

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN**  
**KLİNİKOPATOLOJİK VE TEDAVİ VERİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeref YAŞAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN**

**ZONGULDAK 2023**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN**  
**KLİNİKOPATOLOJİK VE TEDAVİ VERİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeref YAŞAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN**

**ZONGULDAK 2023**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bize vermiş olduğu bilgi ve birikimleriyle uzman olarak yetişmemde katkısı olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a, eğitim sürecim boyuncaengin bilgi ve tecrübeleriyle, tez çalışmam süreci boyunca katkı ve yardımını esirgemeyen ve her türlü desteği sağlayan değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Tez çalışmamda çeşitli süreçlerde yardımları nedeniyle Doç. Dr. Muammer BİLİCİ'ye;

Eğitim süresim boyunca klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve beraber mesai harcadığımız tüm sağlık çalışanlarına,

Tanıştığımız andan itibaren benden sevgisini, ilgisini ve yardımını esirgemeyen sevgili eşim Özüm YAŞAR'a, yaklaşık 1 yıldır hayatımızda olan biricik kızım Lina Işık YAŞAR'a kardeşlerim Yücel, Yüksel, Özkan, Kenan YAŞAR ve Nuriye PEKER'e, kıymetli annem Ferihan YAŞAR'a ve her zaman varlığını hissettiğim emekleriyle ailemizi ayakta tutan babam merhum Necat YAŞAR'a çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**YAŞAR Şeref, Metastatik Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastaların Klinikopatolojik ve Tedavi Verilerinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023**

**Amaç:** Metastatik akciğer kanseri tanılı olguların demografik verileri, klinik bulguları, tedavi verileri ve bunların genel sağkalım etkisinin araştırılması amaç edilmiştir.

**Yöntem:** Bu araştırmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Onkoloji kliniğinde 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında metastatik akciğer kanseri tanısı ile takipli 201 olgunun dosyası retrospektif şekilde incelendi. Olguların klinik ve demografik özellikleri, tedavi verileri ve genel sağkalımı değerlendirildi.

**Bulgular:** Araştırmamızdaki 201 hastanın 175'i (%87) erkek, 26'sı (%13) kadındı. Yaş ortalaması  $61,37 \pm 8,96$  idi. 156 (%70) hasta sigara kullanıyordu. En yaygın kan grubu 71 (%45) olgu ile A Rh+ idi. Olguların meslekleri incelendiğinde en sık meslek 50 olgu (%31) ile kömür madeni işçiliği idi. En sık şikayet 68 (%32) olgu ile nefes darlığı, en sık eşlik eden hastalık 46 (%26) olgu ile hipertansiyon, en sık metastaz yeri olguların 111 (%55) olgu kemik idi. Olguların 46'sı (%23) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 155'i (%77) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) idi. KHDAK grubunda en sık 94 (%61) olgu ile adenokarsinomdu. KHAK için ortalama genel sağkalım 317 gün, KHDAK için 263 gündü. En sık alınan tedavi 180 (%90) olgu ile platin bazlı tedaviler idi. KHAK hastalarında etopositin sağkalım üzerinde olumlu etkisi mevcuttu ( $p:0,032$ ). Diğer tedavilerde anlamlı istatistiksel fark yoktu. Takip süresince KHAK hastalarının hepsinin yaşamını yitirdiği, KHDAK grubunda sadece 10 (%6,5) hastanın hayatta olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Araştırmamızda ECOG skorunun ve metastaz bölgesinin genel sağkalım üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir. KHDAK grubunda kadın cinsiyete sahip olmanın, KHAK grubunda ise hastaların yaşının düşük olması ve etoposid tedavisi alınmanın sağkalım süresini arttırdığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, Sağkalım, Kemoterapi, Demografi

## ABSTRACT

**YAŞAR Şeref, Evaluation of Clinicopathological and Treatment Data in Patients Diagnosed with Metastatic Lung Cancer, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2023.**

**Aim:** It was aimed to investigate the demographic data, clinical findings, treatment data and their effect on overall survival of cases diagnosed with metastatic lung cancer.

**Method:** In this study, the files of 201 cases diagnosed with metastatic lung cancer and followed up at Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center, Medical Oncology clinic between January 1, 2015 and January 1, 2021 were retrospectively examined. Clinical and demographic characteristics, treatment data and overall survival of the cases were evaluated..

**Results:** Of the 201 patients in our study, 175 (87%) were male and 26 (13%) were female. The mean age was  $61.37 \pm 8.96$  years. 156 (70%) patients were smokers. The most common blood group was A Rh+ with 71 (45%) cases. When the occupations of the cases were examined, the most common occupation was coal mine work with 50 cases (31%). The most common complaint was shortness of breath in 68 (32%) cases, the most common accompanying disease was hypertension in 46 (26%) cases, and the most common metastasis site was bone in 111 (55%) cases. 46 (23%) of the cases were small cell lung cancer (SCLC), and 155 (77%) were non-small cell lung cancer (NSCLC). In the NSCLC group, the most common was adenocarcinoma with 94 (61%) cases. Median overall survival was 317 days for SCLC and 263 days for NSCLC. The most frequently received treatment was platinum-based treatments with 180 (90%) cases. Etoposide had a positive effect on survival in SCLC patients ( $p:0.032$ ). There was no significant statistical difference in other treatments. It was observed that all SCLC patients died during the follow-up period, and only 10 (6.5%) patients in the NSCLC group were alive.

**Conclusion:** In our study, it has been determined that the ECOG score and the site of metastasis have no impact on overall survival. In the NSCLC group, being of female gender has been found to increase survival, while in the SCLC group, younger age of patients and receiving etoposide treatment have been identified to extend the survival duration.

**Keywords:** Lung cancer, Survival, Chemotherapy, Demographics

## İÇİNDEKİLER

| İçindekiler                                | Sayfa No |
|--------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR                                   | ii       |
| ÖZET                                       | iii      |
| ABSTRACT                                   | iv       |
| İÇİNDEKİLER                                | v        |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                    | vii      |
| TABLolar DİZİNİ                            | viii     |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                            | ix       |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                           | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER                          | 3        |
| 2.1. Epidemiyoloji                         | 3        |
| 2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri          | 5        |
| 2.2.1. Yaş                                 | 5        |
| 2.2.2. Cinsiyet                            | 5        |
| 2.2.3. Irk                                 | 6        |
| 2.2.4. Aile Öyküsü                         | 6        |
| 2.2.5. Tütün ve Tütün Mamulleri            | 6        |
| 2.2.6. Asbest                              | 7        |
| 2.2.7. Hava Kirliliği                      | 8        |
| 2.2.8. Enfeksiyonlar                       | 8        |
| 2.2.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı | 8        |
| 2.3. Patoloji                              | 9        |
| 2.3.1. Prekürsör Glandüler Lezyonlar       | 11       |
| 2.3.2. Adenokarsinom                       | 11       |
| 2.3.3. Adenoskuamöz Karsinom               | 12       |
| 2.3.4. Skuamöz Hücreli Karsinom            | 12       |
| 2.3.5. Büyük Hücreli Karsinom              | 12       |
| 2.3.6. Sarkomatoid Karsinom                | 13       |
| 2.3.7. Küçük Hücreli Karsinom              | 13       |
| 2.4. Semptom ve Klinik Bulgular            | 13       |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.1. Akciğer Kanseri İle İlişkili Paraneoplastik Sendromlar | 15 |
| 2.5. Akciğer Kanseri Tanısı                                   | 16 |
| 2.5.1. Radyolojik Görüntüleme                                 | 16 |
| 2.5.1.1. BT Görüntüleme                                       | 17 |
| 2.5.1.2. PET Görüntüleme                                      | 17 |
| 2.5.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri                                | 18 |
| 2.6. Prognoz                                                  | 20 |
| 2.6.1. KHDAK Prognozu                                         | 20 |
| 2.6.2. KHAK Prognozu                                          | 20 |
| 2.7. Komplikasyonlar                                          | 20 |
| 2.8. Evrelendirme                                             | 21 |
| 2.9. Tedavi                                                   | 24 |
| 2.9.1. KHDAK Tedavisi                                         | 24 |
| 2.9.1.1. Evre 1                                               | 24 |
| 2.9.1.2. Evre 2                                               | 24 |
| 2.9.1.3. Evre 3                                               | 24 |
| 2.9.1.4. Evre 4                                               | 25 |
| 2.9.1.5. KHDAK için Hedefe Yönelik Tedavi                     | 25 |
| 2.9.1.6. KHDAK için İmmünoterapi                              | 26 |
| 2.9.2. KHAK Tedavisi                                          | 27 |
| 2.9.2.1. Sınırlı Evre KHAK Tedavisi                           | 27 |
| 2.9.2.2. Yaygın Evre KHAK Tedavisi                            | 28 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                            | 29 |
| 4. BULGULAR                                                   | 31 |
| 5. TARTIŞMA                                                   | 42 |
| 6. SONUÇ                                                      | 49 |
| 7. KAYNAKLAR                                                  | 50 |
| 8. EKLER                                                      | 62 |
| EK 1: Etik Kurul Onayı                                        | 62 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

| Simge/Kısaltma | Açıklama                                      |
|----------------|-----------------------------------------------|
| ABD            | Amerika Birleşik Devletleri                   |
| ABH            | Akut Böbrek Hasarı                            |
| ACCP           | American College of Chest Physicians          |
| AJCC           | Amerikan Ortak Kanseri Komitesi               |
| BPH            | Benign Prostat Hiperplazisi                   |
| CP-EBUS        | Konveks Prob Endobronşial Ultrason            |
| DM             | Diyabet Mellitus                              |
| DSÖ            | Dünya Sağlık Örgütü                           |
| DVT            | Derin Ven Trombozu                            |
| EBUS           | Endobronşial Ultrasonografi                   |
| ECOG           | Eastern Cooperative Oncology Group            |
| EUS            | Endoskopik Ultrasonografi                     |
| FDA            | Food and Drug Administration                  |
| FDG            | Flüorodeoksiglukoz                            |
| GLOBOCAN       | Küresel Kanseri Gözlem                        |
| HT             | Hipertansiyon                                 |
| ICD            | Uluslararası Hastalık Sınıflandırması         |
| KAH            | Koroner Arter Hastalığı                       |
| KBH            | Kronik Böbrek Hasarı                          |
| KHAK           | Küçük Hücreli Akciğer Kanseri                 |
| KHDAK          | Küçük hücreli dışı akciğer kanseri            |
| KKY            | Konjestif Kalp Yetmezliği                     |
| KOAH           | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı           |
| LEMS           | Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu             |
| MİA            | Minimal İnvasiv Adenokarsinom                 |
| NSCLC          | Non-Small Cell Lung Cancer                    |
| PET            | Pozitron Emisyon Tomografisi                  |
| PTE            | Pulmoner Tromboemboli                         |
| RA             | Romatoid Artrit                               |
| RP-EBUS        | Radyal Prob Endobronşial Ultrason             |
| SCLC           | Small Cell Lung Cancer                        |
| SE-KHAK        | Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri    |
| TBİA           | Transbronşiyal İğne Aspirasyonu               |
| TNM            | Tümör, Lenf Nodu, Uzak Metastaz               |
| TTF-1          | Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1               |
| UADHS          | Uyumsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu |
| USPSTF         | United States Preventive Services Task Force  |
| VCSS           | Vena Kava Superior Sendromu                   |
| YE-KHAK        | Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri     |

## TABLolar DİZİNİ

| Tablonun numarası | Tablonun adı                                                                                      | Sayfa numarası |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1                 | DSÖ 2015 Akciğer Epitelyal Tümörleri Sınıflaması                                                  | 10             |
| 2                 | AJCC 8. baskı TNM sistemi                                                                         | 21             |
| 3                 | KHAK evreleme sistemi                                                                             | 22             |
| 4                 | TNM'ye göre akciğer kanseri evreleme grupları -1                                                  | 22             |
| 5                 | TNM'ye göre akciğer kanseri evreleme grupları -2                                                  | 23             |
| 6                 | Hastaların tanıtıcı özelliklerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri ve frekans analizi bulguları | 32             |
| 7                 | Hastaneye başvuru şikayeti gruplarına yönelik frekans analizi sonuçları                           | 33             |
| 8                 | Hastaların kanser tiplerine göre dağılımları                                                      | 33             |
| 9                 | Tedavi alma durumlarına yönelik frekans analizi sonuçları                                         | 34             |
| 10                | Tanı anındaki uzak organ metastaz sayısına yönelik frekans analizi                                | 35             |
| 11                | Metastaz yerlerine yönelik frekans analizi sonuçları                                              | 35             |
| 12                | Komorbidite gruplarına yönelik frekans analizi sonuçları                                          | 36             |
| 13                | Komplikasyonlara yönelik frekans analizi sonuçları                                                | 37             |
| 14                | Alt tiplere göre ölüm olayının gerçekleşme durumu                                                 | 38             |
| 15                | Cox regresyon modelinde yer alan faktörlere göre sağkalım sürelerinin karşılaştırma sonuçları     | 38             |
| 16                | KHAK grubu için Cox regresyon analizi bulguları                                                   | 40             |
| 17                | KHDAK grubu için Cox regresyon analizi bulguları                                                  | 41             |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil numarası | Şekil Başlığı                                                                                                                                                                                                | Sayfa numarası |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1              | 2020'de dünya çapında akciğer kanseri için tahmini yaşa göre standardize edilmiş, tüm yaşlar dahil olmak üzere her iki cinsiyette insidans oranlarını gösteren harita. GLOBOCAN 2020 verilerinden alınmıştır | 4              |
| 2              | GLOBOCAN 2020 tüm kanser türlerinin mortalite oranları                                                                                                                                                       | 4              |
| 3              | KHAK grubu için Cox regresyon analizi grafiği                                                                                                                                                                | 39             |
| 4              | KHDAK grubu için Cox regresyon analizi grafiği                                                                                                                                                               | 41             |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum epitel hücrelerinde kaynaklanan akciğer kanseri, dünyada kanser insidansı ve mortalitesinin yaygın nedenlerinden biridir (1). Akciğer kanseri tıp literatüründe 1900 yılından önce nadir görülürken 20.yüzyıl ortalarında kanser ilişkili ölümlerinin önde gelen nedeni olmuştur. Akciğer kanserindeki dramatik artışın ana sebebi hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara içme oranındaki artışa bağlıdır (2, 3).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) yayınlanan 2018 ölüm istatistikleri bülteninde 25017 ölümle ikinci en sık ölüm nedeni olarak gösterilmiştir. Her iki cinsten de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (4).

Akciğer kanseri teşhisi konulan hastaların %90'ından fazlasında sigara içme geçmişi mevcuttur. Sigara dışında asbest ve radon maruziyeti, hava kirliliği enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalıkları, genetik yatkınlık akciğer kanseri gelişimine neden olan faktörler arasındadır (5).

Akciğer kanseri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanser (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. KHAK akciğer kanserlerinin yaklaşık 5'te 1'ini oluşturur (6).

Hastaların büyük çoğunluğuna ileri evrede tanı konmaktadır ve hastalarının genel sağkalım süresi bir yıldan daha kısadır (7). Akciğer kanseri tiplerinin hepsinin 5 yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 19'dur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oranı yüzde 23 iken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için sadece yüzde 9'dur. Bu veriler, erken teşhisin ve tedavinin önemini vurgulamaktadır (8).

Akciğer kanseri tedavisinde erken evrede altın standart tedavi cerrahidir fakat hastaların yaklaşık 4'te 1'i erken evrede tespit edilmektedir. İleri evre tedavisinde kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi, hedefe yönelik tedavi, cerrahi ve bunların kombinasyonları şeklinde tedavi rejimleri kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 01.01.2015 ve 01.01.2021 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi medikal onkoloji kliniğinde ayaktan ya da yatarak tedavi

almış akciğer kanseri tanısı olan hastalar içerisinde uzak organ metastazı saptanan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede bu hastalara ait yaş, cinsiyet, meslek, yaşadığı yer, sigara kullanıp kullanmadığı, kan grubu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kronik hastalıkları, başvuru semptomu, organ metastazları, aldığı tedaviler, gelişen komplikasyonlar gibi veriler incelenerek bu verilerin sağkalıma etkisinin retrospektif olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.



