

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

**YETMİŞ YAŞ ALTI VE ÜZERİ AKCİĞER
KANSERİ HASTALARINDA KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN, TEDAVİ
İLİŞKİLİ SONUÇLARIN VE SAĞKALIM
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Güzide KOFALI
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2023

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

**YETMİŞ YAŞ ALTI VE ÜZERİ AKCİĞER
KANSERİ HASTALARINDA KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN, TEDAVİ
İLİŞKİLİ SONUÇLARIN VE SAĞKALIM
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Güzide KOFALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Elif ATAĞ**

İZMİR-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	ii
TABLOLAR DİZİNİ	iii
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1 Yaşlılarda Kanser Epidemiyolojisi ve Akciğer Kanserininsidansı.....	7
2.2 Risk Faktörleri.....	8
2.3 Akciğer Kanseri Tarama Programı.....	14
2.4 Akciğer Kanseriinde Semptomlar.....	14
2.5 Akciğer Kanseriinde Tanı.....	16
2.6 Akciğer Kanseriinde Histoloji ve Sınıflandırma.....	16
2.7 Akciğer Kanseriinde Evreleme ve Prognoz.....	17
2.8 Akciğer Kanseriinde Fonksiyonel, Pulmoner ve Geriatrik Değerlendirme.....	22
2.9 Akciğer Kanseriinde Tedavi Yöntemleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Araştırmanın Tipi	33
3.2 Etik Kurul Onayı	33
3.3 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	33
3.4 Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali.....	33
3.5 Değişkenlerin Sınıflandırılması.....	34
3.6 İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	37
4.1 Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulguları.....	37
4.2 Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Demografik, Histopatolojik ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması	42
4.3 Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	47
4.4 Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	54
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKÇA	87
EKLER	96

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı üzerimde emeği olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin çalışma konusunun şekillenmesini sağlayan, tezin her aşamasında bana bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, bilimsel düşünmenin önemini vurgulayan, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elif Atağ'a,

Tez yazımı sırasında verilerin işlenmesi, çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılması konusunda yardımlarını esirgemeyen, tüm süreçlerde destek olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi Uzman Dr. Kübra Canaslan'a,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız, birlikte dayanıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yetişme, öğrencilik ve hekim olma sürecimde her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili ailem; annem Ayten Kofalı ve babam Mehmet Kofalı'ya,

Bu süreçte tüm zorluk ve mutluluklarda yanımda olan, desteğini esirgemeyen Onur Ayakdaş'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Güzide Kofalı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: TNM Evrelemesi, Evre grupları-1

Tablo 2: TNM Evrelemesi, Evre grupları-2

Tablo 3: ECOG-PS ve Karnofsky Durumu

Tablo 4: Evreye Göre Akciğer Kanseri Tedavisi ve Beş Yıllık Sağkalım Oranları

Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 6: Hastaların Patolojik, Klinik ve Tedavi Özellikleri

Tablo 7: Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 8: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 9: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Hastaların Genel Histopatolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 10: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırması

Tablo 11: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Özellikleri

Tablo 12: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş Üstü Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Özellikleri

Tablo 13: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş Üstü Metastatik (Evre IV) Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Tablo 14: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş ve Üstü Metastatik (Evre IV) Hastaların Tedavi Özellikleri

Tablo 15: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 16: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 17: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Metastatik Evre (Evre IV) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların Tanı Anındaki ECOG Performans Durumu

Grafik 2: Tümör Histolojisi Dağılımı

Grafik 3: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastaların Tanı Anındaki ECOG Performans Durumu

Grafik 4: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastaların Tümör Histolojisi Dağılımı

Grafik 5: Yaş Gruplarının Genel Sağkalımı

Grafik 6: Yetmiş Yaş Altı Grupta Evrenin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 7: Yetmiş Yaş ve Üzeri Grupta Evrenin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 8: Erken Evre (Evre I-II) Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalımları

Grafik 9: Erken Evre (Evre I-II) Hastalarda Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalımları

Grafik 10: Lokal İleri Evre (Evre III) Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalımları

Grafik 11: Lokal İleri Evre (Evre III) Hastalarda Yaş Gruplarının Olaysız Sağkalımları

Grafik 12: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Metastatik Hastaların Genel Sağkalımları

Grafik 13: Tanı Anında Metastatik Olan ve Olmayan Evre IV Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Grafik 14: Denovo Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 15: Rekürren Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 16: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Metastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Grafik 17: Tanı Anında Metastatik Olan ve Olmayan Evre IV Hastaların Progresyonsuz Sağkalımlarının Karşılaştırılması

Grafik 18: Denovo Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Grafik 19: Rekürren Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AKG: Arteryel kan gazı

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

BRAF: Proto-oncogene B-Raf and v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

DDBT: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DFS: Disease-Free Survival

DLCO: Akciğerde Karbon Monoksit Difüzyonu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score

EFS: Event-Free Survival (Olaysız Sağkalım)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

ERCC1: Excision Repair Cross-Complementing Group 1

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: Food and Drug Administration

FEV1: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim

GA: Güven Aralığı

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

GFR: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)

GS: Genel Sağkalım

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSK: Hastaliksız Sağkalım

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İO: İmmüno-Onkolojik Tedavi

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

MEK: Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated Kinase

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NEK: Nöro Endokrin Karsinom

NET: Nöro Endokrin Tümör

NCNN: National Comprehensive Cancer Network

NLST: National Lung Screening Trial (Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması)

NR: Not Reached

OS: Overall Survival

PD-1: Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi -Bilgisayarlı Tomografi

PFS: Progression-Free Survival

PM: Partikül Madde

PSK: Progresyonsuz Sağkalım

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RET: Rearranged During Transfection

RMR1: Ribonükleotid Redüktaz M1

ROS-1: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase

RT: Radyoterapi

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

SBRT: Sterotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi

SPSS: Statistical Programme For Social Sciences

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM: Tümör Nod Metastaz

VALGS: Veterans Administration Lung Study Group

VO2 max: Maksimum Oksijen Kullanım Hacmi



ÖZET

Yetmiş Yaş Altı ve Üzeri Akciğer Kanseri Hastalarında Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin, Tedavi İlişkili Sonuçların ve Sağkalım Oranlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Dr. Güzide Kofalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim dalı, 35340, İnciraltı / İZMİR

Amaç: Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Bu tezin amacı, akciğer kanseri tanısı alan geriatrik hastalar ile geriatrik olmayan hastaların genel sağkalımları, hastalıksız sağkalımları, olaysız sağkalımları, progresyonsuz sağ kalımları, tedavi alma oranları, klinik ve histopatolojik özelliklerinin kıyaslanarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜ) Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne akciğer kanseri tanısıyla başvuran; tanı-tedavi ve takipleri DEÜTF Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiş olan 18 yaş üzeri 610 hasta dahil edilmiştir. Akciğer kanseri tanısı olup, verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların demografik, klinik, histopatolojik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar 70 yaş altı ve üstündeki hastalar olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Hastaların verileri evre gruplarına göre ayrı olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier testi ve Log Rank Testi kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm evrelerdeki akciğer kanseri tanılı hastalar karşılaştırıldığında; 70 yaş altı hastaların ortanca genel sağkalımı 14,46 [%95 GA(12,51-16,40)] ayken, 70 yaş üstü hastaların ortanca genel sağkalımı 12,16 [%95 GA (8,94-15,37)] ay ile daha kısa saptandı (**p=0,009**). Yaşlı hastaların daha yüksek ECOG-PS'lerine ve daha fazla komorbiditeye sahip olduğu görüldü (**p<0,001**). Erken ve lokal ileri evrede adjuvan kematerapide ve metastatik evrede 1.sıra tedavide 70 yaş ve altı grubun daha fazla sisplatin bazlı, 70 yaş ve üzeri grubun ise daha fazla

karboplatin bazlı rejim aldığı saptandı (Erken evre: $p=0,007$, lokal ileri evre: $p=0,026$, metastatik evre $p=0,038$). Metastatik evrede; birinci sıra tedavide 70 yaş ve üzeri grupta kemoterapi alma oranlarının daha düşük ($p=0,022$) olduğu ve metastatik 70 yaş altı hastaların, daha yüksek tedavi yan etkisi nedeniyle hastaneye yattığı ($p=0,017$) izlendi. Erken ve lokal ileri evrede yaş grupları arasında genel sağkalımda fark saptanmazken, metastatik evrede 70 yaş altı grupta genel sağkalım daha uzun bulundu (Erken evre: $p=0,085$, lokal ileri evre: $p=0,314$, metastatik evre $p=0,049$). Erken evrede hastalıksız sağkalım (HSK), lokal ileri evrede olaysız sağkalım (EFS) ve metastatik evrede progresyonsuz sağkalım (PSK) süreleri incelendiğinde her iki yaş grubu arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,187$, $p=0,083$, $p=0,404$).

Sonuç: Çalışmamızda 70 yaş altı hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. Erken evrede HSK, lokal ileri evrede EFS ile metastatik evrede PSK süreleri incelendiğinde her iki yaş grubu arasında fark saptanmaması; her iki yaş grubunun tedavilerden benzer oranda fayda gördüğünü göstermektedir. Bu nedenle; yaşlı hastaların tedavi planlamasında sadece yaş faktörüne bakılmamalı, her hasta sistematik bir yaklaşımla kendi özelinde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, yaş, prognoz, geriyatrik akciğer kanseri, sağkalım

SUMMARY

Retrospective Comparison of Clinical and Histopathological Features, Treatment-Related Outcomes and Survival Rates in Lung Cancer Patients Under Seventy Years of Age and Over

Dr. Güzide Kofalı

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Division of Medical Oncology, 35340, İnciraltı/İZMİR

Objective: Lung cancers are the leading cause of cancer deaths in both women and men worldwide. The aim of this study is to investigate and compare the overall survival, disease-free survival, event-free survival, progression-free survival, treatment rates, clinical, and histopathological characteristics of geriatric patients and non-geriatric patients diagnosed with lung cancer.

Methods: The study included 610 patients over the age of 18, who were diagnosed with lung cancer and whose diagnosis, treatment and follow-ups were carried out in the Dokuz Eylul University (DEU) Faculty of Medicine Medical Oncology Outpatient Clinic between 2018 and 2022. Lung cancer patients with missing data were excluded from the study. Demographic, clinical, histopathological and laboratory data of the patients were analyzed retrospectively. The patients were divided into two main groups as those under 70 years of age and over. The data of the patients were evaluated separately according to stage groups. Kaplan Meier Test and Log Rank Test were used in survival analysis.

Results: When patients diagnosed with lung cancer at all stages are compared; the median overall survival of patients under the age of 70 was 14.46 [95% CI (12.51-16.40)] months, while the median overall survival of patients over the age of 70 was 12.16 [95% CI (8.94-15.37)] months and found to be shorter (**p=0,009**). Elderly patients were found to have higher ECOG-PS and more comorbidities (**p<0,001**). It was determined that the group aged 70 years and under received more cisplatin-based regimens, and the group aged 70 years and above

received more carboplatin-based regimens in adjuvant chemotherapy in the early and locally advanced stages and in first-line treatment in the metastatic stage (Early stage: $p=0,007$, locally advanced stage: $p=0,026$, metastatic stage $p=0,038$). In the metastatic phase; in first-line treatment, it was observed that the rate of receiving chemotherapy was lower in the group aged 70 and over ($p=0,022$), and metastatic patients under the age of 70 were hospitalized due to higher rates of treatment side effects ($p=0,017$). While there was no difference in overall survival between age groups in the early and locally advanced stages, overall survival was found to be longer in the group under 70 years of age in the metastatic stage (Early stage: $p=0,085$, locally advanced stage: $p=0,314$, metastatic stage $p=0,049$). When disease-free survival (DFS) in the early stage, event-free survival (EFS) in the locally advanced stage and progression-free survival (PFS) in the metastatic stage were examined, no difference was detected between the two age groups ($p=0,187$, $p=0,083$, $p=0,404$, respectively).

Conclusion: In our study, overall survival was found to be longer in patients under 70 years of age. When the durations of DFS in the early stage, EFS in the locally advanced stage and PFS in the metastatic stage are examined, no difference is detected between the two age groups. This shows that both age groups benefit from the treatments at similar rates. Therefore when planning the treatment of elderly patients, age alone should not be considered. Each patient should be evaluated individually with a systematic approach.

Keywords: Lung cancer, age, prognosis, lung cancer in the elderly, survival

1.GİRİŞ VE AMAC

Akciğer ve bronş kanserleri; dünya çapında, her iki cinsiyette, kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (1,2). Yeni tanı alan akciğer kanseri vakalarının üçte ikisi 65 yaşın üzerindedir ve bu oranın önümüzdeki 20 yılda artacağı tahmin edilmektedir (1,3). Komorbid hastalık olasılığının da arttığı yaşlılarda; kanserin yönetimi, tanı ve evreleme için güvenli doku alımı, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve kanserli hastalarda tedaviye bağlı toksisitelerin yönetimi dahil olmak üzere belirli zorluklar içermektedir. Temel tedavi standartlarını oluşturan faz 3 çalışmalarda yaşlı hastalar az temsil edilmektedir ve yaşlı hastalara spesifik klinik çalışma sayısı da azdır. Bu durum yaşlıların klinik uygulamalarda yetersiz tedavi edilmelerine ya da fazla tedavi edilmelerine sebep olabilmektedir (4). Ayrıca, dinç olan yaşlı yetişkinlerde bile yaşa bağlı olarak fizyolojik rezervlerde düşüş görülmektedir ve polifarmasi, geriatric sendromlar, yetersiz beslenme sorunları yaşayabilmektedirler. Literatür verileri yaşlı hastaların çoğunlukla uygun tedaviye ulaşamadıklarını göstermektedir. Bu hastaların medikal onkologlara sevk edilme, kemoterapi alma veya akciğer kanseri ameliyatı geçirme oranlarının genç hastalara kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (5- 8). Bu grup hem yetersiz tedavi hem de aşırı tedavi için özellikle yüksek risk altındadır.

