

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Meryem DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

BOLU-2019

T.C.



ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Meryem DEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR
KISALTMALAR
TABLOLAR
GRAFİKLER
ŞEKİLLER
ÖZET
ABSTRACT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

- 2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Önemi
- 2.2. Türkiye’ de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi
- 2.3. Akciğer Kanseri Etyolojisi ve Risk faktörleri
 - 3.1.Sigara
 - 3.2.Pasif sigara İçiciliği
 - 3.3.Mesleki ve Çevresel Maruziyetler
- 2.4.Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Faktörler
 - 4.1.Radyoterapi
 - 4.2.Benign Akciğer Hastalıkları
 - 4.3.Hava Kirliliği
 - 4.4.Diet Faktörü
 - 4.5.Fiziksel Aktivite
 - 4.6.Aile Öyküsü
 - 4.7.Human Immundeficiency virüs(HIV) Enfeksiyonu
 - 4.8.Skar Gelişimi-Fibrozis
- 2.5. Akciğer Kanseri Sınıflandırma ve Patolojisi**
- 2.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri**
 - 6.1. Akciğer Kanseri Semptom Ve Klinik Bulgular
 - 6.2. Akciğer Kanseri Tanısı
 - 6.3. Akciğer Kanseri Evrelendirilmesi
 - 6.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Prognozu Etkileyen Faktörler
 - 6.5. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi
 - 6.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Sağkalım

3. MATERYAL METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

KAYNAKLAR

EKLER

Ek 1. Tez Çalışması için Alınan Etik Kurul Onayı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Haluk ŞAVLI , Doç.Dr.Muhittin ERTİLAV, Doç.Dr. Hikmet TEKÇE , Doç.Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ, Dr. Öğretim Üyesi Müjgan GÜRLER, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Zahid KOÇAK , Dr. Öğretim Üyesi Güray CAN ve rotasyonier olarak çalıştığım kliniklerdeki hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamama özveriyle katkıda bulunan tez danışman hocam Doç. Dr. Ümmügöl ÜYETÜRK'e tezime verdiği destek ve eğitime katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Prof.Dr. Şerif DEMİR e ve beni yetiştiren , maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Sebahat PEKEL , babam Hasbi PEKEL, abim Hikmet PEKEL ve kardeşim Fikret PEKEL e sonsuz teşekkürler.

Dr. Meryem DEMİR
2019-Bolu

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATS	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DDBT	Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performans Skoru)
ERS	Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society)
IASCL	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
IARC	Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Hüyük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNS	Paraneoplastik Sendrom
RT	Radyoterapi
TNM	Tümör Nod Metastaz
TSG	Tümör Süpresör Gen
TTF-1	Tiroid Transkripsiyon Faktör -1
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
AST	Aspartat Amino Transferaz
ALT	Alanin Amino Transferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
EOS	Ezonofil
LYM	Lenfosit
MONO	Monosit
NEU	Nötrofil
NIOSH	Uluslararası Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü
WCRF	Dünya Kanseri Araştırma Fonu
VALSG	Veterans Administration Lung Study Group

TABLÖLAR

Tablo Sıra No	Sayfa No
Tablo 1. Akciğer Malign Epitelyal Tümörlerin Sınıflaması	23
Tablo 2. Akciğer Kanserinin Başvuru Semptom ve Bulguları	26
Tablo 3. Kan Grupları Özellikleri	37
Tablo 4. Kan Gruplarına Göre Sağkalım Süreleri	38
Tablo 5. Sigara Kullanımına Göre Sağkalım Süreleri	39
Tablo 6. Alkol Kullanımına Göre Sağkalım Süreleri	39
Tablo 7. Evrenin Sağkalıma Etkisi	40
Tablo 8. Metastazın Sağkalıma Etkisi	40
Tablo 9. Progresyonun Sağkalıma Etkisi	41
Tablo 10. Palyatif Radyoterapinin Sağkalıma Etkisi	41
Tablo 11. Kemoradyoterapinin Sağkalıma Etkisi	42
Tablo 12. Evrenin Sağkalıma Etkisi	42
Tablo 13. Biyokimya ve Hemogram Değerleri ile Sağkalım ilişkisi	43

ÖZET

Meryem DEMİR, Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, BOLU, 2019.

Son yıllarda akciğer kanserleri için çeşitli prognostik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. KHAK kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlı olmasına rağmen sağkalım uzatma çalışmalarında diğer hastalıklar gibi olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle KHAK için prognostik faktörler önemli hale gelmiştir. Prognostik faktörler içerisinde hastalık evresi kesinliği kanıtlanmış bağımsız bir prognostik faktördür. Yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Diğer prognostik faktörler için bir çok belirleyici randomize çalışmalar yapılmalıdır. Bolu Abant İzzet Baysal üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı olarak, KHAK’de pratikte kullanılabilecek prognostik faktörlerin yanında; kemoterapi tedavisinin ve toraksa sınırlı hastalıkta radyoterapinin prognoza etkisini belirlemek istedik. Araştırmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 2012 ve 2018 tarihleri arasında KHAK tanısı almış 61 hasta alındı. Olguların 2 si kadın 59’u erkekti. Hastaların yaş ortalaması 66,36 olarak saptandı. Araştırmada olası prognostik faktörler sağkalım açısından değerlendirildi. Sağkalım oranları Kaplan- Meier tabloları ile ifade edildi. Çalışma sonucunda cinsiyetin ve kan grubunun prognostik değeri yokken , ileri evre, metastaz ve progresyonun sağkalımı azalttığı , proflaktik radyoterapi, kemoradyoterapi ve palyatif radyoterapinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Ayrıca LDH, ALT, AST,ALP , NEU artışı , sağkalımı azaltırken EOS, LYM, MONO düzeylerinin artışı sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Sodyum, Kalsiyum, Klor , Kreatinin ve Albümin düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Evre, tanı yaşı ve tedaviye yanıt, KHAK için bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

Bu araştırmada sınırlı evre hastaların radyoterapi ile sağkalım sürelerinin belirgin oranda arttığı doğrulandı. Toraksa sınırlı hastalığı olup tam remisyona girenlere uygulanan proflaktik radyoterapinin sağkalımı uzattığı belirlenip diğer benzer çalışmalarla aynı doğrultuda olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri,tanı, prognoz , evre, sağkalım

ABSTRACT

Meryem DEMİR , Evaluation of the factors affecting survival in small cell lung cancer patients . Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Medicine, BOLU, 2019.

Several prognostic factors for lung cancers are emphasized in recent years . Although KHAK is highly sensitive to chemotherapy and radiotherapy , prognostic factors have become more important because of the lack of positive results such as other diseases in survival extension studies . Disease stage from prognostic factors is a proven independent factor.It was confirmed by the studies .Many deterministic randomized studies should be performed for other prognostic factors.Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine Department of Medical Oncology, as well as prognostic factors that can be used in SCLC, chemotherapy treatment, we want to determine the effect of radiotherapy on prognosis in thoracic limited disease.Our study is a retrospective study.The study included 60 patients diagnosed as SCLC between 2012 and 2018. Two of the cases were female and 59 were male.Sixty one patients with SCLC between 2012 and 2018 were included in the study. Two of the cases were female and 58 were male.The mean age of the patients was 66, 36. The prognostic factors in the study were evaluated for survival. Survival rates were expressed with Kaplan-Meier tables. As a result, there was no prognostic value of sex and blood group, whereas advanced stage, metastasis and progression decreased survival, prophylactic radiotherapy, chemoradiotherapy and palliative radiotherapy increased survival.In addition, LDH, ALT, AST, ALP, NEU increase, while decreasing survival, EOS, LYM, MONO levels were observed to increase survival.There was no correlation between Sodium, Calcium, Chlorine, Creatinine and Albumin levels and survival.Stage, diagnosis age and response to treatment were evaluated as independent prognostic factors for SCLC.In this study, it was confirmed that radiotherapy and survival rates of patients with limited stage increased significantly.Prophylactic radiotherapy with prolonged disease in patients with limited disease in thorax and complete remission was found to prolong survival. These results were similar to the other studies.

Keywords: Small cell lung cancer, diagnosis , prognosis , stage, survival



1.GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde hem erkeklerde hem de kadınlarda ilk sırada yer almaktadır . IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) tarafından yapılan GLOBOCAN 2018 istatistik verilerine göre, 2018 yılında dünya genelinde 2.1 milyon yeni akciğer kanseri vakası belirlendiği ve 1,8 milyon kişininde akciğer kanserine bağlı olarak ölebileceği tahmin edilmektedir . Akciğer kanseri sadece yaygın olarak görülen bir kanser olması nedeniyle değil, sebep olduğu yüksek mortalite nedeniyle de oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 ana histolojik grupta sınıflandırılmaktadır. KHAK, toplam akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %18 'ini oluşturmaktadır (2). Türkiye için, Akciğer kanserlerinin %80.7'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve % 2.9'u ise diğer alt tiplerdir. İnsidans hızı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artmaktadır(13).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), hızlı ve yüksek büyüme oranı, erken ve yaygın metastaz gelişimi ile karakterize, agresif bir nöroendokrin tümördür (3). KHAK hastalarının %60'ından fazlası , tümörün agresif biyolojisi ve ileri evreye kadar asemptomatik seyretmesi nedeniyle , lokal ileri evre ve ya ileri evrede tanı almaktadır (4).Yapılan çalışmalarda, KHAK'nin gelişiminden %90 dan fazla sigara sorumlu tutulmaktadır. Hastaların sadece % 2 ila 3'ü hiç sigara içmeyen kişilerden oluşmaktadır (5). KHAK oldukça kemosensistif ve radyosensitif bir tümördür. Son yıllarda KHAK tedavisinde bir çok gelişme sağlanmış, ancak çoğu gelişmeler iyileştirilmiş radyoterapi yaklaşımlarıyla sınırlı kalmıştır. KHAK'nde diğer kanserlerden farklı olarak yalnızca iki evre kullanılmaktadır. Toraksa sınırlı hastalık evresinde makroskobik olarak kanser sadece bir akciğer ile sınırlıdır(9).

Sınırlı evre (SE-KHAK) ve ileri evre (İE-KHAK) KHAK nin birinci basamak tedavisi için standart kemoterapi rejimi olarak kullanılan sisplatin veya karboplatin ve etoposid halen kullanılmaktadır. SE-KHAK hastalarında kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu önerilirken İE-KHAK hastalarında önerilen tek tedavi yöntemi kemoterapidir(6). Yapılan birçok klinik çalışmalara ve KHAK nin yüksek kemosensitizasyonuna rağmen, KHAK hastalarında 5 yıllık sağkalım sadece % 6 dır .

KHAK’nde Toraksa sınırlı hastalıkta tedavisiz ortalama sağ kalım 3 ay iken, yaygın hastalıkta 1-3 aydır. Optimal kemoterapilerle toraksa sınırlı hastalıkta tam remisyon oranı %80- 95 , yaygın hastalıkta ise %60-80’dir. Ortalama sağkalım süresi toraksa sınırlı hastalıkta 14-16 ay, yaygın hastalıkta ise 8-11 ay arasında değişmektedir(7).

Pek çok merkezde yapılan çalışmalarda tedavi ile KHAK’nde 2 yıllık sağkalım %10’dan az olarak tespit edilmiştir (7). Radyoterapi ve kemoterapiye oldukça duyarlı olmasına rağmen ortalama sağkalım süresi düşüktür. Bu nedenle KHAK’nde prognostik faktörler daha önemli hale gelmiştir. Son yıllarda birçok prognostik faktörün üzerinde durulmaktadır. Kanseri hastalarında prognostik faktörler, hastalığın seyrinin önceden tahmin edilmesinde önemli bir yere sahiptir. Kanserin biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenebilirse, bu bilgiler tedaviyi yönlendirme, değerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. Akciğer kanserinde prognostik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmaların çoğu KHDAK ile yapılmıştır. KHAK’de ise sınırlı sayıda araştırma vardır (8).