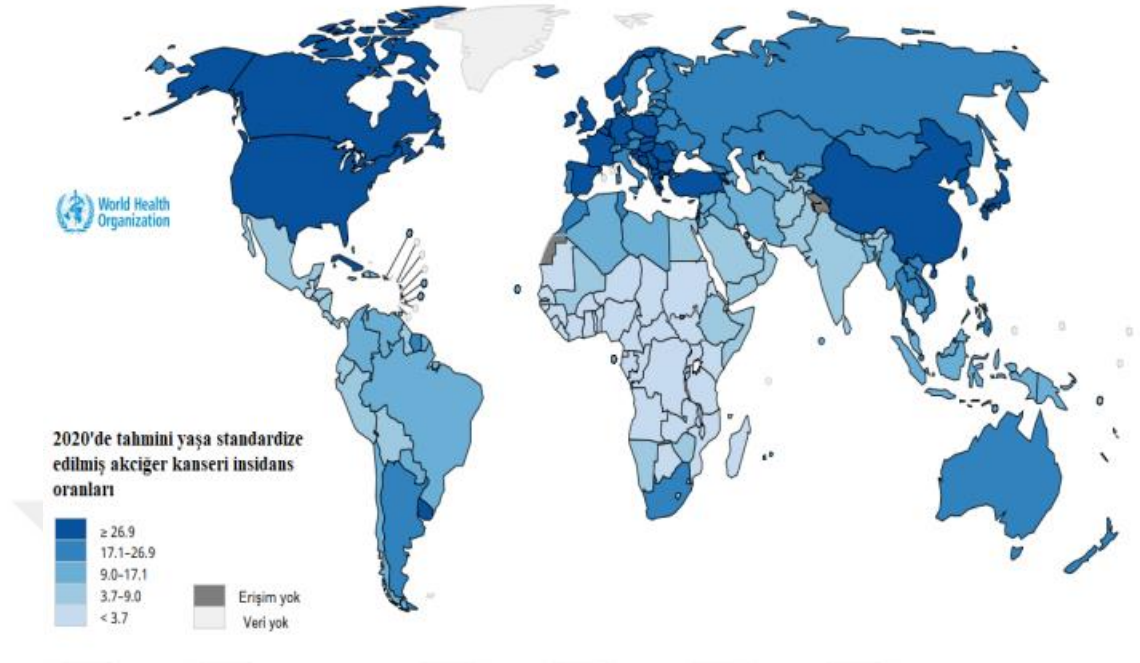
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

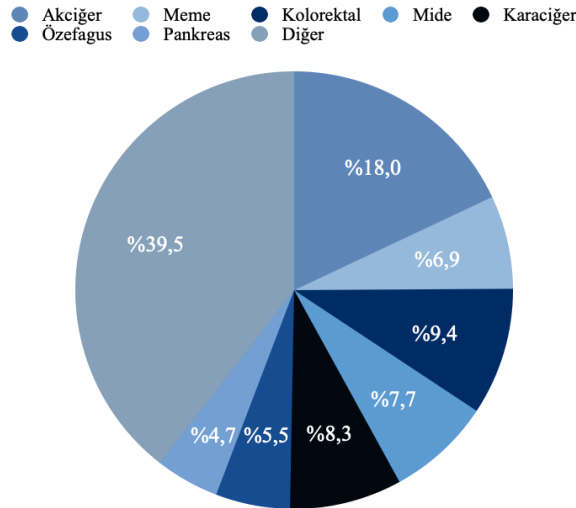
Kanser, dünyanın her yerinde ölüm nedenlerinin en önemli sebeplerden biri olup ortalama yaşam beklentisinin önünde bir engel olarak görülmektedir. Akciğer kanseri erkeklerde izlenen en sık, kadınlarda ise ikinci en sık kanser türüdür. Her iki cinsiyet için bir arada değerlendirilince de kadın meme kanserinden (toplam vakaların %11,7'si) sonra görülen ikinci en sık kanser türüdür (toplam vakaların %11,4'ü). Kansere bağlı ölümlerin her iki cinste de en sık nedenidir (4).

Akciğer kanseri, gelişmekte olan ülkelerde sigara içimiyle ilişkili olan en yaygın kanserdir. Bölgeler arasında 20 katlık bir insidans farkı bulunur. Prostat kanseri, erkekler arasında en yaygın olanıdır ve 104 ülkede görülürken, akciğer kanseri 37 ülkede en yaygın olanıdır. Kadınlarda Kuzey Kore'de akciğer kanseri en sık görülen kanserdir. Mikronezya/Polinezya, erkekler arasında en yüksek akciğer kanseri insidansına sahip bölgedir (52,2/100.000 olgu). Macaristan, erkekler arasında en yüksek insidansa sahip ülkedir (77,4/100.000 olgu). Kadınlarda ise en yüksek insidans Kuzey Amerika ve Kuzey/Batı Avrupa'da görülürken, Batı, Orta ve Doğu Afrika'da hem erkeklerde hem de kadınlarda en düşük insidans görülür (9).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yayınlanan 2018 ölüm raporlarına göre akciğer kanseri ölümlerin en sık ikinci sebebi olarak belirtilmiş olup, 25017 ölüm bildirilmiştir. 2020 yılında Türkiye'de, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) küresel kanser gözlem (GLOBOCAN) tarafından bildirilen verilere göre ise akciğer kanseri, yeni tanı konulan tüm kanser vakalarının %17,6'sını oluşturmuştur. Bu dönemde, 41.264 yeni akciğer kanseri vakası tespit edilmiştir. Akciğer kanserine bağlı ölüm sayısı ise aynı yıl içinde 37.070 olarak kaydedilmiştir. Kadın vakaların yaklaşık 6 katı kadar erkek vaka görülmüştür (10).



**Şekil 1: 2020'de dünya çapında akciğer kanseri için tahmini yaşa göre standardize edilmiş, tüm yaşlar dahil olmak üzere her iki cinsiyette insidans oranlarını gösteren harita. GLOBOCAN 2020 verilerinden alınmıştır (11).**



**Şekil 2: GLOBOCAN 2020 tüm kanser türlerinin mortalite oranları**

Akciğer kanseri tedavisindeki ilerlemelere rağmen, maalesef beklenen sağkalım oranları halen istenilen düzeyde değildir. Bu durumun en büyük sebeplerinden biri, genellikle hastalığın ilerlemiş evrelerinde teşhis edilmesi ve metastaz yapmış olmasıdır. Akciğer kanseri tiplerinin hepsinin 5 yıllık sağkalım oranı

sadece yüzde 19'dur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oranı yüzde 23 iken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için sadece yüzde 9'dur. Bu veriler, erken teşhisin ve tedavinin önemini vurgulamaktadır (8).

## **2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

### **2.2.1. Yaş**

ABD'de akciğer kanseri teşhisi konulan erkekler ve kadınlar arasında ortalama yaş 70'tir. Tahminlere göre, vakaların %53'ü 55-74 yaş aralığındaki kişilerde meydana gelirken, %37'si 75 yaşından büyük kişilerde görülür.(12) Akciğer kanseri, 40 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 59 yaşın üzerindeki kadınlarda ölümün en yaygın sebebidir (13).

Akciğer kanseri genç yetişkinlerde de görülebilir; ABD'de vakaların %10'u 55 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıkar. KHDAK tanısı alan 20-46 yaş aralığındaki genç hastaların genellikle kadın, sigara içmeyen ve daha çok ileri evre adenokarsinom tanısı aldığı gösterilmiştir. Bu, kalıtsal mutasyonlarla daha çok, çevresel mutajenlerle daha az ilişkili olduğunu düşündürmektedir (14). Genç hastalar, akciğer kanseri tüm alt tiplerinde ve evrelerinde daha agresif tedavi rejimleri alır ve daha yüksek sağkalım oranları mevcuttur (14).

### **2.2.2. Cinsiyet**

Dünya genelinde, erkekler akciğer kanseri teşhisi konulma ve bu hastalıktan ölme konusunda iki kattan daha fazla risk altındadır. Cinsiyet farkının en büyük nedeni erkeklerin sigara içme oranının daha yüksek olmasıdır. Gelişmiş ülkelerde erkeklerde akciğer kanseri görülme oranları azalırken, kadınlarda artmaktadır. Bu durum, kadınların tarihsel olarak sigara içmeye erkeklerden daha geç başlaması ve daha sonra bırakması nedeniyle ortaya çıkmıştır (15).

Sigara içmeyen kadınlarda sigara içmeyen erkeklere kıyasla akciğer kanseri görülme oranı daha yüksektir. Özellikle EGFR pozitif adenokarsinomlar daha sık görülür. Yine sigara dumanına maruz kalmayan KHDAK'lı kadınlarda ALK pozitifliği ve BRAF gen mutasyon varlığı da sıktır (16).

### 2.2.3. Irk

ABD'de, akciğer kanseri insidansında Afrika kökenli Amerikalı erkekler en yüksek orana sahipken (87,9/100.000), Hispanikler ve Asyalılar/Pasifik Adalılar en düşük insidans oranlarına sahiptir (sırasıyla 45,2 ve 40,6). Kadınlar arasında, Kafkasya kökenli Amerikalılar en yüksek insidans oranına sahiptir (57,6/100.000), Afrika kökenli Amerikalı kadınlar ise biraz daha düşük orana sahiptir (50,1). Hispanikler ve Asyalılar/Pasifik Adalılar ise bunun neredeyse yarısından daha az bir insidans oranına sahiptir (sırasıyla 25,2 ve 27,9) (13).

### 2.2.4. Aile Öyküsü

Sigara içenler ve içmeyenler arasında farklı akciğer kanseri görünümü, akciğer kanseri riskinde kalıtsal bir bileşen olduğunu düşündürmektedir. Orta ve Doğu Avrupa'dan yapılan meta analizlere göre, pozitif aile öyküsü akciğer kanseri riskini 1.7 kat artırır (17). Eğer bu öykü birinci derece akrabalarda varsa, risk sigara içme öyküsü kontrol edilse bile 2 ila 4 kat artar (18). Bununla birlikte, aile öyküsünün ve genetik riskin dikkate alınması, özellikle sigara gibi eşlik eden risk faktörleri olan kişiler arasında erken tarama programlarının etkinliğini artırabilir (18).

### 2.2.5. Tütün ve Tütün Mamulleri

Batı dünyasında görülen akciğer kanseri olgularının %80'den fazlası sigara içmeyle ilişkilendirilir. Tütün tüketimi, dünya genelinde önlenabilir ölümlerin önde gelen nedeni olarak kabul edilir ve özellikle akciğer kanseri (mesane, kolorektal gibi diğer kanser türleriyle birlikte) riskini artırması nedeniyle önemlidir (9).

Sigara içindeki nikotin, beyindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak bağımlılık yapan temel bileşendir. Gen modifikasyonu yaparak, reseptörleri baskılayarak ve nörotransmitter seviyelerini değiştirerek bağımlılık yapmaktadır. Tütünün yanması, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve N-nitrozaminler de dahil olmak üzere bilinen 60'tan fazla karsinogen üretir. Bu bileşikler, kullanımdan on yıllar

sonra organ sistemlerinde kanser oluşum riskini artıran DNA hasarına ve mutasyonlara neden olur (9).

Batı ülkelerinde sigara içme oranı, I. ve II. Dünya Savaşları sırasında askerlere kaygılarını hafifletmek için sigara verilmesiyle büyük ölçüde artmıştır. Savaştan dönen genç erkekler sigara içmeye ilk başlayanlar olsa da bu alışkanlık kısa sürede kadınlar ve ergenler arasında yaygın hale gelmiştir. Sigara içmenin akciğer kanseri riskiyle ilişkisi 1950 yılında büyük epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (19). 1960'lardan bu yana yapılan çalışmalar, ABD yetişkinleri arasında sigara içme yaygınlığını %42,4'ten 2018'de %13,7'ye düşürmüştür (20). Çin, Hindistan ve Rusya gibi gelişmekte olan ülkeler, sigara içme yaygınlığının halen yüksek olması nedeniyle akciğer kanseri gibi küresel hastalık yükünün artmasına sebep olmaktadır. Çinli erkeklerin %65'i 20'li yaşlarının ortasında sigara içmektedir (21).

Sigara dumanına maruz kalmanın da akciğer kanseri riskiyle doza bağımlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanında bulunan bazı karsinojenler filtrelerden daha az geçer. Bu nedenle sigara içenlere oranla pasif içicilerde daha yüksek konsantrasyonlarda solunur; örneğin, benzopiren maruziyeti 4 kat daha fazladır (22). Eşleri sigara içen fakat kendileri içmeyen kişilerin akciğer kanseri riskinin %20-30 arttığı bilinmektedir. Hamile kadınlar veya çocuklar tarafından maruz kalma, astım, ani bebek ölüm sendromu ve gelişimsel gecikmeler gibi kronik durumlarla ilişkilidir (23-25).

#### **2.2.6. Asbest**

Kanserojenlere mesleki maruziyet, dünya genelindeki akciğer kanseri vakalarının %5-10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir ve bunların arasında asbest en önce gelenidir (26). Asbest, akciğerlerde fibrin depositleri birikimi yapar ve bunun sonucunda pnömokonyoz, bronkojenik akciğer kanseri ve akciğer plevrasının nadir bir malignitesi olan mezotelyoma gibi çeşitli akciğer patolojileri ile ilişkilidir (27-29). Asbest liflerinin aynı zamanda tütün parçacıklarını tutma özelliği olduğu bilinmektedir. Bu durum, asbestin tütün içimiyle birlikte akciğer kanseri üzerindeki sinerjistik etkisini açıklamaktadır. Bir kohort çalışması, riskin 14,4 kat arttığını bildirmiştir (30). Batı

dünyasında sıkı bir şekilde düzenlenen asbest tüketimi, Asya ve Latin Amerika gibi gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (31).

#### **2.2.7. Hava Kirliliği**

Hava kalitesiyle ilişkili akciğer kanseri için risk faktörleri bulunmaktadır. Fosil yakıtların yanmasıyla ortaya çıkan karsinojenler ve havadaki partiküler madde bunlardan bazılarıdır. PAH gibi karsinojenlerin atmosferik seviyeleri, endüstriyel bölgelerdeki tüm sakinler tarafından solunurken, uzun süreli mesleki maruziyete sahip işçiler en yüksek risk altındadır. Yolda sürekli olarak araç egzozlarına maruz kalan kamyon şoförlerinde, akciğer kanseri riski %50 artış gösterir. Benzer şekilde, birçok endüstriyel işçi, özellikle güvenlik standartlarının aynı derecede sıkı olmadığı gelişmekte olan ülkelerde, artan risk altındadır (32).

İç hava kirliliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve kırsal topluluklarda, odun ve kömürün yaygın olarak yemek pişirme ve ısıtma amaçlı kullanılması nedeniyle oluşmaktadır ve endişe verici bir durumdur. Yapılan çalışmalar, bu tür pişirme alanlarının iyi havalandırılmasıyla akciğer kanseri riskinin %50'ye kadar azaltılabileceğini göstermektedir (33).

#### **2.2.8. Enfeksiyonlar**

Solunum yolu enfeksiyonu sırasında oluşan inflamasyon ve hücresel hasarın akciğer kanserine yol açtığı düşünülmektedir. Küresel olarak ölüme sebep olan önde gelen bulaşıcı hastalıklardan olan tüberküloz, bir meta-analize göre akciğer kanseri oluşumu için 1,76 oranında risk artırmaktadır (34). COVID-19 hastalarında görülen akut solunum sıkıntısı, sitokin salınımı fırtınası ve akciğerdeki iltihaplanmanın uzun vadeli sonuçları, ilerleyen yıllarda akciğer kanseri riskini artıracakı öngörülmektedir (35).

#### **2.2.9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) genellikle sigara içme nedeniyle ortaya çıkar. KOAH ile ilişkili inflamasyon ve skar dokusu, akciğer kanseri gelişme

riskinin bağımsız olarak artmasına neden olur. KOAH'ın akciğer kanseri riskini artırabilen mekanizmaları arasında oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarı, iltihabi sitokinlere uzun süreli maruz kalma, DNA onarım mekanizmalarının baskılanması ve hücrel proliferasyonun artması yer alır (36). KOAH, sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri için en yaygın bağımsız risk faktörü olup, akciğer kanseri riskini 6 ila 13 kat artırır (37, 38).

### 2.3. Patoloji

Akciğer kanserinin patofizyolojisi çok karmaşık ve tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte sigara dumanı gibi karsinojenlere tekrarlayan maruziyetin, akciğer epitelinde displaziye neden olduğu hipotezi kabul görmektedir. Maruziyet devam ederse, genetik mutasyonlara yol açar ve protein sentezini etkiler (39). Bu da hücre döngüsünü bozar ve kanser oluşumunu tetiklemektedir. Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en yaygın genetik mutasyonlar, KHAK için MYC, BCL2 ve p53 KHDAK için EGFR, KRAS ve p16'dır (40, 41).

Akciğer kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması, hücrel ve moleküler alt tiplere dayanır ve akciğer kanserlerinin teşhis ve tedavisinin temel bir parçasıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde, özellikle KHDAK'ın moleküler özelliklerine ilişkin daha iyi anlayış ve EGFR gibi hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemeler DSÖ tarafından 2015 yılında yeni bir sınıflamanın yayınlanmasını gerekli kılmıştır (42). DSÖ'nün yeni sınıflaması tablo 1'de sunulmuştur.

