin aktivasyonunun ve pıhtılaşma sisteminin tümör metastazı için çok önemli olduğunu göstermiştir. Ancak potansiyel mekanizmalar şimdiye kadar yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bazı bilim adamları trombositin kanserle ilişkili pıhtılaşmanın yayılması için prokoagülan bir yüzey sağladığını ve tümör hücrelerini

örtmek için kullanılabileceğini ve böylece tümör hücrelerini bağışıklık yanıtlarından koruyarak büyümelerini ve metastaz yapmalarını kolaylaştırdığını düşünüyor (117,118). Diğer bir görüş ise trombositlerin, tümör anjiyogenezi üzerinde önemli etkisi olan VEGF ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (*Transforming growth factor beta*, TGF- β) gibi sitokinlerin ana kaynakları olduğudur (119).

Tedaviden önce yükselmiş periferik NLO'nun, KHAK hastalarında kötü progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlemlendi. Yüksek PLO grubundaki hastalar, düşük PLO grubundakilere göre nispeten daha kısa PFS süresine sahipti, ancak PLO, zayıf PFS ve OS'nin bağımsız bir prognostik göstergesi değildi (120).

Tanı anındaki NLO, KHAK hastalarında prognozu yansıtan, kolayca elde edilebilen ve etkili bir ölçümdür. Tedavi ve izleme sırasında NLO'nun belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesine ve nüksün tahmin edilmesine yardımcı olabilir (121).

2.10. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Ki-67, ilk kez 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından tonsil germinal merkez hücreleri, epitelyum bazal hücreleri ve barsak epitelinin kript hücreleri gibi proliferen hücrelerde gösterilmiştir (122). Ki-67 geni 10. kromozom üzerinde bulunur, 345 ve 395 kd ağırlığındaki iki molekülden oluşur. G1, S, G2 ve mitoz gibi hücre siklusunun tüm fazlarında bulunup G0 evresinde bulunmaması nedeniyle, büyüyen ve çoğalan hücre popülasyonunda önemli bir belirteç olmaktadır. Molekül G1 fazının ortasında eksprese olmaya başlayıp S ve G2 fazı boyunca da düzeyinde artış olur. M fazında pik yapar ve M fazı sonunda çok hızlı yıkılır (123). Hücre proliferasyonu, mitoz sayımı, flow sitometri, timidin labelling indeks veya immünohistokimyasal olarak, hücre siklusu içerisinde yapılan proteinlerin (Ki-67, PCNA-Proliferating cell nuclear antigen, siklinler vb.) tayini ile ölçülebilir. Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörlerin prognozu daha kötüdür (124).

Ki-67 antijeninin rekombinant kısımlarını bir immünojen olarak kullanarak, Ki-67 ile tanımlanan aynı nükleer antijeni tespit etmek için formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü doku kesitlerinde kullanılabilen yeni bir monoklonal antikor, MIB-1 üretildi (125). Orijinal antikorları sadece frozen kesitlerinde pozitif olabilirken

monoklonal antikorları formaline dirençli epitoplardan geliştirilmiştir (MIB1, MIB2). Genel olarak Ki-67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon vardır (126).

Tümördeki Ki-67 pozitif hücre fraksiyonu (Ki-67 labeling indeks) sıklıkla hastalığın klinik gidişi ile paraleldir. Ki-67 labeling indeks, mitoz sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler tespit edilebilmektedir. Hücre siklusunda Ki-67 ekspresyonu ilk olarak G1 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sonraki tüm fazlarda pozitifdir. Yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir (127).

Primer akciğer kanserlerinin %25'i nöroendokrin tümörler olup kalan % 75'i küçük hücreli olmayan akciğer karsinomundan (KHDAK) oluşur (128). Sitolojik sınıflandırmada, prognoz ve yönetimdeki farklılıklar nedeniyle KHAK'yi KHDAK'den ve düşük dereceli ve orta dereceli nöroendokrin neoplazmalardan ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan ayrılması önemlidir. KHAK, son derece kötü prognozlu ve çok agresif olan yüksek dereceli bir nöroendokrin malignitedir (129).

Ki-67 özellikle ezilme artefaktı veya nekrozlu vakalarda faydalıdır. CD56 ve kantitatif Ki-67, KHAK'yi KHDAK'den ve düşük dereceli ve orta dereceli nöroendokrin malignitelerden ayırmak için en yararlı yardımcı teknik olarak hizmet edebilir. Bu panel, küçük biyopsilerde, ezilme artefaktlı ve nekrozlu sınırlı doku mevcut olduğunda uygulanabilir (130).

Akciğer kanserinde, birkaç çalışma yüksek Ki-67 ekspresyonunun KHDAK olan hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (131,132). Bununla birlikte çok az sayıda çalışma KHAK olan hastalarda Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Ayrıca en son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, bu hastalığı teşhis etmek için kullanılan hücre çoğalmasının sayısal değerleri ile KHAK teşhisi için Ki-67 proliferasyon indeksini benimsemiştir (133).

Naoya Ishibashi ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre Ki-67 proliferasyon indeksi oranı ile KHAK tanıli radyoterapi alımı öyküsü olan hastalarda anlamlı korelasyon izlenmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan hastalarda

radjosensitivite oranı daha fazla olduğu görülmüş olup Ki-67'nin daha yüksek radyosensitivite için öngörücü bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (134).

Sagmen ve ark.'nın 30 KHAK hastası üzerinde yaptığı çalışmada hayatta kalma süresi ile ki-67 arasındaki ilişki incelendiğinde; Ki-67 ile yaşam süresi arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı. Yüksek Ki-67'ye sahip hastalar, düşük Ki-67'ye sahip olanlara göre daha iyi bir sağkalıma sahipti ve tam yanıt veren hastalar daha yüksek bir Ki-67 değerine sahipti (135).

Renguang Pei ve ark.'nın 159 yaygın evreli KHAK hastaları üzerinde yaptığı çalışmada yüksek Ki-67 ekspresyonunun daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğuna dair bir eğilim olduğu görüldü ($p = 0.078$). Ki-67' nin, ilk kemoterapiye duyarlılığı ve hızlı yanıtın olduğu KHAK'de kapsamlı ve yüksek oranda tespit edilmesi, yüksek Ki-67 ekspresyonunun neden daha uzun sağkalımla ilişkili olduğunu açıklayabilir. Bununla beraber Ki-67 ekspresyon seviyesinin, yaygın evre KHAK'li hastalarda sağkalım üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığı izlendi (136).



3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 1 Ocak 2012-31 Nisan 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurup ayaktan kemoterapi alan veya kliniğe yatırılan hastalarda küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulan ve retrospektif olarak verilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü 62 hasta dahil edildi.

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2019 tarihli 159 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chisquare) testi kullanıldı. Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve grup içi sağkalım sürelerine Kaplan-meier testiyle bakıldı. Farklı grupların karşılaştırılmasında ise Log-Rank yönteminden yararlanıldı. Sağ kalım sürelerini etkileyen univariate ve multivariate parametrelerin belirlenmesinde Cox regresyon metodu kullanıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Sağ kalım ve progresyon tanımlamaları ise genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalımdan (PFS) oluşmaktadır. OS, ikinci seri tedavi başından ölüme/çalışmanın tamamlandığı andaki son duruma kadar geçen süreyi, PFS ise ikinci seri tedavi başından tedaviye rağmen progresyonun geliştiği ana/progresyon gelişmedi ise çalışmanın tamamlandığı ana kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Tüm hastalara OS ve PFS analizleri gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran 62 küçük hücreli akciğer kanserli hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 56'sı (%90,3) erkek, 6'sı (%9,7) kadındı. Hastaların tanı anındaki ortanca (medyan) yaşı 55 yıl (39-70) olup hastalığın ortalama görülme yaşı 56 yıl olarak tespit edildi. Elli yaş altı hasta sayısı 10 (%16.1), 50 yaş ve üstü hasta sayısı 52 (%83.9) olarak tespit edildi. Sigara içen hasta sayısı 45 (%72.6) olup geriye kalan 17 (%27.4) hastanın sigara içme verisine ulaşılamadı.

Patolojik tanısı KHAK olan hasta sayısı 60 (%96.8) iken nöroendokrin karsinom tanılı hasta sayısı 2 (%3.2) olarak izlendi. Tanı anında toraksa sınırlı evrede olan hasta sayısı 22 (%35.5) iken yaygın evreli hasta sayısı 40 (%64.5) olarak tespit edildi. Ek hastalığı olan (diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon vb.) hasta sayısı 11 (%17.7) iken ek hastalığı olmayan hasta sayısı 51 (%82.3) olarak izlendi.

Ki-67 bakılan hasta sayısı 29 (%46.7) iken 33 hastada (%53.3) ki-67 çalışılmamıştı. Hastaların ortalama ki-67 değeri 93 olup, ortanca değeri 100 (70-100) olarak tespit edildi. Hastaların tanı anındaki ortalama nötrofil değerleri 6430 μ L (3750-9800), ortalama lenfosit değerleri 2065 μ L (890-2900), ortalama platelet (trombosit) sayısı 251000 μ L (155000-404000) olarak izlendi. 2. Basamak tedavi öncesinde bakılan ortalama nötrofil değerleri 5740 μ L (685-13300), ortalama lenfosit değerleri 1025 μ L (110-2340) olarak tespit edildi. Retrospektif olarak verileri analiz edilen hastaların çalışma tamamlandığında 58'i (%93.5) eksitus olmuştu, 4 hasta (%6.5) hayatta idi.