Hastalığın yaygınlığı tanımlanmış ilk prognostik faktördür. Hastalığın evresi birçok çalışmada en güçlü prognostik faktör olarak saptanmıştır.Yaygın hastalıkta metastaz sayısının artması kötü prognozu göstermektedir. Karaciğer veya beyin metastazı, kemik, kemik iliği ve yumuşak doku metastazı ile karşılaştırıldığında, daha kısa sağkalımla sonuçlanır (9). Tanı anındaki, kadın cinsiyetinin iyi; laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz yüksekliğinin, hiponatreminin kötü prognostik parametreler olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10).

Biz de çalışmamızda, KHAK tanısı alan hastalarda sağkalımı inceledik ve bu hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

KHAK’nde sağkalımı uzatma çalışmaları günümüzde halen devam etmektedir. Yüksek doz tedavi rejimleri ile ilgili araştırmalar bu çalışmalardan biridir. Bu tedavi şekli ile kısa sürede ve yüksek oranda yanıt elde edilmekle birlikte, kemoterapi direnci de çabuk gelişmektedir(11). Toraksa sınırlı hastalıkta profilaktik radyoterapi hastalarda yanıt ve sağkalımı arttırmaktadır. Aynı zamanda, toraksa sınırlı hastalıkta tam remisyona giren hastalara uygulanan profilaktik kraniyal ışınlamanın da sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (12,13).

Bu çalışmanın amacı; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı’na 2012-2018 tarihleri arasında KHAK tanısı ile başvuran ve tedavi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi belirlenen biyokimyasal, hematolojik parametreler, cinsiyet, yaş, hastalık evresi, tedaviye yanıt, metastaz yeri

,sigara ve alkol kullanımı , immünohistokimyasal boya özellikleri, gibi faktörlerin sağkalıma etkisini ve prognostik önemini değerlendirmektedir. Ayrıca bu çalışmada, özgün olarak kemoterapi ve radyoterapinin prognozda etkisinin varlığı retrospektif olarak araştırılmıştır. Aynı zamanda, toraksa sınırlı hastalık tanısı alanlarda, radyoterapi ve profilaktik kraniyal ışın tedavilerinin uygulama oranları ve bu tedavi modalitelerinin ortalama sağkalım süresine, prognoza etkilerini araştırmak hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Önemi

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser türüdür, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır . Akciğer kanserini erkeklerde sırasıyla prostat, kolorektal kanser, karaciğer ve mide kanseri izlemektedir. Kadınlar arasında ise meme kanseri en sık tanı alan kanserdir ve kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Bunu kolorektal ve akciğer kanseri izlemektedir.2018 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1.735.350 yeni kanser vakası ve 609.640 kanser ölümünün meydana geleceği tahmin edilmektedir (1).

Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) olmak üzere başlıca 2 grup olarak sınıflandırılmaktadır. KHAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 18 ini oluşturmaktadır. KHAK tanısı alan hastaların % 80 den fazlası lokal ileri evre veya ileri evrede tanı almaktadır(14). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızlı ilerleyen, kötü klinik seyirle giden, kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt veren bir kanser türüdür. KHAK, farklı klinik ve biyolojik özellikleri ile küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden (KHDAK) ayrılır. Hızlı hücre çoğalmasına bağlı olarak ani ortaya çıkan ve hızla ilerleyen KHAK, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olması semptomlar görülmesi, santral yerleşimli kitle saptanması ve tanıda hematogen metastazlar bulunması ile karakterizedir(9).

2.2.Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi:

Kanser ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir (15,16).

Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlik göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği'nin 2015'te yayınladığı "Kanser Atlası"na göre, Türkiye'de kanser, her yıl ortaya çıkan 148 bin civarındaki yeni vaka ve 91 bin 800 kansere bağlı ölüm oranı ile "önemli bir halk sağlığı sorunu"dur(16).

Türkiye 2015 kanser verileri; Dünya, IARC’a üye 24 ülke, AB (28 ülke) ve ABD’de en son kanser verileri 2012 yılı olduğu için o yıl ile karşılaştırılmıştır. Buna göre, Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğumuz görülmektedir.

Akciğer kanserinin teşhisi genellikle geç olmaktadır. Akciğer kanserinin evreleri incelendiğinde %58,1’inin uzak metastaz yaptığı görülmektedir.Ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir. Erkeklerde tütün ve tütün ürünlerine bağlı kanserler arasında tütün kullanımına atfedilen vaka sayısı 15.567 olarak tahmin edilmekte olup tütüne bağlı kanserler erkeklerde önemini korumaya devam etmektedir. (16).

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21.8’ini, kadınlarda ise %4.9’unu oluşturmaktadır. Türkiye’de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000’de 60.4, kadınlarda ise100.000’de 9.3 olarak bildirilmektedir.(17).Tütün kullanımı kanser için en önemli risk faktörüdür ve bütün kanserden ölümlerin yaklaşık %22’sinden sorumludur. Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir (18). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır(19). Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır. Genç erişkinlerde genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (20). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre

daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (21).

2.3. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Akciğer kanserinin, genetik duyarlılığı olan kişilerde, çevresel risk faktörlere maruz kalınması sonucu geliştiği bilinmektedir. Çevresel risk faktörlerin %90 dan fazlasından sigara sorumlu tutulmaktadır(22).

Mesleki olarak asbest, nikel, krom, arsenik maruziyeti, radon maruziyeti, radyasyon maruziyeti, hava kirliliği ve pasif sigara içiciliği de diğer çevresel nedenler arasında gösterilmektedir(23).

3.1. Sigara

Akciğer kanseri gelişiminden % 90 dan fazla oranda sigara sorumlu tutulmaktadır. Akciğer kanseri gelişimi riski aktif içicilerde 13 kat ve uzun dönem pasif içiciliğe maruz kalanlarda ise 1.5 kat artar. Sigara ile ilişkili olan KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) da akciğer kanseri gelişme riskini artırır. Akciğer kanseri ölüm oranları içilen total sigara miktarı ile ilişkilidir. 20 yıl boyunca günde iki paket sigara içen bir erkekte içmeyene göre risk 60-70 kat artar. Sigara içimi bırakılırsa akciğer kanseri gelişme riski azalır, ancak hiçbir zaman içmeyenlerin düzeyine gelemmez. Sigarayı bıraktırma yardımları ile ancak olguların sadece %20-25'inde başarılı olunmaktadır. Bu nedenle insanları sigaraya başlamadan korumak daha önemlidir. Sigara alışkanlığının çok genç yaşlarda başlaması nedeniyle özellikle çocukları hedefleyen birincil korunma çok daha önemlidir (22,23).

Son yıllarda görülen kadınlarda akciğer kanseri oranlarının artışı , kadınlarda sigara içme oranının artması ile ilişkilidir. Akciğer kanserlerinin %15'i hiç sigara içmemiş kişilerde meydana gelmektedir. Bunların çoğu kadındır. Bu cinsiyet farkının nedeni tam bilinmese de hormonal faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(23).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) sonuçlarına göre, tütün kullanımında 2008 (%31.2; 16 milyon) ile 2012 (%27.1; 14.8 milyon) yılları arasında anlamlı azalma olmuştur. Bu, tütün kullanımında %13.4'lük rölatif azalma (erkeklerde %13.5, kadınlarda %13.7) anlamına gelmektedir. Aynı dönemde nargile kullanımında da önemli azalma olmuştur (%2.3'den %0.8'e). Bu nedenle tütün ve tütün ürünleri ile mücadele aksatılmadan sürdürülmeli ve daha kesin önlemler almaktan kaçınıl-

mamalıdır.Bu mücadele ciddi bir şekilde devam edecek olursa, ülkemizde sigaraya bağlı hastalıkların ve akciğer kanserinin azaldığını görmek gelecekte mümkün olacaktır.Elektronik sigaranın, sigaradan kurtulmada etkili olamayacağı ve kanserojen maddeler içerdiği bilinmelidir(24).

3.2. Pasif sigara içiciliği

ABD Çevre Koruma Ajansı, ABD Ulusal Toksikoloji Programı ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, sigara dumanına maruz kalmayı kanserojen olarak değerlendirmiştir(1). Ayrıca, Uluslararası Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH), sigara dumanı maruziyetinin mesleki bir kanserojen olduğu sonucuna varmıştır .2005-2009 yılları arasında, sigara dumanına maruz kalmanın her yıl erişkin sigara içmeyenlerde 7.300'den fazla akciğer kanseri ölümüne neden olduğunu tahmin etmektedir.Bazı araştırmalar ayrıca, sigara dumanına maruz kalmanın yetişkinlerde meme kanseri, nazal sinüs boşluğu kanseri ve nazofarengeal kanser riskini artırdığını,çocuklarda lösemi, lenfoma ve beyin tümörleri riskini artırabileceğini öne sürmektedir . Sigara dumanı maruziyeti ile bu kanserler arasında bir bağlantı olup olmadığını belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır(25).

3.3.Mesleki ve çevresel maruziyetler

Sigara dışında akciğer kanseri riskini artıran mesleki ve çevresel karsinojenler, asbest, radon, bis-klorometil eter, arsenik, hardal gazı, nikel, iyonize radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bu faktörler hem sigara dumanı ile sinerjistik etki göstererek, hem de tek başlarına akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (26,27).

Radon renksiz, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Topraktaki ve kayadaki radon gazı havaya ve yeraltı sularına ve yüzey sularına geçebilir.Toprak ve kayalarda farklı miktarlarda bulunan uranyum gibi radyoaktif elementlerin parçalanmasından oluşur. Radon, radon soyu adı verilen katı radyoaktif elementlere parçalanır (örneğin polonyum-218, polonyum-214 ve kurşun-214). Radon soyları toza ve diğer parçacıklara yapışabilir ve akciğerlere solunabilir. Havadaki radon ve radon soyları parçalandıkça, hücrelerimizde DNA'ya zarar verebilecek radyasyon yayarlar. Havadaki Radon oranının üst sınır 4 pCi/L olup 11 8 pCi/L'nin üstüne çıktığında kanser riski artmaktadır. Radon Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sigaradan sonra ikinci önde gelen akciğer kanseri nedenidir. Bilim adamları yılda yaklaşık 20.000 akciğer kanseri ölümünün radonla ilgili olduğunu tahmin etmektedirler.Radon gazı ve sigara dumanı kombinasyonuna maruz kalmak, akciğer kanseri için tek başına herhangi bir faktörden daha büyük bir risk oluşturur. Radonun ABD'de sigara içmeyenler arasında her yıl

önemli sayıda akciğer kanseri ölümüne neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda ; yeraltı madenlerinde çalışan, radon maruziyeti yüksek olan insanlarda, akciğer kanserli ve akciğer kanseri olmayan kişilerin evlerinde radon düzeylerinin karşılaştırılması, farklı radon maruziyet seviyelerine sahip bölgelerde akciğer kanseri vakalarını veya ölümlerini karşılaştıran çalışmalarda radonun akciğer kanserine neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda ayrıca, radon kaynaklı akciğer kanseri riskinin sigara kullananlarda daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Asbest maruziyeti mezotelyoma ve akciğer kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Asbest, tüm kıtalarda doğal olarak bulunan bir grup mineral silikat için kullanılan genel bir terimdir. Asbest türleri , serpantin krisotil (beyaz asbest) ve amfibol amosit (kahverengi asbest), anthofilit, krosidolit (mavi asbest) ve tremolit'tir. Asbest lifleri genellikle güçlü, esnek, kararlı, ısıya dayanıklıdır ,bu nedenle bir asırdan fazla bir süredir çok çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmıştır. Sonuç olarak, büyük işçi grupları hala birçok ülkede asbeste maruz kalmaktadır. Endüstriyel alanda izolasyon ürünlerinde , tekstil, çimento, çatı ve yalıtım malzemelerinde, uçak–gemi yapımında , taşıtların fren balatalarında olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır (27).