Geriatric hastalar onkolojik tedavi öncesi özel değerlendirme gerektirir. Tek başına kronolojik yaş ve performans skorlarının, yaşlı hastaların standart kanser tedavilerini tolere etme yeteneğini tahmin etme konusunda yeterlilikleri sınırlıdır. Bununla birlikte, özenli ve uygun hasta seçimi ile antikanser tedavi uygulanmasının; hem küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hem de küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) hastalığın tüm aşamalarında; tek başına destekleyici bakıma kıyasla hem daha iyi sağkalım hem de iyilik sunduğu güçlü verilerle gösterilmiştir (9-12).

Kırılgan yaşlı hastalar için, erken evre KHDAK'de SBRT, lokal ileri KHDAK'de eş zamanlı kemoterapi ile birlikte veya kemoterapisiz modifiye radyasyon ve ileri evre hastalık için modifiye dozlama ve sistemik tedavinin dikkatli bir şekilde uyarlanması gibi daha düşük riskli modaliteler düşünülebilir. İmmünoterapide devam eden araştırmalar, tolere edilebilirlik göz önüne alındığında, yaşlı popülasyonda umut vaat etmektedir (9). Benzer şekilde KHAK'de de klinik çalışmalara ileri yaş hastaların dahil edilmemiş olması; bu hasta grubunda tedavi kararı vermeyi zorlaştırmakta, klinik pratikte yetersiz veya aşırı tedaviye neden olabilmektedir. Bu hasta grubunda da kronolojik yaştan ziyade fizyolojik yaşın göz önüne alınması, fayda zarar oranını dengeli tutabilmek adına ayrıntılı geriatric değerlendirme ile tedavinin yönlendirilmesi

önerilmektedir. Biyolojik ajanların ve immünoterapilerin tedavideki ağırlığının artması KHAK’de de yaşlı hastalar için umut vaad etmektedir (10-12).

Literatürde 70 yaş üzeri akciğer kanseri tanılı hastaları kapsayan az sayıda çalışma vardır ve çoğu veri bu yaş grubunda altgrup analizleri yolu ile elde edilmektedir. Biz bu çalışmada, 2018 – 2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği’ne akciğer kanseri tanısıyla başvuran 70 yaş ve üzeri ile 70 yaş altındaki hastaların genel sağkalımlarını, progresyonsuz sağkalımlarını, tedavi alma oranlarını, tedavide modifikasyon oranlarını karşılaştırmayı; bu yolla yaşlı hastaların tedavi alabilme oranlarını belirlemeyi ve tedavi alabilen geriatric hastaların tedavilerden daha genç hastalar kadar fayda görüp görmediklerini belirlemeyi hedefledik. Ayrıca klinik, moleküler ve histopatolojik özellikleri değerlendirerek; hastaların özelliklerine ve yaş grubuna uygun en doğru tedavi rejimini tespit etmeyi, takiplerde tedaviye yanıt ile hastalığın seyrini öngördücü belirteçleri belirlemeyi ve literatüre bu anlamda katkıda bulunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlılarda Kansere Epidemiyolojisi ve Akciğer Kanserinin Yeri

Kanser, toplumsal bir sağlık sorunu olup, kalp damar hastalıklarında sonra ikinci en sık ölüm nedenidir ve sıklığı yaşla artan bir hastalıktır. Beklenen yaşam süresindeki artış, önümüzdeki yıllarda hem yaşlı nüfusun artmasına hem de kanserin daha sık görülmesine neden olacaktır (13, 14). 2030 yılında kanser vakalarının yaklaşık %72'sini 65 yaş ve üzeri hastaların oluşturacağı tahmin edilmektedir. Yaşla birlikte pek çok kanserin insidansının artması, ortalama yaşam süresinin dünya çapında artıyor olması, kanser tanı ve tedavi sürecindeki gelişmelere bağlı olarak yaşam süresinin uzaması; yakın bir gelecekte onkoloji ile uğraşan tüm hekimlerin geriatrik hasta popülasyonu ile yoğun olarak uğraşacağını gözler önüne sermektedir (14).

Yaşlılığı tanımlamak için evrensel olarak kabul görmüş bir yaş sınırı yoktur. Önceden 65 yaş ve üzeri insanlar yaşlı olarak kabul edilmekte iken, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte günümüzde geriatrik onkolojide 70 yaş ve üzerinin yaşlı olarak kabul edilmesi giderek yaygınlaşan bir görüştür (13).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (*International Association of Cancer Registries*) ve Uluslararası Kanser Birliği (*International Association of Cancer Registries*) tarafından yapılan çalışmada, dünya genelinde 1988-1992 yılları arasında tanı konulan kanserlerin 65 yaş üzeri oranı erkeklerde %61, kadınlarda ise %56 civarında bulunmuştur. Geçen zamanla birlikte, dünya çapında kanser insidansı hızla artmıştır ve en sık görülen kanser türleri ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermiştir. Yaşlı erkek ve kadınlarda en yüksek insidans, gelişmişlik düzeyi yüksek olan Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da saptanmıştır. Melanom dışı cilt kanserleri dışlandığı zaman bu ülkelerde yaşayan erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla prostat, akciğer ve kolorektal kanser; yaşlı kadınlarda ise, sırası ile meme, kolorektal ve akciğer kanseridir. Dünya genelinde, 65 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde mortalite hızı en yüksek kanser akciğer kanseridir (13).

Yaşlı hastaların kanser tanısı aldıkları sırada bir veya birden fazla komorbiditeye sahip oldukları ve bu nedenle de çok sayıda ilaç kullandıkları görülür. Bunun yanında yaşlı akciğer kanserli hastalar, gençlere göre günlük yaşamsal faaliyetleri için başkalarının yardımına daha fazla ihtiyaç duyarlar, depresif duygu durumu daha baskındır, daha fazla beslenme sorunları yaşarlar ve hareketlilikleri daha azalmıştır. Yaşlı akciğer kanserli hastaların çoğunda sağkalım oranları genç hastalara göre daha düşüktür. Ayrıca komorbiditelere sahip yaşlı hastalar genellikle kemoterapi için

riskli bulunurlar. Yaşla birlikte organizmada meydana gelen değişikliklere akciğer kanserinin eklenmesi yaşlı hastalarda akciğer kanseri tanı ve tedavi sürecini zorlaştırabilir. Yaşlı akciğer kanseri hastalarının gençlere kıyasla daha az oranda tanı aldıkları ve daha az yoğunlukta tedavi edildikleri bilinmekle birlikte bu grupta tedavi sonuçları ile ilgili veri genç hastalara kıyasla oldukça azdır (15).

2.2.Risk Faktörleri

Akciğer kanseri için bilinen en önemli risk faktörü sigaradır. Buna rağmen, akciğer kanseri hiç sigara içmeyenlerde de görülmektedir. Sigara içmeyen kadınlar, daha çok KHDAK tanısı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, son birkaç on yılda sigara içme oranları ve akciğer kanseri insidansı azalmasına rağmen, hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri insidansı artış göstermiştir.

Akciğer kanseri riski ile ilişkili maruziyetlerin çoğunun hem sigara içenler hem de hiç sigara içmeyenler için risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, sigara içmeyenler ile ilişkili olduğu bulunan risk faktörleri arasında ikinci el sigara dumanı (*pasif içicilik*), yemek pişirme dumanları, iyonlaştırıcı radyasyon, radon gazı, kalıtsal genetik yatkınlık, mesleki maruziyetler, önceden var olan akciğer hastalığı ve onkojenik virüsler bulunmaktadır. İleri yaş özellikle sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri insidansı zaman içinde sabit kalsa bile, nüfusun yaş yapısı daha ileri yaşlara doğru kaymaya ve sigara içme prevalansı azalmaya devam ettikçe, hiç sigara içmeyenler arasındaki akciğer kanseri ölümlerinin sayısının önümüzdeki on yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir. Bu nedenle, tütün kontrolü ve erken teşhisteki önemli gelişmelere rağmen, akciğer kanseri önemli bir halk sağlığı yükü olmaya devam edecektir (16).

2.2.1.Sigara ve Diğer Tütün Kullanımı

Günümüzde akciğer kanseri gelişiminde en önemli faktör sigaradır. Sigara içme oranı ile akciğer kanseri görülme oranı diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak benzerlik göstermektedir. Sigaranın günlük tüketilen miktarı kadar, tüketildiği toplam süre de risk açısından önemlidir. Sadece sigara değil, tüm tütün mamulleri akciğer kanserine neden olmaktadır. Pasif içicilik (*second-hand smoke*) de akciğer kanserini 1,31 kat arttırmaktadır (14, 17). Yakın dönemde literatüre girmiş diğer faktör de üçüncü el sigara dumanı maruziyetidir

(*third-hand smoking*). Üçüncü el sigara dumanı, kapalı ortamdaki yüzeylere ve tozlara yerleşen sigara dumanı gazları ve partikülleri aracılığıyla oluşur. Bu maddeler, soluma, yutma, dermal yollarla kişilere bulaşmaktadır. Sigaranın bırakılmasının, akciğer kanseri riskini azalttığı ve hatta akciğer kanseri tanısı almış bireylerde de tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Tütün kullanımını bırakmayan bireylerde de, tüketilen miktarın azaltılmasının da ölüm riskini azaltabileceği yönünde bulgular mevcuttur (14).

2.2.2.Biyokütle Maruziyeti

Odun, mahsul artıkları, tezek ve kömür dahil olmak üzere işlenmemiş biyokütle yakıtları, başta Doğu ve Güney Asya olmak üzere dünya nüfusunun yaklaşık yarısı tarafından evde yemek pişirmek veya ısınmak için kullanılmaktadır. Bu evlerdeki iç mekân emisyonları, yüksek konsantrasyonlarda polisiklik aromatik hidrokarbonlar, benzen ve diğer kanserojen bileşikler içerir. Biyokütle yakıtlarıyla bağlantılı olarak akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (18).

2.2.3.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Diğer Pulmoner Durumlar

Epidemiyolojik çalışmalar, sigara içenlerin yaklaşık %20-30'unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve %10-15'inde akciğer kanseri geliştiğini bildirirken; KOAH, akciğer kanserli hastalarda en sık görülen komorbiditedir ve prevalansı %30-70 arasında değişmektedir (18, 19). Artan hava yolu obstrüksiyonu derecesi, artan yaş, daha düşük vücut kitle indeksi ve akciğer kapasitesi gibi faktörlerin akciğer kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bilgisayarlı tomografideki (BT) amfizemin boyutu, akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra kansere özgü mortalitenin bir göstergesidir. KOAH ve akciğer kanseri arasındaki bağlantı için önerilen mekanizmalar arasında; epitelyal-mezenkimal geçiş ve kanser gelişimine yol açan matriksin yeniden şekillenmesi ve akciğer onarım süreçleri yer alır. Ek olarak, birkaç genom çapında ilişkilendirme çalışması, birkaç kromozomal lokusta amfizem ve akciğer kanseri arasında ilişki tanımlamıştır ve bu, KOAH ile ilişkili gen varyantların akciğer kanserine yatkınlık yaratabileceğini düşündürmektedir (18, 20). Büyük bir meta-analizde, kronik bronşit, tüberküloz veya pnömoni öyküsü olan hiç sigara içmeyenlerin akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (18, 21, 22).

2.2.4.Mesleki Maruziyetler

Asbest maruziyeti, akciğer kanserinin en iyi bilinen mesleki ve çevresel nedenlerinden biridir. Asbest madenciliği ve değirmenciliği, gemi yapımı, inşaat, tekstil, yalıtım ve otomobil tamiri sektörlerindeki işçiler en yüksek risk altındadır. Karsinogenez için, oksidatif hasarın indüklenmesi ve buna müteakip DNA delesyonları, somatik gen değişiklikleri dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar mevcuttur. Sigara içiciliği bu karsinogeneze sinerjik etki göstermektedir. Günümüzde tehlikenin farkına varan birçok gelişmiş ülkede endüstriyel alanda asbest kullanımının yasaklandığı, ancak gelişmekte olan ülkelerde halen kullanıldığı görülmektedir (18, 23). Asbestin çevresel etken olarak ülkemizdeki önemine çevresel etkiler bölümünde ayrıntılı değinilecektir.

Dizel egzoz maruziyeti, kamyon endüstrisi çalışanları ve kömür madencilerinde incelenmiştir. Avrupa ve Kanada'da yürütülen ve 13,304 vakayı içeren 11 vaka kontrol çalışmasının toplu bir analizi olan Synergy projesi, kümülatif dizel maruziyetinin artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18, 24). Akciğer kanseri insidansının arttığı diğer meslekler arasında kömür madenciliği, kömür katranına maruz kalan asfalt döşeme, baca temizleme ve boyama yer alır, ancak risk asbest ve dizel egzozundan daha düşük görünmektedir. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer organik ve metal maruziyetleri, genellikle tütün içimi ile sinerjik olarak hareket eden berilyum, kadmiyum, krom, silika, formaldehit, benzo[a]piren, nikel, sert metal tozu ve vinil klorürü içerir (18).