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri

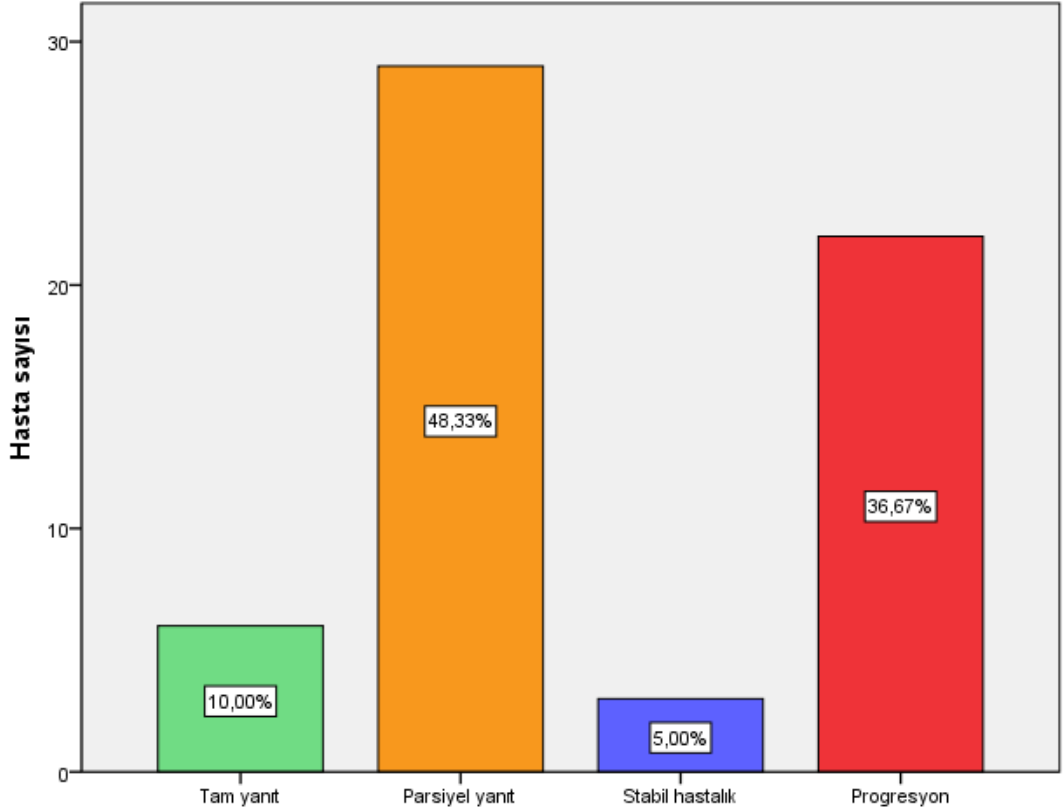
Parametreler	Mean(ortalama) ± SD	Oran
Yaş (yıl)	56.4±8.4	
Sigara durumu (var/yok)		45/17
Cinsiyet (erkek/kadın)		56/6
Ölüm (var/yok)		58/4
Komorbidite (var/yok)		11/51
Evre (SH/YH)		22/40
Nötrofil - tanı anındaki (µL)	6430±1860	
Lenfosit - tanı anındaki (µL)	2065±702	
Platelet - tanı anındaki (µL)	251000±77550	
Ki-67 (proliferasyon indeksi)	93±10	
Nötrofil -2. Basamak tedavi öncesi (µL)	5740±3460	
Lenfosit- 2. Basamak tedavi öncesi (µL)	1025±695	

Tedavi alan 62 hastadan 59'u (%95.2) birinci sıra kemoterapi protokolü olarak sisplatin ve etoposid alırken, 3 (%4.8) hasta ileri yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle karboplatin ve etoposid tedavisi almıştı. Hastaların 15'i (%24.2) akciğere küratif radyoterapi alırken 16 (25.8) hastaya akciğere palyatif radyoterapi uygulanmıştı. Beyin bölgesine PKI yapılan hasta sayısı 19 (%30.6) iken beyne palyatif radyoterapi alan hasta sayısı 20 (%32.3) idi. Kemik bölgelerine RT alan hasta sayısı ise 15 (%24.2) olarak tespit edildi.

Tablo 9. Hastaların 1. basamak kemoterapi protokolleri ve radyoterapi alma durumlarının sınıflandırılması

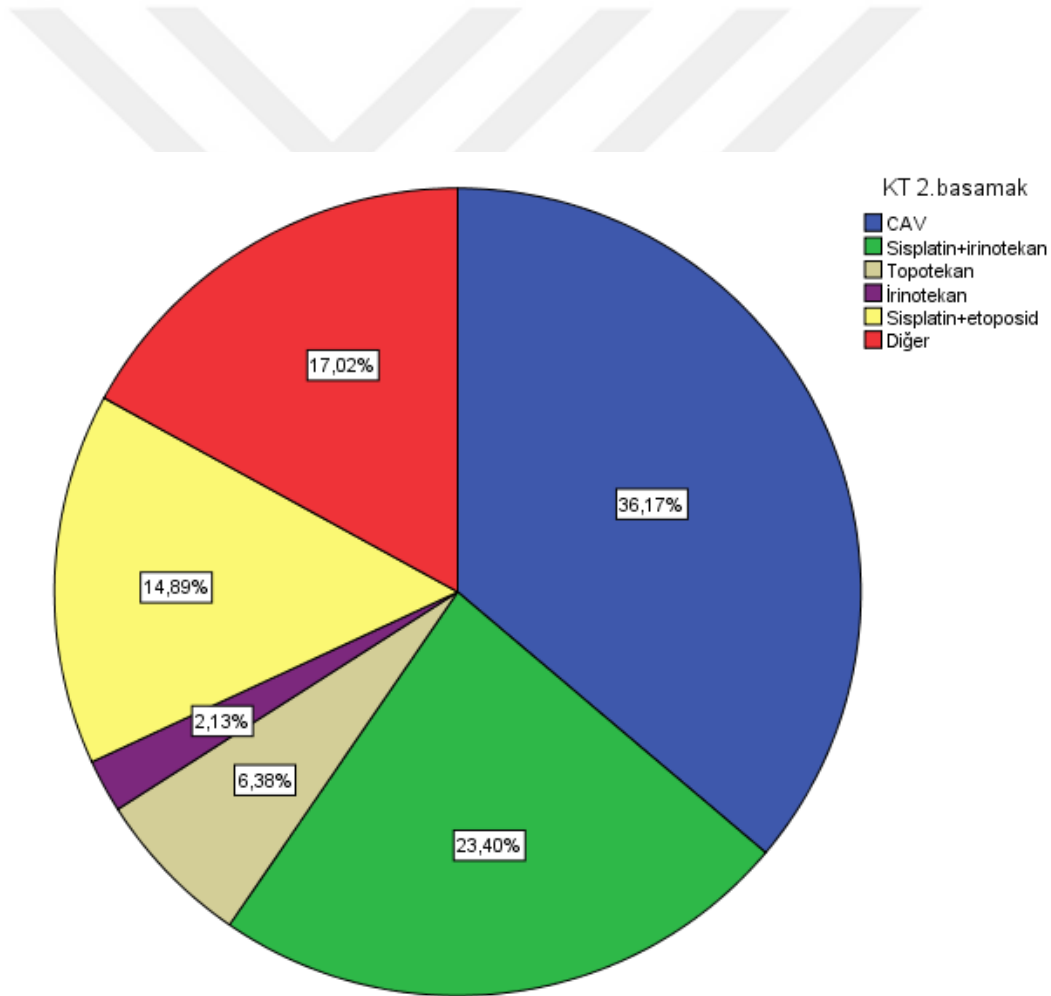
Uygulanan KT protokolü	Hasta sayısı (%)
Sisplatin ve etoposid	59 (95.2)
Karboplatin ve etoposid	3 (4.8)
Radyoterapi alanları	Hasta sayısı
Akciğer(küratif/palyatif)	15/16
Beyin(profilaktik/palyatif)	19/20
Kemik/diğer(palyatif)	15/3

Hastaların 1. Basamak kemoterapi sonrası bakılan yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alan hasta sayısı 6 (%9.7), parsiyel yanıtli hasta sayısı 29 (%46.8), stabil hastalık olan hasta sayısı 3 (%4.8) ve progresyon görülen hasta sayısı ise 22 (%35.5) olarak izlendi. İki hastanın yanıt durumlarına ulaşamadı. KT yanıtı izlenen 60 hastanın grafiği aşağıda gösterilmiştir.