DSÖ'ye göre, histolojik özelliklerin belirlenmesi, invazyon derinliğinin ölçülmesi ve yayılma şekli, prognoz değeri taşımaktadır. Tümörün hava boşlukları aracılığıyla yayılması, sınırlı rezeksiyonlardan sonra daha yüksek bir nüks oranı ile ilişkilendirilir ve patolojik değerlendirmede rapor edilmelidir. Ayrıca, daha önce tanımlanan berrak hücreli, rabdoid ve yüzük şeklindeki alt tipler, en son DSÖ sınıflandırmasında herhangi bir adenokarsinomalarda ortaya çıkabilen sitolojik özellikler olduğu için kullanımdan kaldırılmıştır. DSÖ sınıflandırması, tipik sitolojik özelliklere sahip olmayabilen kanserleri sınıflandırmak için immünohistokimyasal boyama açısından büyük önem taşımaktadır. 2015 DSÖ sınıflandırma sisteminde, kötü diferansiye karsinomlar, p40 ekspresyonu varsa skuamöz hücreli karsinomlar olarak,

tiroid transkripsiyon faktörü 1 ekspresyonu varsa solid alt tipli adenokarsinomlar olarak ve kromogranin ve sinaptofizin pozitifliği varsa nöroendokrin karsinomlar olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

**Tablo 1: DSÖ 2015 Akciğer Epitelyal Tümörleri Sınıflaması**

| EPİTELYAL TÜMÖRLER                                         |                                              |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Adenokarsinom                                              | Büyük hücreli karsinom                       |
| -Lepidik adenokarsinom                                     | Adenoskuamöz karsinom                        |
| -Asiner adenokarsinom                                      | Pleomorfik karsinom                          |
| -Papiller adenokarsinom                                    | İğsi hücreli karsinom                        |
| -Mikropapiller adenokarsinom                               | Dev-hücreli karsinom                         |
| -Solid adenokarsinom                                       | Karsinosarkom Pulmoner Blastom               |
| -İnvaziv Müsinöz adenokarsinom                             | Diğer ve Sınıflandırılmayan                  |
| Mikst invaziv-müsinöz ve non-müsinöz                       |                                              |
| adenokarsinom                                              | Karsinomlar                                  |
| -Kolloid adenokarsinom                                     | -Lenfoepitelyoma benzeri karsinom            |
| -Fetal adenokarsinom                                       | -Nut karsinomu                               |
| -Enterik adenokarsinom                                     | Tükrük bezi tipi tümörler                    |
| -Minimal invaziv adenokarsinom                             | -Mukoepidermoid karsinom                     |
| Non-müsinöz/ Müsinöz                                       | -Adenoid kistik karsinom                     |
| -Preinvaziv Lezyonlar                                      | -Epitelyal myoepitelyal karsinom             |
| Atipik adenomatöz hiperplazi                               |                                              |
| Adenokarsinoma insitu                                      | -Pleomorfik adenom                           |
| Skumaöz hücreli karsinom                                   |                                              |
| -Keratinize skuamöz hücreli karsinom                       | Papillomlar                                  |
| -Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom                   | -Skuamöz hücreli papillom                    |
| -Bazoloid skuamöz hücreli karsinom                         | Ekzofitik/İnverted                           |
| -Preinvaziv Lezyon                                         | -Glandüler papillom                          |
| Skuamöz hücreli karsinoma in situ                          | -Mikst skuamöz hücreli ve glandüler Papillom |
| Nöroendokrin tümörler                                      | Adenomlar                                    |
| -Küçük hücreli karsinom                                    | -Sklerozan pnömositom                        |
| Kombine küçük hücreli nöroendokrin karsinom                | -Alveolar adenom                             |
| -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom                       | -Papiller adenom                             |
| Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom                | -Müsinöz kistadenom                          |
| -Karsinoid tümör                                           | -Müsinöz gland adenomu                       |
| Tipik karsinoid                                            |                                              |
| Atipik karsinoid                                           |                                              |
| -Preinvaziv lezyon                                         |                                              |
| Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi |                                              |

### 2.3.1. Prekürsör Glandüler Lezyonlar

Bu lezyonlar atipik adenomatöz hiperplazi ve in situ adenokarsinomu içerir. Atipik adenomatöz hiperplazi, akciğer adenokarsinomu için bir preinvaziv lezyon olup genellikle 5 mm veya daha küçük boyuttadır. İn situ adenokarsinom müsinöz veya müsinöz olmayan olarak 2'ye ayrılır ve genellikle 3 cm veya daha küçük lokalize bir lezyondur. "Lepidik" büyüme deseni gösterir, bu da alveoler yapılar boyunca sınırlı büyümeyi tanımlar. İnvaziv değildir ve alveoler septalarda hasar yoktur (42).

### 2.3.2. Adenokarsinom

Adenokarsinom patolojisi, neoplastik gland formasyonu, pnömosit marker ekspresyonu (tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1)), napsin ekspresyonu olan veya olmayan veya intrasitoplazmik müsininden oluşur. Neoplastik gland formasyonunun boyutuna ve yapısına göre müsinöz veya müsinöz olmayan olarak sınıflandırılır. Asiner, papiller, mikropapiller, lepidik ve solid non-müsinöz alt tiplerdir. Bu alt tiplerin patolojik olarak tanımlanması prognoz için önemlidir. Solid, mikropapiller ve kribriform (asiner non-müsinöz adenokarsinomun bir alt tipi) paternleri, olumsuz prognostik öneme sahiptir (43). Müsinöz adenokarsinomlar papiller, mikropapiller, solid ve kribriform yapıya sahip olabilse de DSÖ müsinöz karsinomlar için büyüme paternlerine dayalı herhangi bir derecelendirme tavsiyesinde bulunmaz. Diğer daha az yaygın adenokarsinom formları arasında kolloid, enterik benzeri, lenfoepitelyal ve fetal bulunur.

Minimal invaziv adenokarsinom (MİA), diğer benzer prekürsör glandüler lezyonlara benzeyen, minimal invazyon (5 mm'den az) ve baskın bir lepidik büyüme paterni ile 3 cm'den küçük veya eşit olan küçük, soliter bir adenokarsinomdur. İnvazyon 5 mm'den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır. Daha önce müsinöz bronşiyoloalveoler karsinom olarak tanımlanan invaziv müsinöz adenokarsinom, MİA olarak sınıflandırılmayan müsinöz lezyonları içerir. Müsinöz ve müsinöz olmayan büyüme paternlerinin %10'undan fazlası mevcutsa, lezyon mikst adenokarsinom olarak sınıflandırılmalıdır (42).

### **2.3.3. Adenoskuamöz Karsinom**

Adenoskuamöz karsinomlar, %10'dan fazla glandüler ve skuamöz bileşen içeren akciğer tümörleridir. Bu, nadir görülen ve oldukça agresif bir akciğer tümörüdür ve güncel öneriler, bu alt tipte yüksek nüks ve beyin metastazı riski nedeniyle, Evre I radikal olarak rezeke edilmiş tümörlerde bile tüm beyin postoperatif profilaktik radyoterapi ile adjuvan kemoterapi önermektedir (44).

### **2.3.4. Skuamöz Hücreli Karsinom**

Skuamöz hücreli karsinom patolojisi, sitolojide keratin ve/veya hücreler arası desmozomların varlığı veya p40, p63, CK5, CK5/6 veya desmoglein ekspresyonunun immünohistokimya kanıtı ile tanımlanır. Skuamöz hücreli karsinomun alt tipleri arasında nonkeratinize, keratinize ve bazaloid bulunur. Skuamöz hücreli karsinomlar, kavitasyonla sonuçlanan yaygın merkezi nekroz gösterir. Skuamöz hücreli kanserler, Pancoast tümörleri ve hiperkalsemi ile ortaya çıkabilir. Pancoast tümörleri, apekte, 1. kot ve üzeri seviyede görülen tümörlerdir. Beyin, Pancoast tümörlerinde ameliyat sonrası en yaygın nüks bölgesidir (45).

### **2.3.5. Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinom, glandüler, skuamöz veya nöroendokrin kanserlerle uyumlu sitolojik özelliklere sahip olmayan malign bir epitelyal neoplazmdır. İmmünohistokimyada tipik olarak p40 ve TTF-1 ifade etmezler ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerinden yoksundurlar. Tipik olarak büyük hücreli karsinom, belirgin nükleollere sahip yuvarlak ila çokgen hücrelerden oluşur. Hücreler, herhangi bir tanımlayıcı özelliği olmayan bol miktarda sitoplazmaya sahip ve büyük yapıdadır. Büyük hücreli karsinom bir dışlama teşhisidir (46).

### 2.3.6. Sarkomatoid Karsinom

Bunlar, malign epitel bileşenleri ve sarkomları düşündüren özellikler sergileyen nadir karsinomlardır. Alt tipler arasında pleomorfik karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastoma bulunur (45).

### 2.3.7. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), az miktarda sitoplazmaya sahip ve kabaca dinlenme halindeki bir lenfosit büyüklüğünde yuvarlak, oval veya köşeli hücrelerden oluşur. Belirgin bir nükleol görülmez. KHAK yaygın olarak nekrotiktir. Genellikle kromogranin veya sinaptofizin ile pozitif boyanırlar. DSÖ daha önce KHAK'ı üç hücre alt tipine ayırmıştı: yulaf hücresi, intermediate hücre ve kombine hücre (KHAK bileşenli KHAK, skuamöz veya adenokarsinom). Bununla birlikte, çalışmalar, bu tür bir sınıflandırmanın çok fazla klinik önemi veya prognostik değeri olmadığını göstermiştir (47).

## 2.4. Semptom ve Klinik Bulgular

Akciğer kanseri için spesifik belirtiler ve semptomlar bulunmamaktadır. Çoğu hasta tanı anında ileri evrede hastalığa sahiptir. Akciğer kanseri semptomları, tümörün bronşları sıkıştırması nedeniyle öksürük, uzak metastaz nedeniyle inme benzeri semptomlar, paraneoplastik sendrom ve kalıcı hiperkalsemiye bağlı olarak böbrek taşları gibi tümörün yerel etkilerinden kaynaklanır (48).

Akciğer kanseri olan hastaların %50 ila 75'inde öksürük bulunur.(2) Muköz adenokarsinomda, büyük miktarda ince mukoid salgıların ürettiği bir öksürük görülür (2). Özellikle ekzofitik bronşiyal kitleleri olan vakalarda, öksürük ikincil post-obstrüktif pnömoniye gösterebilir (2). Kilo kaybı %68 oranında görülmektedir ve bu hastalığın ileri seviyede tespit edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (49). Hemoptizi, akciğer kanseri olan hastaların %15 ila 30'unda görülür. Göğüs ağrısı, akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %20 ila 40'ında bulunur ve nefes darlığı teşhis sırasında vakaların %25 ila 40'ında bulunur. Bununla birlikte, bu semptomlar

genellikle akciğer kanserinden kaynaklanabilir veya temelindeki bronkopulmoner hastalığa bağlı olabilir (2).

Akciğer kanserinde plevra tutulumu, plevra kalınlaşması/nodüller veya malign plevral efüzyon olarak ortaya çıkabilir. Hastalık süreci boyunca, akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %10 ila 15'inde malign plevral efüzyon görülür ve bazıları tek taraflı plevral efüzyonla kendini gösterebilir (50). Bronkojenik karsinom ile ilişkili aynı taraflı malign plevral efüzyon, cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan bir durum olarak kabul edilir; ancak akciğer kanseri olan hastalarda tüm plevral efüzyonların malign olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (51). Lenfatik obstrüksiyona, post-obstrüktif pnömoniye veya atelektaziye bağlı olarak benign bir plevral efüzyon meydana gelebilir. Bronkojenik karsinomlu hastalarda iki ardışık sitoloji örneği malignite açısından negatif ise, primer lezyonun cerrahi rezeksiyonu öncesinde cerrahi torakoskopi veya medikal plevroskopi yapılarak plevral boşluğun değerlendirilmesi önerilmektedir (52). Medikal plevroskopi, bronkojenik karsinomlu hastalarda maligniteyi tespit etmek için %90'dan daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir (53).

Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülen vena kava superior sendromu genişlemiş boyun damarları, yüzde, boyunda ve üst ekstremitelerde ödem ve pleatorik bir görünüm ile kendini gösterir. Bu, hastalığın başlıca ortaya çıkış görünümü olabilir. Göğüs röntgeninde mediasteninin genişlemesi ve sağ hiler kitle görülebilir (54). Süperior sulcus bölgesindeki akciğer kanserleri Pancoast sendromu olarak ortaya çıkar. Bu durum, omuz ağrısı, Horner sendromu ve kemik destrüksiyonunun kanıtı ile el kaslarında atrofi şeklinde kendini gösterir.

Akciğer kanserinden kemik metastazı sıklıkla semptomatiktir. Hastalar karşımıza metastazın olduğu kemik bölgesinde ağrı, alkalen fosfataz yüksekliği ve hiperkalsemi ile gelebilir. İlk başvuruda KHDAK hastalarının %20'sinde metastaza sekonder kemik ağrısı olur (55). Buna karşılık KHAK hastalarında bu oran %30 ila %40'a kadar yükselebilir (56). Vertebral cisimlerdeki osteolitik lezyonlar görüntülemelerde en sık görülen metastazlardır.

Beyin metastazı hem KHAK hem de KHDAK'ta yaygın görülmektedir. KHAK'ta tanı anında %20 ila %30 oranında görülmektedir (57). KHDAK tanılı hastalar içinde en sık adenokarsinomda, en az skuamöz hücreli karsinomda görülür. Bölgesel lenf nodunun olması ve primer tümörün büyüklüğü ile metastaz sıklığı da artar (58). Beyin metastazı KHAK tanılı hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda görülür. Uygun hastalarda metastazektomi ile birlikte primer tümörün rezeksiyonu yapılabilir (59).

Akciğer kanserinde adrenal metastazlar da meydana gelebilir, ancak genellikle semptom göstermezler ve çoğunlukla evreleme sırasında tespit edilirler. Bununla birlikte, tüm adrenal lezyonlar malign olmayabilir ve benign ile malign adrenal lezyonları ayırt etmek için pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması önerilir (21).

#### **2.4.1. Akciğer Kanseri İle İlişkili Paraneoplastik Sendromlar**

Akciğer kanserine bağlı olarak ortaya çıkan semptomatik hiperkalsemi, paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin salgılanmasından kaynaklanır veya yaygın kemik metastazlarına bağlıdır. Hiperkalseminin tipik belirtileri olan iştahsızlık, bulantı, kabızlık ve halsizlik gibi semptomlar gösterir ve ileri evre hastalıkla ilişkilendirildiklerinden genel olarak kötü bir prognoza sahiptir (60).

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS) KHAK ile ilişkilidir ve hiponatremi belirtileriyle ortaya çıkar (45). KHAK olan hastaların yaklaşık %10'unda UADHS görülür (61). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm maligniteye bağlı UADHS vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Semptomların ciddiyeti, hiponatremi derecesi ve serum sodyum düşüşünün hızıyla ilişkilidir. Semptomlar arasında iştahsızlık, bulantı ve kusma yer alır. Hiponatremi hızla başladığında beyin ödemi meydana gelebilir. Beyin ödeminden kaynaklanan semptomlar arasında sinirlilik, huzursuzluk, kişilik değişiklikleri, karışıklık, koma, nöbetler ve solunum durması bulunabilir.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile ilişkili olan bağışıklık aracılı sendromlardır ve Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), ensefalomiyelit, limbik ensefalit, serebellar ataksi, duyuşal

nöropati ve otonom nöropati gibi durumları içerir (62). Ektopik adrenal kortikotropin üretimi, Cushing sendromuna neden olabilir ve KHAK, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve akciğerin karsinoid tümörleriyle ilişkilidir. Bu daha kötü bir prognozun işaretidir (63). Akciğer kanserinin diğer ekstrapulmoner klinik belirtileri arasında hipertrofik pulmoner osteoartropati, dermatomiyozit ve polimiyozit bulunur (45).

Akciğer kanserli hastalarda çeşitli hematolojik anormallikler görülebilir. Bu anormallikler arasında anemi, lökositoz, trombositoz, eozinofili ve hiperkoagülapati bozuklukları yer alır. Anemi yaklaşık %40, lökositoz %15, trombositoz %14 görülürken eozinofili daha nadir görülür (64-66).