2.2.5. Hava Kirliliği ve Diğer Çevresel Etkiler

Avrupa ve Amerika çalışmaları, ortam hava kirliliğinin akciğer kanseri riski ile ilişkisini değerlendirmiştir. Dokuz Avrupa ülkesinden çok sayıda kohortun analizi olan ESCAPE çalışması, ortam havasındaki partikül madde (PM) konsantrasyonunun akciğer kanseri, özellikle adenokarsinom, riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (25). Hem sigara içmeyen hem de sigara içenlerde, nitrojen oksitler, nitrojen dioksit ve kükürt dioksite ek olarak artan 2.5 µm'den küçük çaplı PM konsantrasyonları akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (25).

İçme suyunda ve yiyeceklerde doğal olarak bulunan arsenik de akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir (18).

Asbest ve akciğer kanseri ilişkisi hem mesleki hem çevresel maruziyet nedeni olarak irdelenebilir. Ülkemizde asbest sorunu dünyadaki diğer birçok ülkeden farklı olarak çevresel temas şeklindedir. Daha doğrusu ülkemizde mesleki temasın boyutu tam olarak

bilinmemesine karşın, çevresel temas çok iyi tanımlanmıştır, Özellikle Anadolu'nun bazı illeri (Bilecik, Afyon, Burdur, Çankırı, Çorum, Yozgat, Adıyaman, Şanlıurfa,...) ve bu illerin kırsal alanlarında, “ak toprak, çorak toprak, höllük” olarak bilinen asbest ile kontamine toprak yaşamın bir parçası olarak evlerin içine ve dışına sıva ve badana malzemesi, çatılarda yalıtım malzemesi ve hatta pekmez toprağı, çocuk pudrası olarak kullanılmıştır. Yakın zamanda tamamlanan Türkiye Mezotelyoma Asbest Kontrolü Stratejik Planı'nın sonuçlarına göre bazı illerin kırsal alanlarında asbest ile kontamine toprak kullanımının devam ettiği görülmektedir. Türkiye’de kırsal alanda çevresel asbest teması ve mezotelyoma ilişkisi iyi çalışmış olmasına rağmen, akciğer kanseri ile olan ilişkisine dair daha az çalışma bulunmaktadır (23).

Radon maruziyeti, akciğer kanseri için bilinen başka önemli bir risk faktörüdür. Radon gazı, kayalarda ve toprakta doğal olarak bulunan uranyum-238'in radyoaktif bozunması sırasında oluşur. Radon gazı temeldeki çatlaklardan ve diğer açıklıklardan evlere girer ve büyük ölçüde bodrum ve alt yaşam alanlarında birikir. Radon bozunma ürünleri, çevrede bulunan aerosollere de bağlanabilir ve muhtemelen akciğer kanseri ile ilişkili akciğer birikimini ve doz özelliklerini etkileyebilir. CPS II (The American Cancer Society Cancer Prevention Study-II) kohortunun bir analizi, radon konsantrasyonu ile akciğer kanseri mortalitesi arasında önemli bir doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir (18, 26).

2.2.6.Beslenme, Diyet ve Alkol

Meyve ve sebze tüketimi, aktif sigara içenlerde azalmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle turpgillerden sebzelerin tüketilmesi akciğer kanseri riski ile ters orantılıdır. Kuersetin bakımından zengin meyve ve sebzeler ile beslenenlerde akciğer kanserinin azaldığı yönünde epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (18, 27).

Birçok çalışma, vitamin düzeylerinin ve alımının akciğer kanseri riski üzerindeki etkilerini değerlendirmeye çalışmıştır. Takviye kalsiyum alımının akciğer kanseri riski ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, demir alımı kadınlarda akciğer kanseri riski ile ters ilişkiliyken, magnezyum alımı erkeklerde ve halen sigara içenlerde riski artırmaktadır (18, 27-30).

Bakır, selenyum ve çinko ile akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Johansson ve arkadaşları, Avrupa'da hiç sigara içmeyen, sigarayı bırakmış ve halen sigara içen bireylerde, yüksek serum B6 vitamini ve metiyonin seviyelerinin daha düşük akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (18, 30). İki çalışma, hiç sigara içmeyen

kadınlarda ≥ 400 IU/gün D vitamini alımı ve ek soya alımı ile koruyucu bir etki gösterirken; Alfa-Tokoferol, Beta-Karoten Kanseri Önleme Çalışması, günde 20 mg β -karoten alan sigara içen erkeklerde daha yüksek akciğer kanseri insidansı ve genel ölüm oranı olduğunu ortaya çıkarmıştır (18-33). Tüm bunlar sonucunda, akciğer kanserinin önlenmesi için herhangi bir vitamin, mineral ve multivitamin takviyesi önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (18, 34).

Yedi prospektif çalışmanın havuzlanmış analizi, 399.767 katılımcı ve 3.137 akciğer kanseri vakasını içermekte olup, günde en az 30 gr alkol tüketen kişilerde alkolden uzak duranlara göre biraz daha yüksek akciğer kanseri riski olduğu gösterilmiştir (35).

2.2.7.Enfeksiyonlar

Chlamydia pneumoniae, en sık görülen hücre içi bakteriyel patojendir ve sinüzit, farenjit ve pnömoniden sorumludur. Solunum sekresyonları yoluyla bulaşır ve inflamasyon aracılı yollarla akciğer kanseri riskini artırabilir. 2.595 akciğer kanseri vakası ve 2.585 kontrolü içeren 12 çalışmanın meta-analizi, *C. pneumoniae* enfeksiyonunun akciğer kanseri riskinde 1,5 kat artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (16, 36).

Tüberküloz, öksürük aerosolü ile bulaşan ve *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Tüberküloz öncelikle akciğerleri etkilese de vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilir. Dünya çapında tüberküloz insidansı son on yılda yavaş yavaş azalmıştır; 2013'te dünya çapında tahmini dokuz milyon tüberküloz vakası (100.000'de 126 vaka) rapor edilmiştir ve %60'ından fazlası sosyoekonomik düzeyin daha düşük olduğu 22 ülkede yoğunlaşmaktadır (16, 37). Tüberküloz, kronik inflamasyonu ve pulmoner fibrozisi indükleyerek yüksek oranlarda genetik değişikliklere ve mutasyonlara yol açabilir; bu mekanizmalar, tüberkülozun akciğer kanseri riskindeki rolüne ilişkin öne sürülen mekanizmalardır. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu'ndan alınan bir havuzlanmış analiz ve bir meta-analiz, önceki tüberküloz öyküsünün sırasıyla %48 ve %76 artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (16, 38, 39).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte olan bireylerde onkojenik viral enfeksiyonların kontrolünü bozan HIV ile ilişkili immün baskılama ve inflamasyon, Hepatit B ve C gibi diğer onkojenik virüslerle ko-enfeksiyona ve birçok kanserde artışa neden olmaktadır. Akciğer kanseri, HIV ile enfekte kişiler arasında kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir (16, 40). HIV'li yetişkinlerin genel yetişkin nüfusa göre sigara içme olasılığı daha yüksek olsa

da sigara içmeyi hesaba kattığımızda HIV ile enfekte kişiler arasında yüksek akciğer kanseri insidansı gözlemlenmiştir. ABD'de 448.258 HIV ile enfekte kişi arasında, akciğer kanseri en sık ikinci kanser türüdür (%11,6), ayrıca toplum geneline göre akciğer kanseri riski iki kat artmıştır (16, 41).

2.2.8.Genetik Faktörler ve Sürücü Mutasyonlar

Akciğer kanserinin ailesel kümelenmesi, son 60 yılda tekrar tekrar rapor edilmiştir, bu da hastalık gelişiminin kalıtsal bir temele dayandığını düşündürür. TP53 germline sekans varyasyonları taşıyıcılarında akciğer kanseri riskinde artış bulunmuştur ve sigara içen taşıyıcıların akciğer kanserine yakalanma olasılığı, sigara içmeyen taşıyıcılara göre 3 kattan daha fazladır (35).

Akciğer kanserine duyarlılığın artmasına neden olan genetik faktörler yeterince çalışılmamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çeşitli kromozomlarda duyarlılık lokusları önermiştir ancak daha sonraki analizler bu sonuçları doğrulamamıştır. Diğer çalışmalar, sitokrom p450 enzimleri ve DNA onarım genleri gibi çeşitli enzimlerdeki polimorfizmlerin yanı sıra EGFR'de germline mutasyonlar tanımlamıştır (18).

KHDAK tanıli hastaların önemli bir kısmının onkogenezi yönlendiren belirli genlerde değişiklikler gösterdiği kabul edilmektedir. Son yıllarda, bu onkojenik etmenlerden daha fazlası tanımlanmıştır ve biyolojilerinin daha iyi anlaşılması, yeni hedefli ajanların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Sürücü mutasyon olarak adlandırılan bu mutasyonlar; EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, HER-2, RET, MET ve benzeri genlerdeki mutasyonlarını içermektedir. Günümüzde bu mutasyonları hedefleyen birçok ajan geliştirilmiş ve bu ajanlar uluslararası sağlık otoriteleri tarafından da onaylanmıştır. Bu hedefe yönelik tedavi ajanları çoğunlukla konvansiyonel kemoterapi ajanlarına göre daha etkin ve yan etki profilleri de daha iyidir. Bu sürücü genlerdeki mutasyonların her birinin biyolojisini tanımlamaya yönelik çabalar, ilgili direnç mekanizmalarının aydınlatılmasına, en iyi tedavi stratejisinin ve terapötik sekansın tanımlanmasına yardımcı olacaktır (42).

Hedefe yönelik ajanlar özellikle kabul edilebilir yan etki profilleri nedeni ile geriatrik hastalar için çok önemli bir tedavi seçeneği oluşturur. Mutasyonların görülme sıklığı genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık gösterebilir. Genç ve yaşlı akciğer kanseri hastalarının klinikopatolojik ve moleküler özelliklerini karşılaştıran bir makaleye göre, genç grupta ALK pozitifliği yaşlı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%17,01'e karşı %4,17, $p<0,05$),

ancak EGFR ve ROS1 mutasyon oranları arasında yaşa göre anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, iki gruptaki EGFR mutasyon alt tiplerinin dağılımına bakıldığında, genç gruptaki 19del sıklığı, yaşlı gruptakinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (43).

2.3.Akciğer Kanseri Tarama Programı

Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir. Sigara ile yoğun ilişkisi olması ve evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olması nedeni akciğer kanserini erken tespit eden stratejiler üzerinde durulmaktadır. ABD’de Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışmasında (National Lung Screening Trial) düşük doz bilgisayarlı tomografinin (DDBT) akciğer kanseri taramasında etkinliği incelenmiştir. DDBT tüm nedenlere bağlı ölümlerde %6,7 azalma ile ilişkilendirilmiş ve akciğer kanserinden bir ölümü önlemek için taranması gereken kişi sayısı 320 olarak saptanmıştır (65-74 yaş arası kişilerde 245, 55-64 yaş arası kişilerde 364). Bu çalışmaya dayanarak aktif sigara içen veya son 15 yıldır sigarayı bırakmış, en az 30 paket yılı sigara içme öyküsü olan 55-74 yaş arası bireylerde DDBT ile yıllık tarama önerilmektedir (44, 45).

2.4.Akciğer Kanseri Semptomları

Asemptomatik hastalarda akciğer kanserlerinin yaklaşık %10'u akciğer grafilerinde saptansa da, çoğu hasta tanı konduğunda semptomatiktir. Hastalar, spesifik olmayan sistemik yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı semptomları veya primer tümörün veya intratorasik veya ekstratorasik yayılmanın neden olduğu doğrudan belirti ve semptomlarla başvurabilir. Az sayıda hasta paraneoplastik sendromlarla kendini gösterir (46).

Primer Tümör Etkisi

Göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi primer tümörün yaygın belirtileridir. Endobronşiyal bir kitleye veya postobstrüktif pnömoniye sekonder öksürük, hastaların %75'inde görülür. Hastaların %60'ında dispne görülür ve hava yolunu tıkayan bir tümörden kaynaklanabilir. Primer tümör semptomları olan hastaların %35 kadarında hemoptizi görülür. Akut bronşit hemoptizinin en yaygın nedeni olmasına rağmen, hemoptizi ile başvuran 40 yaşından büyük hastalarda akciğer kanserinden şüphelenilmelidir (46).