Grafik 1. Hastaların 1. basamak kemoterapi sonrası yanıt durumları

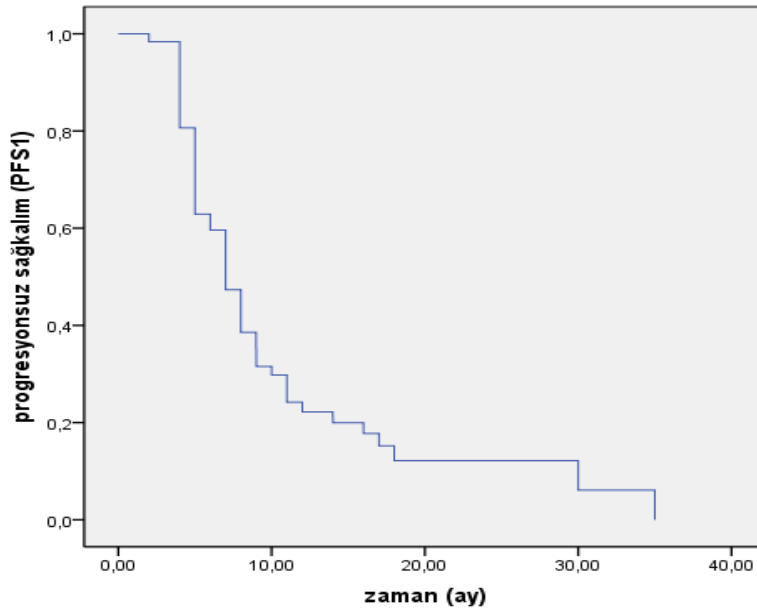
Hastalarda 1. basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişenlerin sayısı 52 (%83.9) olup 10 (%16.1) hastada progresyon izlenmemiştir. Progresyon gelişen veya tedavi değişikliği nedeniyle 2. basamak tedavi alan hasta sayısı 47 (%75.8) idi. Geriye kalan 15 (%24.2) hasta 2. basamak tedavi almamıştı. İkinci basamak tedavide 47 hastada uygulanan kemoterapi protokollerinden CAV (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin) verilen hasta sayısı 17 (%36.2), sisplatin+irinotekan verilen hasta sayısı 11 (%23.4), sisplatin+etoposid verilen hasta sayısı 7 (%14.9), topotekan alan hasta sayısı 3 (%6.4), irinotekan alan hasta sayısı 1 (%2.1) olup geriye kalan 8 (%17) hasta ise diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi almıştı.



Grafik 2. Hastaların 2. basamak tedavisinde uygulanan kemoterapi protokolleri

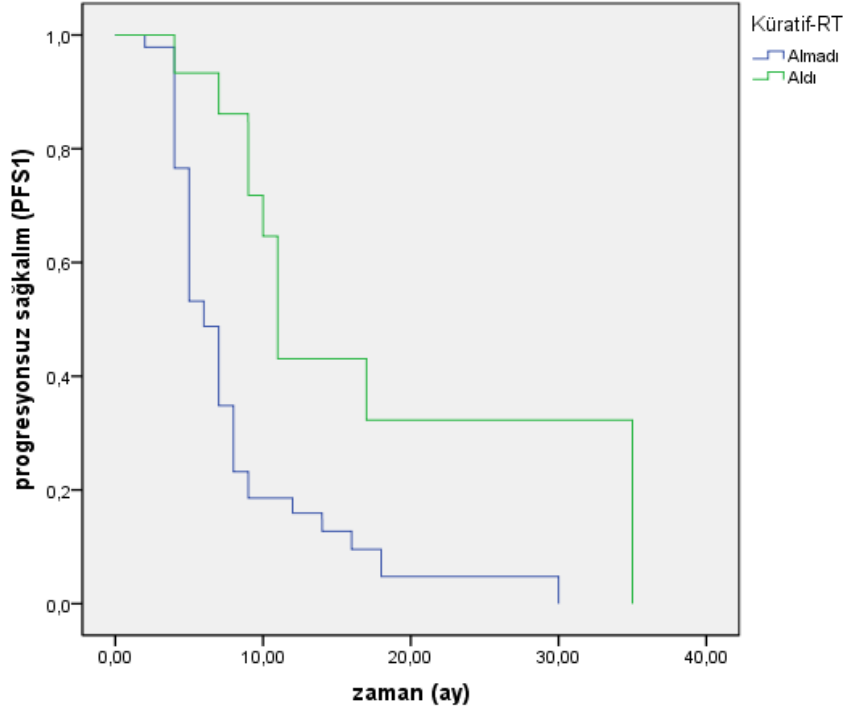
Hastaların tanı anında bakılan nötrofil lenfosit oranının (NLO-1) ortanca değeri 3.1 (1-31) olup ortalama değeri 4.25 ± 4.2 olarak hesaplandı. Tanı anında bakılan platelet lenfosit oranının (PLO) ortanca değeri 148 (48-856) olup ortalama değeri 176 ± 125 olarak izlendi. Verileri değerlendirilen 62 hastanın 49'unda (%79) 2. basamak KT öncesi nötrofil lenfosit oranı (NLO-2) hesaplandı. NLO-2'nin ortanca değeri 4.1 (1-30) olup ortalama değeri ise 5.6 ± 5.1 olarak hesaplandı.

Hastaların 52'sinde (%83.9) progresyon izlenmiş olup bu hastalarda 1. basamak tedavi sonrasında olan progresyon tarihi ele alındığında medyan progresyonsuz sağkalım (PFS1) süresi 7 ay olup ortalama değeri ise 10.6 ± 1.2 ay olarak hesaplandı.



Şekil 2. Hastalarda 1. basamak KT sonrası PFS1

Akciğer'e küratif radyoterapi alan hasta sayısı 15 (%24) olup almayan hasta sayısı 47 (%76) idi. Küratif RT alan hastalarda medyan PFS1 11 ay olarak izlendi. Küratif RT almayan hastalardaki medyan PFS1 ise 6 ay olarak hesaplanmış olup progresyonsuz sağkalım üzerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [$p:0,001$, %95 CI (5.79-8.20)]. Bu durum küratif RT alan hastaların almayanlara oranla daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahip olduğunu gösterdi.

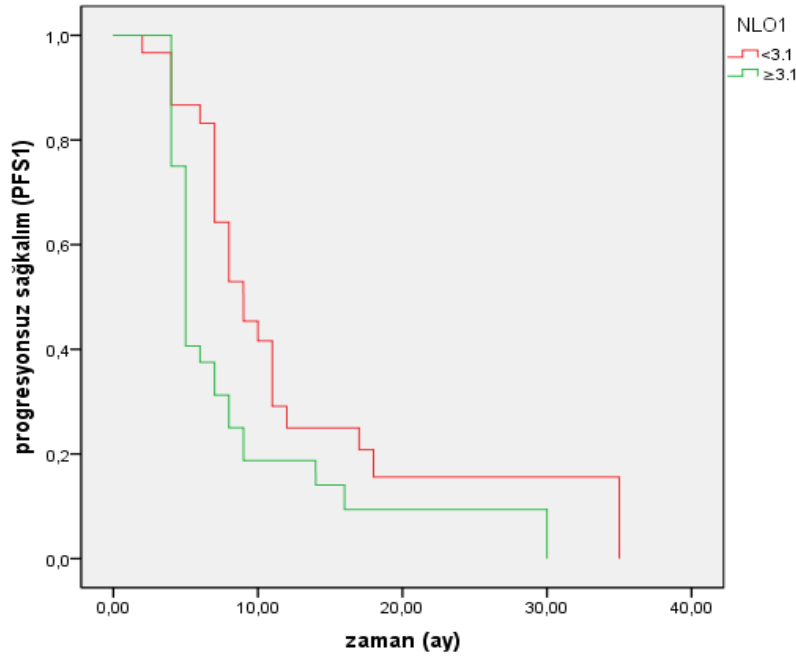


Şekil 3. Hastalarda küratif RT'nin PFS1 ile ilişkisi

Hastalarda bakılan NLO1'in ortalanca değeri 3.1 olup bu oran cut off olarak kabul edildi. $NLO1 < 3.1$ olan hasta sayısı 30 (%48) ve $NLO1 \geq 3.1$ olan hasta sayısı ise 32 (%52) olarak iki gruba ayrıldı. $NLO1 < 3.1$ olan hasta grubunda medyan PFS1 değeri 9 ay [%95 CI (6.51-11.48)] iken $NLO1 \geq 3.1$ olan grupta medyan PFS1 değeri 5 ay [%95 CI (4.50-5.49)] olarak hesaplandı. Düşük NLO1 değeri olan hastaların yüksek NLO1 değeri olan hastalara göre daha uzun progresyonsuz sağkalım süresine sahip olduğu görüldü. Sağkalım üzerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,019$).