Yine paraneoplastik sendrom olarak daha az sıklıkta hipertrofik osteoartropati, cushing sendromu, dermatomiyozit ve polimiyozit görülebilir

## **2.5. Akciğer Kanseri Tanısı**

Akciğer kanseri için tanısal çalışma, tanının histolojik doğrulamasını, tümörün ne kadar yayıldığına değerlendirilmesini (evrelendirme) ve tedavi seçenekleri açısından hastanın fonksiyonel durumunun analizini içermelidir. Akciğer kanseri erken evrelerde belirgin semptomu olmaması nedeniyle genelde ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle yüksek riskli grupların taranması, tedavi edilebilir ve iyileştirilebilir bir aşamada erken teşhise olanak tanır. United States Preventive Services Task Force (USPSTF), yılda 20 paket sigara içme öyküsü olan ve halen sigara içen veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmış olan 50 ila 80 yaş arası yetişkinlerde düşük doz bilgisayarlı tomografi ile yıllık akciğer kanseri taramasını önermektedir (67).

### **2.5.1. Radyolojik Görüntüleme**

Akciğer kanseri olduğundan şüphelenilen her hasta aşağıdaki testlerden geçmelidir:

1. Adrenal bezler seviyesine kadar üst karına uzanan kontrastlı göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT).

2. Semptomlar veya fokal bulgular mevcut olduğunda veya göğüs BT, ilerlemiş hastalık kanıtı gösterdiğinde potansiyel metastaz bölgelerine yönelik PET veya PET-BT ile görüntüleme (68).

#### **2.5.1.1. BT Görüntüleme**

İntravenöz kontrastlı toraks BT primer tümörün veya metastatik lenf nodlarının vasküler yapılarından mediastinal invazyonunu ayırt etmesi açısından tercih edilir.

BT'nin önemli bir avantajı, toraks içindeki tümörün kesin anatomik tanımını sağlamasıdır; bu da klinisyenlere optimal biyopsi yeri seçiminde yardımcı olur.

BT ayrıca şunları tanımlayabilir: Tümörle ilişkili atelektazi, post-obstrüktif pnömoni, intra veya ekstratorasik metastatik hastalık, eşlik eden akciğer hastalığı.

BT taramasının temel amacı, tümörün yayılım derecesini, anatomik konumunu ve lenf nodu tutulumunu belirlemektir. TNM evrelemesi büyük ölçüde lenf nodu tutulumuna dayanır. Bu nedenle, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu topluluk lenf nodlarını 1 santimetreden daha büyük kısa eksenli olarak kabul ederek bunların yüksek derecede kanser şüphesi taşıdığına hemfikirler. Lenf nodları, konjestif kalp yetmezliği alevlenmesi veya yakın zamandaki viral enfeksiyon gibi akut iltihaplanma nedeniyle büyüyebilir. BT taramasının genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %81'dir. Bu nedenle BT, akciğer kanseri evrelemesi için iyi bir test değildir (45).

#### **2.5.1.2. PET Görüntüleme**

PET taraması, metabolik ve patolojik süreçlerin in vivo olarak belirlenmesini sağlar. Sınırlı anatomik çözünürlüğüne karşın primer tümörün metabolik aktivitesi, mediastinal tutulum ve potansiyel uzak metastazlar hakkında bilgi sağlar.

Yeni entegre PET/BT tarayıcılar, net olmayan anatomi sorununu ortadan kaldırdı. PET taramasının birincil avantajı, metastazları doğru bir şekilde tanımlaması sayesinde, küratif cerrahiyi bir seçenek olarak dışlayarak gereksiz torakotomilerin sayısını azaltmış olmasıdır. PET taraması, ilk tedaviden sonra tekrarlayan tümörleri dışlamada da yardımcı olur. Radyasyon tedavisi sonrası metabolik değişikliklere karşı

nüksleri de belirleyebilir. Aktif enfeksiyon ve artmış glikoliz ile inflamasyonu olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkar. Yanlış negatif PET taramaları, karsinoid tümörler ve bazı adenokarsinomlar ve daha küçük lenf düğümleri gibi, kan akışında bozulma ve düşük metabolik aktivite olduğunda ortaya çıkar.

PET taramasının %80 duyarlılığı ve %88 özgüllüğü vardır, bu da BT'den daha yüksektir ancak akciğer kanserini bağımsız olarak evrelemek için yeterli değildir. Bu nedenle, the American College of Chest Physicians (ACCP), pozitif bir PET'in lenf nodu örnekleme ihtiyacını ortadan kaldırmadığını belirtmektedir.

### 2.5.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

BT ve PET taramalarından sonraki adım, malignitenin doku veya patolojik doğrulamasını elde etmek, kanserin evrelemesini ve histolojik farklılaşmasını doğrulamaktır. Bunun için aşağıda prosedürlerden biri kullanılır (69).

Endobronşial ultrasonografi-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA)

Endoskopik-TBİA

Mediastinoskopi

Torakoskopi veya video yardımcı torakoskopi (VATS)

BT kılavuzluğunda transtorasik biyopsi, pnömotoraks riski düşük olan periferik lezyonlar için bir seçenektir. Chamberlain prosedürü gibi bazı eski prosedürler nadiren gerekli olabilir (70).

**Konveks prob EBUS (CP-EBUS) bronkoskopi:** Bu yöntem, bronkoskopun ucuna 7.5 MHZ'lik minyatür bir konvex ultrasonun takıldığı bir bronkoskopik tekniktir. Bronş duvarından, mediasten veya akciğer parankimindeki yapıların doğrudan görüntülenmesini sağlar. Biyopsi gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilir. Esas olarak mediastinal ve hiler lenf düğümlerini örnekleme için kullanılır. Görüntü dondurulabilir ve ölçülebilir ve kan damarlarını tanımlamak için bir Doppler de mevcuttur. CP-EBUS aynı zamanda ameliyattan önce indüksiyon sonrası

kemoterapide tam remisyonu doğrulamak için tercih edilen bir prosedürdür. CP-EBUS, üst ve alt paratrakeal düğümlerin yanı sıra 10, 11 ve 12 numaralı istasyonları örneklemek için kullanılabilir. 3, 5 ve 6 numaralı istasyonlara CP-EBUS aracılığıyla erişilemez.

**Radyal prob EBUS (RP-EBUS) Bronkoskopi:** Konveks bir prob yerine minyatür (20 ila 30 MHz) bir prob vardır. Avantajları, daha küçük lezyonlara veya daha periferik lezyonlara ulaşılabilmesi ve akciğer parankiminin 360 derecelik bir görünümünü sağlamasıdır. Gerçek zamanlı biyopsi gerçekleştirilemez.

**Navigasyon Bronkoskopi:** Konsept, CT taraması veya elektromanyetik alan kullanarak hava yollarının navigasyonel bir haritasını oluşturmaktır. Harita oluşturulduktan sonra, yazılım nodülün konumuna ulaşmak için yolu oluşturur. Bronkoscopist yolu oluşturabilir ve yazılım daha sonra bronkoscopisti biyopsi bölgesine yönlendirir.

**Endoskopik-TBİA:** Endoskopik ultrasonografi (EUS), akciğer kanseri teşhisi ve evrelemesi için giderek daha yararlı bir araç haline geliyor. Özofagus duvarından lenf düğümlerini örnekleyebilir ve 2, 4, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonların gerçek zamanlı örneklemesini sağlar. Son iki istasyon endobronşiyal ultrason (EBUS) ile örneklenemez. EUS ile aynı duyarlılığa (%89) ve özgüllüğe (%100) sahiptir. Ayrıca, minimal invaziv akciğer kanseri evreleme teknikleri olarak EBUS ve EUS'yi birleştirme yönünde artan bir eğilim vardır (70)

**Mediastinoskopi:** Mediastinoskopi önceki yıllarda akciğer kanseri teşhisi ve evrelemesi için altın standarttı. Mediastinoskopi, esas olarak negatif iğne aspirasyonundan sonra ve PET taramasında lenf nodu boyutu veya FDG alımı nedeniyle hala yüksek kanser riski olması durumunda lenf nodlarını örneklemek için kullanılan bir yöntemdir. En sık paratrakeal lenf düğümleri örneklenir. Alternatif olarak, subaortik ve paraaortik düğümlere, sırasıyla istasyon 5 ve 6'ya erişmek için bir anterior mediastinoskopi (Chamberlain prosedürü) gerçekleştirilebilir. Mediastinoskopinin duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %100'dür. Tüm cerrahi prosedürler gibi mediastinoskopinin de bazı riskleri vardır. Genel anestezi gereklidir ve işlem %0.08'lik bir ölüm riski taşır (69, 71)

**Torakoskopi:** Geleneksel olarak torakoskopi, kostaları bölerek ve göğüs boşluğunu açarak gerçekleştirilir. Laparoskopik cerrahi gibi, büyük ölçüde açık karın ameliyatlarının yerini almıştır. Video yardımcı torakoskopi cerrahisi (VATS), torakoskopinin yerini almıştır. Göğüs duvarı, plevral, pulmoner ve mediastinal patolojilerin tedavisinde kullanılır. Kanseri için akciğer rezeksiyonu sırasında mediastinal lenf nodu örnekleme ve tam diseksiyon VATS ile yapılabilmektedir. VATS'ın daha yeni bir versiyonuna RATS (robotik yardımcı torakoskopi) denir (45).

## **2.6. Prognoz**

### **2.6.1. KHDAA Prognozu**

KHDAA'lı hastalarda başvuru sırasındaki TNM evresi prognostik üzerinde en önemli etkiye sahiptir. Daha yüksek bir TNM aşaması, ilerlemiş hastalık ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Kötü prognostika işaret eden diğer faktörler arasında tanı anındaki performans durumu, iştahsızlık, kilo kaybı ve akciğer veya deri metastazlarının varlığı yer alır (72). Moleküler çalışmalar, adenokarsinomlu hastalarda EGFR'yi aktive eden mutasyonlara sahip hastaların, EGFR mutasyonları olmayanlara göre daha iyi bir prognostika sahip olduğunu ortaya koymuştur (73).

### **2.6.2. KHAK Prognostika**

Hastalığın yaygınlığı ve başvuru evresi, KHAK için en önemli prognostik faktördür. Sınırlı evre hastalığı olan hastaların beş yıllık sağkalım oranı %10 ila %13 iken, yaygın evre hastalığı olan hastaların beş yıllık sağkalım oranı %1 ila %2'dir (74). KHDAA'a benzer şekilde, performans durumu ve kilo kaybı, KHAK için bağımsız prognostik faktörlerdir; burada performans durumu kötü olan ve/veya tanı anında kilo kaybı olan hastalarda sağkalım oranı azalır.

## **2.7. Komplikasyonlar**

Akciğer kanseri tedavisi gören hastalarda görülen yaygın komplikasyonlar şunlardır:

- Kemoterapiye bağlı mide bulantısı ve kusma
- Tükenmişlik
- Anoreksiya
- Kilo kaybı
- Anemi
- Nötropeni
- Nefrotoksisite (özellikle sisplatin bazlı tedavi alan hastalarda)
- Nörotoksisiteler

## 2.8. Evrelendirme

Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM sistemine göre evrelendirme yapılmaktadır. T primer tümörü, N lenf nodunu ve M uzak metastazı ifade eder (75). Tablo 2'de 2018 de kullanılmaya başlanan 8.baskı TNM evrelemesi gösterilmiştir.

**Tablo 2: AJCC 8. baskı TNM sistemi**

|                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T: Primer tümör</b>                                                                                                                                                                                                                             |
| Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronş lavajındada malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.                                                             |
| T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok                                                                                                                                                                                                                |
| Tis: Karsinoma in situ (adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom)                                                                                                                                                                              |
| T1: <3 cm, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok)<br>T1mi: Minimal invaziv adenokarsinom<br>T1a: <1 cm,<br>T1b: >1 cm <2 cm<br>T1c: >2 cm <3 cm                 |
| T2: >3 cm <5 cm veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip:<br>Karina invazyonu olmadan ana bronş tutulmuş<br>Visseral plevra invazyonu var, Lobar ya da total, atelektazi veya obstrüktif pnömoni var.<br>T2a: >3 cm <4 cm<br>T2b: >4 cm <5 cm |
| T3: >5 cm <7 cm veya aşağıdaki durumlardan birine sahip:<br>Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryatel perikard invazyonu<br>Tümörle aynı lobda satellit nodül                                                         |
| T4: > 7 cm veya aşağıdaki durumlardan birine sahip:<br>Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina, diafragma invazyonu<br>Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobda satellit nodül |
| <b>N: Bölgesel lenf nodları</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor                                                                                                                                                                                                      |
| N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                                                                               |
| N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı                                                                                                                                                        |
| N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen, supraklaviküler lenf nodlarına metastaz |
| <b>M: Uzak metastaz</b>                                                                                                      |
| M0: Uzak metastaz yok                                                                                                        |
| M1: Uzak metastaz var                                                                                                        |
| M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial efüzyon veya plevrada tümör nodülleri.        |
| M1b: Ekstratorasik tek metastaz                                                                                              |
| M1c: Multipl ekstratorasik metastaz                                                                                          |

**Tablo 3: KHAK evreleme sistemi**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınırlı Hastalık | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Bir hemitoraksa sınırlı tümör (ekstratorasik yayılım olmayan, primer tümör ile aynı RT portalı içine giren yayılımlar);</li> <li>-Aynı taraf hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı,</li> <li>-Kontralateral mediastinal lenf nodu metastazı.</li> <li>-TNM'ye göre evre I, II ve III e karşılık gelen hastalık</li> </ul> |
| Yaygın Hastalık  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör;</li> <li>-Malign plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı,</li> <li>-Kontralateral hiler ve supraklaviküler lenf nodu metastazı,</li> <li>-Uzak hematojen metastaz (M1) varlığı.</li> <li>-TNM'ye göre evre IV hastalık</li> </ul>                                                                |

Yeni evreleme sisteminde, metastaz durumu şu şekilde değerlendirilmektedir:

M0: Uzak organlarda metastaz yok, M1a: Karşı akciğerde plevral ve perikardiyal metastatik nodül veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon yok, M1b: Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz var, M1c: Bir organda birden çok veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastazlar mevcuttur.

Bu şekilde metastaz durumu, hastanın kanser evresini belirlemek için kullanılmaktadır (76).

**Tablo 4: TNM'ye göre akciğer kanseri evreleme grupları -1**

|     | N0   | N1   | N2   | N3   | M1a | M1b | M1c |
|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| T1a | IA1  | IIB  | IIIA | IIIB | IVA | IVA | IVB |
| T1b | IA2  | IIB  | IIIA | IIIB | IVA | IVA | IVB |
| T1c | IA3  | IIB  | IIIA | IIIB | IVA | IVA | IVB |
| T2a | IB   | IIB  | IIIA | IIIB | IVA | IVA | IVB |
| T2b | IIA  | IIB  | IIIA | IIIB | IVA | IVA | IVB |
| T3  | IIB  | IIIA | IIIB | IIIC | IVA | IVA | IVB |
| T4  | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC | IVA | IVA | IVB |

**Tablo 5: TNM'ye göre akciğer kanseri evreleme grupları -2**

| EVRE                    |      | T              | N              | M   |
|-------------------------|------|----------------|----------------|-----|
| Gizli (occult) karsinom |      | Tx             | N0             | M0  |
| Evre 0                  |      | Tis            | N0             | M0  |
| Evre I                  | IA1  | T1mi           | N0             | M0  |
|                         |      | T1a            | N0             | M0  |
|                         | IA2  | T1b            | N0             | M0  |
|                         | IA3  | T1c            | N0             | M0  |
|                         | IB   | 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 |

## **2.9. Tedavi**

### **2.9.1. KHDAAK Tedavisi**

#### **2.9.1.1. Evre 1**

Evre 1 KHDAAK'ın tedavisinde cerrahi ana yöntemdir. Tercih edilen işlem, lobektomi veya pnömonektomi ile mediastinal lenf nodu örnekleme işlemidir. IA hastalığı için 5 yıllık sağkalım oranı %78 iken, IB hastalığı için %53'tür. Pnömonektomi veya lobektomiye dayanacak akciğer rezervine sahip olmayan hastalarda, daha koruyucu bir yaklaşım olan kama rezeksiyonu veya segmentektomi yapılabilir. Dezavantajı daha yüksek lokal nüks oranı olmasına rağmen, sağkalım aynıdır. Evre I hastalıkta, postoperatif lokal radyoterapi veya adjuvan kemoterapinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir.

#### **2.9.1.2. Evre 2**

Evre IIA akciğer kanserinin 1 yıllık sağkalım oranı %46 iken, IIB akciğer kanserinin sağkalım oranı %36'dır. Tercih edilen tedavi, cerrahi müdahaleden sonra adjuvan kemoterapidir. Eğer tümör göğüs duvarına yayılmışsa, göğüs duvarının birlikte çıkarılması önerilir. Pancoast tümörü, II. evre için benzersiz bir tümördür. Genellikle üst köşeden kaynaklanır ve daha yüksek evrelerde, genellikle IIB veya IIIA evrelerinde teşhis edilir. Pancoast tümörü vakalarında tercih edilen tedavi, genellikle etoposid ve sisplatin ile yapılan neoadjuvan kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapiden sonra cerrahi müdahaledir. Genel sağkalım, rezeksiyon sonrası mikroskopik hastalığın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak %44 ila %54 arasındadır.