Intratorasik Yayılma

Akciğer kanseri teşhisi konan hastaların %40'ı başlangıçta intratorasik yayılım belirti ve semptomları ile başvurur. İntratorasik yayılım, tümörün doğrudan yayılması veya lenfanjitik yayılımdan kaynaklanır. Rekurren laringeal sinir (n. laryngeus recurrens) felcinden kaynaklanan ses kısıklığı hastaların %2-18'inde görülür. Frenik sinir felci, akciğer grafisinde nefes darlığı veya sol hemidiyaframda yükselme ile kendini gösterebilir. Superior pulmoner sulkus tümörü (Pancoast tümörü), Horner sendromu ile ortaya çıkabilir. Brakiyal pleksopati, sinir kökleri boyunca ağrı ile karakterizedir. Göğüs duvarı invazyonu sıklıkla kalıcı, plöretik ağrı ile kendini gösterir. Plevral efüzyonlar nefes darlığı, nefes seslerinde azalma ve perküsyonda donukluk ile kendini gösterebilir. Özofagus tıkanıklığı disfajiye neden olabilir. Superior vena kava tıkanıklığı, yüzde şişlik, üst gövde, omuzlar ve kollarda genişlemiş damarlar ile karakterizedir. Otopside sıklıkla perikardiyal tutulum bulunmasına rağmen, hastalarda nadiren semptomatik perikardiyal efüzyon veya tamponad görülür (46).

Ekstratorasik Yayılım

Akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık üçte biri, ekstratorasik yayılım belirti ve semptomları gösterir. Yaygın metastatik bölgeler arasında kemikler, karaciğer, adrenal bezler, lenf düğümleri, santral sinir sistemi bulunur. Ekstratorasik yayılımın nonspesifik semptomları halsizlik ve kilo kaybıdır. Kemik metastazı sıklıkla ağrı, kırık veya yüksek alkalen fosfataz seviyesi ile kendini gösterir ve genellikle uzun kemikleri veya omurları tutar. Supraklaviküler fossada palpabl lenfadenopati, supraklaviküler lenf nodu tutulumunu düşündürür. Hastaların %10'unda baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, fokal nörolojik bozukluklar, nöbetler, konfüzyon veya kişilik değişiklikleriyle ortaya çıkan beyin metastazı görülür. Karaciğer tutulumu yaygın olmasına rağmen, transaminaz yüksekliği nispeten nadirdir (46).

Paraneoplastik Sendromlar

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda paraneoplastik sendromlarla ilgili sistemik semptomlar gelişir. Bu, tümör tarafından üretilen veya tümöre yanıt olarak üretilen biyoaktif maddelerin salınmasından kaynaklanır. Semptomlar tanıdan önce gelebilir, hastalık seyrinde geç ortaya çıkabilir veya hastalık nüksünü düşündürebilir. Yaygın endokrin sendromlar arasında hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ve Cushing sendromu yer alır. Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati yaygın iskelet belirtileridir. Daha az sıklıkla rastlanan nörolojik sendromlar arasında, Lambert-Eaton

miyastenik sendrom, periferik nöropati ve kortikal serebellar dejenerasyon gibi durumlar bulunabilir (46).

2.5.Akciğer Kanserinde Tanı

Doğru bir doku teşhisi elde etmede çeşitli teknikler vardır. En uygun testin seçilmesi genellikle bir göğüs hastalıkları uzmanı, girişimsel radyolog veya göğüs cerrahı ile konsültasyonu gerektirir. Erken KHDAK düşünülen ve cerrahiye aday olan hastalarda, doku teşhisi ve evreleme için önerilen test torakotomidir. Küçük hücreli veya metastatik KHDAK olduğu varsayılan hastalarda tanı, mevcut en uygun ve en az invaziv yöntem (plevral efüzyonun torasentezi, erişilebilir bir lenf düğümün eksizyonel biyopsisi, bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu) kullanılarak yapılmalıdır (46).

Kanserin türü ve evresi daha az net olduğunda balgam sitolojisi, fleksibl bronkoskopi ve transtorasik iğne aspirasyonu gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Balgam sitolojisi, merkezi yerleşimli tümörleri tanımlamada yararlı olabilecek invazif olmayan bir testtir. Test, santral tümörlerin %71'ini, ancak periferik tümörlerin %50'sinden azını saptar; bu nedenle, daha fazla test negatifliğine neden olan sensitivitesi düşük bir yöntemdir. Fleksibl bronkoskopi (bronşiyal yıkama, fırçalama ve biyopsilerin kullanıldığı) genellikle santral tümörlü hastalarda tercih edilen yöntemdir ve bu hastalarda kombine duyarlılık %88'dir. Pnömotoraks ve kanama, transbronşiyal iğne aspirasyonunun ciddi fakat nadir görülen komplikasyonlarıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunun periferik akciğer tümörlü hastalarda bronkoskopiden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir ve transbronşiyal iğne aspirasyonu sonuçsuz kaldığında veya cerrahi aday olmayan hastalarda kullanılabilir. Transtorasik iğne aspirasyonu rutin olarak floroskopi veya BT ile yönlendirilir ve bir sitopatoloğun yardımı tanısal verimi artırır. Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık görülen komplikasyonu pnömotoraktır (%25-30), ancak prosedür nadiren göğüs tüpü yerleştirilmesini gerektirir. Video yardımcı torakoskopi, teşhis veya evreleme amacıyla küçük periferik tümörleri (çapı 2 cm'den küçük), plevral tümörleri veya plevral efüzyonları örneklemek için kullanılabilen daha yeni bir yöntemdir (46).

2.6.Akciğer Kanserinde Histoloji ve Sınıflandırma

Tedaviyi ve prognostik kararları kolaylaştırmak için akciğer kanseri, küçük hücreli karsinom veya küçük hücreli olmayan karsinom olarak sınıflandırılır. Işık mikroskobu akciğer kanserini dört majör ve birkaç minör histolojik sınıfa ayırmak için kullanılır. Başlıca histolojik

sınıflar adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 2021 yılında akciğer tümörlerini epitelyal akciğer kanserleri (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, NUT karsinom, ...), nöroendokrin akciğer tümörleri (karsinoid tümör, nöroendokrin karsinom, büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom,...), ektopik dokunun tümörleri (melanom, menenjiom) ve mezenkimal kökenli akciğer tümörleri olarak gruplandırmıştır (46, 47).

Adenokarsinomlar erken metastaz yapan histolojik olarak heterojen periferik kitlelerdir ve genellikle altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Hiç sigara içmemiş kişilerde teşhis edilen en yaygın alt tiptir.

Skuamöz hücreli karsinomlar tipik olarak hemoptizi, postobstrüktif pnömoni veya lobar kollaps ile kendini gösterebilen merkezi yerleşimli endobronşiyal kitlelerdir. Adenokarsinomlardan farklı olarak, skuamöz hücreli karsinomlar genellikle hastalık seyrinin sonlarında metastaz yapar.

Küçük hücreli karsinomlar klinik olarak agresif; genellikle geniş mediastinal tutulum ile karakterize olup merkezi yerleşimlidir; ve paraneoplastik sendromlar ve erken ekstratorasik metastazlarla ilişkilidir. Kemoterapiye yanıt vermelerine rağmen, küçük hücreli karsinomlar tanı anında sıklıkla ilerlemiştir ve hastaların prognozu kötüdür.

Büyük hücreli karsinomlar zayıf diferansiyedir. Bu tümörler, erken metastazlarla ilişkili büyük periferik kitlelerdir (46, 47).

Özet olarak, akciğer kanserinin %95'lik kısmını KHAK ve KHDAK olarak iki gruba ayırmak mümkündür (14).

2.7.Evreleme ve Prognoz

Doku tanısı konulduktan sonra, metastaz varlığını belirlemek ve cerrahi rezeksiyon adaylarını belirlemek için metastatik değerlendirme ve kapsamlı bir evreleme çalışması yapılmalıdır. Metastaz için ilk değerlendirme ayrıntılı bir öykü, fiziksel muayene, tam kan sayımı, elektrolit, kalsiyum, hepatik transaminazlar ve alkalen fosfataz seviyelerini içerir. Değerlendirmede anormallik olan hastaların %80'den fazlasında metastatik hastalık vardır. Anoreksiya, kilo kaybı ve yorgunluk ile başvuran hastaların prognozu özellikle kötüdür.

Toraks BT ve pozitron emisyon tomografi (PET) taramaları ile noninvaziv radyografik görüntüleme, metastatik akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda rutin olarak gerçekleştirilir.

Toraks ve üst batin BT taramaları; hiler ve mediastinal lenfadenopati, karaciğer veya adrenal tutulumu ortaya çıkarabilir. Mediastende BT doğruluğu %88 (%80 duyarlı, %100 özgül) olmasına rağmen, PET ile daha doğru bir evreleme yapılabilir. Entegre PET-BT tarayıcıların, tek başına BT veya PET'ten daha iyi test özelliklerine sahip olduğu görülmektedir. Mediastinal hastalıktan şüphelenilen hastalarda mediastinal evreleme; transbronşiyal iğne aspirasyonu ile veya aspirasyon olmadan bronkoskopi, endobronşiyal ultrasonografi kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu, transtorasik iğne aspirasyonu, video yardımcı torakoskopi veya mediastinoskopi ile yapılır.

Klinik prezentasyon, ek evreleme önlemlerinin kullanımını gerektirir. Abdominal BT, kemik taraması ve beyin manyetik rezonans görüntüleme, metastatik hastalık olasılığının yüksek olması nedeniyle küçük hücreli karsinomlu hastalarda genellikle önerilir.

Metastatik değerlendirme tamamlandıktan sonra evreleme, tanımlanan tümörün tipine ve metastatik hastalığın varlığına veya yokluğuna göre belirlenebilir. KHDAK, TNM (Tümör-Nod- Metastaz) evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilirken; KHAK, ipsilateral hemitoraksta sınırlı olan sınırlı hastalık veya ipsilateral hemitoraksın ötesinde metastazı olan yaygın hastalık olarak kategorize edilir (46).

Akciğer kanserlerinin evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Aşağıda, 1 Ocak 2017 itibariyle dünya çapında standart olan sekizinci akciğer kanseri evre sınıflandırması özetlenmiştir (48, 49).

T: Tümör boyutu ve kapsamı

N: Yakın lenf düğümlerinde tutulum olup olmadığı

M: Uzak organ metastazı olup olmadığı

T: Tümör boyutu ve kapsamı

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği, ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)

T1: Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) (Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.)

T1mi: Minimal invaziv adenokarsinom

T1a: Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm

T1b: Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm

T1c: Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm

T2: Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör

- Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)

T2a: Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm

T2b: Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm

T3: Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon;

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
- Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)

T4: Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon;

- Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina
- Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

N: Yakın lenf düğümlerinde tutulum olup olmadığı

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M: Uzak organ metastazı olup olmadığı

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon (Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.)

M1b: Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz (Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.)

M1c: Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 1: TNM Evrelemesi, Evre 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 2: TNM Evrelemesi, Evre grupları-2

Evre		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre 1	IA1	Tmi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre 2	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre 3	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 4	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Her ne kadar TNM evrelemesi mevcut olsa da, KHAK için Veterans Administration Lung Study Group (VALGS) tarafından 1957 yılında geliştirilen sınırlı evre ve yaygın hastalık olarak temel iki kategori içeren sınıflandırma kullanılır; çünkü KHAK vakalarının sadece %1 kadarı tanı anında birinci evre olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle bu sınıflamayı kullanmak daha pratik bir yaklaşımdır (14).

VALG evrelemesi

- Sınırlı KHAK, ipsilateral akciğerin sıkı tutulumu ile karakterizedir.
- Yaygın KHAK, ipsilateral akciğerin ötesine uzanır ve kontralateral akciğeri içerebilir veya plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon veya hematojen yayılım ile ilişkili olabilir.

KHAK vakalarının %75'i tanı anında TNM evrelemesine göre evre III veya IV iken, sadece %25'i erken evrede (evre IA-IIIB) tanı alır.

KHDAK için erken evrede temel tedavi biçimi cerrahidir. Lokal ileri hastalıkta kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi söz konusu iken, metastatik hastalıkta ise kemoterapi başta olmak üzere hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi yer alır. Akciğer kanseri optimal cerrahi tedavi sonrası dahi yüksek oranda nüks eden ve nüks sonrası genellikle küratif bir tedavinin olmadığı bir hastalıktır. Evre IB KHDAK hastalarının %40-50'si nüks ederken, bu oran evre II'de %55-75'e çıkmaktadır.

Bugün için erken evre KHDAK tedavisinde standart yaklaşım, optimal bir cerrahi rezeksiyon sonrası, tedavi gereksinimi olan vakalarda adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapidir. Son yıllarda tümör özelliklerine bağlı olarak hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler de adjuvan tedavide yer almaya başlamıştır. Tüm bu tedavilere rağmen, KHDAK kötü prognozlu bir malignitedir, hastaların çok azı beş yıl hastalıksız olarak kalmaktadır. Üstelik en sık nüks, uzak metastaz olarak görülmektedir. Evre IA vakalar için 5-yıllık genel sağkalım %92 düzeyinde iken, evre IVB vakalarda bu oran %0'dır. Prognozu belirleyen en önemli parametre TNM evrelemesine göre hastalığın evresidir. İleri evre hastalıkta özellikle son yıllarda uygulanan hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapinin katkısı ile sağkalım sürelerinde önemli iyileşmeler kaydedilmiştir (14, 48, 49).

2.8.Akciğer Kanseri Fonksiyonel, Pulmoner ve Geriatrik Değerlendirme

Tanısal değerlendirmenin son bileşeni, hastanın fonksiyonel değerlendirmesidir. Tedavi seçenekleri tartışılmadan önce performans durumu ve pulmoner durumun değerlendirilmesi tamamlanmalıdır.

Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi

Eastern Cooperative Oncology Grup-Performans Skoru (ECOG-PS) ve Karnofsky Skoru kullanılmaktadır (**Tablo 3**). Düşük performans durumu olan hastalar (ECOG-PS ≥ 2), ECOG-PS 0-1 olan hastalara kıyasla, tedavi ilişkili daha yüksek toksisite oranlarına sahiptir ve genellikle kemoterapiyi zayıf bir şekilde tolere ederler. Bu nedenle genel yaklaşım olarak, bu hastalarda palyatif izlem ön plana çıkmaktadır (50).

Tablo 3: ECOG-PS ve Karnofsky Durumu

Karnofsky Durumu	Karnofsky Sınıfı	ECOG Sınıfı	ECOG Performans Durumu
Normal, şikayet yok	100	0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansı kısıtlama olmaksızın sürdürebilir
Normal aktiviteleri sürdürebilir. Küçük hastalık belirtileri veya semptomları	90	0	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı ancak ayakta, hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri yürütebiliyor, büro işi
Çaba ile normal aktivite	80	1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı ancak ayakta, hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri yürütebiliyor, örneğin büro işi
Kendine iyi bakabilir. Normal aktiviteyi sürdürememe veya aktif iş yapamama	70	1	Yürüyebilen ve kendi kendine bakabilen ancak herhangi bir iş faaliyetini yürütemeyen. Uyanma saatlerinin yaklaşık %50'sinden fazlası ayakta
Ara sıra yardıma ihtiyaç duyar, ancak ihtiyaçlarının çoğunu karşılayabilir.	60	2	Yürüyebilen ve kendi kendine bakabilen ancak herhangi bir iş faaliyetini yürütemeyen. Uyanma saatlerinin yaklaşık %50'sinden fazlası ayakta
Önemli ölçüde yardım ve sık tıbbi bakım gerektirir	50	2	Yalnızca sınırlı özbakım yeteneğine sahip, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlası yatak veya sandalye ile sınırlı
Engelli. Özel bakım ve yardım gerektirir	40	3	Yalnızca sınırlı özbakım yeteneğine sahip, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlası yatak veya sandalye ile sınırlı
Ağır engelli. Hastaneye yatış yakın olmayan ölümle belirtilir	30	3	Herhangi bir kişisel bakımı sürdüremez. Tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı
Çok hasta. Hastaneye yatış gerekli. Aktif destekleyici tedavi gerekli	20	4	Herhangi bir kişisel bakımı sürdüremez. Tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı
Ölümcul hasta	10	4	Herhangi bir kişisel bakımı sürdüremez. Tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı
Ölü	0	5	Ölü

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score

Pulmoner Fonksiyonel Kapasitenin Değerlendirilmesi

Solunum fonksiyon testi, özellikle bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve akciğerde karbon monoksit difüzyonu (DLCO) ölçümleri, akciğer rezeksiyonu yapılacak hastalarda morbidite ve mortalitenin yararlı bir göstergesidir. Yaşlı hastalar için preopereatif pulmoner değerlendirmelerde; spirometri, DLCO, oda havası arteriyel kan gazı (AKG), merdiven çıkma ve altı dakikalık yürüme testleri kullanılabilir. (46, 51).

FEV1>2 litre olan ve diğer testlerde majör anormalliği olmayan hastalar (FEV1/FVC>%50, DLCO>%50 öngörülen, AKG PaO2>45 mmHg, egzersiz testleri toleransı) pnömonektomi dahil olmak üzere ameliyata güvenle alınabilir. Lobektomi için FEV1>1,5 litre, pnömonektomi için FEV1>2 litre olan hastalarda %5'lik bir mortalite oranı görülmüştür (51-53).

FEV1 veya DLCO değeri tahmin edilenin %80'inden az olan hastalarda (bazı kaynaklarda %70) ek testler gerekir. Bunlar, rezeksiyon sonrası pulmoner rezervin hesaplanması (ventilasyon ve perfüzyon taramaları ile veya çıkarılan segment sayısını hesaba katarak), kardiyopulmoner egzersiz testi (maksimum oksijen kullanım hacmi [VO2max] ölçümü ile) ve arteriyel kan gazı örnekleme (arteriyel kandaki oksijen doygunluğu SaO2 ölçümü ile birlikte) gibi testlerdir. Altı dakikalık yürüme testi ise altı dakikalık bir süre boyunca yürünen mesafeyi ölçer. Normal bir hasta altı dakikada en az 425 metre yürüyebilir. Tahmini postoperatif FEV1 veya DLCO değeri yüzde 40'ın altında ve VO2max değeri 10 mL/kg/dakika'nın altında veya SaO2 değeri %90'ın altında olan hastalar perioperatif ölüm veya komplikasyon açısından yüksek risk altındadır. 10-15 mL/kg/dakika VO2 max değeri orta düzeyde perioperatif mortaliteye sahipken (toplam %8,3), >15 mL/kg/dakika olan hastalar kabul edilebilir bir mortalite oranıyla akciğer rezeksiyon cerrahisine alınabilir (46, 51).

Geriatrik Onkolojide Tarama Ölçekleri

Kanser, günümüzde yaşlanmanın bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yaşlı hastaları tedavi etmek daha zordur. Yan etkilere karşı daha duyarlı olan kırılgan hastalara karşı, agresif tedaviden faydalanma olasılığı yüksek ve yaşam süresi daha uzun olan dinç hastaları belirlemek esastır. Ayrıntılı geriatrik değerlendirme, bu hastaları belirleyebilmek için altın standart kabul edilmektedir; ancak zaman ve yetişmiş personel gerektirmesi nedeni ile yaygın olarak kullanılamamaktadır. Bu yüzden ayrıntılı geriatrik değerlendirme ve multidisipliner yaklaşıma ihtiyacı olan hastaları tanımlamak için onkoloji kliniklerinde kullanıma daha uygun, duyarlılık

ve özgüllüğü yüksek, hızlı ve kolay uygulanabilir tarama ölçeklerine ihtiyaç duyulmuştur. Geriatrics-8 (G8), Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) gibi çok sayıda tarama ölçeği mevcuttur (54). Ülkemizde Şen ve arkadaşları tarafından, 2021 yılında G8 anketinin Türkçe validasyon ve geçerlilik çalışması değerlendirilmiş ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bu anketin Türkçe hali **EK-1**'de sunulmuştur. 17 puanlı olan bu ankette, 14 ve altı puanda kalan hastalar ayrıntılı geriatric değerlendirilmeye yönlendirilmelidir (54, 55).

2.9.Akciğer Kanseri Tedavi Yöntemleri

Tedavi, kanserin histolojik tipine, başvuru evresine ve hastanın fonksiyonel değerlendirmesine göre farklılık gösterir (14, 46).

2.9.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Erken Evre Hastalıkta Tedavi (Evre IA-IIB)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %25'i erken evrede tanı almakta ve opere olabilmektedir. Bazı seçilmiş evre IIIA vakalar da tam olarak rezeke edilebilmekle birlikte evre IIIB-C ve evre IV hastalarda ilk sıra tedavide cerrahinin yeri yoktur. Tam rezeke edilen vakalarda sisplatin temelli sistemik adjuvan tedavinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Evre IA hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı düşüktür ve detrimental bir etkiye neden olabileceği vurgulanmaktadır. Bu edenle günümüzde evre IA hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Evre IB KHDAK'da ise sadece kötü prognostik özelliklerden herhangi birine sahip (tümör çapı >4 cm, lenfovasküler ve perinöral invazyon, kötü dediferansiye tümör, visceral plevra invazyonu varlığı) hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı gösterilebilmiştir. Ciddi komorbiditeleri olmayan, dinç, performans durumu ECOG 0-1 olan ve yaşam beklentisi olan yaşlı hastalar da genç hastalar gibi tedavi edilmektedir. Adjuvan sistemik tedavide sisplatin ve vinorelbin kombinasyonu uygun hastalarda standart hale gelmiştir. Sisplatin alamayacak (böbrek yetmezliği, işitme kaybı vs.) hastalarda karboplatin tercih edilmektedir.

KHDAK'de adjuvan tedavi çalışmalarının çoğunda sağkalım yararının evre II-IIIA hastalarda daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat tüm küratif tedavilere rağmen evreye göre değişmekle birlikte pek çok hastada nüks ve hastalığa bağlı ölüm görülmektedir. Adjuvan tedavilere bağlı toksik yan etki ve ölümler de azımsanamayacak düzeydedir. Bu

nedenle, hangi hastaların bu tedavilerden daha çok yarar göreceğini belirlemek için pek çok biyobelirteç çalışılmıştır. Bu biyobelirteçlerden biri excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1)'dir. ERCC1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda sağkalım daha kötü bulunmuştur; fakat adjuvan kemoterapinin sağkalıma daha yüksek oranda katkı sağladığı gösterilmiştir. Ribonükleotid Redüktaz M1 (RMR1) ekspresyonu yüksek olan tümörlerde gemsitabin yanıtı daha düşük bulunmuştur. Düşük RMR1 ekspresyonu daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Biyobelirteç tespit etmek amacı ile pek çok çalışma sürmektedir. Bugün için kimin adjuvan tedaviden daha çok yarar göreceğini gösteren bir standardize bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır (14, 46).

Artık EGFR mutant rezeke edilmiş evre IB-IIIA KHDAK hastalarında (FDA ve EMA onaylı) adjuvan osimertinib ve PD-L1 $\geq$ %1 olan evre II-IIIA hastalarda adjuvan kemoterapiden sonra atezolizumab (FDA onaylı) yeni tedavi seçenekleri haline gelmiştir. PD-L1 $\geq$ %50 olan yüksek riskli KHDAK hastalarında adjuvan atezolizumab için EMA onayı beklenmektedir (56).

Lokal İleri Evre Hastalıkta Tedavi (Evre IIIA-IIIC)

Erken evre KHDAK'de cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulamaları günümüzde standartları oturmuş bir yöntemdir. Fakat evre III hastalık için bundan bahsetmek mümkün değildir. Seçilmiş evre IIIA hastalar opere edilebilirken, çoğu vaka için bu mümkün olmamaktadır. Evre IIIB ve IIIC hastalarda ilk sıra tedavi olarak cerrahi uygulanamamaktadır. Bu vakalarda neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahi, indüksiyon kemoterapisi ardından küratif kemoradyoterapi, kemoterapi ardından radyoterapi veya yalnız radyoterapi seçenekleri mevcuttur. Ciddi komorbiditeleri olmayan, dinç, performans durumu ECOG 0-1 olan yaşlı hastalar da genç hastalar gibi neoadjuvan tedavilere yönlendirilmelidir.

Günümüzde neoadjuvan tedavinin kapsamı yeni nesil tedavi seçenekleriyle [hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), immünoterapi ve bunların kombinasyonları] giderek genişlemektedir. Bu sayede artmış yanıt oranları, başlangıçta rezeke edilemeyen hastaların daha yüksek oranda cerrahiye uygun hale getirilmesi ve daha uzun sağkalım elde etmek mümkün olabilir. Üstelik bu yeni nesil tedavilerin, sistemik kemoterapiye göre, daha az toksisitelere yol açması da yaşlı hasta grubunda hem tedavi seçeneklerinin hem de genel sağkalım oranlarının artabileceğini düşündürmektedir (14, 46).

EGFR mutant rezeke edilmiş evre IB-III A KHD AK hastalarında adjuvan osimertinib ve PD-L1 $\geq$ %1 olan evre II-III A hastalarda adjuvan kemoterapiden sonra atezolizumab yeni tedavi seçenekleridir. PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab da son FDA onayları ile yeni tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır. Kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan nivolumab için EMA onayı beklenmektedir (56). Rezeke edilemeyen evre III KHD AK olan hastalarda kemoradyoterapi sonrasında gelişen nüksleri azaltmak için durvalumab konsolidasyon amaçlı kullanıldığında anlamlı genel sağkalım katkısı oluşturmuştur (57).

Metastatik Hastalıkta Tedavi (Evre IV)

Uzun yıllardır, metastatik KHD AK tanılı hastalarda tedavinin temel amacı palyasyon sağlamak, ikincil amaç ise mümkünse sağkalımı uzatmak idi. Fakat sistemik kemoterapi alanındaki gelişmeler, çeşitli TKİ ve immünoterapi ajanlarının kullanıma girmesiyle artık temel amaç sağkalımı uzatmak olmaya başlamıştır. Fakat her hasta ne yazık ki bu tedaviler için uygun olmayabilmektedir. TKİ tedavilerinin uygulanabilmesi için hedeflenebilir bir mutasyon (EGFR, ALK, ROS1 gibi) olması gerekmektedir. İmmünoterapiler için ise biyobelirteç arayışları sürmekle birlikte, T hücre yüzeyinde bulunan programmed cell death protein-1 (PD-1) ve PD-ligand 1 (PDL-1) kısmen yararlı olmaktadır. Bu tedaviler için uygun olmayan evre IV hastalarda kemoterapi zorunlu seçenek olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi iki ile dört aylık bir sağkalım avantajı sağlamaktadır. Çok sayıda komorbiditesi olan, performans skoru düşük hastalarda bu yararı elde etmek mümkün olmayabilir. İleri yaşla birlikte kemoterapi alma oranları azalmaktadır. Standart tedavi platin bazlı kombinasyon kemoterapileridir. Bu kombinasyon, sürücü mutasyonu olmayan ve tolere edebileceği düşünülen hastalarda tek başına ya da immünoterapi ile kombine kullanılabilir. Kombinasyon tedavilerinde tek ajana göre toksisite oranları daha yüksek görülmektedir. Hasta kombinasyon tedavisi için aday değilse tek ajan olarak vinorelbin, gemsitabin, paklitaksel, dosetaksel kullanılabilir (14, 46).