Günümüzde 50'den fazla ülkede yasaklı olan asbestin tüm formları yaklaşık 30 yıl önce yasaklanmaya başlanmıştır. Yasaklamaların ardından asbest maruziyetinin önemli sonuçlarından biri olan mezotelyoma vakalarının da azaldığı gözlenmiştir. Bugün pek çok ülkede yasaklı olmasına rağmen Rusya, Kazakistan, Çin ve Brezilya başta olmak üzere pek çok ülke hem bol bulunması hem de ekonomik olması nedeniyle endüstrilerinde asbesti kullanmaktadır (28).

Ülkemiz topraklarının %10'luk kısmını asbestli kayalar oluşturmaktadır (29). Bununla birlikte genel olarak Ege Bölgesi'nde amfibol asbest türü bulunurken, İç ve Doğu Anadolu'da krizotil asbest türü yaygın olarak gözlenmektedir. Ülkemizde halk arasında asbest pek çok farklı amaçla kullanılmıştır .Isı yalıtımı özelliği nedeniyle Türkiye'deki yaygın kullanımı evlerde izolasyon malzemesi olarak kullanımıdır. Ülkemizde daha çok kırsal alanda evlerin duvarlarının sıvanmasında kullanılan hem çevresel, hem de mesleki maruziyeti olabilen bir maddedir. İnhalasyon yoluyla alınan asbest akciğerde asbestozis (interstisyel fibrozis), plevral plak, mezotelyomaya neden olmasının yanında akciğer kanseri riskini de arttırmaktadır. Akciğer kanseri riski asbest lifi ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Sigara ile asbest maruziyetinin sinerjistik etki göstererek akciğer kanseri riskini 50 kat kadar (her iki riskin çarpımı kadar) arttırabileceği belirtilmektedir (30).

2.4. Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Faktörler

4.1.Radyoterapi (RT)

Kanser tedavisi amaçlı toraks bölgesine radyoterapi(RT) uygulanan özellikle meme kanseri ve lenfomalı hastalarda yapılan birçok çalışmaların sonuçlarında doza bağımlı olarak akciğer kanser riskinin arttığı saptanmıştır. Özellikle lenfoma tedavisinde mediastene RT alan hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinin 2,6 - 7 kat arttığı; meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrası RT alan hastalarda riskin 3-4 kat arttığı ve bu riskin sigara içenlerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir.İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve akciğer kanseri riski arasındaki kurulan ilişkinin ışığında, kanser taramasının, yüksek doz teknikleri yerine düşük dozlu spiral BT kullanılması gibi, iyonize edici radyasyona maruz kalma risklerini en aza indirmeye dikkat edilmesi önerilmektedir (31).

4.2.Bening Akciğer Hastalıkları

Kronik inflamasyonla ilişkili birçok bening akciğer hastalığının akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Akciğer Kanseri Konsorsiyumu'nun havuzlanmış analizinden amfizem, kronik bronşit, tüberküloz hastalarında farklı oranlarda akciğer kanseri riski olduğu ve bu riskin sigara içen ve içmeyenlerde benzer olması riskin inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (32). Benzer şekilde inflamasyon ve fibrozis ile seyreden idiyopatik pulmoner fibrozisde olduğu gibi α -1 antitripsin eksikliği ve KOAH'da kanser riskinde artış görülmüştür (23).

4.3.Hava kirliliği

Amerikan Kanser Derneği Kanser Önleme Çalışması II'nin verilerini kullanarak, en az kirli alanlara kıyasla, yüksek sülfat konsantrasyonuna sahip bölgelerde ikamet etmenin, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(33). Bu raporun ardından yapılan bir güncellemede, ince parçacıkların konsantrasyonundaki her 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ artış için akciğer kanseri riskinin % 14 arttığı gözlemlenmiştir. Çevre hava kirliliğinin bileşenleri ile artan akciğer kanseri ölümleri arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar, Asya, Yeni Zelanda, ve Avrupa'dan belgelenen raporlarla güçlenmeye devam etmektedir (34,35).

4.4.Diet Faktörü

Birçok vaka kontrolü ve ileriye dönük kohort çalışmasının sonuçları, meyve veya sebze diyetini yüksek tüketen bireylerin, düşük meyve veya sebze alımına sahip olanlardan daha düşük bir akciğer kanseri riskine sahip olduğunu göstermektedir[58]. Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF) bulgularına göre, katı olmayan sebze tüketiminin akciğer kanseri riskini azalttığı ve meyve tüketiminin ve karotenoid içeren gıdaların akciğer kanseri riskini azalttığı ihtimalinin sınırlı olduğunu, göstermektedir (36).

Yapılan bir meta-analizin sonuçları günde yaklaşık bir bardaktan fazla alkol tüketiminin akciğer kanseri riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. Diyet faktörlerinin çalışmaları ilginç bulgular doğurmuştur, ancak sigara içenlerin diyetleri içmeyenlerden daha az sağlıklı olma eğiliminde olduklarından, diyet faktörlerinin etkisini sigara içmenin etkilerinden ayırmak zordur. Akciğer kanseri ve diyet faktörleri arasındaki ilişki göz önüne alındığında, sigara içmeyle ilgili faktörler göz ardı edilemez(37).

4.5.Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitesinin ve akciğer kanseri riskinin değerlendirilmesi için yapılan bir meta-analiz çalışmasında, daha yüksek fiziksel aktivite seviyelerinin akciğer kanserine karşı koruduğu sonucu ortaya çıkmıştır(38).

4.6.Aile Öyküsü

Pozitif aile öyküsü, akciğer kanseri için risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinin sonuçları, ailesinde akciğer kanseri öyküsü olanların, ailesinde akciğer kanseri öyküsü olmayanlara kıyasla yaklaşık olarak iki kat daha fazla risk taşıdığını göstermiştir(39).

4.7.Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu

Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonunun artan akciğer kanseri riski ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yapılan meta analiz çalışmalarının sonuçları, HIV bulaşmış bireylerin HIV bulaşmamış bireylere göre 2.6 kat daha yüksek bir akciğer kanseri riskine sahip olduğunu göstermiştir (40).

4.8.Skar gelişimi – Fibrozis:

Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskopik olarak epitelyal hiperplazi saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksi-sinin epitel metaplasisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir. Çalışmalarda akciğer kanserinin sarkoidozlu hastalarda 3 kat fazla geliştiği, tüberkülozlu hastalarda üst loblarda kanserin de birlikte bulunabildiği ve yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü, bronşio-lo-alveoler tip kanserlerin konjenital kistik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (23,32).

2.5. AKCİĞER KANSERİ SINIFLANDIRMA ve PATOLOJİSİ

DSÖ'ne göre akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinom solunum yolu epitelinden (bronş, bronşiol, alveol) köken alan tümörler olarak tanımlanır. Akciğerler ekstratorasik organların sık metastaz yaptığı organlar olmakla birlikte primer akciğer kanserleri de sık görülür ve yaklaşık 95'i karsinomlardır. Geriye kalan %5'lik kısmını ise karsinoidler, mezenkimal maligniteler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturur (23).

Akciğer kanseri terimi, solunum epitelinde (bronş, bronşiyol ve alveol) ortaya çıkan tümörler için kullanılır. Mezotelyomalar, lenfomalar ve stromal tümörler (sarkomlar) epitelyal akciğer kanserlerinden farklıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre tüm primer akciğer kanserlerinin %88'i skuamöz (epidermoid karsinom), küçük hücreli (yulaf hücreli de denir) karsinom, adenokarsinom (bronko-alveoler karsinomu içerir) ve büyük hücreli karsinom olmak üzere dört majör hücre tipinden oluşur. Geriye kalan akciğer tümörleri ise undiferansiye karsinomlar, karsinoidler, bronşiyal bez tümörleri (adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom gibi) ve daha nadir tümör tiplerini içerir. Değişik hücre tipleri değişik doğal seyir ve tedavi yanıtına sahip olduğu için, doğru tedavinin ilk adımı olarak doğru histolojik tanının konması çok önemlidir. Son 25 yılda adenokarsinom, en sık görülen histolojik alt tip olarak skuamöz hücreli karsinomun yerini almıştır ve küçük hücreli karsinom sıklığı da azalmaktadır(23).

Akciğer kanserlerinde KHAK ve KHDAK olmak üzere ayırım yapılmasının nedeni KHAK'lerin daha agresif seyretmeleri, tanı anında metastaz yapmaları ve genellikle hastaların cerrahi şansının olmamasıdır (41). KHAK histolojik olarak az sitoplazmalı olması, hücre sınırlarının iyi seçilmemesi, ince granüler kromatin içermesi, nükleolu olmaması ya da belirsiz olması, yüksek mitotik aktivitesinin olması ve nöroendokrin farklılaşma göstermesi (CD 56, NCAM-Nöral hücreli adezyon molekülü, sinaptofizin, kromogranin pozitif) ile KHDAK'nden ayrılır (2, 12). KHAK'nde tümörün bronşiyal mukoza altında büyümesi nedeniyle, bronş biyopsisi, fırça sitolojisi veya balgam yaymaları negatif olabilir(23).

Primer KHAK (Nap-A-, TTF-1 +) ayırt etmekte kullanışlıdır, TTF-1 %90'dan fazla pozitifdir(14). p63, akciğer sitolojik örneklerinde ve tümör dokularında skuamöz farklılaşma gösteren belirteçtir. Sitokeratin 7 ve 20 kombinasyonu ayırıcı tanıyı daraltmada yardımcıdır; skuamöz dışı KHDAK, KHAK ve mezotelyoma CK-7 ile pozitif ve CK-20 ile negatif boyanır. Skuamöz hücreli kanser ise her ikisi ile de negatif boyanır (2,14,23).

Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflaması DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Tablo 1'de malign epitelyal tümörlerin histopatolojik sınıflaması verilmiştir(14).

Tablo 1. Akciğer malign epitelyal tümörlerin 2004 yılı WHO/IASLC sınıflaması

Skvamöz hücreli karsinom

Papiller

Berrak hücreli

Küçük hücreli

Bazaloid

Adenokarsinom

Adenokarsinom, mikst subtip

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Bronkoalveoler karsinom

Müsinöz

Nonmüsinöz

Mikst Müsin salgılayan solid A.

Fetal

Kolloid

Müsinöz kistadenokarsinom

Taşlı yüzük adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Büyük hücreli (BH) karsinom

BH Nöroendokrin karsinom

BH Kombine nöroendokrin karsinom

Bazaloid karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Berrak hücreli karsinom

Rabdoid fenotipinde BH karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom

İğ hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümör

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Tükrük bezi tipindeki karsinomlar

Mukoepidermoid karsinom

Adenoidkistik karsinom

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Preinvaziv lezyonlar

Skvamöz hücreli insitu karsinom

Atipik adenomatöz hiperplazi

Diffüz idiyopatik pulmoner

nöroendokrin hücre hiperplazisi

Akciğer kanseri sınıflandırılmasında 2011'e kadar DSÖ'nün 2004'de yayınladığı akciğer kanseri sınıflaması kullanılmaktaydı. 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASCL), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS) öncülüğünde yeni adenokarsinom sınıflaması ve küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinin tanısı üzerine bir rehber yayınlanmıştır (42).

2015'de DSÖ, son 10 yıldaki akciğer kanserinin biyolojisi ve moleküler özelliklerine yönelik gelişmeleri göz önünde bulundurarak 2011'de yayınlanan IASLC/ATS/ERS rehberini de temel alarak Akciğer, Plevra, Timus ve Kalp Tümörleri Sınıflamasını adında yeni bir rehber yayınlamıştır. Akciğer kanseri sınıflandırılmasında 2015'den itibaren bu sınıflama kullanılmaktadır (14).