#### **2.9.1.3. Evre 3**

Bu evre akciğer kanseri, en heterojen grup olup, geniş bir tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumunu içeren çeşitlilik gösterir.

N1 lenf nodu tutulumu olan IIIA evre hastalıkta, tedavi amaçlı cerrahi tercih edilen tedavidir. Ne yazık ki, birçok hasta rezeksiyon sırasında N2 hastalığı olduğu tespit edilmektedir. Şu anki uzlaşım, planlanan cerrahiyi gerçekleştirmenin ardından adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır. IIIA evresinde N2/N3 lenf nodu tutulumu olan

hastaların tedavisi konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır. Eğer hasta iyi bir performans durumuna sahipse ve kilo kaybı yoksa, eş zamanlı kemoradyoterapi en iyi sonucu sağlar. Ancak, eş zamanlı kemoradyoterapi tolere edilememekte ve şiddetli özofajite neden olabilmektedir. Ardışık tedavi daha iyi tolere edilir. İlk iki yılda sağkalım %40 ila %45 arasındadır, ancak beş yıllık sağkalım yalnızca %20'dir (45).

T4 tümörler genellikle sadece kemoradyoterapi ile tedavi edilir. Cariyal tutulumu olan T4 N0-1 tümörlerde cerrahi bir seçenek olabilir. Cariyal rezeksiyonun ameliyat sonrası mortalite oranı %10 ila %15 arasındadır ve sağkalım yaklaşık %20'dir. Eğer bir tümör, mediastinal tutulum olmadan ipsilateral non-primer lob nodüller nedeniyle T4 ise, sadece cerrahi uygulama beş yıllık sağkalımı %20 olarak gösterir.

IIIB evre tümörler, cerrahi müdahale edilemeyen IIIA kanserlerle aynı şekilde, eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilir. Seçilmiş birkaç hastada, indüksiyon kemoradyoterapiden sonra cerrahi, bir seçenek olabilir. IIIB tümörlerle ilgili sağkalım çalışmaları, ameliyat edilemeyen IIIA tümörleri de içerdiği için, IIIB hastalarda sağkalım bilinmemektedir (45).

#### **2.9.1.4. Evre 4**

Evre 4 hastalık tedavi edilemez olarak kabul edilir ve tedavi, sağkalımı artırmak ve semptomları hafifletmeyi amaçlar. Hastaların sadece %10 ila %30'u kemoterapiye yanıt verir ve tanı konulduktan sonra sadece %1 ila %3'ü beş yıl sağkalım elde eder. Fonksiyonel performans durumuna sahip hastalara tek veya çift ajanlı kemoterapi önerilir. Kemoterapiden elde edilen sağkalım avantajı oldukça azdır.

Seçilmiş hastalarda, beyin metastazı veya hemoptizi olmayan non-skumöz KHDAK tanılı hastalar, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan bevacizumabın eklenmesinden fayda görebilirler (77).

#### **2.9.1.5. KHDAK için Hedefe Yönelik Tedavi**

2000'li yılların başında, araştırmacılar hücre büyümesi ve replikasyonu için kritik proteinleri kodlayan belirli mutasyonların varlığını keşfettiler. Bu mutasyonlar "driver mutasyonlar" olarak adlandırıldı. Bu mutasyon yollarının bloke edilmesinin,

akciğer kanseri hastalarının sağkalımını artırabileceği önerildi. Şu anda uygulanan yöntem, ilerlemiş KHDAK olan her hasta için aşağıdaki mutasyonların kontrol edilmesidir. Her bir mutasyon için özel bir inhibitör bulunmaktadır:

1. EGFR (epidermal growth factor receptor), erlotinib, gefitinib ve afatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilen bir mutasyondur (78).
2. ALK (Anaplastic lenfoma kinaz) mutasyonları, crizotinib, ceritinib ve alectinib gibi spesifik inhibitörler içermektedir. Yapısal olarak benzer bir mutasyon ise ROS-1'dir. FDA (Food and Drug Administration) son zamanlarda ROS-1 mutasyonunu taşıyan kanserleri tedavi etmek için crizotinib'i onaylamıştır.

#### **2.9.1.6. KHDAK için İmmünoterapi**

İmmünoterapi, bağışıklık sistemini güçlendirir ve kanser hücrelerinin yabancı olarak tanınmasına yardımcı olur ve tepkilerini artırır. Bağışıklık sistemi tarafından vücut hücrelerinin otoimmünitesini ve kendi kendini yok etmesini azaltmak için birkaç kontrol noktası vardır. Malign hücreler bu kontrol noktalarını birlikte seçer ve bağışıklık sisteminde tolerans oluşturur. Bu kontrol noktalarından programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) son zamanlarda özellikle ilgi görmektedir. PD-1, T hücrelerinin aşağı regülasyonunda önemli bir rol oynar ve kendi kendine toleransı destekler. Bununla birlikte, bağışıklık sistemini tümör hücrelerine karşı daha az etkili hale getirir. PD-1, iki protein ile etkileşime girer: PD-L1 ve PD-L2. Bu bağlanma, aktive edilmiş T-hücrelerinin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Şu anda yalnızca PD-1 ve ligandı PD-L1 için onaylanmış antikorlar bulunmaktadır. PD-1 reseptörünü doğrudan inhibe ederler veya PD-L1'e bağlanırlar, böylece aktifleştirilmiş T-hücresini etkisiz hale getirmesini önlerler (79).

Nivolumab, PD-1'e karşı bir IgG4 monoklonal antikordur. Platin bazlı kemoterapi sonrası progresyon gösteren skuamöz ve skuamöz olmayan KHDAK için FDA tarafından onaylanmıştır. Nivolumab, PD-L1 ekspresyon durumu yüksek veya düşük olan hastalarda kullanılabilir. Pembrolizumab ayrıca PD-1'e karşı bir IgG4 monoklonal antikordur. %50'den fazla PD-L1 ekspresyonu ile önceden tedavi edilmiş

metastatik KHDAA için onaylanmıştır ve EGFR ve ALK mutasyonlarını barındırmaz. Ayrıca, %50'den az PD-L1 ekspresyonu ile metastatik skuamöz olmayan KHDAA için pemetreksed ve karboplatin birlikte verilir. Atezolizumab, PD-L1'e karşı bir IgG1 antikorudur. Platin bazlı kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında metastatik, progresif KHDAA'da kullanım için onaylanmıştır. EGFR ve ALK mutasyonları eksprese eden ve hedefe yönelik tedavide başarısız olan hastalarda kullanılabilir. Bevacizumab, bağışıklık tedavisi olarak kabul edilmez. Vasküler endotelial büyüme faktörü A'yı (VEGF-A) inhibe eden bir anti-anjiyogenez antikorudur. Öncelikle skuamöz olmayan KHDAA'yı tedavi etmek için platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılır. şiddetli ve sıklıkla ölümcül hemoptizi riski nedeniyle skuamöz hücreli KHDAA'da kontrendikedir. Ayrıca meme, böbrek, kolon ve beyin kanserlerini tedavi etmek için kullanılır (40, 79).

## **2.9.2. KHAK Tedavisi**

KHAK kemoterapiye çok duyarlıdır, ancak maalesef nüks oranı çok yüksektir. KHAK tedavisi hastalığın evresine göre yapılır.

### **2.9.2.1. Sınırlı Evre KHAK Tedavisi**

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (SE-KHAK), lobektomi ve ardından adjuvan kemoterapidir. Bunlar, mediastinal veya hiler lenfadenopati olmaksızın periferik nodüller olarak ortaya çıkan KHAK'ı içerir. Lenf nodu tutulumunun tamamen ekarte edilmesine özen gösterilmelidir. Bu, PET-CT lenf nodu boyutu veya FDG alımı açısından negatif olsa bile, PET-CT ile ardından EBUS bronkoskopi veya mediastinoskopi ile lenf nodu örnekleme ile yapılır.

Mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu olan SE-KHAK tedavisi 4 ila 6 kür kemoterapi ve ardından radyasyon tedavisidir. Radyasyon tedavisi, KHAK'ın yaklaşık %80'i radyasyon tedavisi olmadan lokal olarak tekrarlayacağından, nükssetmeyi önlemek için endikedir. Eşzamanlı ve alternatif kemo-radyoterapi veya sıralı tedaviler dahil olmak üzere birden fazla tedavi yaklaşımı vardır. Eşzamanlı ve alternatif yollar, diğer yaklaşımlardan daha toksik olmalarına rağmen biraz daha iyi sonuçlara sahiptir. Ardışık tedavi çok daha iyi tolere edilir(45).

Remisyona giren hastalarda profilaktik tüm beyin radyasyonu da yapılır. Bu, semptomatik beyin metastazını önemli ölçüde azaltır ve genel sağkalımı artırır.

#### **2.9.2.2. Yaygın Evre KHAK Tedavisi**

Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (YE-KHAK) uzak metastaz, malign plevral veya perikardiyal efüzyonlar, kontralateral hiler veya supraklaviküler lenf nodu tutulumunu içerir. Tedavi platin bazlı kemoterapi ile yapılır. Hastaların %50 ila %60 kadarı remisyon gösterir ve radyasyon tedavisi ve ardından profilaktik tam beyin ışınlanması önerilmelidir. YE-KHAK'ın tanı anından itibaren medyan hayatta kalma süresi sadece 8 ila 13 aydır ve hastaların sadece yaklaşık %5'i teşhisten iki yıl sonra hayatta kalır (45).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada metastatik akciğer kanseri tanısı alan hastaların klinikopatolojik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 1 Ocak 2015- 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Onkoloji kliniğinde metastatik akciğer kanseri tanısı alan toplamda 201 hastanın verileri, hastane veri sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 9 Mart 2022 tarihli ve 2022-5/10 numaralı etik kurul izniyle gerçekleştirilmiştir.

#### **Çalışmaya katılım kriterleri şu şekildedir:**

1. 18 yaş üstünde olmak
2. Metastatik akciğer kanseri tanısı almış olmak
3. Hastanın takip ve tedavisinin Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesinde gerçekleştirilmiş olması

#### **Çalışmada dışlanan özelliklere sahip olanlar şunlar:**

1. Metastatik olmayan akciğer kanseri
2. İkinci bir malignite olması
3. Takip ve tedavisi başka merkezde yapılmış olması

Araştırmada, aşağıdaki faktörler hastalar üzerinde değerlendirilmiştir;

- Hastaların teşhis edildiği yaş ve cinsiyet
- Meslekleri
- Yaşadığı yer
- Başvuru şikayeti
- Gelişen komplikasyonlar
- Metastaz durumunun varlığı veya yokluğu
- Metastazın meydana geldiği bölgeler ve sayısı

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru
- Uygulanan tedavi rejimleri
- Sağkalım süresi (kemoterapi başlangıcından ölüm anına kadar olan süre)
- Ek hastalık olup olmadığı
- Sigara kullanıp kullanmadığı

Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veri tabanından alınmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS 28 paket programında yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler ortalama, medyan, minimum ve maksimum noktaları ve standart sapma değerleri ile bildirilmiştir. Demografik unsurlara ait bazı şekiller MS Excel programı ile oluşturulmuştur. Araştırmanın istatistiksel analiz aşamasında, frekans analizleri, çapraz tablo analizleri ve Cox regresyon teknikleri uygulanmıştır. Cox regresyon analizinde seçilen, alınan tedavi, metastaz yeri, ecog puanları, cinsiyet grupları ve tanı yaşları, bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. Modellemeden önce, Cox regresyon analizine dahil olan değişken gruplarının sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığı iki gruplu veriler için bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla gruba sahip veriler için varyans analizi (ANOVA) tekniği ile test edilmiştir. Veriler çarpıklık-basıklık değerlerine  $[-2,2]$  göre normal dağıldığı için parametrik testlere başvurulmuştur. Analizde alınan tedavi ve metastaz yeri için frekans değerleri düşük olan gruplar kullanılmamıştır. Cox regresyon modelleri KHAK ve KHDAG grupları için ayrı ayrı uygulanmıştır. Cox regresyon modelinde hazard oranlarına göre anlamlı faktörler yorumlanmıştır. Araştırmada hata payı %5 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Metastatik akciğer kanseri tanısı almış olan toplam 201 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların tanıtıcı özelliklerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri ve frekans analizi bulguları incelenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, örneklemin 175'inin (%87) erkeklerden, 26'sının (%13) ise kadınlardan oluştuğu görülmektedir. Sigara kullanma durumuna bakıldığında, örneklemin 28'i (%30) sigara kullanmadığı, %69.57'sinin ise sigara kullandığı tespit edilmiştir. Yaş verileri, ortalama yaşın  $61,37 \pm 8,96$  olduğunu göstermektedir. Erkeklerin ortalama yaşı  $61,8 \pm 8,6$ , kadınların ortalama yaşı  $58,6 \pm 11,2$ 'dir. Kan grubu dağılımına göre, en yaygın kan gruplarının A Rh+ 71 (%45) olguda ve O Rh+ 52 (%33) olguda olduğu belirlenmiştir. En az görülen kan grubu ise AB Rh- olup 1 (%0,6) olguda görülmüştür. ECOG durumu, hastaların sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılan bir skaladır. Örneklemin 36'sı (%18) ECOG 0, 143'ü (%71) ECOG 1, 18'i (%9) ECOG 2, 2'si (%1) ECOG 3 (ciddi rahatsızlık) ve 2'si (%1) ECOG 4 (ağır rahatsızlık) durumunda olduğu görülmektedir. Meslek dağılımına bakıldığında 50 olgu (%31) kömür madencisi, 38 (%23) olgu büro işi ile uğraşanlar, 13 (%8) olgu demir çelik fabrikası işçisi, 13 (%8) olgu ev hanımı, 13 (%8) olgu şoför, 10 (%6) olgu inşaat işçisi, 7 (%4) olgu çiftçi ve 19 (%11) olgu diğer farklı mesleklerde işçi olarak görülmektedir. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine ait bulgular tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6: Hastaların tanıtıcı özelliklerine yönelik tanımlayıcı istatistikleri ve frekans analizi bulguları**

| Özellik          | Grup                          | n            | %     |
|------------------|-------------------------------|--------------|-------|
| Cinsiyet         | Erkek                         | 175          | 87,06 |
|                  | Kadın                         | 26           | 12,94 |
| Sigara kullanma* | Kullanmıyor                   | 28           | 30,43 |
|                  | Kullanıyor                    | 156          | 69,57 |
| Yaş              |                               | 61,37 ± 8,96 |       |
| Kan grubu*       | 0 Rh-                         | 5            | 3,14  |
|                  | 0 Rh+                         | 52           | 32,70 |
|                  | AB Rh-                        | 1            | 0,63  |
|                  | AB Rh+                        | 9            | 5,66  |
|                  | A Rh-                         | 5            | 3,14  |
|                  | A Rh+                         | 71           | 44,65 |
|                  | B Rh-                         | 3            | 1,89  |
|                  | B Rh+                         | 13           | 8,18  |
| ECOG             | 0                             | 36           | 17,91 |
|                  | 1                             | 143          | 71,14 |
|                  | 2                             | 18           | 8,96  |
|                  | 3                             | 2            | 1     |
|                  | 4                             | 2            | 1     |
| Meslek*          | Kömür madencisi               | 50           | 30,86 |
|                  | Büro işi ile uğraşanlar       | 38           | 23,45 |
|                  | Şöfor                         | 13           | 8,02  |
|                  | Ev hanımı                     | 13           | 8,02  |
|                  | Demir çelik fabrikasında işçi | 13           | 8,02  |
|                  | İnşaat işçisi                 | 10           | 6,17  |
|                  | Çiftçi                        | 7            | 4,32  |
|                  | Diğer farklı mesleklerde işçi | 19           | 11,72 |

\* Verilerde bilinmeyen gruplar analiz dışı bırakılmıştır.