Tablo 10. NLO1 in PFS1 üzerine etkisinin istatistiksel analizi

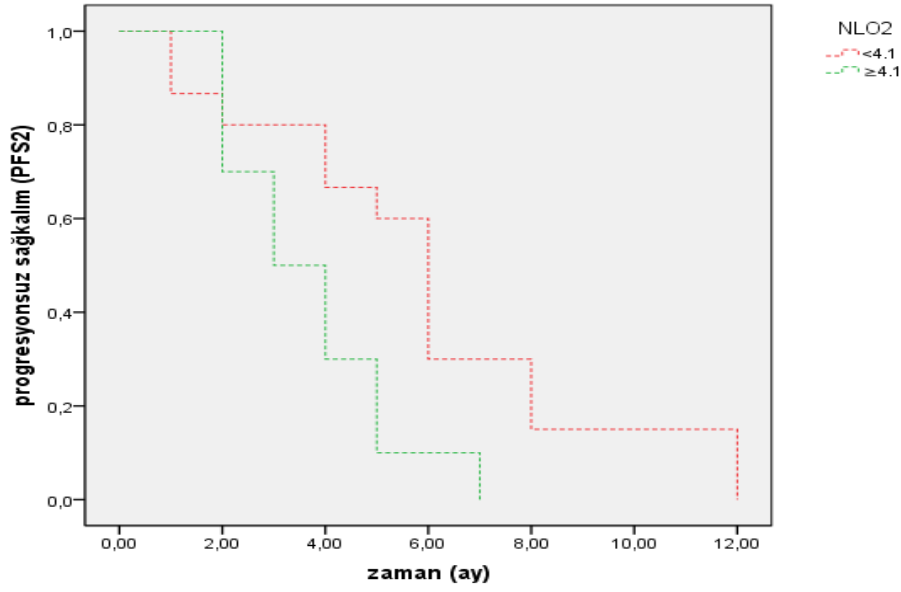
	P değeri
Long Rank (Mantel-Cox)	0,019
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,005
Tarone-Ware	0,008



Şekil 4. Hastalarda NLO1'in PFS1 ile ilişkisi

2. basamak KT sonrası progresyon gelişen hasta sayısı 25 olup bu hastalarda medyan PFS2 değeri 5 ay [%95 CI (3.62-6.37)] idi. NLO1<3.1 olan hasta sayısı 15 iken NLO1≥3.1 olan hasta sayısı 10 idi. Bu iki hasta grubunda 2. basamak tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım (PFS2) analizi yapıldı. NLO1<3.1 olan grupta medyan PFS2 değeri 5 ay [%95 CI (3.48-6.51)] iken NLO1≥3.1 olan hasta grubunda bu değer 4 ay [%95 CI (1.93-6.06)] olarak hesaplandı. NLO1'in düşük olmasının PFS2 üzerine uzun sağkalım ile kısmi bir ilişkisi olduğu izlendi ancak bu düşük sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,3).

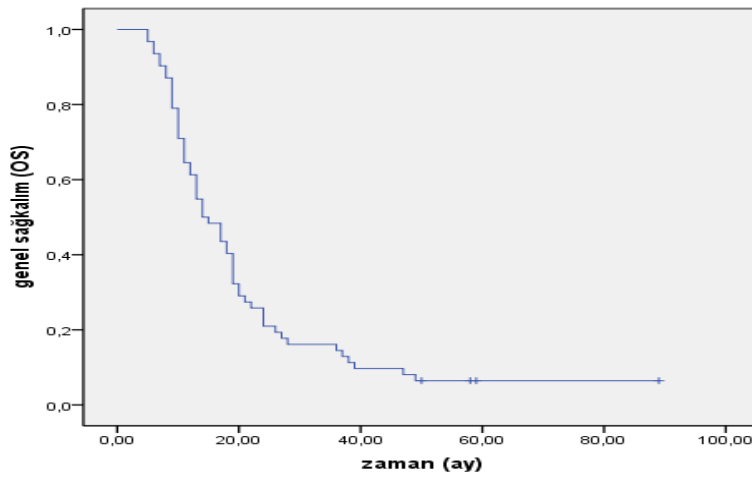
Hastalarda bakılan NLO2'in medyan değeri 4.1 olup bu oran cut off olarak kabul edildi. NLO2<4.1 olan hasta sayısı 15 (%60) ve NLO2≥4.1 olan hasta sayısı ise 10 (%40) olarak iki gruba ayrıldı. NLO2<4.1 olan hasta grubunda medyan PFS2 değeri 6 ay [%95 CI (5.19-6.80)] iken NLO2≥4.1 olan grupta medyan PFS2 değeri 3 ay [%95 CI (1.45-4.55)] olarak hesaplandı. Düşük NLO2 değeri olan hastaların yüksek NLO2 değeri olan hastalara göre 2. Basamak KT sonrası daha uzun progresyonsuz sağkalıma (PFS2) sahip olduğu görüldü. Sağkalım üzerindeki bu fark Long Rank (Mantel-Cox) analizinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02).



Şekil 5. Hastalarda NLO2'in PFS2 ile ilişkisi

Küratif RT'nin PFS2 üzerine olan etkisi analiz edildiğinde 2. basamak KT sonrası progresyon gelişen 7 hasta küratif RT almışken 18 hasta küratif RT almamıştı. Küratif RT alan hasta grubunda medyan PFS2 değeri 4 ay [%95 CI (2.71-5.28)] iken RT almayan hasta grubunda medyan PFS2 değeri 5 ay [%95 CI (3.65-6.35)] olarak hesaplandı. Küratif RT alımının PFS2 üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,6$)

Hastalarda Kaplan-Meier testiyle genel sağkalım (OS) analizleri yapıldı. 62 hastada bakılan medyan OS değeri 14 ay [%95 CI (10.49-17.50)] olarak hesaplandı.

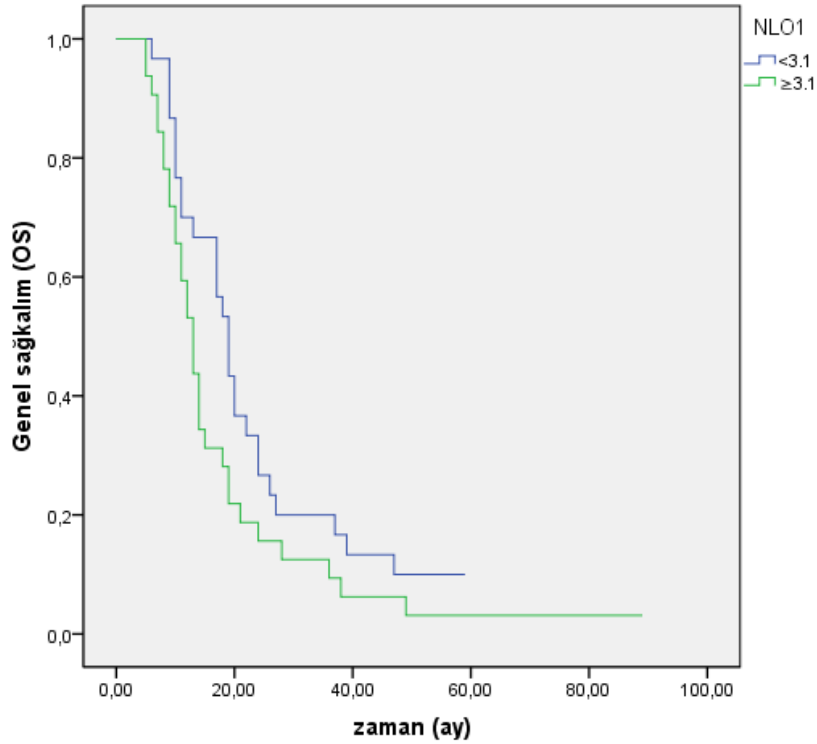


Şekil 6. Hastalarda genel sağkalım analizi

NLO1' in genel sağkalım üzerindeki etkisi analiz edildiğinde NLO1<3.1 olan hasta grubunda medyan genel sağkalım 19 ay [%95 CI (16.34-21.66)] iken NLO1≥3.1 olan hasta grubunda ise medyan OS değeri 13 ay [%95 CI (10.80-15.20)] olarak hesaplandı. KHAK hastalarında NLO1 düşüklüğü daha uzun OS ile ilişkili olduğu görüldü. İstatistiksel analizleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 11. NLO1 in OS üzerine etkisinin istatistiki analizi

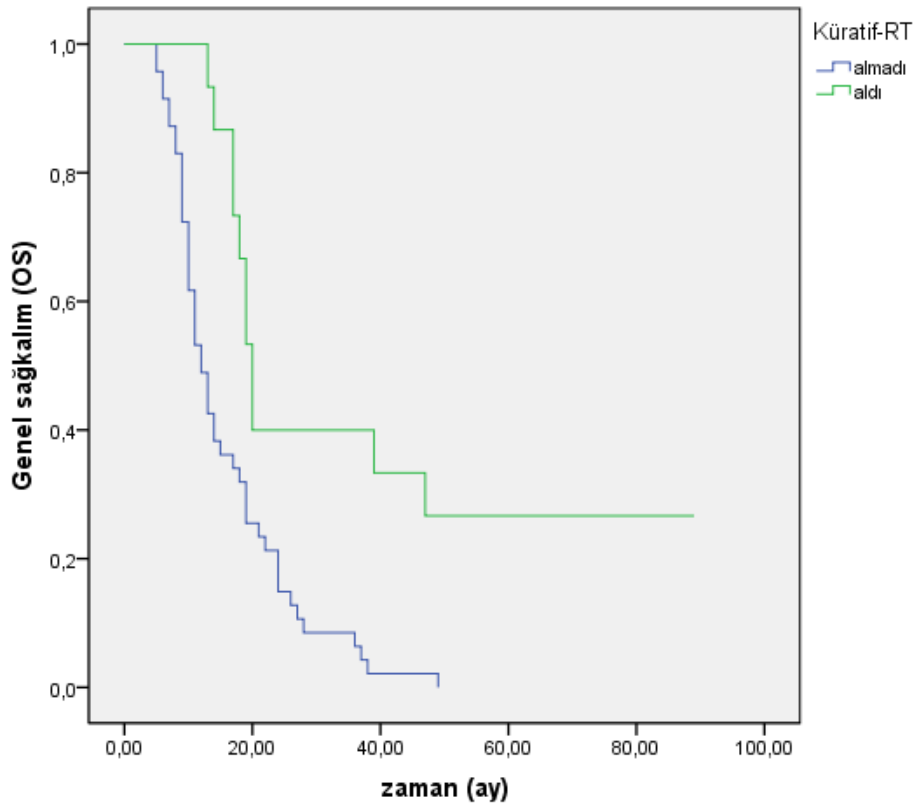
	P değeri
Long Rank (Mantel-Cox)	0,068
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,042
Tarone-Ware	0,047



Şekil 7. Hastalarda NLO1'in OS ile ilişkisi

Hastalarda bakılan NLO2'in OS üzerine olan etkisi analiz edildi. $NLO2 < 4.1$ olan hasta sayısı 24 (%48) ve $NLO2 \geq 4.1$ olan hasta sayısı ise 25 (%52) olarak iki gruba ayrıldı. $NLO2 < 4.1$ olan hasta grubunda medyan OS değeri 17 ay [%95 CI (12.99-21.00)] iken $NLO2 \geq 4.1$ olan grupta medyan OS değeri 14 ay [%95 CI (10.32-17.67)] olarak hesaplandı. Düşük NLO2 olan hasta grubunda genel sağkalım daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p:0,88$).