2004'de yayınlanan sınıflamanın üzerinden geçen zamanda akciğer kanseri genetiğinde ve tedavisindeki ciddi ilerlemeler nedeniyle bu sınıflamada önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 2015 DSÖ'nün Akciğer Kanseri Sınıflama Kılavuzu'nda göze çarpan önemli öneriler/değişiklikler şunlardır (42):

1. Rezeksiyon yapılmış kanserler de dahil tüm örneklerde tümörün tiplendirilmesinde immünohistokimyanın kullanılması,
2. İleri evre akciğer kanserli hastaların bireyselleştirilmiş tedavisinde özellikle moleküler testlerin entegrasyonu için genetik testlere önem verilmesi,
3. 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında önerildiği gibi küçük biyopsi ve sitolojiler için rezeksiyon yapılmış akciğer kanseri sınıflamasından farklı yeni bir sınıflama uygulanması ve alınan örneklerin moleküler tetkikler için saklanması,
4. Nöroendokrin tümörlerin bir kategoride gruplanması gibi önemli değişiklikler yapılmıştır.

2.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK hızlı büyüme oranı , erken ve yaygın metastazların gelişimi ile karakterizedir. KHAK li hastalar tanı aldığında sadece üçte biri toraksa sınırlıdır. En sık hematogen metastazla yayılım gösterir. KHAK kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır; ancak, çoğu hasta metastazlar nedeniyle ölmektedir. KHAK VALG sınıflamasına göre sınırlı ve ileri evre KHAK olmak üzere iki evre olarak sınıflandırılmıştır. SE- KHAK li hastalarda, standart tedavi kemoterapi radyoterapi kombinasyonudur. Evre 1 KHAK li hastaların sadece %2-5 i cerrahi rezeksiyona uygun hastalardır.

İE KHAK li hastalarda ise tek tedavi yöntemi kemoterapidir. KHAK li hastalarda sağkalım kısadır. (23,43)

Prototipik akciğeri kanser hastası, kadın veya erkek cinsiyette, sigara içen veya önceden sigara içme öyküsü olan 7. dekatta olan kişilerdir. Hemoptizinin eşlik ettiği veya etmediği kronik öksürük öyküsü olan aktif sigara içici veya sigara içme öyküsü olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan 40 yaş ve üzerindeki hastaların normal akciğer grafisine sahip olsalar bile akciğer kanseri açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (23). Benzer şekilde, konstitüsyonel semptomu olmayan persistan pnömoni ve tekrarlayan antibiyotik kullanımına yanıtız hastaların alta yatan hastalık açısından araştırılmaları gerekmektedir. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigara içilmesine ya da pasif içiciliğe bağlı olmasına rağmen, sigara içmeyen kişilerde gelişebilmektedir. Sigara içmeyen kişilerde gelişen akciğer kanserleri genel olarak 60 yaş altında, kadın ve Asya toplumlarında görülür (23) Birçok çalışmada akciğer kanserli hastaların tanı anında yaridan fazlasının lokal ileri veya metastatik hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum tümörün agresif biyolojisi ve ileri evreye kadar asemptomatik seyretmesinin bir sonucudur. Yaklaşık 2300 KHDAK'li hastanın 20 yıllık sonuçlarının değerlendiren TYROL çalışmasında; ortalama yaş 64, hastaların %70,3'ü erkek ve hastaların %37,9'unun evre IV hastalığı olduğu saptanmıştır (41). Hastaların en sık semptomlarının sırasıyla öksürük (%54,7), dispne (%45,3), tümöre bağlı ağrı (%37,8) ve kilo kaybı (%35,9) olduğu saptanmıştır (43). Akciğer kanserli hastada semptomlar tümörün lokal etkilerine, lokal veya uzak yayılımına ve de paraneoplastik sendromlara bağlı gelişir. Konstitüsyonel semptomlar olarak anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ateş ve gece terlemeleri görülebilir. Akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları görülme sıklıklarına göre Tablo 2.2'de verilmiştir.

6.1. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular

Hastaların en sık semptomlarının sırasıyla öksürük (%54,7), dispne (%45,3), tümöre bağlı ağrı (%37,8) ve kilo kaybı (%35,9) olduğu saptanmıştır (41). Akciğer kanserli hastada semptomlar, tümörün lokal etkilerine, lokal veya uzak yayılımına ve de paraneoplastik sendromlara bağlı olarak gelişebilir. Konstitüsyonel semptomlar olarak anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ateş ve gece terlemeleri görülebilir. Akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları görülme sıklıklarına göre Tablo 2'de verilmiştir(23).

Tablo 2. Akciğer Kanserinin Başvuru Semptom ve Bulguları

Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı
Öksürük	% 8-75
Kilo Kaybı	% 0-68
Dispne	% 3-60
Göğüs Ağrısı	% 20-49
Hemoptizi	% 6-35
Kemik Ağrısı	% 6-25
Çomak Parmak	% 0-20
Ateş	% 0-20
Halsizlik	% 0-10
Vena Kava Superior Sendromu	% 0-4
Disfaji	% 0-2
Wheezing ve Stridor	% 0-2

Tablo (23) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

Tümörün İntratorasik Yayılımının Semptom ve Bulguları

Plevral tutulum nedeniyle malign plevral efüzyon olan hastalarda ağrı, öksürük, dispne bulguları görülebilir. Akciğer kanseri hastalarında plevral efüzyon hastaların %8-15'inde bildirilmiştir. Plevral efüzyonu olan akciğer kanserli bir hastanın cerrahi şansını kaybetmemesi için mutlaka plevral efüzyon sıvısından örnekleme yapmak gerekir. (44, 45).

Vena kava Süperior sendromu (VCSS) , en çok KHAK'nde görülür .Tümörün direkt invazyona veya büyümüş lenf nodlarının basısına bağlı gelişebilir. Baş-boyunda şişlik, pletorik görünüm, göğsün üst kısımlarında genişlemiş venler görülebilir. VCSS onkolojik acildir, tanı konulduğunda veya şüphelenildiğinde hastanın yatırılarak tetkik ve tedavi edilmesi gerekir. Toraks BT ile tanı netleştirilip, tıkanıklık düzeyi saptanabilir. (23, 44).

Pankoast sendromu, akciğer apeksinde gelişen tümörün büyümesiyle birlikte 8. servikal, 1. ve 2. torakal sinir invazyonuna bağlı kolun ulnar bölgesine yayılan

omuz ağrısı gelişmesidir. Genellikle 1. ve 2. kostada yıkıma yol açarlar. Tümörün servikal sempatik sinir invazyonuna bağlı gelişen sempatik sinir paralizi nedeniyle etkilenen tarafta enoftalmus, ptozis, miyozis ve anhidrozis tablosuyla karakterize Horner sendromu görülebilir. Pancoast ve Horner sendromu genellikle birlikte görülür. Sıklıkla skuamöz hücreli kanserlerde görülür (23, 44).

Tümörün toraksda bölgesel yayılımına bağlı trakeal obstrüksiyon, özofagial kompresyona bağlı disfaji, rekürrent laringeal sinir paralizine bağlı ses kısıklığı, frenik sinir paralizine bağlı diyafram elevasyonu ve dispne, perikardiyal ve kardiyak ekstansiyon sonucu kardiyak tamponad, aritmiler, kalp yetmezliği, lenfanjitik yayılımına bağlı gelişen hipoksemi, dispne ve solunum yetmezliği görülebilir (23, 44).

6.2. Akciğer Kanseri Tanısı

Akciğer kanserlerinde kesin tanı sitopatolojik ve histopatolojik tetkiklerle konulmakla birlikte, tanıya giden yolun başında klinik yaklaşım ve radyolojik değerlendirmeler bulunur(46). Akciğer kanserlerinin tanısında, ilk yapılacak inceleme iki yönlü akciğer grafisidir. Burada nodül, kitle, hiler ve mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı ve diyafragma yüksekliği olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ardından bilgisayarlı toraks tomografisi ile lezyon ve lezyonun yayılım özelliği daha detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Kesin tanı için sitolojik veya patolojik inceleme şarttır. Hasta balgam çıkarıyorsa balgam sitolojisi yol gösterebilir. Sitolojik materyal alınamıyorsa invaziv bir işlem olan bronkoskopi yapılarak patolojik inceleme ile tanı konulabilir. Bronkoskopide biyopsi, lavaj, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu ile materyal alınabilir. KHAK büyük oranda santral yerleşimli olduğu için bronkoskopi sonrası ek girişime ihtiyaç duyulmaz (46,47). Eğer periferde yerleşen bir lezyon söz konusu ise tomografi eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu yapılması gerekebilir. Eğer bu invaziv işlemlere rağmen, tanı konulamamışsa torakoskopi (VATS), torakotomi gibi cerrahi girişimler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. (47).

6.3. Akciğer Kanseri Evrelemesi

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra evreleme için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Çünkü KHAK'nde tedavi seçiminde en önemli faktör hastalığın evresidir. Sağ kalımda rol oynayan en önemli faktörlerin başında başvuru anındaki evre (TNM), hastanın performans ve kilo kaybı gelmektedir (48).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ü sınırlı , kalan kısmı ileri evrededir.KHAK Küçük hücreli dışı akciğer kanserinden (KHDAK) daha hızlı tümör ikilenme zamanına (doubling time) sahip olması ve buna bağlı uzak metastazların erken gelişimi, kemoterapi ve radyoterapiye dramatik yanıt vermesi ile ayrılır. Ayrıca evreleme sistemi de farklı olup uzun yıllardır sınırlı ve yaygın evre şeklinde VALSG (Veterans Administration Lung Study Group) klasifikasyonu kullanılmaktadır(49).

Pratikte her iki evreleme sisteminin kombinasyonu kullanılmakta, genellikle kişiye özel tolere edilebilir radyoterapi alanına göre değerlendirilmektedir. Son yıllarda TNM evreleme sisteminin KHAK için de kullanılabileceğine dair görüşler mevcuttur ancak prognostik değeri KHDAK'den daha azdır(50).

TNM evreleme sisteminden ziyade hastalığın yaygın olma özelliği nedeni ile "Veterans Administration Lung Cancer Group"un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır."International Association for the Study Lung Cancer " (IASLC) tarafından bu sistem tekrar düzenlenmiştir (51). Buna göre; ikili sınıflama sistemi şu şekilde ifade edilmiştir:

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign effüzyon (TNM'ye göre evre I, II, III tümör)

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM'ye göre evre IV tümör)

6.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Prognozu Etkileyen Faktörler

KHAK nde prognoz, yıllar içinde daha etkili kemoterapotik ajanların kullanılması, radyoterapi (RT) tekniklerinin gelişmesi ve profilaktik kraniyal ışınlamanın (PKI) eklenmesi ile tedavi sonuçları iyileşmesine rağmen halen oldukça kötüdür.Hastalığın agresif doğasından ötürü SE-KHAK beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %25'tir(52,53).

KHAK'nde iyi ve kötü prognostik faktörlerin bilinmesi, hem klinisyen hem de hasta ve yakınları açısından önemlidir. Prognostik faktörler klinisyenin hastalığın seyrini önceden tahmin etmesinde ve hasta açısından da hastalığı hakkında bilgi edinmesi açısından önemlidir. Bu nedenle KHAK tanısı konulduktan sonra, tedavinin

planlanmasından önce prognostik faktörlerin gözden geçirilmesinde fayda vardır (54).

Prognostik faktörlerin çoğu, hastanın öyküsü, fizik muayenesi ile standart radyolojik ve laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi sonucunda belirlenir. Son yıllarda bilinen faktörlerin standardizasyonun yanı sıra, tümörün biyolojik özellikleri gibi yeni prognostik faktörler de gündeme gelmiştir. Bu faktörlerin, klinik değerlendirmede güvenilir bir yer alabilmesi için pek çok çalışma yapılmaktadır (54).

KHAK’nde hastaya ait, tümöre ait ve laboratuvar tetkiklerindeki faktörler olarak 3 ana prognostik faktör vardır.

1.Hastaya ait faktörler

- Performans durumunun iyi olması: ECOG (The Eastern. Cooperative Oncology Group Performance Score- (ECOG PS) ‘ a göre performans statüsü 0-1 olan hastaların prognozu performans statüsü kötü olanlara göre daha iyidir.
- Yaş:Genç hastaların prognozu ileri yaştaki hastalara göre daha iyidir.
- Kadın cinsiyetin prognozu daha iyidir.