Olguların hastaneye başvuru şikayetine göre frekans değerleri incelenmiştir. En sık görülen şikayet 68 (%32) olgu ile nefes darlığıdır. Yine sık görülen öksürük 51 (%24) olguda, nörolojik semptom (baş dönmesi, baş ağrısı, denge kaybı vs.) 39 (%18) olguda, kas ve iskelet sistemi ağrısı 25 (%12) olguda, kilo kaybı 13 (%6) olguda, göğüs ağrısı 12 (%6) olguda ve diğer şikayetler 12 (%6) olguda görülmüştür. 4 hastada şikayet olmadan rutin kontroller sırasında akciğer kanseri tespit edilmiştir. Hastaneye başvuru şikayetlerine göre frekans analizleri tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Hastaneye başvuru şikayeti gruplarına yönelik frekans analizi sonuçları**

| Hastaneye başvuru şikayeti    | n  | %     |
|-------------------------------|----|-------|
| Nefes darlığı                 | 68 | 32,07 |
| Öksürük                       | 51 | 24,05 |
| Nörolojik semptom             | 39 | 18,39 |
| Kas ve iskelet sistemi ağrısı | 25 | 11,79 |
| Kilo kaybı                    | 13 | 6,13  |
| Göğüs ağrısı                  | 12 | 5,66  |
| Diğer                         | 12 | 5,66  |
| Şikayet yok                   | 4  | 1,88  |

Hastaların kanser tiplerine göre dağılımları incelenmiştir. Olguların 155'ini (%77) KHDAK alt tipi oluştururken, 46'sını (%23) KHAK alt tipi oluşturmaktadır. KHDAK alt tipinin içinde en sık görülen grup, 94 (%61) olgu ile adenokanserdir, ardından 54 (%35) olgu ile skuamöz hücreli karsinom gelmektedir. Diğer alt gruplar (Alt tipi belirlenemeyen KHDAK, nöroendokrin karsinom ve sarkomatoid karsinom) daha düşük sıklığa sahiptir (3 (%2), 2 (%1) ve 2 (%1)). Kadın popülasyonunda alt tipine bakıldığında 20 olgu (%77) adenokarsinom, 1 (%4) olgu nöroendokrin tümör, 1 (%4) olgu skuamöz hücreli karsinom, 1 (%4) olgu alt tipi belirlenemeyen KHDAK ve 3 (%11) olgu KHAK olarak tespit edilmiştir. Erkek popülasyonunda alt tipine bakıldığında 74 olgu (%42) adenokarsinom, 53 (%30) olgu skuamöz hücreli karsinom, 2 (%1) olgu alt tipi belirlenemeyen KHDAK, 2 (%1) olgu sarkomatoid karsinom, 1 (%0,6) olgu nöroendokrin tümör ve 43 (%25) olgu KHAK olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri alt tiplerine göre dağılımları tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8: Hastaların kanser tiplerine göre dağılımları**

| Alt tip                       | n   | %     |
|-------------------------------|-----|-------|
| KHAK                          | 46  | 22,88 |
| KHDAK                         | 155 | 77,11 |
| <i>Grup (KHDAK)</i>           |     |       |
| Adenokanser                   | 94  | 60,64 |
| Alt tipi belirlenemeyen KHDAK | 3   | 1,93  |
| Nöroendokrin karsinom         | 2   | 1,29  |
| Sarkomatoid karsinom          | 2   | 1,29  |
| Skuamöz hücreli karsinom      | 54  | 34,83 |

Tüm tedavi türleri için, olguların tedavi alma durumlarına yönelik frekans analizi sonuçları incelenmiştir. Bulgulara göre platin bazlı tedavi alan olgu sayısı 180 (%90), gemstabin alan 73 (%36), etoposid alan 46 (%23), pemetrekset alan 41 (%20), pemetrekset alan 20 (%10), RT alan 20 (%10), hedefe yönelik tedavi alan 9 (%4,5), desetaksel alan 7'dir (%3,5). Vinorelbin, ifosfamid ve immunoterapi alan olgu sayısı sırasıyla 2 (%1), 1 (%0,5), 1'dir (%0,5). Tedavi alma durumlarına yönelik frekans sonuçları tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Tedavi alma durumlarına yönelik frekans analizi sonuçları**

| Tedavi grubu             | Alma durumu | n   | %     |
|--------------------------|-------------|-----|-------|
| Platin bazlı tedaviler   | Aldı        | 180 | 89,55 |
|                          | Almadı      | 21  | 10,45 |
| Gemstabin                | Aldı        | 73  | 36,32 |
|                          | Almadı      | 128 | 63,68 |
| Etoposid                 | Aldı        | 46  | 22,89 |
|                          | Almadı      | 155 | 77,11 |
| Pemetrekset              | Aldı        | 41  | 20,40 |
|                          | Almadı      | 160 | 79,60 |
| Paklitaksel              | Aldı        | 20  | 9,95  |
|                          | Almadı      | 181 | 90,05 |
| RT                       | Aldı        | 20  | 9,95  |
|                          | Almadı      | 181 | 90,05 |
| Hedefe yönelik tedaviler | Aldı        | 9   | 4,48  |
|                          | Almadı      | 192 | 95,52 |
| Dosetaksel               | Aldı        | 7   | 3,48  |
|                          | Almadı      | 194 | 95,52 |
| Vinorelbin               | Aldı        | 2   | 1,00  |
|                          | Almadı      | 199 | 99,00 |
| İfosfamid                | Aldı        | 1   | 0,50  |
|                          | Almadı      | 200 | 99,50 |
| İmmunoterapi             | Aldı        | 1   | 0,50  |
|                          | Almadı      | 200 | 99,50 |

Olguların tanı anındaki uzak organ metastaz sayısı ve metastaz yerlerine yönelik frekans analizleri yapılmıştır. 137 olguda (%68) uzak organ metastazı varken 49 olguda (%24) 2, 15 olguda (%5) 3 veya daha fazla uzak organ metastazı vardır. Metastaz yerlerine bakıldığında kemik metastazı, olguların 111'inde (%55) görülürken beyin metastazı 81'inde (%40), sürrenal metastazı 30'unda (%14) ve karaciğer

metastazı 29’unda (%14) tespit edilmiştir. Diğer metastaz yerleri, prostat, supraklavikuler lenf nodları, periton, juguler lenf nodları, kolon, göz, mide ve pankreas, olguların sadece 2 veya daha azında (%1 veya daha az) görülmüştür. Tablo 10’da uzak organ metastaz sayısı tablo, 11’de metastaz yerlerine yönelik frekans analizi gösterilmiştir.

**Tablo 10: Tanı anındaki uzak organ metastaz sayısına yönelik frekans analizi**

| Uzak organ metastaz sayısı | n   | %     |
|----------------------------|-----|-------|
| 1                          | 137 | 68,16 |
| 2                          | 49  | 24,37 |
| 3 veya daha çok            | 15  | 7,46  |

**Tablo 11: Metastaz yerlerine yönelik frekans analizi sonuçları**

| Metastaz yeri             | Metastaz durumu | n   | %     |
|---------------------------|-----------------|-----|-------|
| Kemik                     | Var             | 111 | 55,22 |
|                           | Yok             | 90  | 44,78 |
| Beyin                     | Var             | 81  | 40,30 |
|                           | Yok             | 120 | 59,70 |
| Sürrenal                  | Var             | 30  | 14,93 |
|                           | Yok             | 171 | 85,07 |
| Karaciğer                 | Var             | 29  | 14,43 |
|                           | Yok             | 172 | 85,57 |
| Supraklavikuler lenf nodu | Var             | 2   | 1,00  |
|                           | Yok             | 199 | 99,00 |
| Pankreas                  | Var             | 2   | 1,00  |
|                           | Yok             | 199 | 99,00 |
| Prostat                   | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |
| Periton                   | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |
| Juguler lenf nodu         | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |
| Kolon                     | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |
| Göz                       | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |
| Mide                      | Var             | 1   | 0,50  |
|                           | Yok             | 200 | 99,50 |

Hastaların komorbidite bulgularına yönelik frekans dağılımları incelenmiştir. Olguların 94'ünün (%47) öyküsünde komorbidite gözlenmiştir. Komorbidite gözlenen hastalar arasında en yaygın komorbidite 46 (%26) olgu ile hipertansiyon (HT), 34 (%19) olgu ile KOAH ve 32 olgu (%18) ile diyabet mellitus (DM) olarak tespit edilmiştir. Diğer komorbiditeler koroner arter hastalığı (KAH) 14 (%8) olgu, serebrovasküler olaylar (SVO) 6 (%3) olgu, benign prostat hiperplazisi (BPH) 6 (%3) olgu ve aritmi 6 (%3) olgu olarak bulunmuştur. Astım, nefrolitiazis, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hasarı, anksiyete, hipotiroidizm ve Konjestif kalp yetmezliği daha düşük olgu sayısı olarak bulunmuştur. Komorbidite gruplarına yönelik frekans analizler tablo 12'de verilmiştir

**Tablo 12: Komorbidite gruplarına yönelik frekans analizi sonuçları**

| Komorbidite       | n  | %     |
|-------------------|----|-------|
| HT                | 46 | 25,70 |
| KOAH              | 34 | 18,99 |
| DM                | 32 | 17,88 |
| KAH               | 14 | 7,82  |
| SVO               | 6  | 3,35  |
| BPH               | 6  | 3,35  |
| Aritmi            | 6  | 3,35  |
| Hipotiroidi       | 5  | 2,79  |
| KKY               | 5  | 2,79  |
| Astım             | 3  | 1,68  |
| Anksiyete         | 2  | 1,12  |
| KBH               | 2  | 1,12  |
| Major depresyon   | 2  | 1,12  |
| Adrenal yetmezlik | 1  | 0,56  |
| DVT               | 1  | 0,56  |
| Epilepsi          | 1  | 0,56  |
| Hipertiroidi      | 1  | 0,56  |
| Nefrolitiazis     | 1  | 0,56  |
| Pulmoner HT       | 1  | 0,56  |
| RA                | 1  | 0,56  |
| Şizofreni         | 1  | 0,56  |
| Tüberküloz        | 1  | 0,56  |
| Bilinmiyor        | 7  | 3,91  |

\*Bazı hastalarda birden çok komorbidite mevcuttur.

Hastaların genel takibi sırasında gözlenen komplikasyonlar incelenmiştir. 72 (%36) hastada takip sırasında komplikasyon gözlenmişken, 139 (%64) hastada gözlenmemiştir. Bulgulara göre en yaygın komplikasyon 20 (%20) olgu ile plevral efüzyondur. Nötropeni 18 (%18), beyin ödemi 12 (%12), febril nötropeni 12 (%12) ve genel durum bozukluğu 8 (%8) olgu ile hastalar arasında nispeten sık gözlenen komplikasyonlar arasındadır. Daha düşük oranlı komplikasyonlar arasında ise pnömoni, ABH, hiperkalsemi atelektazi, pansitopeni bulunmaktadır. Komplikasyonlara yönelik frekans analizi tablo 13’te verilmiştir.

**Tablo 13: Komplikasyonlara yönelik frekans analizi sonuçları**

| <b>Komplikasyon</b>   | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|----------|----------|
| Plevral efüzyon       | 20       | 20       |
| Nötropeni             | 18       | 18       |
| Beyin ödemi           | 12       | 12       |
| Febril nötropeni      | 12       | 12       |
| Genel durum bozukluğu | 8        | 8        |
| Pnömoni               | 6        | 6        |
| ABH                   | 5        | 5        |
| Hiperkalsemi          | 4        | 4        |
| Pansitopeni           | 3        | 3        |
| Atelektazi            | 3        | 3        |
| PTE                   | 2        | 2        |
| Konfüzyon             | 2        | 2        |
| Apse                  | 1        | 1        |
| İntrakraniyal kanama  | 1        | 1        |
| DVT                   | 1        | 1        |
| Sarılık               | 1        | 1        |
| VCSS                  | 1        | 1        |

Hastaların alt tiplerine göre takip boyunca akciğer kanseri nedeniyle ölüm olayının gerçekleşme durumları incelenmiştir. Bulgulara göre KHAK grubundaki hastaların tamamında ölüm gerçekleşirken, KHDAK grubundaki hastaların 145’inde (%94.5) ölüm gerçekleşmiştir. Veriler tablo 14’te gösterilmiştir.

**Tablo 14: Alt tiplere göre ölüm olayının gerçekleşme durumu**

| Alt tipi |   | Olay          |             |
|----------|---|---------------|-------------|
|          |   | Gerçekleşmedi | Gerçekleşti |
| KHAK     | n | 0             | 46          |
|          | % | 0             | 100         |
| KHDAK    | n | 10            | 145         |
|          | % | 6,50          | 94,50       |

Tablo 15’te Cox regresyon modelinde kullanılan bağımsız faktörlere göre sağkalım sürelerinin(gün bazında) karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre alt tipler, ECOG grupları, tedavi alma durumları ve metastaz yeri grupları arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Ancak cinsiyet gruplarına göre sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark vardır ve kadınların sağkalım süreleri, erkeklerden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.(p: 0,035)

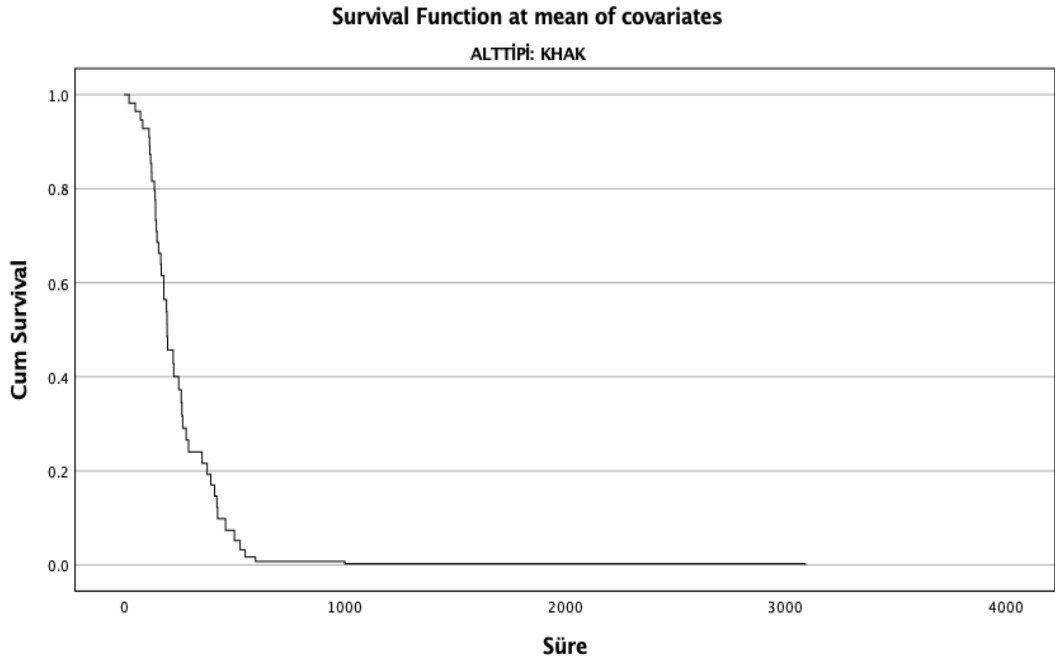
**Tablo 15: Cox regresyon modelinde yer alan faktörlere göre sağkalım sürelerinin karşılaştırma sonuçları**

| Özellik                | Cinsiyet | Ort GS  | SS      | İstatistik          | p            |
|------------------------|----------|---------|---------|---------------------|--------------|
| Alt tipi               | KHAK     | 317,910 | 454,956 | 1,140 <sup>T</sup>  | 0,256        |
|                        | KHDAK    | 263,030 | 213,975 |                     |              |
| Cinsiyet               | Erkek    | 259,170 | 287,822 | -2,124 <sup>T</sup> | <b>0,035</b> |
|                        | Kadın    | 386,150 | 260,205 |                     |              |
| ECOG                   | 0        | 281,440 | 202,946 | 1,166 <sup>A</sup>  | 0,327        |
|                        | 1        | 260,280 | 212,580 |                     |              |
|                        | 2        | 402,440 | 694,953 |                     |              |
|                        | 3        | 293,500 | 142,128 |                     |              |
|                        | 4        | 105,500 | 9,192   |                     |              |
| Platin bazlı tedaviler | Yok      | 252,430 | 221,509 | -0,390 <sup>T</sup> | 0,697        |
|                        | Var      | 278,290 | 294,058 |                     |              |
| Etoposid               | Yok      | 264,380 | 213,123 | -1,017 <sup>T</sup> | 0,310        |
|                        | Var      | 313,370 | 456,850 |                     |              |
| Gemstabin              | Yok      | 284,630 | 325,754 | 0,590 <sup>T</sup>  | 0,556        |
|                        | Var      | 259,750 | 202,986 |                     |              |
| Kemik                  | Yok      | 263,890 | 215,440 | -0,520 <sup>T</sup> | 0,604        |
|                        | Var      | 285,080 | 334,649 |                     |              |
| Sürrenal               | Yok      | 279,190 | 299,455 | 0,423 <sup>T</sup>  | 0,673        |
|                        | Var      | 255,100 | 204,501 |                     |              |
| Beyin                  | Yok      | 298,100 | 338,979 | 1,511 <sup>T</sup>  | 0,132        |
|                        | Var      | 242,250 | 181,911 |                     |              |

Ort GS: Ortalama genel sağkalım, SS: Standart sapma. T: Bağımsız örneklem t-testi, A: ANOVA testi. NOT: Kan grupları yetersiz gözlem (n=1) nedeniyle karşılaştırmaya eklenmemiştir.