Metastatik KHD AK'lerinde immünoterapi öncelikle platin dirençli hastalıkta ikinci sıra tedavilerde çalışılmıştır. İkinci sıra tedavide sürücü mutasyonu olmayan KHD AK'lerinde nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab standart tedavilerdir. Özellikle nivolumab ve atezolizumab ile yaşlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonuçları ortaya konmuştur (58-61).

İkinci sıra tedavilerden sonra sürücü mutasyonu olmayan metastatik KHDAK’de birinci sıra tedavide immünoterapi çalışmaları gelmiştir. İmmünoterapilerin gerek yan etki profili gerekse yaşam kalitesi açısından genellikle diğer tedavilere üstün olması, yaşlı hasta popülasyonunda özellikle tercih sebebi olabilir. Pembrolizumab tedavisi; sürücü mutasyonu olmayan, PD-L1 $\geq$ %50 olan metastatik KHDAK tanılı 65 yaş üzeri hastalarda standart bir tedavi şekli olarak kullanılabilir. Yine skuamoz hücreli olmayıp, sürücü mutasyona sahip olmayan ve PD-L1<%50 olan metastatik KHDAK tanılı hastalarda atezolizumab veya pembrolizumab ile kemoterapi kombinasyonları yaşlı hastalarda standart tedavi olarak kullanılabilir gibi gözükmektedir. İstatistiksel anlamlı sağkalım katkısı olmaması nedeni sürücü mutasyona sahip olmayan ve PD-L1<%50 olan metastatik skuamoz hücreli akciğer kanserli hastalarda pembrolizumab-kemoterapi kombinasyonu açısından soru işaretleri mevcuttur (62-66).

Her hasta kendi özelinde değerlendirilmelidir. Tedaviye uygun bulunan veya bulunmayan tüm hastalarda palyatif bakım yaşamın sonunda önemlidir (14, 46).

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi ve İmmünoterapi

KHDAK'da neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçenekleri hızla gelişmektedir. İlerlemiş hastalıkta olduğu gibi, erken aşamalarda artık rutin değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilebilecek moleküler analiz ve PD-L1 değerlendirmesi ile immüno-onkolojik tedavi ve TKİ kullanımı çalışmaları hız kazanmıştır. Bu ajanların birbirleri ile, kemoterapi ile veya tek başına kullanımını araştıran pek çok çalışma mevcuttur.

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda EGFR-TKİ'lerin etkinliği, rezeke edilebilir hastalık için bir adjuvan tedavi olarak kullanımlarının araştırılmasına yol açmıştır. Üçüncü kuşak bir oral EGFR-TKİ olan osimertinib, KHDAK’un merkezi sinir sistemi metastazlarında etkilidir. Hem EGFR-TKİ duyarlaştırıcı etkisi olup hem de EGFR p.Thr790Met direnç mutasyonlarını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe eder. Faz 3, randomize ADAURA çalışması, tamamen rezeke edilmiş evre IB ila IIIA olan hastalarda, osimertinib'in etkililiğini ve güvenliliğini plaseboya kıyasla değerlendirmiştir. Osimertinib’in tek başına veya kemoterapi ile adjuvan olarak kullanımında hastalıksız sağkalım avantajı elde edilmiştir (56, 67).

EGFR-TKİ'ler ile ilgili tartışmalar hala optimal tedavi süresi ve kemoterapi ve kemoterapisiz kullanımı ile ilgilidir. ADAURA, deneysel tedaviyi üç yıla çıkaran tek çalışmadır ve mevcut veriler halihazırda istatistiksel olarak güçlü görünse bile, ilacın sağkalımdaki

Faydasını doğrulamak için daha uzun bir takip gereklidir. EGFR-TKİ'lerle yapılan birkaç çalışmada bildirilen tedavi sonrası erken hastalık nüksü göz önüne alındığında, daha uzun bir tedavi süresi muhtemelen hastalıksız sağkalım süresini uzatabilir. ADAURA'da hastaların yaklaşık %60'ının adjuvan kemoterapiden sonra osimertinib aldığı, diğer çalışmalarda kemoterapi olmadan da hastalıksız sağkalım faydasının kanıtlandığı göz önüne alındığında, EGFR-TKİ'lerin adjuvan kemoterapiden sonra veya bunun yerine kullanımına ilişkin de kesin bir yanıt mevcut değildir (57, 67).

İmmünoterapinin neoadjuvan ve adjuvan düzeyde kullanımı ile ilgili de pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda preoperatif kemoimmünoterapinin; hastaların dörtte birinde patolojik tam yanıtı (rezeksiyon numunesinde kalıntı canlı tümör hücresi olmaması) indüklediği ve pnömonektomi gerektiren marjinal olarak rezeke edilebilir tümörleri lobektomiye dönüştürme potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. PD-L1, TMB veya tümör inflamasyonu gibi biyobelirteçler, hangi hastaların en çok fayda sağlayabileceği konusunda fikir vermekte ve yeni ajanların ve kombinasyonların geliştirilmesini optimize etmek için kullanılabilmektedir (68, 69).

Spesifik TKİ'ler ve immuno-onkolojik tedaviler için hem eşzamanlı kemoterapi ile hem de kemoterapi olmaksızın devam eden birkaç klinik çalışma halen devam etmektedir. Terapötik stratejiler hızla genişledikçe, adjuvan hedefli tedavinin optimal süresi, erken evre EGFR veya ALK mutant hastalarda immuno-onkolojik tedavilerin yararı, dolaşan tümör DNA değerlendirmesi ile cerrahi rezeksiyon sonrası minimal rezidüel hastalık açısından riskli hastaları belirleme olasılığı gibi pek çok soruya cevap aranacaktır (56, 69).

Artık EGFR mutant opere evre IB-III A KHD AK hastalarında klinik uygulamanın bir parçası olan adjuvan osimertinib, PD-L1 $\geq$ %1 olan evre II-III A hastalarında adjuvan kemoterapiden sonra atezolizumab ve PD-L1 ifadesinden bağımsız olarak neoadjuvan kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab; yeni tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Pembrolizumab, standart kemoterapiden sonra, PEARLS çalışmasından gelen umut verici veriler göz önüne alındığında, muhtemelen adjuvan ortamda onaylanacak bir sonraki ilaçtır (56, 70).

Hedefe yönelik tedavilerin, özellikle antivasküler endotel büyüme faktörü ajanı bevacizumab'ın rolü, ileri evre (IIIB ve IV) skuamöz olmayan akciğer karsinomlu hastalarda incelenmiştir (14, 46). Bu hasta grubunda yürütülen bir çalışma, atezolizumabın bevacizumab ile kombine kullanımının yüksek tümör mutasyon yükü olan (10 veya daha fazla tümör

mutasyon yükü olan ve EGFR, ALK, STK11, MDM2 veya ROS1 değişikliği olmayan) hastalar için potansiyel bir tedavi olduğunu düşündürmektedir (71).

Yeni farmakolojik sınıflara göre tüm bu büyük yeniliklere rağmen, platin bazlı kemoterapi, rezeke edilmiş KHDAK hastalarında genel sağkalım üzerinde kanıtlanmış yararı olan tek tedavi seçeneğini temsil etmektedir. Aslında, bu ortamdaki klinik çalışmalardan elde edilen tüm mevcut veriler arasında, faz III çalışmalarda genel sağkalımda herhangi bir fayda henüz bildirilmemiştir. Hastalısız sağkalım sürelerinde halihazırda kanıtlanmış fayda göz önüne alındığında, yukarıda belirtilen erken FDA onaylarının da kanıtladığı gibi, veriler olgunlaştığında, birkaç ilaç kesinlikle umut verici görünmektedir. Bu, EGFR mutant hastalarda osimertinib (ADAURA) ve immünoterapiler dikkate alındığında atezolizumab (IMpower010) ve pembrolizumab (PEARLS/KEYNOTE-091) için geçerlidir. Adjuvan immünoterapinin bir seçenek haline geleceği kesindir, ancak uygun hasta seçimi daha fazla veri gerektirir (56, 67, 70, 72)

2.9.2.Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi

KHAK hızlı çoğalması ve hızla uzak metastaz yapması bakımından KHDAK'den ayrılır. KHAK kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlı olmasına rağmen, tedaviden sonra sıklıkla kısa sürede nüks eder. KHAK vakalarının %1 kadarı evre I olarak karşımıza çıkması nedeniyle TNM evreleme sistemi yerine genellikle VALSG tarafından geliştirilen ikili evreleme sistemi kullanılır: sınırlı evre (TNM karşılığı evre I-IIIB) ve yaygın hastalık (evre IIIC-IV). KHAK'de beş yıllık sağkalım sınırlı evre hastalık için %10-15 iken, yaygın evre hastalık için %1-2'dir. Tanı anında hastaların yaklaşık %60'ının metastatik olması nedeniyle adjuvan ve neoadjuvan tedavi verileri kısıtlıdır. Tanı alan hastaların yaklaşık %75'i 60 yaş üzerinde, %20-25'i 70 yaş üzerinde, %10 kadarı ise 80 yaş üzerindedir. Bu sebeple geriatric popülasyon için önemli bir sağlık sorunudur. Kısa ömür beklentisi, ileri yaş, komorbidite ve kötü performans durumu nedeniyle tedavi reddi ve tedavi alamama oranları yüksek izlenmiştir. Kemoterapi için nispeten uygun yaşlılar seçilse de, hastaların %60-75'inde ciddi toksisite gelişmiş ve hastaların üçte ikisinin kemoterapiyi tamamlayamadığı görülmüştür (14).

Sınırlı Evre Hastalık

Performans skoru 0-1 olan, sınırlı evre hastalığa sahip KHAK tanılı hastalarda standart tedavi kemoradyoterapi uygulamasıdır. Kemoradyoterapi iki kür sisplatin+etoposid kombinasyonu ile birlikte radyoterapi uygulaması şeklindedir. Kemoradyoterapi sona erdikten sonra hastaların tedavisi toplam kemoterapi sayısı 4-6 olacak şekilde devam eder. Bu tedavilere yanıt veren (tam yanıt, parsiyel yanıt) hastalarda ise merkezi sinir sistemi nükslerini önlemek için profilaktik kranial radyoterapi uygulaması yapılır. Yapılan multimetrik analizlerde hasta yaşının yanıt oranı ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır; ancak toksisite geriatric popülasyonda daha fazla görülmektedir (14).

Yaygın Evre Hastalık

Yaygın evre KHAK’de tedavinin ana unsuru kemoterapidir. Son yıllarda, kemoterapiye immünoterapinin eklenmesinin anlamlı yararı gösterilmiştir. IMpower 133 çalışmasında yaygın evre KHAK olan hastalarda karboplatin-etoposid kombinasyonuna atezolizumab eklenmesinin katkısı araştırılmıştır. Yaşlı hastalarda atezolizumab eklenmesinin çok belirgin katkısı gösterilmişken; alt grup analizlerinde atezolizumabın genel popülasyondaki üstünlüğünün temelde yaşlı hastalardaki katkıdan elde olunduğu ortaya çıkmıştır (73). Bir başka deyişle immünoterapi yaşlı hastalarda, geç erişkinlerden daha etkileyici sonuçlar oluşturmuştur. CASPIAN çalışmasında ise yine yaygın evre KHAK’da durvalumab-platin-etoposid ve platin etoposid tedavileri karşılaştırılmıştır (74). Mevcut çalışma sonuçları ile yaygın evre KHAK tanılı yaşlı hastalarda immünoterapilerin etkin ve kullanımının uygun olduğu söylenebilir.

Bu evredeki hastalarda, radyoterapi uygulamalarının sağkalım avantajı gösterilememiştir. Bu nedenle, bu evredeki hastalar için radyoterapi genellikle palyatif amaçlarla (kemik metastazı, beyin metastazı kontrolü amacıyla) kullanılmaktadır.

Sistemik kemoterapinin temelini platin tuzları oluşturur. Genellikle ilk basamak tedavide tercih sisplatin+etoposid kombinasyonudur. Geriatric popülasyonda sisplatin yerine karboplatin kullanımı yaygındır. Yaşlı hastalarda tolerans ve toksisite sorunu nedeni ile düşük doz kemoterapi kombinasyonları ve tek ajan platin içermeyen tedaviler de denenmiştir. Platin içermeyen tedavilerde genellikle oral etoposid kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda geriatric popülasyonda sağkalım ve yanıt oranları açısından gençlere göre anlamlı fark saptanmamıştır; ancak yaşlı hastalarda toksisitelerin daha fazla olduğu, tedavi tamamlama oranlarının daha

düşük olduğu ve doz azaltımı ihtiyacının daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Palyatif bakım, yaşamın sonunda önemlidir (14).