2.Tümöre ait faktörler:

Toraksa sınırlı evre: Bu evrede olup mediastinal, supraklaviküler lenfadenopatisi ve plevral efüzyonu olmayanlarda prognoz olanlara göre daha iyidir.

Yaygın evre hastalık : Karaciğer ya da beyin metastazı olan hastaların prognozu diğer yerlere metastazı olanlara göre daha kötüdür.

3. Laboratuvar tetkiklerindeki faktörler:

Laktatdehidrogenaz (LDH) yüksekliği,

- Alkalen fosfataz yüksekliği (ALP),
- Hiponatremi

Tümör belirleyiciler

Nöron spesifik enolaz (NSE) yüksekliği kötü prognostik faktördür.Paraneoplastik sendromların prognostik önemi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Uygunsuz ADH salınımının prognostik değeri olmamasına karşın, Cushing

sendromunun kısa sağkalım göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca VCSS olan hastaların ortalama sağkalım sürelerinin, olmayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar vardır (55,56).

KHAK'de prognostik faktörler:

- Evre (Yaygın hastalık=kötü),
- Performans durumu, (ECOG'a göre PS 3-4=kötü),
- Cinsiyet (K=iyi) ve Yaş (>65=kötü),
- Kilo kaybı (> %10) kötü,
- Kemik iliği metastazı kötü,
- Karaciğer metastazı kötü,
- MSS tutulumu kötü,
- Laktat dehidrogenaz (LDH) (>2 kat=kötü).

KHAK'inde iyi prognozla birlikteliği kesin olan faktörler:

- İyi PS,
- Sınırlı hastalık evresi,
- Kadın,
- Normal serum LDH.

İyi prognozla birlikteliği kesin olmayan faktörler:

- Az sayıda metastaz olması,
- Plevral efüzyon yokluğu,
- Karaciğer ve beyin metastazı olmaması,
- Normal serum sodyum ve normal düzeyde karaciğer fonksiyonu,
- < 40 yaş (57).

6.5. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Tedavisi

KHAK KHDAK dan farklı olarak kemoterapotik ajanlara oldukça duyarlıdır. Standart kemoterapi rejimleri ile bu hastalıkta %90'a varan yanıt ve bunların arasında %50'ye varan tam remisyon oranları elde edilmektedir. Hastaların 1/3' inde tanı sırasında uzak metastaz bulunmaktadır. Toraksa sı-

nırlı hastalık tanısı alanlarda sıklıkla mikrometastazlar bulunmaktadır. Bir çalışmada KHAK tanısı alıp küratif cerrahi uygulanan, postoperatif 30 gün içinde kanser dışı nedenlerle ölen bir grup hastaya yapılan otopsilerde mikrometastaz oranı %70 olarak saptanmıştır. Bu nedenle KHAK'nin tedavisinde sistemik kemoterapi, tedavinin temelini oluşturmaktadır(57,58).

Günümüzde SE-KHAK standart tedavisi kemoterapi, eşzamanlı kemoterapi ve torakal radyoterapi, profilaktik kraniyal radyoterapidir. Erken evrede tanı konmuş çok az sayıda olguda cerrahi tedavi uygulanabilir. Kemoterapötik ilaçlarda ve hedef tedavilerde gelişmeler olmasına rağmen KHAK'li olgularda cisplatin-etoposid (PE) dışında etkili yeni bir sistemik tedavi şeması henüz yoktur (57,58). KHAK sınırlı evrede yakalanma oranı çok düşüktür. Bu evredeki olgularda cerrahi rezeksiyon ve daha sonra sistemik kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Bu grup hastaların, sağkalımı ileri evre KHAK hastalarına göre daha yüksek olduğu için, hastalara profilaktik kraniyal ışınlanma uygulanması önemlidir. Bu uygulama ile yaşam süresinde artma ve beyin metastazlarında belirgin olarak azalma çalışmaları gösterilmiştir (59).

1.Sınırlı Evre KHAK

Kemoterapi ve eş zamanlı torasik RT standart tedavidir. Bu uygulama ile iki yıllık sağ kalım %40'dır(60). SE-KHAK de kemoterapi ile yaklaşık % 90 yanıt alınmaktadır. Bu evrede tedaviye torasik radyoterapinin eklenmesi, lokal nüksleri azaltırken sağ kalım süresini de anlamlı olarak arttırmaktadır. Kemoterapi ile birlikte eş zamanlı radyoterapi uygulanması, yanıt oranlarını ve sağ kalım süresini arttırmaktadır. Ancak bu tedavinin en önemli problemi toksisitenin yüksek olması ve uygulama zorluklarıdır. Tedavi ile tam re-

misyon sağlanan hastalara profilaktik kraniyal ışınlama uygulanmalıdır (60,61).

2.İleri Evre KHAK

İleri evre hastalıkta cerrahinin yeri yoktur. Radyoterapi sadece palyatif amaçlı uygulanabilir. İE-KHAK'de standart tedavi kemoterapidir, ancak primer palyatif amaçlıdır. En sık kullanılan kombinasyonlar:Sisplatin ve etoposit (PE), Karboplatin ve etoposit (CE), Adriamisin-Siklofosfamid-Etoposid (ACE), Adriamisin-Siklofosfamid-Onkovin (ACO), İfosfamid-Karboplatin-Etoposid (ICE) (62,63).Kemoterapide ana sorun yanıt sürelerinin kısalığı ve kemoterapiye dirençli nükslerdir (64). Sisplatin ve etoposit kombinasyonu günümüzde standart tedavi şeması olarak kabul edilmektedir. Bu kombinasyonların dışında, pek çok klinik çalışmada değişik ilaç kombinasyonları araştırılmış, ancak hiçbirinde daha üstün sonuçlar elde edilmemiştir (65,68).

KHAK Tedavisinde Radyoterapi

KHAK, kemosensitif olduğu kadar aynı zamanda radyosensitiftir. Bu nedenle radyoterapi, ışınlanan volümde tümör nüksünü azaltmak ve kemoterapinin etkinliğini artırmak amacı ile verilir (66). Toraksa sınırlı KHAK'de kemoterapiye radyoterapi eklenmesi ile toraks içi başarısızlık oranı %60'lardan %30'lara gerilemiş, iki yıllık sağ kalım %20' den %40'a, 5 yıllık sağkalım %20'lere yükselmiştir. En iyi sonuçlar sisplatinli kemoterapiler ile radyoterapinin eş zamanlı veya erken kombinasyonu ile elde edilmektedir (67). Radyoterapinin toraks içi organ toksisitesi olmayan kemoterapi ajanları ile beraber kullanılması, radyoterapi alanlarının bilgi-

sayarlı tomografi ile planlanması, radyoterapiye bağı kardiyak ve pulmoner komplikasyon oranını en aza indirebilir (66,67).

Küçük hücreli akciğer kanserinde profilaktik kraniyal ışınlama KHAK'inde beyin metastazı, ilk tanı sırasında yaklaşık olarak %10, daha sonra %20- 25 kadar görülmektedir. Postmortem çalışmalar hastaların hemen hemen yarısında beyin metastazı olduğunu göstermiştir, iki yıl yaşayanlarda ise kraniyal radyoterapi yapılmamışsa beklenen beyin metastazı oranı %50-80'dir. Bu nedenle toraksa sınırlı hastalığı nedeniyle toraksa radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi verilerek tam remisyona giren hastalara kraniyal profilaksi amaçlı radyoterapi uygulanmalıdır. Bu tedavi ile beyin metastazlarının görülme sıklığı %30'lardan %5'lere inmiştir. Bu tedavi yönteminin aynı zamanda hastalıksız sağkalımı uzattığı meta analizlerle gösterilmiştir. Meta analizlerde tam remisyona girip, profilaktik kraniyal ışınlama alanların 3 yıllık sağkalımlarının %15'ten %21'e yükseldiği ispatlanmıştır (61).

Yaygın hastalıkta, beyin ve kemik metastazlarında ve hava yolu obstrüksiyonlarında palyatif amaçla radyoterapi verilebilir (68).

6.6.Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sağkalım

Akciğer kanserlerinin tüm tipleri birarada değerlendirildiğinde tanıdan sonraki 5 yıl içinde beklenen sağkalım oranı %5-15'tir. Bu veriler elde edilirken tümörün histolojisi, evresi, uygulanan tedavi, hastanın performans durumu ve takibi süresi mutlaka bilinmelidir. Pek çok yazar sağkalımın, tümörün tanıdaki boyutu ve ikilenme zamanı ile doğru orantılı olduğunu bildirmektedir. Doubling zamanı KHAK için 50 gün iken, yassı hücreli üve büyük hücreli kanserler için 100 gün, adenokanserler için 180 gündür. Bu yüzden KHAK'de uzun süreli sağkalım olasılığı diğer akciğer kanser tiplerine göre azdır (). 1960'lı yıllarda

tedavi edilmeyen toraksa sınırlı evre KHAK'de, sağkalım ortalama 3 ay iken, yaygın hastalıkta yaklaşık 5 hafta idi. Bu yıllarda 368 kişilik hasta grubunu içine alan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım %1 olarak saptanmıştır. Sistemik kemoterapi yöntemleri bu süreleri belirgin olarak uzatmıştır. KHAK'de standart uygulanan tedaviler ile elde edilen yüksek cevap hızlarına karşın, toraksa sınırlı evredeki hastaların ortalama sağkalımı 14 ay, yaygın hastalıkta ise 8 ay olarak belirlenmiştir. Toraksa sınırlı hastalıkta hastalıksız 2 yıllık yaşam oranı %15-20 iken, yaygın hastalıkta bu oran %0-3'e düşmektedir. Ayrıca KHAK tedavi edilen hastalarda ikincil KHDAK gelişme riski her bir hasta ve yıl için %5'tir (60)

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 2012 ve Aralık 2018 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğimize KHAK tanısı ile başvuran 61 hasta alındı. Bu hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; histopatolojik olarak KHAK tanısının kesin olması, 18 yaş üzeri hastalar olması, dosya verilerinin tam olması idi. Dosyalardan elde ettiğimiz bilgilere göre, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalının genel çalışma prensibi olarak, olgulara başlangıç değerlendirmesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi, tam kan, biyokimya, elektrokardiyografi, toraks BT, bronkoskopi eşliğinde biyopsi, kraniyal BT, kemik sintigrafisi, üst abdomen ultrasonografisi veya tomografisi yapılmıştı. Bu hastaların tedavisi süresince laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, kemoterapinin belirli aşamala-

rında tedaviye yanıtı değerlendirmek için tekrarlanmıştı.Tedavinin tümör üzerine etkisi, düzenli aralıklarla yapılan kontroller sırasında en az üç doktor tarafından belirlenmişti.Tedaviye yanıtı değerlendirmede World Health Organization (WHO) tarafından tanımlanmış kriterler esas alındı .Tedaviye yanıt şu şekilde tanımlandı: Tedaviye yanıt olan (tam remisyon, kısmi remisyon), tedaviye yanıtı olmayan (stabil, progresif hastalık) şeklinde 2 gruba ayrıldı.Yaşam süresi; hastanın tanı anından ölümüne kadar yaşadığı süre olarak belirlendi. Kür (şifa); tedaviye tam cevap verip 5 yıldan daha uzun süreli hastalıksız yaşam olarak tanımlandı. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, hastalık evresi, hemoglobin düzeyi, beyaz küre, nötrofil, trombosit sayısı, sodyum, albumin, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), serum alanin amino transferaz (ALT), serum aspartat amino transferaz (AST) değerleri, metastaz , uygulanan kemoterapi şeması, kemoterapiye yanıt hakkındaki bilgileri kaydedildi. Bütün laboratuvar değişkenleri standart laboratuvar kurallarına göre normal ve anormal değerler olarak sınıflandırıldı (Tablo .5). Aynı zamanda toraksa sınırlı hastalığı olanların radyoterapi, ileri evre hastalarında palyatif radyoterapi alıp almadıkları saptandı.Her hastanın sağkalım süreleri belirlendi. Tanı anından ölüme kadar geçen süre ay olarak hesaplandı.