KHAK grubundaki hastaların Cox regresyon analizi yapılarak sonuçlar incelenmiştir. Modelin grafiğine göre KHAK grubunda zamanla sağkalım olasılığı azalmaktadır. Bu modelde orantısız hazard varsayımı, istatistiksel açıdan sağlanmıştır ( $p=0,108>0,05$ ). Cox regresyon modeline göre KHAK grubunda bireylerin tanı aldıkları zamanlardaki yaşları ile etoposid tedavisi almaları, bireylerin sağkalım sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir ( $p<0,05$ ). KHAK grubunda platin bazlı tedavi alma, ECOG puanları, cinsiyet ile metastaz yerleri ise bireylerin sağkalım sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir ( $p>0,05$ ).

Bulgulara göre KHAK grubunda etoposid tedavisi alanların almayanlara kıyasla ölüm olasılığı %83 oranında daha düşüktür. Bireylerin yaşı ortalama 1 yıl arttıkça, akciğer kanseri nedeniyle ölüm olasılıkları da %7,2 oranında artmaktadır. Şekil 3'te Cox regresyon modeli için zamana karşılık KHAK grubundaki hastaların sağkalım olasılıklarını gösteren grafik sunulmuştur. Tablo 16'da KHAK grubundaki hastaların Cox regresyon analiz sonuçları gösterilmektedir.



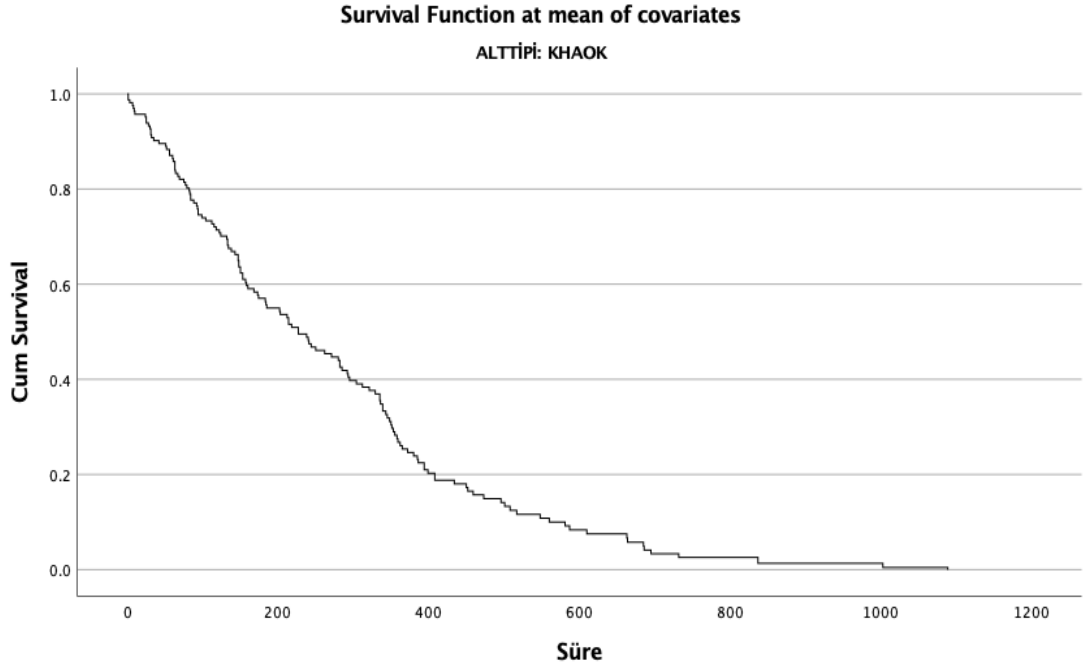
**Şekil 3: KHAK grubu için Cox regresyon analizi grafiği**

**Tablo 16: KHAK grubu için Cox regresyon analizi bulguları**

| Değişken               | HR    | Wald  | p            | %95 Güven aralığı |           |
|------------------------|-------|-------|--------------|-------------------|-----------|
|                        |       |       |              | Alt sınır         | Üst sınır |
| Platin bazlı tedaviler | 3,272 | 0,771 | 0,380        | 0,232             | 46,118    |
| Etoposid               | 0,170 | 4,585 | <b>0,032</b> | 0,034             | 0,861     |
| Kemik                  | 1,221 | 0,203 | 0,652        | 0,512             | 2,915     |
| Sürrenal               | 0,589 | 0,477 | 0,490        | 0,131             | 2,646     |
| Beyin                  | 1,341 | 0,502 | 0,479        | 0,595             | 3,021     |
| Yaş                    | 1,072 | 7,762 | <b>0,005</b> | 1,021             | 1,126     |
| ECOG                   | 0,894 | 0,176 | 0,675        | 0,528             | 1,511     |
| Cinsiyet (Ref=Erkek)   | 1,386 | 0,265 | 0,606        | 0,400             | 4,806     |

HR: Hazard oranı, Ref: Referans grup.

KHDAK grubundaki hastaların Cox regresyon analizi yapılarak sonuçlar incelenmiştir. Modelin grafiğine göre KHDAK grubunda zamanla sağkalım olasılığı azalmaktadır. Bu modelde orantısız hazard varsayımı, istatistiksel açıdan sağlanmıştır ( $p=0,224>0,05$ ). Cox regresyon modeline göre KHDAK grubunda bireylerin tanı yaşı, ECOG puanları, tedavi alma durumları ve metastaz yerleri; bireylerin sağkalım sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir ( $p>0,05$ ). Hazard oranlarının anlamlılıklarına bakıldığında, yalnızca cinsiyet faktörünün istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. ( $p<0,05$ ). Bulgulara göre kadınların erkeklere kıyasla akciğer kanseri nedeniyle ölme olasılığı %54,3 oranında daha düşüktür. Şekil 4'te Cox regresyon modeli için zamana karşılık KHDAK grubundaki hastaların sağkalım olasılıklarını gösteren grafiksel gösterim verilmiştir. Tablo 17'de KHDAK grubundaki hastaların Cox regresyon analiz sonuçları gösterilmektedir.



**Şekil 4: KHDAK grubu için Cox regresyon analizi grafiği**

**Tablo 17: KHDAK grubu için Cox regresyon analizi bulguları**

| Değişken               | HR    | Wald  | p            | %95 Güven aralığı |           |
|------------------------|-------|-------|--------------|-------------------|-----------|
|                        |       |       |              | Alt sınır         | Üst sınır |
| Platin bazlı tedaviler | 0,975 | 0,008 | 0,927        | 0,567             | 1,676     |
| Gemstabin              | 1,026 | 0,019 | 0,890        | 0,711             | 1,480     |
| Kemik                  | 1,083 | 0,157 | 0,692        | 0,731             | 1,603     |
| Sürrenal               | 1,283 | 1,281 | 0,258        | 0,833             | 1,976     |
| Beyin                  | 1,473 | 3,479 | 0,062        | 0,981             | 2,214     |
| Yaş                    | 1,003 | 0,076 | 0,783        | 0,984             | 1,022     |
| ECOG                   | 1,308 | 3,218 | 0,073        | 0,975             | 1,755     |
| Cinsiyet (Ref=Erkek)   | 0,457 | 9,092 | <b>0,003</b> | 0,274             | 0,760     |

HR: Hazard oranı, Ref: Referans grup.

## 5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tıp literatüründe 1900 yılından önce nadir görülürken 20.yüzyıl ortalarında kanser ilişkili ölümlerinin önde gelen nedeni olmuştur (1). Akciğer kanserindeki dramatik artışın ana sebebi hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara içme oranındaki artışa bağlıdır (2, 3). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yayınlanan 2018 ölüm istatistikleri bülteninde 25017 ölümle ikinci en sık ölüm nedeni gösterilmiştir. Akciğer kanseri, her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (4). DSÖ'ye göre KHAK ve KHDAK olarak ayrılmakta olup, KHAK tüm olguların 5'te 1'ini oluşturmaktadır(6). Hastaların büyük çoğunluğuna ileri evrede tanı konmaktadır ve hastalarının genel sağkalım süresi bir yıldan daha kısa olmaktadır (7).

Akciğer kanserinde yapılan araştırmalarda cinsiyete bağlı görülme oranları incelendiğinde erkekler arasında daha sık görüldüğü ve yaklaşık her 6 akciğer kanseri vakasının 5'inin erkeklerden oluştuğu gözlenmiştir (10). Günbatar ve arkadaşlarının yaptığı 139 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada erkek sayısı 108 (%78), kadın sayısı 31 (%22) olarak tespit edilmiş (80). Bizim çalışmamızda da toplam 201 hasta araştırıldı ve bunların 175'i erkek (%87), 26'sı kadındı (%13) ve literatür ile benzer sayıda olduğu görüldü. Ortalama yaş  $61,37 \pm 8,96$  olarak bulundu. Genel sağkalım oranları erkeklerde 259 gün, kadınlarda 386 gün olarak bulundu ve istatistiksel olarak kadınların genel sağkalımının daha uzun olduğu bulundu ( $p:0,035$ ). KHAK tanılı hastalar ayrı değerlendirildiğinde tanı yaşı artıkcça genel sağkalım azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). KHDAK tanılı hastaların yaşı ile sağkalım üzerinde istatistiksel farklılık saptanmadı. Daha yaşlı hastaların ECOG performans skorlarının daha düşük olması bu duruma neden olmuş olabilir. Ayrıca daha yaşlı hastalarda daha düşük toksisite içeren ilaçlar verilmesi de bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Akciğer kanserinin en önemli risk faktörü, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 90'ından sorumlu tutulan tütün ve tütün mamullerinin kullanımıdır. Gelişmiş ülkelerde azalan tütün kullanımına bağlı olarak kanser görülme riski de azalmaktadır(65). Osaki ve arkadaşların yaptığı 119 hastanın alındığı bir çalışmada sigara içenlerin oranı %87 bulunmuş(81). Bizim çalışmamızda sigarayı aktif

kullanan/bırakmış sayısı 156 (%70), hiç sigara kullanmayan 28 (%30) olarak tespit edildi. 17 kişinin sigara içme bilgisine ulaşamadı ve bu orana dahil edilmedi. Literatüre göre daha düşük sigara kullanımı olduğu tespit edilmiş olsa da yüksek oranda saptanan sigara kullanımı, akciğer kanseri ile tütün kullanımı arasındaki güçlü ilişkiyi vurgulamaktadır. Tütün kullanımının azaltılması ve bırakılması, akciğer kanseri insidansının düşürülmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Mesleksel maruziyetler ile akciğer kanseri arasında ilişki gözlenmiştir. Türkiye’de taş kömürü madenciliğinin en çok yapıldığı il Zonguldak’tır ve kömür madenciliği ile uğraşan işçi sayısı fazladır. Kömür ve kömür tozuna maruz kalan işçiler ile akciğer kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (82). Zonguldak merkezli Tomruk Erdem ve arkadaşlarının 2005-2008 yılları arasında yaptığı bir çalışmada toplam 202 akciğer kanseri tanısı alan hastanın %34,3’ü kömür madeni işçisi olarak çalıştığı ve meslek dağılımında en yüksek orana sahip olduğu bulunmuş. (83). Bizim çalışmamızda meslek dağılımına bakıldığında en sık mesleğin kömür maden işçiliği (%31) olduğu görüldü. Diğer mesleklerde büro işi ile uğraşanlar %23, demir çelik fabrikası işçisi %8, %, ev hanımı %8, şoför %8, inşaat işçisi %6, çiftçi %4 ve diğer farklı mesleklerde işçi oranı %12 bulundu. Bizim çalışmamızın da Zonguldak’ta yapılmış olmasından dolayı kömür madeni işçiliği oranının yüksek çıkmış olabileceği düşünüldü. Akciğer kanseri ile mesleksel maruziyet arasındaki ilişki görülmüş olup özellikle kömür madencileri arasında yüksek insidansı dikkati çekmiştir. Akciğer kanseri insidansını azaltma çabaları, kömür madencileri ve diğer işçi grupları için daha etkili koruma önlemlerinin geliştirilmesini içermelidir.

Bazı kan grupları, özellikle enfeksiyonlar, vasküler hastalıklar ve bazı maligniteler gibi belirli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (84). Urun ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada akciğer kanseri ve normal popülasyon arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Bu çalışmada kan grubu dağılımları ise A Rh+ %38,4, A Rh- % 5,50, B Rh+ %14,60, B Rh- %2,70, AB Rh+ %6,80, AB Rh- %1,30, O Rh+ %26,40, O Rh- %4,30 olarak bulunmuş (85). Çalışmamızda A Rh+ %45, A Rh- % 3, B Rh+ %8, B Rh- %2, AB Rh+ %6, AB Rh- %1, O Rh+ %33, O Rh- %3 olarak bulunmuş ve benzer dağılım olduğu görülmüştür. Her ne kadar çalışmamız

metastatik grupta yapılmış olsa da bu bulgular belirli bir kan grubuna sahip olmanın akciğer kanseri riskini etkilemediği anlamına gelebilir.

Hastaların akciğer kanseri tanısı aldığında büyük oranda ileri evrede olduğu görülmektedir ve bu durum genel sağkalımı düşürmektedir (7). Bunun temel nedeni hastalığın ileri evre olana dek semptom vermemesidir. En sık gözlenen semptomlar öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, hemoptizi, göğüs ağrısı, kas ve iskelet sistemi ağrılarıdır. Nadir olarak paraneoplastik sendromla da karşımıza çıkabilir (86). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk semptom olarak olguların %78'inde öksürük, %40'ında kilo kaybı, %22'sinde nefes darlığı, %46'sında göğüs ağrısı, %37'sinde hemoptizi, %19'sunda nörolojik semptom ve %7'sinde kemik ağrısı tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda hastaneye en sık başvuru semptomunun %32 ile nefes darlığı olduğu görüldü. Diğer sık nedenler arasında öksürük %24, nörolojik semptom %18, kas ve iskelet sistemi ağrısı %12, kilo kaybı %6, göğüs ağrısı %6 oranında bulundu. Çalışmamızda hastaneye başvurma şikayeti ön planda değerlendirildiği için literatür verilerinden daha az oranlar görülmüştür. Akciğer kanseri teşhisi genellikle ileri evrelerde konulsa da semptomların farkında olunması ve erken teşhisin teşvik edilmesi önemlidir. Bu bilgiler, sağlık politikalarının ve hasta eğitiminin geliştirilmesinde kullanılabilir.

Yaş artıkça komorbidite görülme oranı artar. Bazı kanser gruplarında belirli komorbiditelerin görülme sıklığı da artmış olarak görülmektedir. Tütün kullanımı hem akciğer kanseri hem de KOAH için risk faktörü olması nedeniyle birlikte görülme oranı artmıştır (87, 88). Lopez ve arkadaşlarının yaptığı 2992 hastanın olduğu bir çalışmada hastaların %50'sinde KOAH, %16,5'inde HT, %13,5'inde kardiyak hastalık, %10'unda periferik vasküler hastalık ve %9'unda DM tespit edilmiş (89). Bizim çalışmamızda hastalarda eşlik eden hastalıklara bakıldığında %53'ünde komorbidite gözlenmişken, %47'sinde komorbidite gözlenmemiştir. En yaygın komorbidite hipertansiyon (%26) ve diabetes mellitus (%18) olarak belirlenmiştir. KOAH (%19) da önemli bir komorbidite olarak göze çarpmaktadır. Daha az sıklıkla KAH, KKY, SVO ve BPH görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatüre oranla KOAH nispeten az görülmüştür. Bunun nedeni, KOAH tanılı hastaların merkezimizde daha çok torasik onkoloji bölümünde takip ve tedavisinin yapılması olabilir. Klinik

takip sırasında hastaların %36'sında komplikasyon gözlenmişken, %64'ünde komplikasyon gözlenmemiştir. Bulgulara göre en yaygın komplikasyon %20 ile plevral efüzyondur. Nötropeni (%18), beyin ödemi (%12) ve febril nötropeni (%12) da hastalar arasında sık gözlenen komplikasyonlardan olmuştur. Bulgular komorbiditelerin uygun tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi ile hastaların sağkalım sürelerinin iyileştirilebileceğini düşündürmektedir.