Tablo 4: Evreye Göre Akciğer Kanseri Tedavisi ve Beş Yıllık Sağkalım Oranları (14, 46)

Evre	Primer Tedavi	Adjuvan tedavi	5-yıllık sağkalım oranı(%)
KHDAK			
I	Rezeksiyon	KT(evre 1b)	50-70
II	Rezeksiyon	Radyoterapili veya radyoterapisiz KT	40-50
IIIA (rezektabl)	Preoperatif KT ile veya olmadan rezeksiyon	Radyoterapili veya radyoterapisiz KT/ KT+İO	15-30
IIIA (anrezektabl) veya IIIB (kontralateral veya supraklaviküler lenf düğümlerinin tutulumu)	Eşzamanlı KRT veya KT sonrası RT	Yok	10-20
IIIB (plevral efüzyon) veya IV	Sistemik tedavi KT/ KT+ İO/ İO/ TKİ (tümör özelliğine göre)	Yok	10-15 (2 yıl sağkalım)
KHAK			
Sınırlı hastalık	Eşzamanlı RT ile KT	Yok	15-25
Yaygın hastalık	KT, KT+İO	Yok	<5

RT: Radyoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, KT: Kemoterapi, İO: İmmüno-onkolojik Tedavi, TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

3.GEREC VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Çalışmamız; retrospektif, kesitsel bir kohort çalışmadır.

3.2.Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.02.2023 tarihli 2023/05-28 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Belge EK-2'de sunulmuştur.

3.3.Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Tıbbi Onkoloji Polikliniğine akciğer kanseri tanısıyla başvuran; tanı-tedavi ve takipleri DEÜTF Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiş olan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, patolojik ve radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenerek; 70 yaş üzeri ve altındaki hastaların genel sağkalımları, hastalıksız sağkalımları (erken evre hastalar için), olaysız sağkalımları (lokal ileri evre hastalar için), progresyonsuz sağkalımları (metastatik hastalar için), tedavi alma oranları, klinik ve histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı. Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

- Aralık 2022-Şubat 2023: Konu ve kaynak seçimi, literatür tarama, hazırlık, etik kurul başvurusu
- Mart 2023-Mayıs 2023: Veri toplama ve veri girişi
- Haziran 2023-Kasım 2023: İstatistiksel analizler, çözümleme, tez yazımı

3.4.Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Araştırmanın metodolojisi retrospektif-kesitsel olup; 2018-2022 tarihleri arasında DEÜTF Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, akciğer kanseri tanılı hastaların kayıtlarına ulaşıldı. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar olarak belirlendi. Verilere, DEÜTF Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı kayıtlarından ve hastane dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Veriler, Kişisel Verileri Koruma Kanunu gözetilerek hazırlandı ve hasta bilgileri anonimleştirildi. Hastaların tedavi yanıtları sistemdeki görüntülemeler ile RECIST kriterlerine

uygun olarak değerlendirildi. Araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar (610 hasta) dahil edileceğinden çalışma öncesi örnekleme büyüklüğü hesaplanmadı.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar,
2. Patolojik verilerine ulaşılamayan hastalar,
3. Tanı ve takipteki radyolojik evreleme verilerine ulaşılamayan hastalar,
4. Akciğer kanseri dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı,
5. Hastanın takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılıyor olması olarak belirlendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Akciğer kanseri tanısıyla takip / tedavi almış olması,
2. Tanı anında evreleme amaçlı sistemik görüntülemenin olması,
3. Daha önce herhangi bir solid ya da hematolojik malignite öyküsü bulunmaması,
4. Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olması olarak belirlendi.

3.5. Değişkenlerin Sınıflandırılması

18 yaş üzerinde ve patolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış, verilerine ulaşılabilen tüm hastaların; doğum tarihi, tanı yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, komorbid hastalıkları, aile öyküsü, tanı anındaki ECOG performans skoru, patolojik tanı tarihi, tanı evresi, tümör histolojisi, neoadjuvan kemoterapi ya da primer cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi uygulandıysa cerrahi tipi, cerrahi sınır durumu, patolojik Tümör (T) ile lenf nodu (N) evresi, adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alıp almadığı, kemoradyoterapi uygulanma durumu, nüks varlığı, nüks halinde nüks tarihi ve tipi, metastaz varsa metastaz sayısı, metastaz bölgeleri, metastazektomi uygulanıp uygulanmadığı, metastatik aşamada kaç sıra tedavi aldığı, metastatik aşamada aldığı tedaviler, PDL-1 durumu, sürücü mutasyonların (EGFR, ALK, ROS-1 vb...) saptanıp saptanmadığı, uygun hallerde kullanılan immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, tedaviye bağlı yan etki nedeniyle hastane yatışı olup olmadığı, tedavide doz redüksiyonu yapılıp yapılmadığı, progresyon varsa progresyon tarihi, ölüm veya son görülme tarihleri retrospektif olarak kaydedildi.

Hastalar temel olarak 70 yaş altı ve üstünde olan hastalar olarak iki grup olarak değerlendirildi. Hastaların verileri evre gruplarına göre ayrı olarak analiz edildi. Hastaların hastalıksız sağkalım, olaysız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri hesaplanırken; hastaların doğum tarihi, tanı tarihi, ölüm/son görülme tarihi, nüks tarihi, progresyon tarihi ve metastatik aşamadaki ilk progresyon tarihi verileri kullanıldı. Tanı tarihi, patolojik tanı tarihi olarak belirlendi; ancak rekürren metastatik hastalar değerlendirilirken ilk metastazın saptandığı tarih metastatik evre tanı tarihi olarak kabul edildi. Hastalıksız sağkalım süresi (erken evre hastalar için), tanı tarihinden hastada nüks gelişene veya ölüme kadar geçen süre; olaysız sağkalım süresi (lokal ileri evre hastalar için), tanı tarihinden hastada nüks ya da progresyon gelişene kadar veya ölüme kadar geçen süre; progresyonsuz sağkalım süresi tanı tarihinden progresyon gelişme tarihine veya ölüm tarihine kadar geçen süre; genel sağkalım süresi ise tanı tarihinden ölüm tarihine ya da son görülme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım süreleri, sadece izlem süresince tam yanıt elde edilen erken evre hastalarda değerlendirildi. Progresyonsuz sağkalım sadece metastatik evrede ve birinci seri tedavi alan hastalarda hesaplandı.

Hastaların komorbiditeleri kaydedilirken; hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği hastalıklarının eşlik edip etmediği kaydedildi.

Laboratuvar verileri olarak, hastaların tanı anındaki beyaz küre (WBC), mutlak nörofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MONO), hemoglobin (HB), platelet (PLT), kreatinin, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri kaydedildi.

Evrelemede, TNM evreleme sistemi baz alındı. Tümör histolojisi adenokanser, skuamoz hücreli kanser, küçük hücreli akciğer karsinomu, adenoskuamoz kanser, nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom, büyük hücreli karsinom ve diğer akciğer kanseri tipleri olarak kategorize edilerek kaydedildi. Neoadjuvan kemoterapi veya primer cerrahi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. Cerrahi uygulananlarda cerrahi türü lobektomi, pnömonektomi ve kama rezeksiyon olarak gruplandırıldı ve patoloji raporlarına göre patolojik T ile N evreleriyle beraber cerrahi sınır pozitifliği kaydedildi. Opere edilen hastaların adjuvan kemoterapi alıp almadığına bakıldı; aldı ise sisplatin bazlı veya karboplatin bazlı olarak sınıflandırıldı. Adjuvan kemoterapi kür sayıları ayrıca not edildi. Adjuvan radyoterapi veya definitif kemoradyoterapi alıp almadığı değerlendirildi.

İzlemde tam yanıt elde edilenlerde nüks gelişip gelişmediğine bakıldı. Nüks olanlarda nüks tarihi, nükse kadar geçen süre not edildi. Nüks şekli lokal nüks, uzak metastaz veya her ikisi olarak kategorize edilerek kaydedildi. Tam yanıt elde edilemeyenlerde ve metastatik hastalarda progresyon olup olmadığı değerlendirildi. Metastaz sayıları değerlendirildi, metastaz bölgeleri karaciğer, kemik, sürrenal bez, beyin, uzak lenf nodu ve diğer bölgeler olarak kaydedildi. Metastazektomi yapıp yapılmadığı incelendi. EGFR, ALK, ROS-1 ve diğer mutasyonların (BRAF, HER-2, vb.) varlığı değerlendirildi. PDL-1 durumu “<%1”, “%1-49”, “>=%50” olarak gruplandırılarak kaydedildi.

Metastatik birinci sıra tedavi; almamış, sisplatin bazlı, karboplatin bazlı, immünoterapi, kemoterapi+immünoterapi ve diğer olarak sınıflandırıldı. Metastatik ikinci sıra tedavi; almamış, taksan grubu, immünoterapi, gemsitabin ve diğer olarak kaydedildi. Metastatik aşamada kaç sıra tedavi alındığı ayrıca değerlendirildi. İmmünoterapi almış ise hangi ilacı aldığı, TKİ almış ise hangi ilacı aldığı belirlendi.

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışma hastalarının dosyalarının ve geçmişe dönük olarak patoloji ve laboratuvar kayıtlarının irdelenmesi sonucunda elde edilecek veriler Statistical Programme For Social Sciences (SPSS) 24.0 sürümü kullanılarak, normal dağılıma uygun olma durumu ve veri özelliğine göre nonparametrik analizler Ki Kare, Fisher’s Exact Test, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Wilcoxon testleri; parametrik analizler t Test, ANOVA ve Paired T test ile değerlendirildi. Nicel veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde (n, %) olarak sunuldu. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier testi ve sağkalım eğrileri karşılaştırmasında Log Rank Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ (çift yönlü) olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulguları

Çalışmaya alınan toplam 610 hastanın, %18,5'i kadın, %81,5'i erkek idi. Ortalama tanı yaşı $64,7 \pm 9,33$ yıl olarak saptandı. Hastaların sadece %8,4'ü hiç sigara içmemiş kişilerden oluşmakta iken, %22,5'i aktif içicilerden, %69,1'i sigarayı bırakmış içicilerden oluşuyordu. Ortalama sigara kullanım miktarı $44,89 \pm 30,53$ paket/yıl idi.

Akciğer kanseri için aile öyküsü hastaların %18,8'inde mevcuttu. Tanı anında 487 (%79,8) hastada en az bir komorbidite vardı. 271 (%44,4) hastada hipertansiyon, 149 (%24,4) hastada diyabet, 208 (%34,1) hastada kardiyak hastalık, 79 (%13,0) hastada kronik böbrek hastalığı, 242 (%39,7) hastada KOAH, 45 (%7,4) hastada kognitif bozukluk olduğu saptandı (Tablo 5).

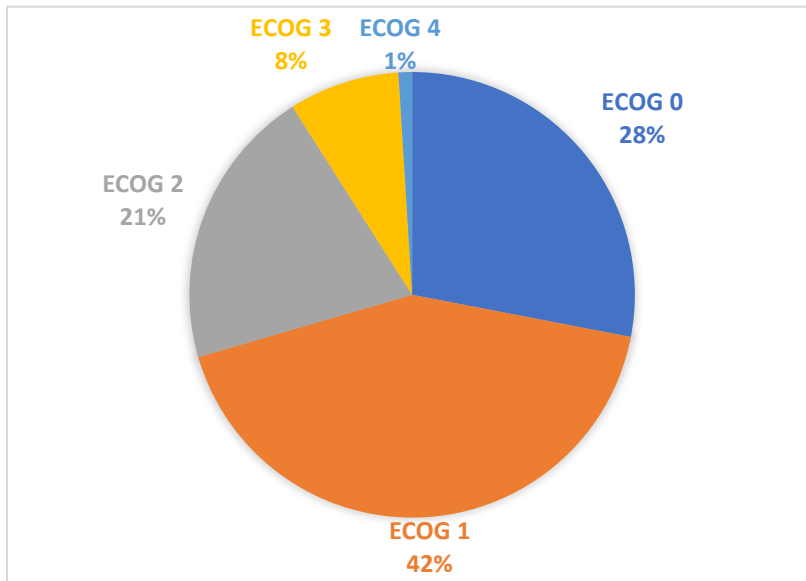
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Tüm grup (n=610)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	113 (%18,5)
Erkek	497 (%81,5)
Tanı yaşı (yıl) ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	
Tüm hastalar	$64,7 \pm 9,33$ (28-89)
Kadın	$63,92 \pm 10,44$ (30-88)
Erkek	$64,87 \pm 9,06$ (28-89)
Sigara kullanımı (n=605, %)	
Hiç içmemiş	51 (%8,4)
Aktif içici	136 (%22,5)
Bırakmış	418 (%69,1)
Sigara kullanım miktarı (paket yılı) ortamala $\pm$ SS (n=586)	
Tüm grup	$44,89 \pm 30,53$
Kadın	$24,96 \pm 24,95$
Erkek	$49,24 \pm 29,93$
Komorbidite varlığı (n, %)	487 (%79,8)
Tanı anında komorbidite (n, %)	
-Hipertansiyon	271 (%44,4)
-Diyabetes mellitus	149 (%24,4)
-Kardiyak hastalık	208 (%34,1)
-Kronik Böbrek Hastalığı (GFR<60 ml/dk)	79 (%13,0)
-KOAH	242 (%39,7)
-Kognitif bozukluk	45 (%7,4)
Akciğer kanseri için aile öyküsü (n=398, %)	75 (%18,8)

Hastaların 94'ü (%15,4) erken evrede (Evre 1-2), 137'si (%22,5) lokal ileri evrede (Evre 3), 379'u (%62,1) ise metastatik evrede (Evre 4) tanı almıştı.