İstatiksel Yöntem

Veriler Microsoft Exel programına, sınıflandırılarak kaydedildi, istatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.Yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrilerinin gruplara göre karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılmıştır. Yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi bulunan pa-

rametreler için risk katsayıları Cox-Proportional Hazard Regression ile hesaplanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmada 59 (%96,7) erkek ve 2 (%3,3) kadın olmak üzere toplam 61 hasta vardır.

Hastaların yaş ortalaması $66,36 \pm 9,04$ olup 44-87 arasında değişmektedir.

Hastalardan 49 tanesi (%80,3) exitus iken 12 hasta (%19,7) halen yaşamaktadır.

Hastaların ortalama sağkalım süresi 263 gündür.

Tablo 3:

Demografik ve klinik özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	59	96,7
Erkek	2	3,3
Sigara		
Var	43	70,5
Yok	18	29,5
Alkol		
Var	4	6,6
Yok	57	93,4
Evre		
İleri	49	80,3
Sınırlı	12	19,7
Metastaz		
Var	49	75,4
Yok	12	24,6
PALYATİF RADYOTERAPİ		
Var	26	42,6
Yok	35	57,4
PROFLAKTİK RADYOTERAPİ		
Var	9	14,8
Yok	52	85,2
KEMORADYOTERAPİ		
Var	10	16,4
Yok	51	83,6
Progresyon		
Var	32	52,5
Yok	29	47,5
Durum		
Ölü	49	80,3
Yaşıyor	12	19,7

Tablo 3:

Patoloji	n	%
CK56	2	3,3
CK7	14	23,0
CDX2	2	3,3
CK20	1	1,6
CK5	1	1,6
CK6	1	1,6
P63	11	18,0
P53	1	1,6
Ki67	5	8,2
CD3	1	1,6
CD20	2	3,3
CD56	30	49,2
CD45	11	18,0
CD68	1	1,6
Sinaptofizin	39	63,9
Kromogranin	26	42,6
NSE	15	24,6
Napsin	5	8,2
Sitokreatinin	1	1,6
TTF1	27	44,3
LCA	12	19,7

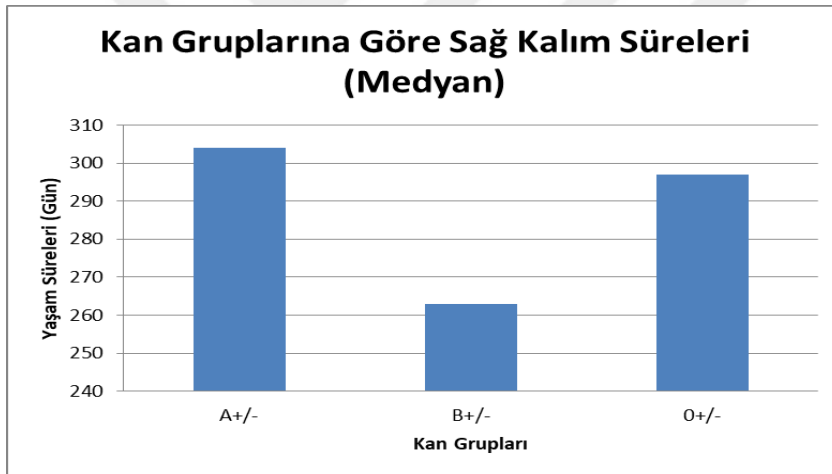
Kan gruplarında, 21 hastanın kan grubu

Tablo 4:

Kangrupları		Frequency	Percent
Valid	A+	9	42,9
	A-	2	9,5
	B+	3	14,3
	B-	1	4,8
	0+	6	28,6
	Total	21	100,0

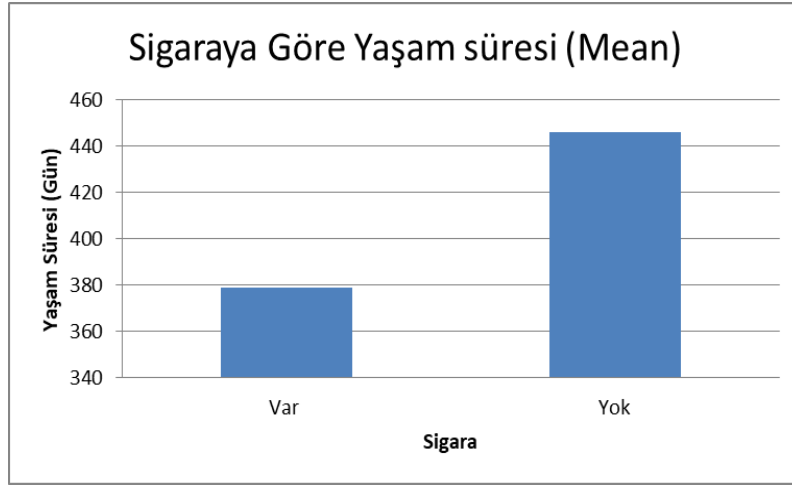
Kan gruplarına göre ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,651$). A grubunda ortalama sağkalım 304 gün, B grubunda 263 gün ve 0 grubunda ise 297 gündür.

Tablo 4:



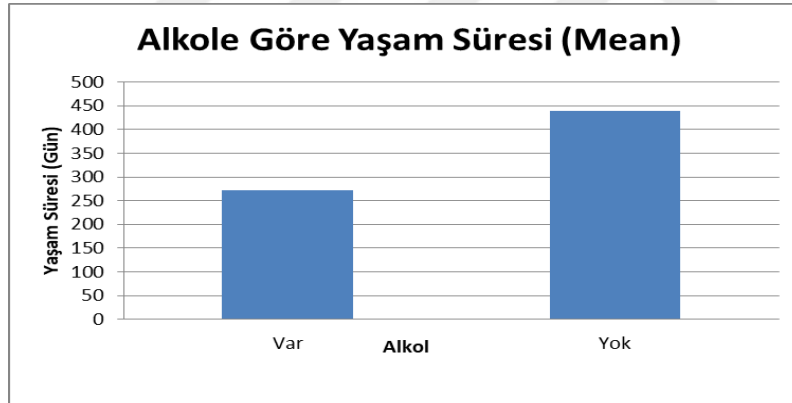
Erkeklerde ortalama sağkalım 265 gün, kadınlarda ise 112 gün olup aralarındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,140$).

Tablo 5:



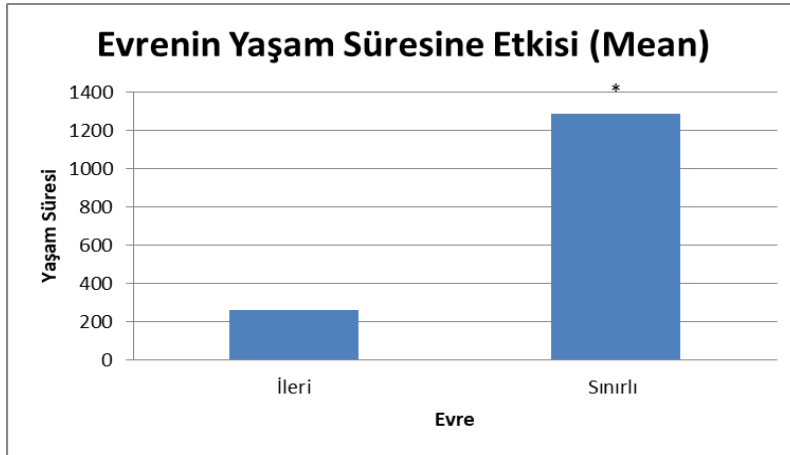
Sigaraya göre ortalama yaşam süresinde farklılık yok, $p=0,458$. Sigara içenlerde ortalama yaşam süresi 287 gün iken içmeyenlerde 228 gün

Tablo 6:



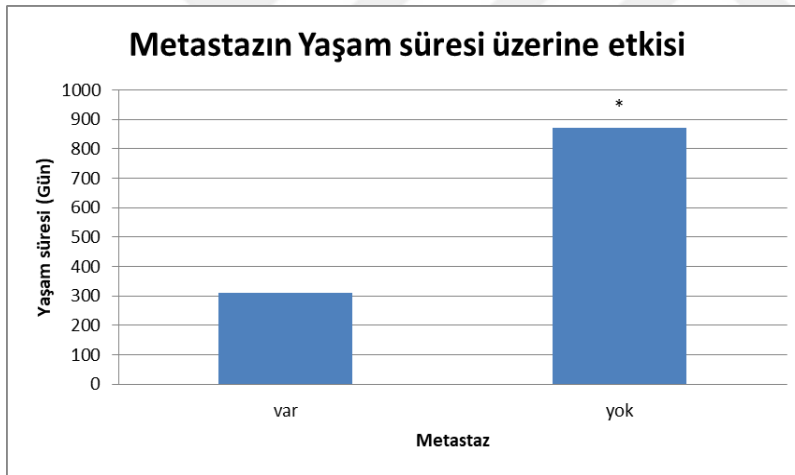
Alkol kullananlarda ortalama yaşam süresi 297 gün iken kullanmayanlarda 261 gün olup aralarındaki farklılık anlamlı değildir ($p=0,780$).

Tablo 7:



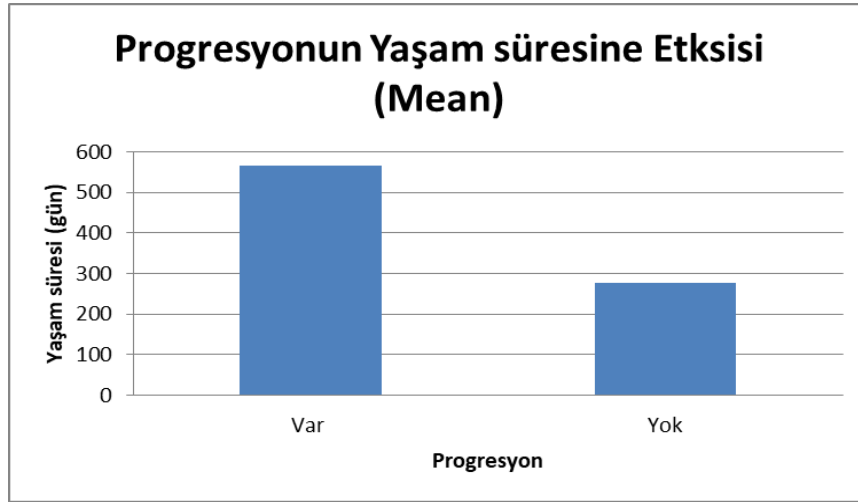
Evreye göre ortalama yaşam süresinde farklılık var, $p < 0,001$. İleri evrede ortalama yaşam süresi 228 gün iken sınırlı evrede 924 gün.

Tablo 8:



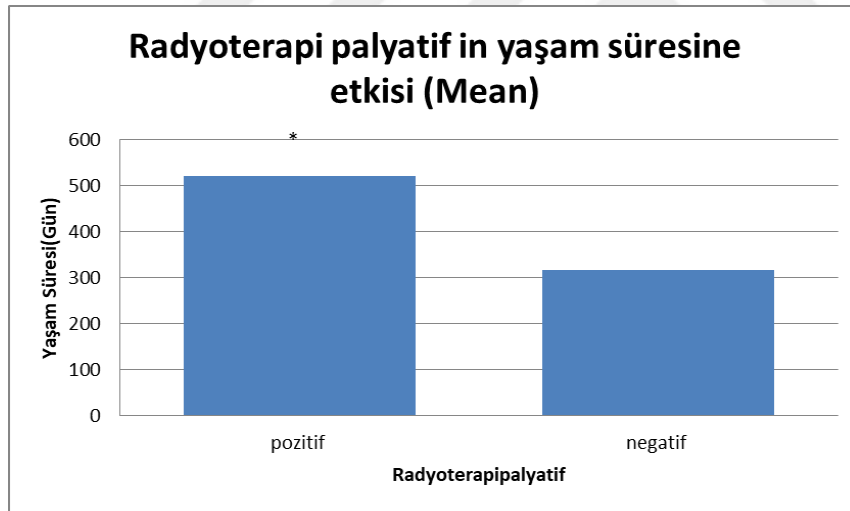
Metastaz olup olmasına göre ortalama yaşam süresinde anlamlı fark var, $p = 0,063$. Metastaz olanlarda ortalama yaşam süresi 261 gün iken olmayanlarda 888 gün.