Küratif RT'nin OS üzerine olan etkisi analiz edildiğinde küratif RT alan hasta sayısı 15 (%24) iken 47 (%76) hasta ise küratif RT almamıştı. Küratif RT alan hasta grubunda medyan OS değeri 20 ay [%95 CI (18.14-21.85)] iken RT almayan hasta grubunda medyan OS değeri 12 ay [%95 CI (9.76-14.23)] olarak hesaplandı. Küratif RT alımının daha uzun genel sağkalımı predikte ettiği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).



Şekil 8. Hastalarda küratif RT'nin OS ile ilişkisi

MULTİVARYANT VE UNİVARYANT ANALİZ SONUÇLARI

Progresyonsuz sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen faktörler univaryant analiz ile incelendi. PFS1'i etkileyen faktörlere bakıldığında univaryant analizde cinsiyet, tanı yaşı, Ki67 indeksi, PLO1 ve hastanın birinci basamak tedavide aldığı kemoterapi rejiminin PFS1 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı izlenirken, evre, küratif RT almış olma ve NLO1'in ise PFS1'i univariate analizde predikte ettiği gözlemlendi. Multivaryant analizde sadece küratif RT almış olmanın PFS1'i predikte ettiği görüldü. Bu faktörlerin analiz sonuçları tablo 12 ve tablo 13'te gösterilmiştir.

PFS2'yi etkileyen faktörlere bakıldığında univaryant analizde cinsiyet, tanı yaşı, Ki67 indeksi, PLO1 ve hastanın ikinci basamak tedavide aldığı kemoterapi rejimi, NLO1, ve küratif RT almış olmanın PFS2 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. NLO2'nin PFS2'yi univaryant analizde predikte ettiği gözlemlendi. Multivariate analizde ise küratif RT almış olma ve NLO2'nin PFS2'yi predikte ettiği görüldü. Ki-67'nin PFS1 ve PFS2 üzerindeki etkisi istatistiksel olarak bu çalışmamızda anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bu faktörlerin analiz sonuçları tablo 14 ve tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 12. Parametrelerin PFS1 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant analiz sonuçları

	HR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,38	0,13-1,08	0,69
Tanı Yaşı	1,00	0,97-1,03	0,95
Ki-67	1,02	0,98-1,06	0,32
Evre	2,15	1,16-3,98	0,014
KT (1. basamak)	2,47	0,75-8,14	0,13
Küratif RT	0,33	0,16-0,70	0,003
NLO1	1,85	1,05-3,25	0,033
PLO1	1,00	1,00-1,003	0,13

Tablo 13. Parametrelerin PFS1 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant ve multivaryant analiz sonuçları

	UNİVARYANT			MULTİVARYANT		
	HR	%95 CI	P	HR	%95 CI	P
Küratif RT	0,33	0,16-0,70	0,003	0,37	0,17-0,80	0,012
NLO1	1,85	1,05-3,25	0,033	1,45	0,81-2,59	0,21

Tablo 14. Parametrelerin PFS2 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant analiz sonuçları

	HR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,27	0,36-2,02	0,20
Tanı Yaşı	0,99	0,95-1,04	0,79
Ki-67	0,95	0,87-1,04	0,27
Evre	1,77	0,70-4,45	0,22
KT (2. basamak)	0,89	0,70-1,15	0,40
Küratif RT	0,79	0,30-2,05	0,64
NLO1	1,49	0,64-3,46	0,35
PLO1	1,00	0,99-1,002	0,93
NLO2	2,65	1,05-6,65	0,038

Tablo 15. Parametrelerin PFS2 ile ilişkisinin cox regresyon univaryant ve multivaryant analiz sonuçları

	UNİVARYANT			MULTİVARYANT		
	HR	%95 CI	P	HR	%95 CI	P
Küratif RT	0,79	0,30-2,05	0,64	0,33	0,16-0,70	0,03
Cinsiyet	0,27	0,36-2,02	0,20	0,21	0,02-2,04	0,18
Tanı yaşı	0,99	0,95-1,04	0,79	1,01	0,95-1,08	0,56
KT (2. basamak)	0,89	0,70-1,15	0,40	1,19	0,85-1,66	0,30
NLO2	2,65	1,05-6,65	0,038	3,74	1,03-13,5	0,044
PLO1	1,00	0,99-1,002	0,93	0,99	0,99-1,00	0,40

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanserleri dünya genelinde erkeklerde ve kadınlarda bütün organ kanserlerinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, kansere bağlı ölümlerde ise birinci sıklıkta görülür (1). Dünya çapında, 2018 yılında yaklaşık 2,1 milyon hastada akciğer kanseri meydana geldi ve tahmini olarak 1,7 milyon kişinin ölümüne yol açtı (2). Özellikle KHAK hastalarında tanı anında genellikle uzak metastaz saptanmakta ve yaşam beklentisi kısa olmaktadır. Bu olumsuz duruma rağmen akciğer kanseri büyük oranda sebebi bilinen ve bu nedenle de önleme potansiyeli olan bir hastalıktır. En büyük sebep ise tütün kullanımıdır. Sigara kontrolünün sıkı bir şekilde yapıldığı ülkelerde akciğer kanserinin sıklığının azaldığı görülmüştür (3).

Türkiyede sağlık bakanlığının pasif kanser kayıt verileri göz önüne alındığında akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) diye iki gruba ayrıldığında,%85'i KHDAK, %10-15 kadarı ise KHAK'dır (4). KHAK, küçük hücreli olmayan alt tiplere göre daha az görülmekle birlikte, daha agresif seyreder ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir (137).

2012 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Savaş Daire Başkanlığı akciğer kanseri ile ilgili veriler yayınlamıştır. Veriler göz önünde bulundurulduğunda akciğer kanseri Türkiye'de tüm kanserler arasında erkeklerde %21.8 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda ise %4.9 ile beşinci sırada görülen kanser türüdür (5).

Lökosit, lenfosit ve platelet gibi klasik hematolojik parametrelerin dışında son yıllarda farklı hematolojik ve serolojik parametreler, kanser hastalarında yapılan çalışmalarda önem kazanmıştır. NLO ve PLO bu parametrelerin en çok çalışılanlarından ikisidir. Kanser hastalarında ve kanser dışı çeşitli klinik durumlarda yapılan birçok çalışmada NLO ve PLO proinflatuar belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır (138-140). Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, nötrofillerin ve plateletlerin tümör immünolojisinde farklı görevleri mevcuttur. Nötrofil lenfosit oranı subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilirken, PLO'nun da plateletlerden salgılanan mediyatörler nedeniyle inflamasyonun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (141-142). NLO ve PLO'nun akciğer kanseri dahil çeşitli kanser türlerinde yaşam süresini tahmin ettirmede önemli birer belirteç olduğu

gösterilmiştir (143-144). Nötrofiller, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini artırır ve VEGF aracılı anjiyogenez, tümör büyümesi, rekürrens, invazyon ve metastaz için gereklidir. Artmış nötrofil sayımı veya azalmış lenfosit sayısı anlamına gelen yüksek NLO, inflamatuvar kaskadda bir dengesizliği ve malign tümörlere karşı immün yanıtı gösterir, bu nedenle yüksek NLO hastalarında tümör rekürrensi ve metastaz daha sık meydana gelebilir (116).

KHAK'de kadın/erkek oranları incelendiğinde erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Min Deng ve ark.'nın 320 KHAK hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %74.7 si erkek, %25,3'ü ise kadın hasta olduğu saptanmıştır (120). Çalışmamızda 56 (%90.3) hasta erkek ve 6 (%9.7) hasta ise kadın idi. Bizim çalışmamızın oranları literatürle uyumlu olmakla birlikte kadın hastaların oranının az olmasının sebebi kadınların erkeklere göre daha az sigara içmesi ve buna bağlı olarak daha az sıklıkta kanser gelişiminin olduğu söylenebilir.