ECOG skoru hastaların performansını değerlendirmek için kullanılan bir skaladır. ECOG 0, performans kısıtlılığı olmayan aktif hastayı tanımlarken ECOG 4'te performansı tamamen kısıtlı, yatağa ya da koltuğa bağımlı hastayı ifade eder (90). Usta ve arkadaşlarının metastatik akciğer kanserli olgularla yaptığı bir tez çalışmasında olguların 50'si (% 13) ECOG 0, 150'si (% 39,1) ECOG 1, 111'i (% 28,9) ECOG 2, 60'ı (% 15,6) ECOG 3, 12'sinin ise (% 3,1) ECOG 4 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada ortalama genel sağkalım ECOG 0'da 844, ECOG 1'de 438, ECOG 2'de 341, ECOG3'te 91, ECOG4'te 39 gün olarak tespit edilmiş ve ECOG skoru arttıkça sağkalımın azaldığı bulunmuş (91). Çalışmamızda olguların 36'sının (%18) ECOG 0, 143'ünün (%71) ECOG 1, 18'inin (%9) ECOG 2, 2'sinin (%1) ECOG 3 ve 2'sinin (%1) ECOG 4 skoruna sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda genel ortalama sağkalımda sürelerinde ECOG 2 skoruna sahip hastaların 402 gün, ECOG 1 skoruna sahip hastaların 260 gün olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeninin, çalışmamızdaki ECOG 2 skoruna sahip hasta sayısının az olması ve performansı daha yüksek hastalara daha agresif tedavi verilmesi olabileceği düşünüldü. Hasta grupları, KHAK ve KHDAK olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni, hastaların performans skorlarının iyi olmasına rağmen çalışmaya alınan olguların tamamının metastatik süreçte olması olabilir. Çalışmamızın sonuçları, farklı ECOG grupları için benzer hasta sayısı ile yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgeler sinir sistemi, kemik, karaciğer, solunum sistemi ve adrenal bezdir. Rihiimäki ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 3681 tane metastatik akciğer kanserli vakanın %32,3'ünde sinir sistemi, %23,3'ünde kemik, %11,2'inde karaciğer, %8,6'sında solunum sistemi, %2,1'inde

adrenal bez ve %23,8 sinde diğer metastaz olarak bulunmuş (92). Bizim araştırmamızda 201 hastanın hastaların %55 oranında kemik metastazı görülürken, beyin metastazı %40, karaciğer metastazı %14 ve sürrenal metastazı %15 oranında tespit edildi. Kemik metastazı olanların ortalama genel sağkalımı 285 gün, kemik metastazı olmayan olguların 263 gündür. Beyin metastazı olan olguların genel sağkalımı 242 gün iken beyin metastazı olmayan olguların 298 gündür. Metastaz yerinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı( $p>0,05$ ). KHAK ve KHDAK olarak da ayrı ayrı değerlendirildiğinde metastaz yerinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bulgular, hastaların farklı metastaz bölgelerine sahip olduğunu ve bu metastazların sağkalım sürelerini etkilediğini göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı farklar olmamış olsa da bu bilgiler hastaların yönetimi ve tedavi planlaması açısından dikkate alınmalıdır.

DSÖ'ye göre akciğer kanseri, KHAK ve KHDAK olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve KHAK, akciğer kanserlerinin yaklaşık beşte birini oluşturur. KHDAK grubu içinde en sık görülen alt tip ise adenokanserdir (6). Karataş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %16,6'sı KHAK, %18'i adenokarsinom, %43,3'ü skuamöz hücreli karsinom ve %8,1'i alt tip belirlenememiş KHDAK olduğu bulunmuş. Yaygın evre KHAK hastalarının ortalama genel sağkalım süresi 233 gün, KHDAK hastalarının genel sağkalım süresi 169 gün bulunmuş (93). Çalışmamızda hastaların kanser tiplerine göre dağılımı incelendiğinde, örneklemde KHDAK %77'lik oran ile Karataş ve ark. ile benzer olarak baskın olduğu görülmektedir. Geri kalan %23'lük bölüm ise KHAK alt tipini temsil etmektedir. KHDAK alt tipinin içinde, en sık görülen grup adenokanserdir ve örneklemdeki KHDAK vakalarının %61'ini oluşturur. Ardından skuamöz hücreli karsinom gelir ve bu alt tip KHDAK vakalarının %34'ünü kapsar. Diğer alt gruplar (Alt tipi belirlenmemiş KHDAK, nöroendokrin karsinom ve sarkomatoid karsinom) daha düşük sıklığa sahiptir ve toplam KHDAK vakalarının %4,55'ini temsil etmektedir. Örneklem yaygın evre KHAK ve evre 4 KHDAK hastalarından oluşmakta olup ortalama genel sağkalım sırasıyla 317 ve 263 gündür ve Karataş ve ark.'nın çalışması ile grup açısından benzer ancak ortalama genel sağkalım daha uzundur. Takip sürecinde KHAK hastalarının tamamında ölüm gerçekleşmiştir. KHDAK hastalarında ise %94,5 oranında ölüm gerçekleşmiştir. Akciğer kanseri

hastalarının türlerinin ve evrelerinin tanı ve tedavi süreçlerinde dikkate alınması önemlidir. Bu bilgiler, hastaların prognozunu değerlendirmeye ve tedavi planlarını oluşturmaya yardımcı olabilir.

Yaygın evre KHAK tedavi platin bazlı kemoterapi ile yapılır. Birinci basamak tedavi olarak sisplatin/etoposid (CE) tedavi verilir (94). Karaagac ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sisplatin/etoposid, karboplatin/etoposid, sadece karboplatin ve oral etoposid/siklofosfamid tedavileri karşılaştırılmış ve ortalama genel sağkalım üzerinde anlamlı fark bulunamamış (95). Çalışmamızda platin bazlı tedavilerin sağkalım üzerinde anlamlı istatistiksel etkisi görülmemiş ancak etoposid tedavisi alanların ölüm olasılığının etoposid almamış olanlara göre %83 daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, etopositin KHAK hastalarının sağkalımını artırıcı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Cox regresyon analizi sonuçlarına dayanarak, KHAK grubundaki hastaların, hastalık süresi uzadıkça sağkalım olasılığının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, KHAK hastalarının sağkalımını etkileyen faktörleri daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Etoposid gibi ilaçların kullanımının sağkalımı artırabileceği ve yaşı bu hastalıkla ilişkilendirilen ölüm riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. KHAK hastalarının tedavi ve izlem stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

İleri evre KHDAK tedavi edilemez olarak kabul edilir ve tedavi, sağkalımı artırmak ve semptomları hafifletmeyi amaçlar (77). Yeni geliştirilen kemoterapi ilaçlarının artışı ve tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi ile kemoterapiye verilen yanıtlar artmıştır. Kemoterapi alan hastaların destekleyici tedavi ile genellikle daha uzun bir yaşam süresi vardır (96). Nedeni henüz tam olarak açıklanamamış olsa da kadın hastaların erkek hastalara oranla genel sağkalımın daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda görülmüştür. Özden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gemitabin/sisplatin, paklitaksel/karboplatin, etoposid/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin tedavileri karşılaştırılmış ve ortalama genel sağkalım açısından fark saptanamamış (97). Topal ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada KHDAK hastalarında kadın cinsiyetin daha yüksek sağkalıma sahip olduğu ve ortalama sağkalımın kadınlarda 12.5 ay, erkeklerde 9 ay olduğu bulunmuş (98). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KHDAK hastaların aldığı tedavilerin sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Cox

regresyon modeli, zamanla KHDAK grubundaki hastaların sağkalım olasılığının azaldığını göstermektedir. Cox regresyon modeline göre incelenen değişkenler arasında yaş, ECOG puanları, tedavi alma durumu ve metastaz yerleri ile hastaların sağkalım sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak, dikkate değer bir sonuç, cinsiyet faktörünün KHDAK hastalarının sağkalımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir ( $p<0.05$ ) ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu bulgu, çalışmadaki kadınların erkeklere göre akciğer kanseri nedeniyle ölme olasılığının %54,3 daha düşük olduğunu göstermektedir. Erkek popülasyonunda 175 olgunun 74'ünün (%42) alt tipi adenokarsinom, 53'ünün (%30) skuamöz hücreli karsinom ve 43'ünün (%25) KHAK iken kadın popülasyonunda 26 hastanın 20'sinin (%77) alt tipi adenokarsinom, 3'ü KHAK olarak bulunmuştur. Ortalama yaş, erkeklerde 61 iken kadınlarda 58'dir. Yaş ve alt tip bağımsız faktör olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bağımlı olarak etki etmiş olabilir ve bundan dolayı KHDAK olan kadın hastalarda sağkalım süresi daha uzun olabilir. Cinsiyet faktörünün bu hastalarda önemli bir rol oynadığı ve kadınların daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu göz önüne alındığında, tedavi planlaması ve hasta yönetimi açısından cinsiyetin dikkate alınması gerekebilir ancak diğer faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, daha fazla araştırma gerekliliğini vurgulamaktadır.

## 6.SONUÇ

Metastatik akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmamızda, akciğer kanseri görülme sıklığının sigara içenlerde, erkeklerde ve kömür madeni işçilerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır. ECOG skorunun ve metastaz bölgesinin genel sağkalım üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir. KHDAK grubunda kadın cinsiyete sahip olmanın, KHAK grubunda ise hastaların yaşının düşük olması ve etoposid tedavisi almanın sağkalım süresini arttırdığı saptanmıştır. Bu bulguların tedavi planlanırken dikkate alınması, genel sağkalımı arttırmak açısından faydalı olabilir. Ek olarak akciğer kanserinden korunmak için sigara içiminin azaltılmasının ve hastaların erken evrede tanı almasını sağlayacak maliyet etkin yöntemlerin geliştirilmesinin sağkalım süresi üzerinde belirgin olumlu etki sağlayacağı düşüncesindeyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605-44.
2. 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.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-89.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
5. Kömüs N, Albayrak S, Ellidokuz H, Çımrın AJTvTD. Mesleksel, çevresel maruziyetler ve akciğer sağlığı ilişkisi. 2008;56(3):275-82.
6. Salehi-Rad R, Li R, Paul MK, Dubinett SM, Liu B. The Biology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment. Clin Chest Med. 2020;41(1):25-38.
7. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(12):1277-80.
8. Detterbeck FC, Tanoue LT, Boffa DJ. Anatomy, biology and concepts, pertaining to lung cancer stage classification. J Thorac Oncol. 2009;4(4):437-43.
9. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2021;25(1):45-52.

10. TÜİK. “Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018” Haber Bülteni, Sayı:30626, 26 Nisan 2019.
11. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Turkey. Erişim: <https://gco.iarc.fr/today>, Tarih: 28.01.2023).
12. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:1-19.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
14. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):1121-31.
15. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1210-9.
16. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):561-70.
17. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1091-104.
18. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):535-42.
19. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *Journal of the American Medical Association*. 1950;143(4):329-36.

20. Jamal A, Phillips E, Gentzke AS, Homa DM, Babb SD, King BA, et al. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67(2):53-9.
21. Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;168(5):1357-60.
22. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. 1998;7(2):119-36.
23. Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):201-7.
24. Al-Sayed EM, Ibrahim KS. Second-hand tobacco smoke and children. *Toxicol Ind Health*. 2014;30(7):635-44.
25. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-46.
26. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117(2):294-9.
27. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*. 2019;18(3):121-6.
28. Attanoos RL. Asbestos-Related Lung Disease. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(1):109-27.
29. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191-206.

30. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):90-6.
31. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. *Lung Cancer*. 2005;49 Suppl 1:S3-8.
32. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24.
33. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology 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):e1S-e29S.
34. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(3):e17479.
35. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
36. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax*. 2011;66(6):521-7.
37. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *American journal of epidemiology*. 1990;132(2):265-74.
38. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;313(7059):711-5; discussion 5-6.

39. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1191-8.
40. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59.
41. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46.
42. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
43. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol*. 2014;27(5):690-700.
44. Filosso PL, Ruffini E, Asiola S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74(1):25-9.
45. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>

46. Rajdev K, Siddiqui AH, Ibrahim U, Patibandla P, Khan T, El-Sayegh D. An Unusually Aggressive Large Cell Carcinoma of the Lung: Undiagnosed until Autopsy. *Cureus*. 2018;10(2):e2202.
47. Aisner SC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Abeloff MD, Ruckdeschel JC, Eggleston JC. The clinical significance of variant-morphology small-cell carcinoma of the lung. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(3):402-8.
48. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11.
49. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax*. 2018;73(12):1177-81.
50. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med*. 1998;19(2):351-61.
51. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1978;74(6):640-2.
52. Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58 Suppl 2(Suppl 2):ii8-17.
53. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJ, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii54-60.
54. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol*. 2006;59(1):93-103.
55. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):137s-46s.

56. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(4):483-8.
57. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer.* 1982;50(4):752-4.
58. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. 2007;242(3):882-8.
59. Doyle TJJC. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer 1972–1979. 1982;50(4):752-4.
60. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;43(3):301-7.
61. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1986;4(8):1191-8.
62. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007;2(1).
63. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955-62.
64. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer.* 2001;92(9):2399-405.

65. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2004;71(2):170-3.
66. Kosmidis P, Krzakowski M. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer*. 2005;50(3):401-12.
67. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-70.
68. Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2014;21(1):9-14.
69. Fréchet B, Kazakov J, Thiffault V, Ferraro P, Liberman M. Diagnostic Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging Techniques in the Preoperative Assessment of Nonsmall Cell Lung Cancer Patients. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2018;25(1):17-24.
70. Labarca G, Caviades I, Folch E, Majid A, Fernández-Bussy S. [Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration]. *Revista medica de Chile*. 2017;145(9):1165-71.
71. Heineman DJ, Beck N, Wouters MW, van Brakel TJ, Daniels JM, Schreurs WH, et al. The dutch national clinical audit for lung cancer: A tool to improve clinical practice? An analysis of unforeseen ipsilateral mediastinal lymph node involvement in the Dutch Lung Surgery Audit (DLSA). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018;44(6):830-4.

72. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):175-83.
73. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1815-22.
74. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008;3(5):457-66.
75. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8(th) lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709-18.
76. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990-1003.
77. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-14.

78. Crequit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2017;15(1):193.
79. Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000236.
80. G nbatar H, Serto ullarından B,  zbay B, S nnet io lu A, Ekin SJVTD. Akci er kanserli olguların de erlendirilmesi; 3 yıllık analiz. 2012;19(1):13-20.
81. Osaki Y, Okamoto M, Kaetsu A, Kishimoto T, Suyama A. Retrospective cohort study of smoking and lung cancer incidence in rural prefecture, Japan. *Environmental health and preventive medicine.* 2007;12(4):178-82.
82. Li L, Jiang M, Li X, Zhou B. Association between Coalmine Dust and Mortality Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6624799.
83. Tomruk Erdem A, Tor M. Klini imizde  zlenen Akci er Kanseri Hastalarında Klinik  zellikler ve Sa  Kalımı Etkileyen Fakt rlerin De erlendirilmesi: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi  rne i. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi.* 2022;6(1):88-95.
84. Hakomori S. Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: basis for development of anti-cancer vaccines. *Adv Exp Med Biol.* 2001;491:369-402.
85. Urun Y, Utkan G, Cangir AK, Oksuzoglu OB, Ozdemir N, Oztuna DG, et al. Association of ABO blood group and risk of lung cancer in a multicenter study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(5):2801-3.
86. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician.* 2007;75(1):56-63.

87. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh J-WWJLc. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. 1998;21(2):105-13.
88. Skillrud DM, Offord KP, Miller RDJAoim. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. 1986;105(4):503-7.
89. López-Encuentra A, Group BCC-oJLc. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. 2002;35(3):263-9.
90. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.
91. Usta AA. Metastatik akciğer kanserinde prognostik karar ağacı: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Isparta; 2017.
92. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer. 2014;86(1):78-84.
93. Karataş E. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya; 2016.
94. Murray N, Turrisi III ATJJOT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. 2006;1(3):270-8.
95. Karaağaç M. The Clinical Features and Treatment Responses of Small Cell Lung Cancer Patients: A Single-Center Experience. Selcuk Medical Journal. 2020;36(1):27-32.
96. Kaçan T, Babacan NA, Yücel B, Kılıçkap S, Akkaş EA, Şeker M, et al. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler. 2013;35(3):332-8.

97. Özden G. Lokal ileri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi sonuçları ve farklı kemoterapi rejimlerin karşılaştırılması. Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi. 2020;3(3):239-53.
98. Topal Ş. Akciğer kanseri tanısı olan hastaların demografik özelliklerinin sağkalıma etkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi: Erzurum; 2022.



## 8.EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 09/03/2022  
TOPLANTI NO : 2022/05

#### KARARLAR :

- 10- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Metastatik Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastaların Klinikopatolojik Ve Tedavi Verilerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

**Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**