Tablo 9:



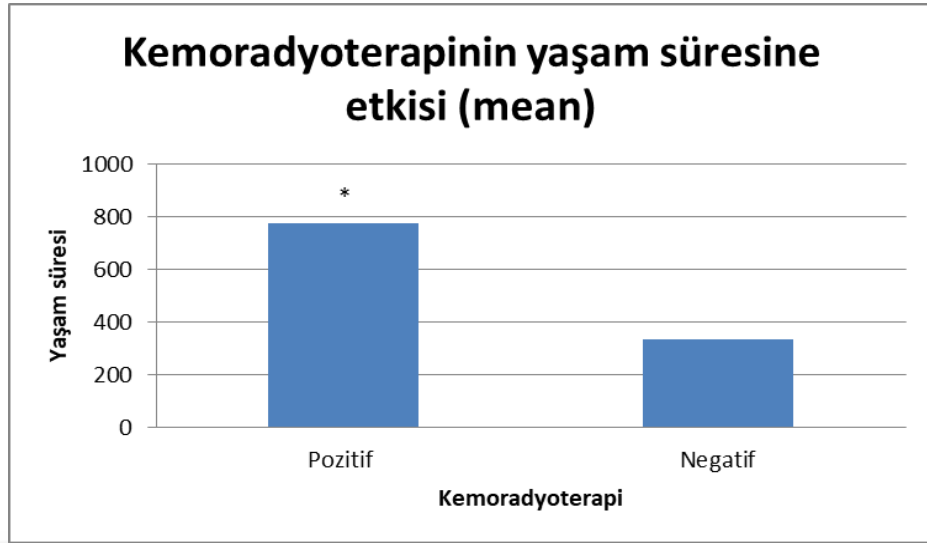
Progresyon olup olmamasına göre ortalama yaşam süresinde farklılık var, $p=0,009$. Progresyon olanlarda ortalama yaşam süresi 304 gün iken olmayanlarda 135 gün.

Tablo 10:



Palyatif radyoterapi alıp almamasına göre ortalama yaşam süresinde farklılık yok, $p=0,269$. Palyatif radyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi 287 gün iken almayanlarda 206 gün.

Tablo 11:



Kemoradyoterapi alıp almamasına göre ortalama yaşam süresinde farklılık var, **p=0,002**. Kemoradyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi 888 gün iken almayanlarda 230 gün.

Buraya kadar baktığımız faktörlerden sağ kalıma etkisi olanlar için HR hesaplayabiliriz.

Evre - Progresyon – profilaktik radyoterapi – Kemoradyoterapi

Tablo 12: Evreye göre sağkalım

	Hazard Ratio	%95 Güven Aralığı	p
Evre (İleri/Sınırlı)	13,308	3,116-56,827	<0,001
Progresyon (Var/Yok)	0,468	0,262-0,837	0,010
Profilaktik Radyoterapi (Var/Yok)	0,217	0,076-0,623	0,005
Kemoradyoterapi (Var/Yok)	0,223	0,079-0,633	0,005

İleri evrede, sınırlı evreye kıyasla ölüm riski 13,308 kat artmaktadır (HR=13,308; %95 GA=3,116-56,827; p<0,001).

Progresyon olanlarda, olmayanlara kıyasla ölüm riski 0,468 kat azalmaktadır (HR=0,468; %95 GA=0,262-0,837; p=0,010).

Radyoprofilaktik alanlarda, almayanlara kıyasla ölüm riski 0,217 kat azalmaktadır (HR=0,217; %95 GA=0,076-0,623; p=0,005).

Kemoradyoterapi alanlarda, almayanlara kıyasla ölüm riski 0,223 kat azalmaktadır (HR=0,223; %95 GA=0,079-0,633; p=0,005).

BİYOKİMYA ve HEMOGRAM İLE SAĞ KALIM

Tablo 13:

BİYOKİMYA	Hazard Ratio	%95 Güven Aralığı	p
LDH (n=37)	1,003	1,001-1,004	<0,001
AST (n=38)	1,012	1,005-1,019	0,001
ALT (n=36)	1,010	1,004-1,017	0,003
ALKALEN FOSFATAZ (n=30)	1,002	1,001-1,003	0,005
ALBÜMİN (n=32)	1,018	0,972-1,067	0,447
FOSFOR (n=12)	1,121	0,410-3,070	0,824
SODYUM (n=39)	1,017	0,952-1,086	0,620
KALSİYUM (n=40)	0,860	0,487-1,517	0,602
KLOR (n=32)	0,917	0,821-1,024	0,122
Magnezyum (n=6)	0,267	0,000-2310	0,775
Potasyum (n=39)	0,681	0,306-1,518	0,348
Kreatinin (n=41)	2,252	0,715-7,091	0,165
SEDİM (n=3)	1,103	0,874-1,393	0,409
WBC (n=44)	1,023	0,996-1,051	0,091
RBC (n=44)	0,721	0,399-1,305	0,280
LYM (n=43)	0,534	0,284-1,004	0,051
MONO (n=43)	0,569	0,187-1,734	0,321
NEU (n=43)	1,223	1,072-1,395	0,003
BASO (n=43)	0,008	0,000-187,948	0,349
EOS (n=43)	0,002	0,000-0,302	0,016
LYM% (n=43)	0,946	0,900-0,995	0,030
MONO% (n=43)	0,873	0,781-0,976	0,017
NEU% (n=43)	1,064	1,023-1,106	0,002
BASO% (n=43)	0,734	0,321-1,681	0,465
EOS% (n=43)	0,579	0,383-0,874	0,009

LDH, AST, ALT, ALP, NEU ve NEU% ölüm riskini artırmaktayken; EOS, LYM, MONO ve EOS% ise ters ilişkili olup ölüm riskini azaltmaktadır.

NSE olanlarda ortalama sağkalım 391 gün, olmayanlarda ise 254 gün olup aralarında ki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,174$).

Erkeklerin ortalama sağkalım süresi 265 gün, kadınların ise 112 gün idi . İki grup arasında cinsiyet olarak sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı. İE-KHAK hastalığı olan olguların SE-KHAK hastalarına kıyasla ölüm riski 13,308 kat artmaktadır (Tablo.12). Sodyum, Kalsiyum, Klor , Kreatinin ve Albümin düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo.15). Karaciğer fonksiyon testlerinden LDH, ALP, ALT ve AST nin sağkalım için istatistiksel açıdan anlamlı prognostik parametreler olduğu saptandı (Tablo.13). WBC , NEU ve NEU% ölüm riskini artırmaktayken; EOS, LYM, MONO ve EOS% ise ters ilişkili olup ölüm riskini azalttığı saptandı (Tablo.13). İleri evrede 49 hasta mevcuttu. Erken evre hasta 11 kişiydi. Sınırlı evre hastalarda ileri evre hastalar göre sağkalım süresi uzun bulunmuştur ($p<0,001$). İleri evrede ortalama yaşam süresi 228 gün iken sınırlı evrede 924 gün olarak bulundu (tablo 14).Metastaz olması sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır ($p=0,063$). Metastaz olanlarda ortalama yaşam süresi 261 gün iken olmayanlarda 888 gün olarak bulundu (Tablo 9).Progresyon olması sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmaktadır ($p=0,009$). Progresyon olanlarda ortalama yaşam süresi 304 gün iken olmayanlarda 135 gün olarak bulundu (Tablo 14). Palyatif radyoterapi alanlarda sağkalımda anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p=0,269$). Palyatif radyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi 287 gün iken almayanlarda 206 gün olarak bulundu.(Tablo 11). Proflaktik radyoterapi alanlarda sağkalım süresi uzamaktadır ($p=0,002$). Proflaktik radyoterapi alanlarda ortalama yaşam süresi 924 gün iken almayanlarda 230 gün olarak bulundu (tablo 12). Kemo-

radıyoterapi alan hastalarda sağkalım süresi uzamaktadır ($p=0,002$). Kemoradıyoterapi alanlarda ortalanca yaşam süresi 888 gün iken almayanlarda 230 gün olarak bulundu (tablo 11).

Prognostik değeri olduğu saptanan parametreler arasındaki ilişkiyi değlendirmek için cox regresyon analizi uygulandı. Sodyum, Kalsiyum, Klor , Kreatinin ve Albümin için anlamlı (p) değlerleri bulunmadı. Bunların bağımsız prognostik faktörler olmadığına karar verildi. Bu parametreler evre bağımlı parametreler olarak kabul edildi. Yaş , cinsiyet, Evre , metastaz, progresyon, radıyoterapi, kemoterapi ve tedavi yanıtı cox regresyon analizi ile değlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,0001$) parametreler olarak saptandı.

KHAK için evre, yaş ve tedaviye yanıt bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edildi

5.TARTIŞMA

Son yıllarda akciğer kanserleri için çeşitli prognostik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. KHAK kemoterapi ve radıyoterapiye oldukça duyarlı olmasına rağmen sağkalım uzatma çalışmalarında diğer hastalıklar gibi olumlu sonuçlar elde edilemediği için prognostik faktörler daha önemli hale gelmiştir. Bazı hastalıklarda hekimin tedavi seğıiminde, hastayı takibinde prognostik faktörlerin önemi büyüktür. Bu nedenle prognostik faktörler, KHAK gibi uzun dönem sağkalımı ve şifa oranı düşük olan hastalarda daha fazla önem kazanmaktadır (24,42). KHAK, hızlı büyüme, erken ve yaygın metastaz yapma özelliği nedeniyle diğer KHDAK'lerinden oldukça az bir sağkalım süresine sahiptir. Sınırlı hastalıkta tedavisiz yaşam süresi yaklaşık 3 ay iken, yeni tedavi yöntemleri ile bu süre 12 aya kadar uzamıştır. Günümüzde KHAK ile ilgili çalışmaların çoğu bu süreyi uzatmaya yöneliktir (3,5,6).

Bu çalışmamızdaki hastalara tedavi yöntemi olarak torasik radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmada sınırlı evre hastalığı olanların ortalama sağkalım süresi 924 gün , ileri evre hastalığı olanlar için ise 228 gün olarak bulunmuştur.(4). Bu sonuçlar benzer çalışmalarla uyum göstermektedir. Torasik radyoterapi ve kemoterapiden oluşan kombine tedavi rejiminin daha iyileştirici olduğu daha önceki metaanalizlerle saptanmıştır. Bizim hasta grubunda sınırlı evre hastalığı olanların ortalama sağkalım süresi bu çalışmadaki hastalardan daha yüksek bulunurken, ileri evre hastalığıdaki hastaların sağkalım süreleri arasında fark bulunmadı. Çalışmamızda kemoradyoterapi, profilaktik radyoterapi alan hastaların sağkalımının daha uzun olduğu saptandı. Toraksa sınırlı hastalara sistemik kemoterapi yanında, toraks ışınlaması yapılmıştı. Hasta dosyalardan incelendiğinde kemoterapi ile birlikte radyoterapinin toksik etkisine bağlı komplikasyonların neredeyse hiç görülmemesi multimodal(kemoterapi kombine radyoterapi) tedavinin başarısını göstermektedir. Toraksa sınırlı hastalığı olanların hepsine radyoterapi uygulandığı için ortalama sağkalım sürelerinin uzun olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi, kemoterapötik ajanlara duyarlı olan KHAK'inde tedaviye toraks radyoterapisinin eklenmesi tümörün tedaviye yanıtını ve ortalama sağkalım süresini artırmaktadır(3,42).