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 5.-6. dekadlarda pik yapmaktadır. Elli yaş altı genç erişkinlerde sıklığı daha azdır. Bizim çalışmada 50 yaş altı hasta sayısı 10 (%16) olup literatür ile uyumluydu. Liu ve ark.'nın 139 KHAK hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastalığın ortalama görülme yaşını 58.4 olarak bulmuştur (145). Çalışmamızda ise KHAK hastaların tanı anındaki medyan yaşı 55 yıl (39-70) olup hastalığın ortalama görülme yaşı 56 yıl olarak tespit edildi. Bu yaş analizinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Literatürde Siu ve arkadaşlarının 608 KHAK hastasını kapsayan bir çalışmada, prognostik olarak yaşın öneminin olmadığı gösterildi (146). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki yaşın hem PFS1 hem de PFS2 üzerinde prognostik önemi olmadığı saptandı.

Çalışmamızda tanı anında toraksa sınırlı evrede olan hasta sayısı 22 (%35.5) iken yaygın evreli hasta sayısı 40 (%64.5) olarak tespit edildi. Literatürde de benzer şekilde KHAK hastalarının çoğunluğunun tanı anında aşikar metastatik olduğu vurgulanmaktadır (147).

KHAK sigara ile ilişkisi en fazla olan kanserdir. KHAK tanısı konulan hastaların %90'dan fazlası aktif sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalardır. KHAK sigara içimi ile tipik olarak ilişkili olup sigara içme sıklığı ve süresi arttıkça risk

artmaktadır (148). ABD’de 4782 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların sadece %2.5’inin sigara içmediği tespit edilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da sigara içen hasta sayısı 45 (%72.6) olup geriye kalan 17 (%27.4) hastanın ise sigara içme verisine ulaşamadı. Verisine ulaşılabilen hastaların hepsinin siagara kullanma öyküsü mevcut olup literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Bu bulgular bize sigara kullanımının KHAK etyolojisinde ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Mortalitesi bu kadar yüksek bir hastalığın sigara kullanımını engellemekle hemen büyük ölçüde önlenebileceğine dikkat çekilmeli ve sigara ile mücadelenin ne kadar hayati bir önem taşıdığı hatırlanmalıdır.

Kombine kemoterapi hem sınırlı hem de yaygın evrede tedavinin en önemli parçasıdır. KHAK hastalarında birinci basamak KT’de Sisplatin+Etoposid tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda tedavi alan 62 hastadan 59’u (%95.2) birinci sıra kemoterapi protokolü olarak sisplatin ve etoposid (EP) alırken, 3 (%4.8) hasta ileri yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle karboplatin ve etoposid tedavisi almıştı. Literatüre de bakıldığında ilk basamakta en sık kullanılan kemoterapi rejimi EP rejimiydi (150).

Hastaların 1. basamak kemoterapi sonrası bakılan yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alan hasta sayısı 6 (%9.7), parsiyel yanıtı hasta sayısı 29 (%46.8), stabil hastalık olan hasta sayısı 3 (%4.8) ve progresyon görülen hasta sayısı ise 22 (%35.5) olarak izlendi. Erpolat ve ark.’nın 70 KHAK hastası ile yaptığı çalışmada ise birinci sıra KT sonrası 12 (%17) hastada tam yanıt, 35 (%50) hastada parsiyel yanıt bildirmişlerdir (151). Çalışmamızın tedavi yanıtı durumu literatürle benzer oranlarda bulunmuştur. Lara ve ark.’nın 327 KHAK hastası ile yaptığı bir çalışmada Sisplatin+Etoposid sonrası hastaların %57’sinde tedavi yanıtı elde edilmiş, KT sonrası hastaların PFS1 5.2 ay, OS ise 9.1 ay olarak bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda ise hastaların 52’sinde (%83.9) progresyon izlenmiş olup bu hastalarda 1. basamak tedavi sonrasında olan progresyon tarihi ele alındığında medyan progresyonsuz sağkalım (PFS1) süresi 7 ay [%95 CI (5.80-8.20)], 62 hastada bakılan medyan OS değeri de 14 ay [%95 CI (10.49-17.50)] olarak hesaplandı. Min Deng ve ark.’nın 320 KHAK hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise PFS1 süresi 7.6 ay, OS süresi 13.8 ay olarak bulunmuştur (120). Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Progresyon gelişen veya tedavi değişikliği nedeniyle 2. basamak tedavi alan hasta sayısı 47 (%75.8) idi. Geriye kalan 15 (%24.2) hasta 2. basamak tedavi almamıştı. İkinci basamak tedavide 47 hastada uygulanan kemoterapi protokollerinden CAV (Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin) verilen hasta sayısı 17 (%36.2), sisplatin+irinotekan verilen hasta sayısı 11 (%23.4), sisplatin+etoposid verilen hasta sayısı 7 (%14.9), topotekan alan hasta sayısı 3 (%6.4), irinotekan alan hasta sayısı 1 (%2.1) olup geriye kalan 8 (%17) hasta ise diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi almıştı. Literatüre bakıldığında son dönemde bu hastalarda ikinci seri tedavide EP ile reindüksiyon tedavisi, CAV protokolü veya monoterapi topotekan tedavileri sıkça tercih edildiği görülmektedir. Bu açıdan bizim çalışmamızın bulguları literatürle benzer oranlarda bulundu.

Hastaların 15'i (%24.2) akciğere küratif radyoterapi alırken 16 (25.8) hastaya akciğere palyatif radyoterapi uygulanmıştı. Beyin bölgesine PKI yapılan hasta sayısı 19 (%30.6) iken beyne palyatif radyoterapi alan hasta sayısı 20 (%32.3) idi. Kang ve ark.'nın 187 hasta üzerinde yaptığı çalışmada beyne PKI yapılan hasta sayısı 47 (%25) olduğu gösterilmiş olup bizim çalışmamız ile uyumlu olduğu görüldü (121). Min Deng ve ark.'nın 320 KHAK hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada torasik RT alan hasta grubunda daha uzun PFS ve OS süreleri olduğu gösterilmiştir (p:0.001). Bizim çalışmamızda da akciğere küratif RT alan hastaların multivaryant analizlerde daha uzun PFS1 ve PFS2 sürelerine sahip olduğu görüldü. Sırasıyla (p:0.012-p:0.030). Küratif RT alan hasta grubunda medyan OS değeri 20 ay [%95 CI (18.14-21.85)] iken RT almayan hasta grubunda medyan OS değeri 12 ay [%95 CI (9.76-14.23)] olarak hesaplandı. Küratif RT alımının daha uzun genel sağkalımı predikte ettiği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Bizim bulgularımızın literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu görüldü.

Min Deng ve ark.'nın 320 KHAK hasta üzerinde yaptığı çalışmada NLO<2.65 olan hasta grubunda yapılan multivaryant analizde, NLO>2.65 olan hasta grubuna göre daha uzun PFS ve OS sürelerinin olduğu gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda ise NLO1<3.1 olan hasta sayısı 30 (%48) ve NLO1≥3.1 olan hasta sayısı ise 32 (%52) olarak iki gruba ayrıldı. NLO1<3.1 olan hasta grubunda medyan PFS1 değeri 9 ay [%95 CI (6.51-11.48)] iken NLO1≥3.1 olan grupta medyan PFS1 değeri 5 ay [%95 CI (4.50-5.49)] olarak hesaplandı (p:0.019). NLO1' in genel

sağkalım üzerindeki etkisi analiz edildiğinde NLO1<3.1 olan hasta grubunda medyan genel sağkalım 19 ay [%95 CI (16.34-21.66)] iken NLO1≥3.1 olan hasta grubunda ise medyan OS değeri 13 ay [%95 CI (10.80-15.20)] olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki KHAK hastalarında NLO1 düşüklüğü daha uzun OS ile ilişkili olduğu görüldü. İstatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edildi (p:0.068).

Hastalarda bakılan NLO2'in medyan değeri 4.1 olup bu oran cut off olarak kabul edildi. NLO2<4.1 olan hasta sayısı 15 (%60) ve NLO2≥4.1 olan hasta sayısı ise 10 (%40) olarak iki gruba ayrıldı. NLO2<4.1 olan hasta grubunda medyan PFS2 değeri 6 ay [%95 CI (5.19-6.80)] iken NLO2≥4.1 olan grupta medyan PFS2 değeri 3 ay [%95 CI (1.45-4.55)] olarak hesaplandı. Düşük NLO2 değeri olan hastaların yüksek NLO2 değeri olan hastalara göre 2. basamak KT sonrası daha uzun progresyonsuz sağkalıma (PFS2) sahip olduğu görüldü. Sağkalım üzerindeki bu fark Long Rank (Mantel-Cox) analizinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). Ayrıca yapılan univaryant ve multivaryant analizlerde düşük NLO2'nin daha uzun PFS2 üzerinde bağımsız prognostik öneminin olduğu görüldü. Sırasıyla (p:0.038- p:0.044). Düşük NLO2 olan hasta grubunda OS daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p:0.88).