Yapılan çalışmalarda, KHAK hastalarında uzun süreli sağkalım için eşik değeri olarak 2 yıl alınmıştır. Fakat KHAK nde uzun süreli sağkalım için eşik değeri 2 yıldan büyüktür. Çünkü bu süre içinde, tümör biyolojisi gereği nüks etmekte ve hastalar tümöre bağlı ölmektedir. Bu yüzden KHAK için uzun süreli yaşam için 3 yılı kabul etmek en uygun olacaktır(51).

Bu araştırma, materyal ve metoddaki da belirtildiği gibi retrospektif bir çalışmadır. Genel prognostik özellikleri belirlemek için çalışmaya kliniğimizde 2012

ve 2018 tarihleri arasında tanı alan tüm KHAK'leri alındı. Hastaların minumum takip süresi 2 yıl olarak belirlendi. Uzun süreli sağkalım hakkında bir yargıya varmak için 5 yıl sonraki verilerin bilinmesi gereklidir (4,42). Bizim çalışmamızda da sonuçların daha sağlıklı olabilmesi için bu nokta göz önünde bulundurulmuştur.

Prognostik faktörler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmalarda iyi prognostik faktörler olarak sınırlı hastalık ve kadın cinsiyet belirlenmiştir. Fakat çalışmalardaki gruplar farklı olduğu için, değişik çalışmaları karşılaştırmak oldukça zordur. En az 500 olgunun alındığı 6 çalışma mevcuttur. 4'ünde yaş,cinsiyet, performans statüsü ve hastalık yaygınlığı (evre); 2 çalışmada performans statüsü ve evrenin bağımsız prognostik faktörler olduğu dikkate alınmıştır (8,52).

Çalışmamızda evre ve prognostik değeri olduğunu düşündüğümüz kan , biyokimya parametreleri , kemoterapi, radyoterapi progresyon patolojik boyama özellikleri saptandı. Bu faktörler cox regresyon analizi ile bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Toraksa sınırlı hastalığın iyi prognostik faktör olduğu doğrulandı. Yakın zamana kadar hastalığı evrelendirmek için kullanılan radyolojik tekniklerin farklılığı da, hastalığın yaygınlığının anlaşılmasını güçleştiriyordu. İleri radyolojik teknikle hastalık yaygın olarak bulunduğu halde, daha basit teknikle bu gözden kaçırılabilir. Bu durumda hastalık evresi yanlış değerlendirilebilir. Tanı anında mikrometastaz olasılığı büyük olan KHAK'de bu nokta oldukça önemlidir. Bu yüzden radyolojik tekniklerin standart olmaması çalışmalar arası anlamlı farklılıkların çıkmasına neden olabilir(4,53). Günümüzde radyolojik teknik farklılıklar en aza indiği için yapılan çalışmalar paralel doğrultuda ilerlemektedir. Cinsiyet ile ilgili yedi çalışma yapılmış. Yedi çalışmanın beşinde kadın cinsiyet bağımsız, iyi prognostik faktör olarak saptanmıştır(54). Bizim çalışma-

mızda kadınların ortalama sağkalım süresi erkeklerden uzun olarak saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da kadın hastaların sayısı istatistiksel değerlendirme için erkeklere göre azdı. Yaygın hastalık evresinde tanı alan hastaların çoğu 60 yaşın üzerinde idi. Yaşlılar birçok semptomlarını yaşlılığa bağladığı için doktora gençlere göre daha geç başvurmaktadır. Bilindiği gibi sigara KHAK'de önemli etyolojik bir ajandır. Alım süresi ve miktarının artması ile doğru orantılı olarak kanser riski de artmaktadır. Yaşlı hastalar sigaranın zararlı etkilerinden daha çok etkilenmektedir. Bunu yaşlılık fizyolojisi ile açıklamak mümkündür. Genç yaşta KHAK tanısı alanlar, yaşlı popülasyona göre ileri yaşın getirdiği ek morbiditelerden uzak oldukları için kemoterapinin yan etkilerini, daha kolay tolere edebilirler. Yan etkilere bağlı ölüm muhtemelen genç grupta daha az olacaktır. Tedavi ile sağkalımın uzadığı KHAK'de de diğer kanserlerde olduğu gibi ileri yaş tedavi verilmemesi için bir gerekçe olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda nötrofil sayısının normal olması bağımsız ve iyi, nötrofil sayısının fazla olması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da nötrofil sayısının fazla olması kötü prognostik gösterge olarak diğer çalışmalarla benzer şekilde değerlendirildi.

Hiponatreminin kötü prognostik bir parametre olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur(4). Bizim çalışmamızda ise hiponatreminin prognostik süreçle ilgisinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda albuminin istatistiksel olmasa da prognostik değerinin olduğu değerlendirilmiştir. KHAK li hastalarda karaciğerde albumin yapımı azalmış olacağı aşıkardır. Bu yüzden bu parametreler evre bağımlı prognostik faktörler olarak kabul edilebilir. LDH tüm kanserlerin %50'sinde yüksektir. Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda daha yüksek değerlerdedir. LDH ile ilgili yapılan çalışmalarda LDH prognostik faktör olarak

gösterilmiştir(60,61). Bizim çalışmamızda LDH değeri yüksek olan grubun ortalama sağkalım süresi diğer gruptan oldukça azdı. Cox regresyon analizinde LDH'nin prognostik faktör olduğu belirlendi. ALP için de aynı sonuçlar elde edildi. Yaygın hastalığa sahip özellikle karaciğer ve kemik metastazları olanlarda ALP ve LDH düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yüzden LDH ve ALP'ın evre bağımlı bir prognostik faktörler olduğunu söyleyebiliriz. Kemoterapi sonrası progresyon olmasını, kötü prognostik faktör olarak değerlendiren çalışmalara benzer olarak , bizim çalışmamızda da ilk tedaviye verilen cevabın iyi olması sağkalım için evreden bağımsız iyi prognostik bir faktör olarak değerlendirildi. Toraksa sınırlı hastalığı olup radyoterapi alanlarda almayanlara göre daha fazla sağkalım süresi elde edilmiştir. Kemosensitif olduğu kadar radyosensitif olan KHAK ne sahip hastaların evrelemesinin çok dikkatli yapılması, toraksa sınırlı hastalığı olanların radyoterapi şansının değerlendirilmesi sağlanmalıdır. Tam remisyona giren toraksa sınırlı hastalığı olanlara ise mutlaka proflaktik kraniyal ışınlama yapılmalıdır. Çünkü proflaktik kraniyal ışınlama yapılanlarda uzun süreli ve hastalıksız sağkalım oranı yüksektir(3,42). Bizim çalışmamızda proflaktik kraniyal ışınlama alanların sağkalımı uzattığını değerlendirdik. Sonuç olarak KHAK'de en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Tanı yaşı ve tedavi yanıtı diğer bağımsız prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler için yapılan bu kadar çalışmanın standartize edilmesi, gruplar arası özelliklerin farklı olmasından ve çok merkezli, çok vakalı çalışmalara ihtiyaç duyduğundan zor olarak görünmektedir. Kemosensitif tümör olan KHAK'de amaç ömrü uzatmaya ve aynı zamanda iyi bir yaşam kalitesi sağlamaya yönelik olmalıdır. KHAK mortalite hızı yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle bizde çalışmamızda saptadığımız prognostik faktörlerin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH Lindsey A. Torre MSPH Ahmedin Jemal PhD, DVM First published: 12 September 2018
2. Husain AN. Robbins Temel Patoloji, Akciğer Tümörleri. 9th ed. Elsevier; 2014.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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(1):39-51.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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(1):39-51.
5. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:892–6.
6. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010;35:202-215.
7. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, Miller AA, Perry MC. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–104.
8. T. Linert, M. Serke, N.Schönfeld: Lung cancer in young females. *Eur Respir J.*2000;16: 986-990.
9. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e400S-419S.
10. Murren J, Glatstein E, Pass HI: Small- cell cancer, in DeVita, Heilman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, s:983-1010. 2001
11. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung
12. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial Irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002805.

13. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
15. Cancer Fact sheet February 2018. World Health Organization.
16. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015.
17. Şencan İ, Kesinkılıç B (eds). Türkiye Kanseri İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara.
18. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166
19. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27:107-18.
20. Radzikowska E, Raskowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203
21. Çırak K, Tatar D, Özacar R, Halilçolar H. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-2211.
22. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e61S-77S.
23. Leora Horn CML, David H. Johnson. Neoplasm of the Lung. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. p. 506-22
24. Küresel yetişkin tütün araştırması-T.C.Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı 13.11.2015 Ankara.
25. National Toxicology Program. Tobacco-Related Exposures. In: Report on Carcinogens. Fourteenth Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2016.
26. Radon and Cancer - American Cancer Society (23 SEPTEMBER 2015 Exposure to the combination of radon gas and cigarette smoke creates a greater risk for lung cancer than either factor alone)
27. Committee on asbestos: selected health effects. Asbestos: Selected Cancers. 2006. Washington D.C.: The National Academies Press
28. Frank AL, Joshi TK. 2014. The Global Spread of Asbestos. *Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Annals of Global Health.* 80:257-262

29. Bulut G. 2011. Sivas İli Yıldızeli Ve Ulas İlçeleri Köylerinde Çevresel Asbest Maruziyetine Bağlı Hastalıkların Araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas.
30. Atabey E. 2015. Madencilikte Maruz Kalınan Asbest, Eriyonit Ve Diğer Mineral Tozları Ve Etkileri (Mezotelyoma-pnöмокonyozlar): Tıbbi Jeolojik Değerlendirme.
31. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8.
32. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85.
33. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al.: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287 (9): 1132-41, 2002.
34. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, et al.: An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J Epidemiol* 21 (2): 132-43, 2011
35. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 14 (9): 813-22, 2013.
36. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al.: Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 88 (2): 372-83, 2008.
37. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007. Also available online Exit Disclaimer. Last accessed August 7, 2018.
38. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, et al.: Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 16 (4): 389-97, 2005.
39. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS: Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 93 (7): 825-33, 2005.
40. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, et al.: A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52 (5): 611-22, 2009.
41. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:215-219.

42. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244.
43. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
44. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer*. *Chest*. 2003;123(1):97S-104S.
45. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest*. 2010;137(1):68-73.
46. 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.
47. Ansari J, Yun JW, Kompelli AR, Moufarrej YE, Alexander JS, Herrera GA, et al. The liquid biopsy in lung cancer. *Genes & Cancer*. 2016;7(11-12):355-67.
48. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of smallcell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539– 44
49. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC): The IASLC World Conference on Lung Cancer (WCLC) is the world's largest meeting ... IASLC WCLC 2016 Press Briefing Summaries.
50. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(12):1067–77.
51. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in smallcell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119– 126
52. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95(7):1528–38. CrossRef 6. Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU. Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2014;120(6):790–8. CrossRef
53. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with oncedaily thoracic radiotherapy in limited small-cell

lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265–71.

54. Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl.* 2013;11(2):137-49.

55. Murren J, Glatstein E, Pass HI: Small- cell cancer, in DeVita, Heilman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, s:983- 1010. 2001.

56. M. Paesmans, JP.Sculier, J. Lecomte:Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. *Cancer*.2000;89:524-533.

57.Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer:current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist* 2010;15:187-195.

58.Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010;35:202-215.

59. Berghmans T, Scherpereel A, Meert AP, et al. A phase III randomized study comparing a chemotherapy with cisplatin and etoposide to a etoposide regimen without cisplatin for patients with extensive small-cell lung cancer. *Front Oncol* 2017;7:217.

60. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355-359.

61. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:460-468.

62. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *JThoracOncol*2008;3:723-727.

63. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of small cell lungcancer with pericardial effusion but without distant metastasis. *J Thorac Oncol* 2011;6:796-800.

64. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30:23-36.

65. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. 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;20:4665-4672.

66. Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:106-113.
67. Saito H, Takada Y, Ichinose Y, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. *J Clin Oncol* 2006;24:5247-5252.
68. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.