Renguang Pei ve ark.'nın 159 yaygın evreli KHAK hastaları üzerinde yaptığı çalışmada medyan Ki-67 değeri 90 olarak saptanmış olup yüksek Ki-67 ekspresyonunun daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğuna dair bir eğilim olduğu görüldü (p:0.078). Ki-67'nin, ilk kemoterapiye duyarlılığı ve hızlı yanıtın olduğu KHAK'de kapsamlı ve yüksek oranda tespit edilmesi, yüksek Ki-67 ekspresyonunun neden daha uzun sağkalımla ilişkili olduğunu açıklayabilir. Bununla beraber Ki-67 ekspresyon seviyesinin, yaygın evre KHAK'li hastalarda sağkalım üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığı izlendi (136). Bizim çalışmamızda ise Ki-67 bakılan hasta sayısı 29 (%46.7) iken 33 (%53.3) hastada ki-67 çalışılmamıştı. Hastaların ortalama ki-67 değeri 93 olup, ortanca değeri 100 (70-100) olarak tespit edildi. Yapılan univaryant analiz sonucunda Ki-67'nin PFS1 ve PFS2 üzerindeki etkisi istatistiksel olarak bu çalışmamızda anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bunun en önemli nedenleri ise çalışmamızdaki Ki-67 çalışılan hasta sayısının az olması, çoğu hastanın çok yüksek değerlerde Ki-67' ye sahip olduğu ve etkin bir eşik değer olmaması gösterilebilir.

KHAK'ta prognoza ve sağkalıma etki eden çok fazla etken vardır. Bunlardan bir kısmı aydınlatılabilmiş ancak bir kısmı halen bilinmemektedir. Tedavi öncesi NLO kolayca ölçülebilen bir parametredir. Bununla birlikte, birkaç çalışma, NLO'nun prognostik değerini değerlendirirken farklı eşik değerleri kullanmıştır. KHAK hastalarında NLO' nun prognostik önemini ortaya koyan sınırlı çalışma mevcut olup NLO'nun kanser sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamız da önceki çalışmaları destekler nitelikte olup NLO1'in PFS1 ve OS üzerinde prognostik önemi ortaya konuldu. Ancak 2. basamak tedavide NLO2' nun PFS2 ile ilişkisini gösteren çalışmalar çok sınırlı olduğundan bizim çalışmamızın önemini ortaya koymaktadır. İkinci basamak tedavi öncesinde bakılan NLO2 değerinin düşük olduğu hasta grubunda daha uzun PFS2 üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterildi. Çalışmamızın sonucunda NLO değerinin sabit bir değer alınmasından ziyade 1. basamak ve 2. basamak tedavi öncesindeki eşik değerlerin farklı olabileceği, esasen NLO'nun düşüklüğünün daha uzun PFS üzerinde etkin olduğu gözlemlendi.

Bununla beraber bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif çalışma olması, çalışmamızın en önemli limitasyonunu oluşturmaktadır. NLO'nun kanser sağkalımı ile ilişkisini ve bulgularımızı doğrulamak için gelecekte çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Çalışmamızda KHAK hastalarının tanı anındaki NLO1 değerinin <3.1 olduğu hasta grubunda, $NLO1 \geq 3.1$ olan hasta grubuna göre PFS1 ve OS sürelerinin daha uzun olduğu görüldü.
- Akciğere küratif RT alan hasta grubu ve almayan hasta grubu arasında yapılan istatistiksel analizde; küratif RT alan hastaların PFS1 ve OS sürelerinin daha uzun olduğu görülürken ($p < 0.001$), PFS2 üzerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p:0.6$).
- Hastalarda 2. basamak tedavi öncesinde bakılan NLO2 değerinin <4.1 olduğu hasta grubunda, $NLO2 \geq 4.1$ olan hasta grubuna göre PFS2 süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p:0.02$). Univaryant ve multivaryant analizlerde de düşük NLO2'nin daha uzun PFS2 üzerinde bağımsız prognostik öneminin olduğu görüldü. Sırasıyla ($p:0.038$ - $p:0.044$).

- Bakılan univaryant analiz sonucunda evrelemenin PFS1 üzerinde daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu ($p:0.014$), PFS2 üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (0.22).
- Yapılan univaryant analiz sonucunda Ki-67'nin PFS1 ve PFS2 üzerindeki etkisi istatistiksel olarak bu çalışmamızda anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bunun en önemli nedenleri ise çalışmamızdaki Ki-67 çalışılan hasta sayısının az olması, çoğu hastanın çok yüksek değerlerde Ki-67'ye sahip olduğu ve etkin bir eşik değerin olmaması gösterilebilir.



6.KAYNAKLAR

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014;64:252-71.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394. Epub 2018 Sep 12.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7. Epub 2020 Jan 8.
4. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. 1997; Yayın no: 582, Ankara.
5. Şencan İ, Keskinçilic B. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015.
6. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303–313
7. Doll, R., et al., Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 2004. 328(7455): p. 1519.
8. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 1-35.
9. Wynder, E.L. and D. Hoffmann, Tobacco and tobacco smoke; studies in experimental carcinogenesis. 1967.
10. Denissenko, M.F., et al., Preferential formation of benzo [a] pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*, 1996. 274(5286): p. 430-432.
11. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, et al. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1738-43

12. Alberg A J, Samet J M. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003; 123:21-49.
13. Sinha, R., et al., Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer research*, 2000. 60(14): p. 3753-3756.
14. Alberg AJ, Samet JM Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S.
15. Barone-Adesi, F., et al., Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Bmj*, 2012. 345.
16. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943--1976. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 91-116.
17. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax* 2003; 58: 892-900.
18. Hussain SP. Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998; 58: 4023-3.
19. Patel MI, Wang A, Kapphahn K, Desai M, Chlebowski RT, Simon MS, Bird CE, Corbie-Smith G, Gomez SL, Adams-Campbell LL, Cote ML, Stefanick ML, Wakelee HA. Racial and Ethnic Variations in Lung Cancer Incidence and Mortality: Results From the Women's Health Initiative. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):360. Epub 2015 Dec 23.
20. DjousséL, Dorgan JF, Zhang Y, Schatzkin A, Hood M, D'Agostino RB, Copenhafer DL, Kreger BE, Ellison RC , Alcohol consumption and risk of lung cancer: the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(24):1877.
21. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P, Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2002;155(6):496.

22. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7: 1-35.
23. Blot, W. and J. Fraumeni, Cancers of lung and pleura in cancer epidemiology and prevention. 1996, New York: Oxford University Press.
24. Kaufman, E.L., et al., Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(3): p. 392-398.
25. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7: 1-35.
26. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 285-290.
27. Nicholson, S.A., et al., Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. The American journal of surgical pathology, 2002. 26(9): p. 1184-1197.
28. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Pathology and genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. Lyon 2004.
29. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
30. Travis WD, Brambilla EW, Burke AP, et al. WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heard, IARC Press, Lyon 2015.
31. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. 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 proposals for the 7th edition. J Thorac Oncol 2008;3: 457-66.

32. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Jhonson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-801.
33. Müller NL, Miller RR. Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Semin Roentgenol* 1990;25:96-104.
34. Hinson JA Jr, Perry MC. Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993;43:216-25.
35. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(31–32): 525–31.
36. Bishnoi S, Pittman K, Colbeck M, et al. Small Cell Lung Cancer: Patterns of care and their influence on survival – 25 years experience of a single Australian oncology unit Asia–Pacific Journal of Clinical Oncology 2011; 7: 252–57.
37. Urban T, Chastang C, Vaylet F, Mathieu M, Leclerc P, Paillot D, Lebeau B. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: a study from four consecutive clinical trials, including 1,370 patients. "Petites Cellules" Group. *Chest*. 1998;114(6):1538.
38. Guinee Jr, D.G., et al., The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *American journal of clinical pathology*, 1994. 102(4): p. 406-414.
39. Jackman DM, Johnson BE. Small cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-96
40. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory medicine. Ernster WL, Mustacchi P, Ossan KE.(2nd edition) Philadelphia. WB Saunders Company, 1994;1504-96.
41. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.

42. Hirshberg, B., et al., Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*, 1997. 112(2): p. 440-444.
43. Johnston WW. The malignant pleural effusion. *Cancer* 1985;56: 905-9.
44. Luketich JD, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Johnson BE, Johnson DH, eds. *Lung cancer*. New York: Wiley-Liss, Inc 1995;161-73.
45. Gandhi, L. and B.E. Johnson, Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2006. 4(6): p. 631-638.
46. Petereit C, Zaba O, Teber I, Grohé C. Is hyponatremia a prognostic marker of survival for lung cancer?. *Pneumologie*. 2011 Sep; 65(9):565-71.
47. Campling BG, Sarda IR, Baer KA, et al. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 2442–51.
48. Maddison, P. and J. Newsom-Davis, Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *The Lancet*, 1999. 353(9147): p. 117-118.
49. Gould, M.K., et al., Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013. 143(5): p. e93S-e120S.
50. Silvestri, G.A., B. Littenberg, and G.L. Colice, The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1995. 152(1): p. 225-230.
51. Margolis ML. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill; 1998: 1759-81.

52. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999; 74(4): 319-29.
53. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciger kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroglu A, ed. Akciger Kanserleri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.
54. Metintaş M. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, Cilt-2, 1361-83.
55. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23(1): 123-36.
56. Yankelevitz DF, Henschke CI. Small solitary pulmonary nodules. Radiol Clin North Am 2000;38: 471-8.
57. Schrump DS, Giaccone G, Kelsey, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rozenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008:871-946.
58. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. American journal of respiratory and critical care medicine 2002; 166(9): 1166-96.
59. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer Chest 2007; 132; 131-148.
60. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): e142S-e65S.
61. Fırat P. Patolojik değerlendirme. In: Metintaş M, Zamanı A, Altın S, Selçuk T, eds. Bronkoskopi. 1 ed. Ankara: Başak Matbaacılık; 2008: 301-27.

62. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. In: Hastürk S, Yüksel M, eds. Akciğer Kanseri. 1 ed. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000: 57-77.
63. Kodallı N. Göğüs cerrahisinde görüntüleme yöntemleri. In: Yüksel M, Kalaycı G, eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2001: 49-63.
64. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD 1997: 249-57.
65. Khan A, Herman PG, Vorweck P, et al. Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin-section, and reference phantom CT. Radiology 1991;179:477-81.
66. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. Radiol Clin North Am. 2000;38:593-620.
67. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. Radiol Clin North Am. 2000;38:593-620.
68. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, Onko-PET III. Eur J Nucl Med 2001; 28:1707-23.
69. Silvestri, G.A., et al., Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. Chest, 2013. 143(5): p. e211S-e250S.
70. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. AJR Am J Roentgenol 1998;170:1369-73.
71. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1231-36.

72. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1998; 13(2): 196-9.
73. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW, eds. *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott WilliamsWilkins; 2005: 314-26.
74. Schrumpp DS, Giaccone G, Kelsey, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rozenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008:871-946.
75. Goldstraw, P., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007. 2: p. 706-714.
76. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in smallcell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119-26.
77. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice guideline in oncology. Small cell lung cancer. Version 1.2011.
78. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(12): 1067–77.
79. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming

(Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11:39.;

80. Clark R, Ihde DC. Small cell lung cancer: Treatment Progress and Prospects. Oncology 1998;12: 647-58.

81. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Pulmonary Diseases and Disorders. 3 rd edition. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. Johnson DH, Blanke CD. New york. 1998. 1819-1831.

82. Varlotto, J.M., et al., Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011. 142(3): p. 538-546.

83. Jeremić, B., Ž. Dobrić, and F. Casas, Limited-disease small-cell lung cancer, in Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. 2011, Springer. p. 491-504.

84. WHO, Handbook for reporting results of cancer treatment, in WHO Offset publication No. 2005; 3: 75-9.

85. Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future. Curr Oncol Rep. 2010; 12(5): 327-34.

86. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1759-64..

87. Jhun, B.W., et al., Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system. Lung cancer, 2013. 81(1): p. 65- 70.

88. Warde, P. and D. Payne, Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 1992. 10(6): p. 890-895

89. Stewart DJ. Lung Cancer Prevention, Management, and Emerging Therapies. Springer New York Dordrecht Heidelberg London 2010; 395-434. DOI 10.1007/978-1-60761-524-8.
90. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I–IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977–983.).
91. Rossi A, Martelli O, Di Maio M. Treatment of patients with small-cell lung cancer: From meta-analyses to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2012.).
92. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665–72.
93. Auperin, Anne, et al. "Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission." *New England Journal of Medicine* 1999;341:476-484.
94. Van Meerbeeck, J. P., Fennell, D. A., & De Ruysscher, D. K. (2011). Small-cell lung cancer. *The Lancet*, 378(9804), 1741–1755.
95. Pignon, J.-P., et al., A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 1992. 327(23): p. 1618-1624.
96. Elias AD, Ibrahim J, Skarin AT, et al. Dose-intensive therapy for limited stage small cell lung cancer: Long-term outcome. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1175.
97. Thatcher, N., et al., Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*, 2000. 18(2): p. 395-395.].

98. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of CancerLung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002;20:3947–55.
99. Slotman, B.J. and H. van Tinteren, Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Translational lung cancer research*, 2015. 4(3): p. 292.
100. Joos, G., et al., Paclitaxel (PTX) as second line treatment in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) refractory to carboplatin-etoposide: a multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(14_suppl): p. 7211-7211.
101. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(34): 5441-7.
102. Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with secondline chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. *Lung cancer* 2011; 72(3): 378-83.
103. Clinical practise guidelines in oncology for small-cell lung cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2016.
104. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as firstline therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24(1): 75-83.).
105. Horn, L., et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018. 379(23): p. 2220-2229.

106. Kelly, K. and S.E. Schild, Extensive-stage small cell lung cancer: Initial management.
107. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
108. Souto JC, Vila L, Bru A. Polymorphonuclear neutrophils and cancer: intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. *Medicinal research reviews* 2011; 31(3): 311-63.
109. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015; 65(2): 87-108.
110. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *European journal of internal medicine* 2013; 24(5): 393-400.
111. Kim et al, 2009; Kishi et al, 2009; Smith et al, 2009; Cedres et al, 2012; Lee et al, 2013; Stotz et al, 2013; Szkandera et al, 2013.
112. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P (2009) Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 197: 466–472.
113. Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ (2012) Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 53: 111–117
114. Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A (2013) The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 108: 481–485.
115. Yalcinkaya E, Bagan B, Celik M, Yasar S, Gursoy E (2013) Neutrophil lymphocyte ratio should be assessed together with other inflammatory markers and confounding factors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17: 2410.

116. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Liu S, Yu X, Liang P. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9:e110546.
117. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011;9:237–49.
118. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:123–34
119. Pinedo HM, Verheul HM, D’Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet*. 1998;352:1775–77.
120. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017 Jun 6; 8(23): 37200–37207.
121. Kang, M. H., Go, S.-I., Song, H.-N., Lee, A., Kim, S.-H., Kang, J.-H., ... Lee, G.-W. (2014). The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 111(3), 452–460. doi:10.1038/bjc.2014.317
122. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. 2005. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associate, 68;1236-1241.
123. Schwaring R. 1993. Little missed markers markers and Ki67. *Lab Investigation*; 68:597-599.
124. Rosai J. Respiratory tract. In: Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. 9th ed. China, 2004, Mosby, pp.305-458.
125. Cattoretti G, Becker MGH, Key G, Duchrow M, Schlueter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the K1-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1991; 168:357–63.

126. Rosai J, Bladder in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volum I, Chapter 17, 9nd Ed, Mosby, China, 2004: 1317-1359
127. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *Journal of Cellular Physiology*, 2000; 182: 311-322.
128. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM: Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113: 5–21.
129. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N: Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(suppl 3):S314–S323.
130. Zheng, G., Ettinger, D. S., & Maleki, Z. (2013). Utility of the Quantitative Ki-67 Proliferation Index and CD56 Together in the Cytologic Diagnosis of Small Cell Lung Carcinoma and Other Lung Neuroendocrine Tumors. *Acta Cytologica*, 57(3), 281–290. doi:10.1159/000346394
131. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, Lafitte JJ, Sculier JP. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004;91:2018–25
132. Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, Bivona L, Migliore M, Di Maria GU. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7:29.
133. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2015.
134. Ishibashi, N., Maebayashi, T., Aizawa, T., Sakaguchi, M., Nishimaki, H., & Masuda, S. (2017). Correlation between the Ki-67 proliferation index and response to radiation therapy in small cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 12(1). doi:10.1186/s13014-016-0744-1

135. Sagmen Seda B. et al. The importance of Ki-67 proliferation index in small cell lung cancer *European Respiratory Journal* 2020 56: 1732; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1732
136. Pei, R., Zhang, L., Xie, C., Lu, Z., Wang, G., & Yang, Z. (2017). Prognostic value of Ki-67 expression in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *Future Oncology*, 13(14), 1247–1252. doi:10.2217/fon-2016-0542
137. Inamura, K., Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Frontiers in oncology*, 2017. 7: p. 193.
138. Wang J, Jia Y, Wang N, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-toCD8⁺ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of translational medicine* 2014; 12: 7.
139. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of allcause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014; 234(1): 206-13.
140. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer medicine* 2014; 3(2): 406-15.
141. Akkaya E, Gul M, Ugur M. Platelet to lymphocyte ratio: a simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *International journal of cardiology* 2014; 177(2): 597-8.
142. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2013; 17(4): 668-9.
143. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Scientific reports* 2015; 5: 12493.
144. Peng B, Wang YH, Liu YM, Ma LX. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review

and meta-analysis. International journal of clinical and experimental medicine 2015; 8(3): 3098-106.

145. Liu, D., Huang, Y., Li, L., Song, J., Zhang, L., & Li, W. (2017). High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer. BMC Cancer, 17(1). doi:10.1186/s12885-017-3893-1

146. Siu, L.L., et al., Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology, 1996. 14(3): p. 821-828.

147. Glisson, B.S., L.A. Byers, and A. Nicholson, Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. UpToDate. com. May, 2013.

148. Devesa, S.S., et al., International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. International journal of cancer, 2005. 117(2): p. 294-299.

149. Ou S H, Ziogas A, Zell JA. (2009). Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. Journal of Thoracic Oncology 2009;4:37-43.)

150. Johnson, D.H., Management of small cell lung cancer: current state of the art. Chest, 1999. 116: p. 525S-530S.

151. Erpolat ÖP, Göksel F, Bora H, ve ark. Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi gören küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif analizi. Tuber Toraks 2005;53:139-47.

152. Lara PN, Primo N, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. J Clin Oncol 2009;27:2530-35.

153. Demedts, I., K. Vermaelen, and J. Van Meerbeeck, Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. European Respiratory Journal, 2010. 35(1): p. 202-215.