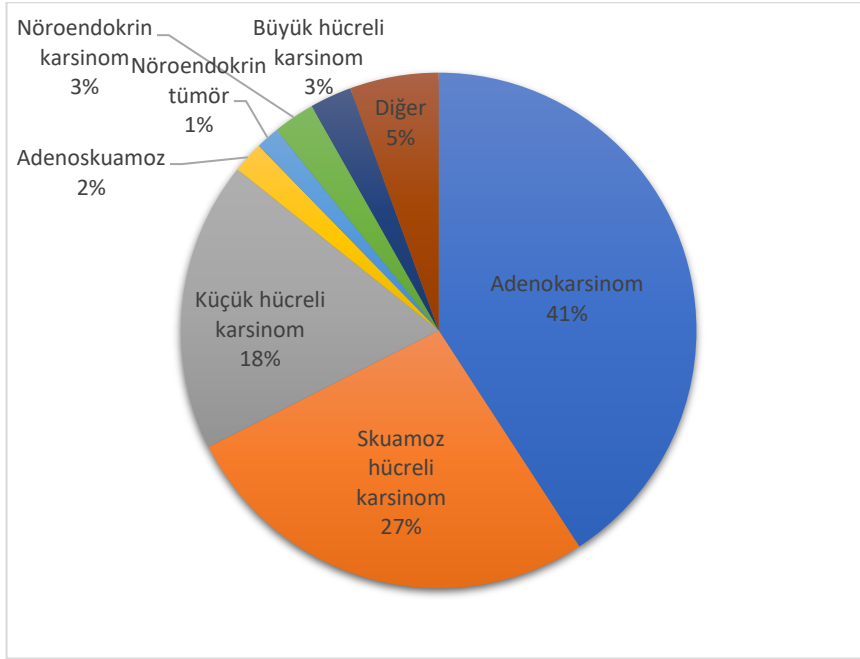
Tanı anında 610 hastanın %28'inin (171 hasta) ECOG-PS 0, %42,5'inin (259 hasta) ECOG-PS 1, %20,5'inin (125 hasta) ECOG-PS 2, %8'inin (49 hasta) ECOG-PS 3 ve %1'inin (6 hasta) ECOG-PS 4 idi (**Grafik 1**).

Grafik 1: Hastaların Tanı Anındaki ECOG Performans Durumu



Tümör histopatolojik özelliklerine baktığımızda; 249 (%40,8) hastada adenokarsinom, 163 (%26,7) hastada skuamoz hücreli karsinom, 111 (%18,2) hastada küçük hücreli karsinom, 12 (%2) hastada adenoskuamoz karsinom, 9 (%1,5) hastada nöroendokrin tümör, 16 (%2,6) hastada nöroendokrin karsinom, 16 (%2,6) hastada büyük hücreli karsinom ve 34 (%5,6) hastada diğer tipler saptandı (**Grafik 2**).

Grafik 2: Tümör Histolojisi Dağılımı



610 hastanın 231'inde (%37,9) EGFR mutasyonu, 203'ünde (%33,3) ALK mutasyonu, 132'sinde (%21,6) ROS-1 mutasyonu ve 28'inde (%4,6) diğer sürücü mutasyonlar analiz edilmişti. Test yapılan hastalar değerlendirildiğinde 39 (%16,9) hastada EGFR mutasyonu, 13 (%6,4) hastada ALK rearranjmanı, 4 (%3,0) hastada ROS-1 rearranjmanı, 2 (%7,1) hastada BRAF mutasyonu olduğu saptandı.

Bu sürücü mutasyonların adenokarsinom histolojik alt tipli 249 hastadaki oranları incelendiğinde; 38 (%15,3) hastada EGFR mutasyonu, 13 (%5,2) hastada ALK rearranjmanı, 4 (%1,6) hastada ROS-1 rearranjmanı ve 2 (%0,8) hastada BRAF mutasyonu saptandığı görüldü.

610 hastanın 63'ünde (%10,3) PDL-1 ekspresyonuna bakıldığı ve PDL-1 ekspresyonunun bu hastaların 37'sinde (%58,7) <%1, 6'sında (%9,5) %1-49, 20'sinde (%31,7) >%50 olduğu saptandı.

610 hastanın 135'i (%22,1) akciğer kanserine yönelik cerrahi geçirmişti. Opere olan hastaların 82'si (%65,1) adjuvan kemoterapi, 27'si (%21,4) adjuvan radyoterapi almıştı. Hastaların 30'u (%4,9) neoadjuvan kemoterapi almıştı. Toplam 67 (%11,0) hastanın kemoradyoterapi aldığı saptandı.

Toplam 367 (%78,8) hastanın metastatik aşmada birinci sıra tedavi aldığı, 177 (%38,0) hastanın metastatik aşamada ikinci sıra tedavi aldığı ve metastatik aşamada üç ve üzeri tedavi alan hasta sayısının 88 (%18,9) olduğu izlendi.

Toplam 34 (%5,6) hasta immünoterapi (4 hasta atezolizumab, 24 hasta nivolumab, 1 hasta pembrolizumab, 5 hasta cemiplimab), 46 (%7,5) hasta TKİ (33 hasta EGFR-TKİ, 12 hasta ALK-ROS-TKİ, 1 hasta BRAF hedefli tedavi) almıştı.

Hastaların %36,6'sının tedavi ilişkili yan etki nedenli hospitalize edildiği, %35,2'sinde tedavinin herhangi bir basamağında doz redüksiyonu yapıldığı saptandı. Çalışmada ortanca takip süresi 47,57 ay olup; izlem süresince hastaların %76,7'sinin hayatını kaybettiği ve ortanca genel sağkalımın 13,6 [%95 GA (12,26-14,94)] ay olduğu bulundu. Detaylar **Tablo 6**'da özetlendi.

Tablo 6: Hastaların Patolojik, Klinik ve Tedavi Özellikleri

Patolojik, Klinik ve Tedavi Özellikleri	Tüm grup (n=610)
Tanı anında evre (n, %)	
Evre 1	32 (%5,2)
Evre 2	62 (%10,2)
Evre 3 (Lokal ileri)	137 (%22,5)
Evre 4 (Metastatik)	379 (%62,1)
EGFR mutasyonu (n=231, %)	39 (%16,9)
ALK rearranjmanı (n=203, %)	13 (%6,4)
ROS-1 rearranjmanı(n=132, %)	4 (%0,6)
PDL-1 ekspresyonu (n=63, %)	
<%1	37 (%58,7)
%1-49	6 (%9,5)
>%50	20 (%31,7)
Diğer mutasyonlar (n=28, %)	2 (%7,1)
İmmünoterapi (Tedavinin herhangi bir aşamasında) (n, %)	34 (%5,6)
Atezolizumab	4 (%0,7)
Nivolumab	24 (%3,9)
Pembrolizumab	1 (%0,2)
Cemiplimab	5 (%0,8)
Tirozin kinaz inhibitörü (n, %)	46 (%7,5)
EGFR-TKİ	33 (%5,4)
ALK-ROS-TKİ	12 (%2,0)
BRAF hedefli tedavi	1 (%0,2)
Yan etki nedenli hospitalizasyon (n=565, %)	207 (%36,6)
Herhangi bir kemoterapide doz redüksiyonu (n=491, %)	173 (%35,2)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, ROS-1: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase, BRAF: Proto-oncogene B-Raf and v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B, PDL-1: Programmed Cell Death Ligand 1

Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri **Tablo 7**'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Verisi	Değer, Ortalama±SS (Tüm grup, n=610)
WBC (/uL)	9981,64 ± 4635,32
NEU (/uL)	7334,26 ± 5039,59
LYM (/uL)	1770,66 ± 765,38
MONO (/uL)	731,80 ± 321,88
HB (g/dl)	12,88 ± 1,88
PLT (/uL)	315356,56 ± 135233,22
AST (U/L)	25,97 ± 28,18
ALT (U/L)	24,58 ± 31,64
LDH (U/L)	289,74 ± 265,89
Kreatinin (mg/dl)	0,87 ± 0,44
Albümin (g/dl)	3,73 ± 0,52
CRP (mg/L)	45,26 ± 60,94

WBC: Beyaz Küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, HB: Hemogloblin, PLT: Platelet, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Transaminaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C Reaktif Protein

4.2.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan toplam 610 hastanın, 427'si (%70) yetmiş yaş altı, 183'ü (%30) yetmiş yaş ve üzeri idi. Ortalama tanı yaşı 70 yaş altındaki hastalarda $60,22 \pm 7,07$ yıl, 70 yaş ve üzeri hastalarda $75,14 \pm 4,20$ yıl olarak saptandı.

Yetmiş yaş altındaki hastaların 81'i (%19) kadın, 346'sı (%81) erkek iken; 70 yaş ve üzeri hastaların 32'si, (%17,5) kadın, 151'i (%82,5) erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,666$).

Her iki grubun sigara içme oranları karşılaştırıldığında; 70 yaş altı grupta aktif içicilik istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek iken, 70 yaş ve üzeri grupta sigara bırakma oranları daha yüksek saptandı (**$p=0,001$**) (Tablo 8).

Ortalama sigara kullanım miktarı karşılaştırıldığında; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan farklılık saptanmadı (70 yaş altında $43,31 \pm 29,06$ paket yılı, 70 yaş üzerinde $48,54 \pm 33,50$ paket yılı, $p=0,057$).

Yetmiş yaş altındaki hastalarda ailede akciğer kanseri bulunma öyküsü, 70 yaş üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (70 yaş altında %21,7, 70 yaş üstünde %12,7, **$p=0,033$**).

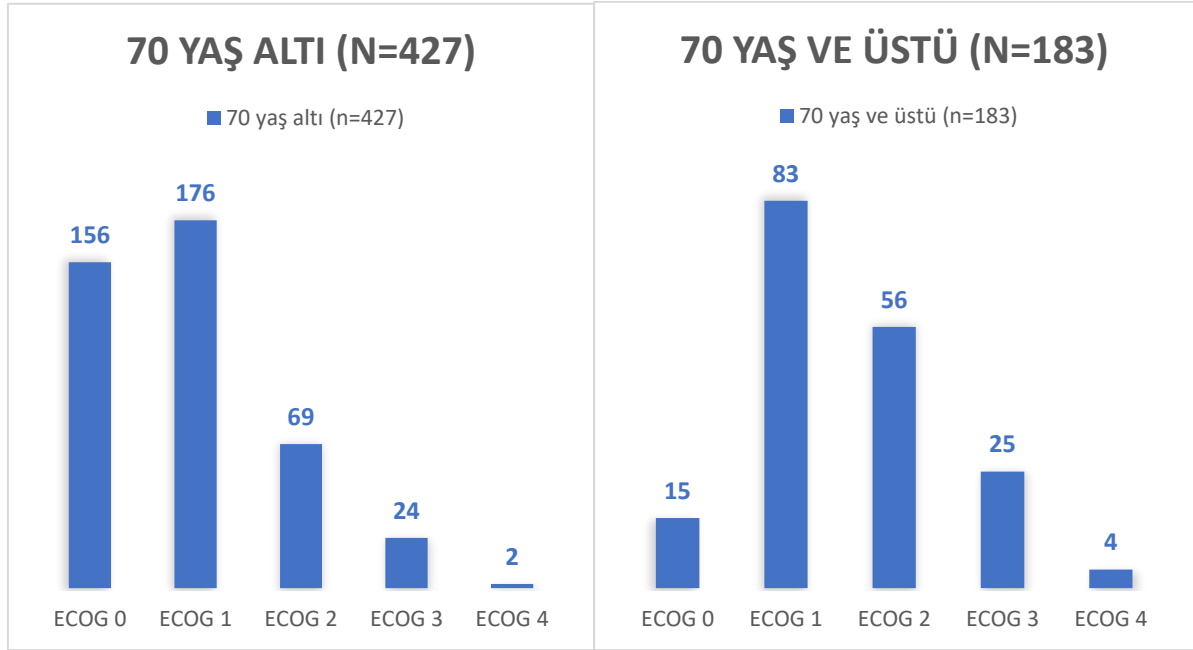
Tanı anında en az bir komorbiditeye sahip olma oranı 70 yaş ve üzerindeki hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**$p<0,001$**). Yetmiş yaş ve üzerinde; hipertansiyon (**$p<0,001$**), kardiyak hastalık (**$p<0,001$**), kronik böbrek hastalığı (**$p<0,001$**), KOAH (**$p=0,003$**), kognitif bozukluk (**$p<0,001$**) daha sık saptandı. Diyabetes mellitus açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,497$). Detaylar Tablo 8'de özetlendi.

Tanı anında ECOG-PS 0 olan hasta oranları 70 yaş altı grupta yüksek iken (%36,5 vs %8,2), ECOG-PS 1,2,3 ve 4 oranları 70 yaş ve üzeri grupta daha yüksek bulundu (**$p<0,001$**) (Grafik 3). Yetmiş yaş altı ile 70 yaş ve üzeri hastaların tümör histolojik tipleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeye ulaşan bir fark saptanmadı ($p=0,418$) (Grafik 4). Gruplar arasında tanı anında evre, tümör histolojisi, EGFR mutasyonu, ALK rearranjmanı, ROS-1 rearranjmanı, BRAF mutasyonu, PDL-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yetmiş yaş ve üzeri ile 70 yaş altı hastaların histopatolojik ve klinik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 9'da verildi.

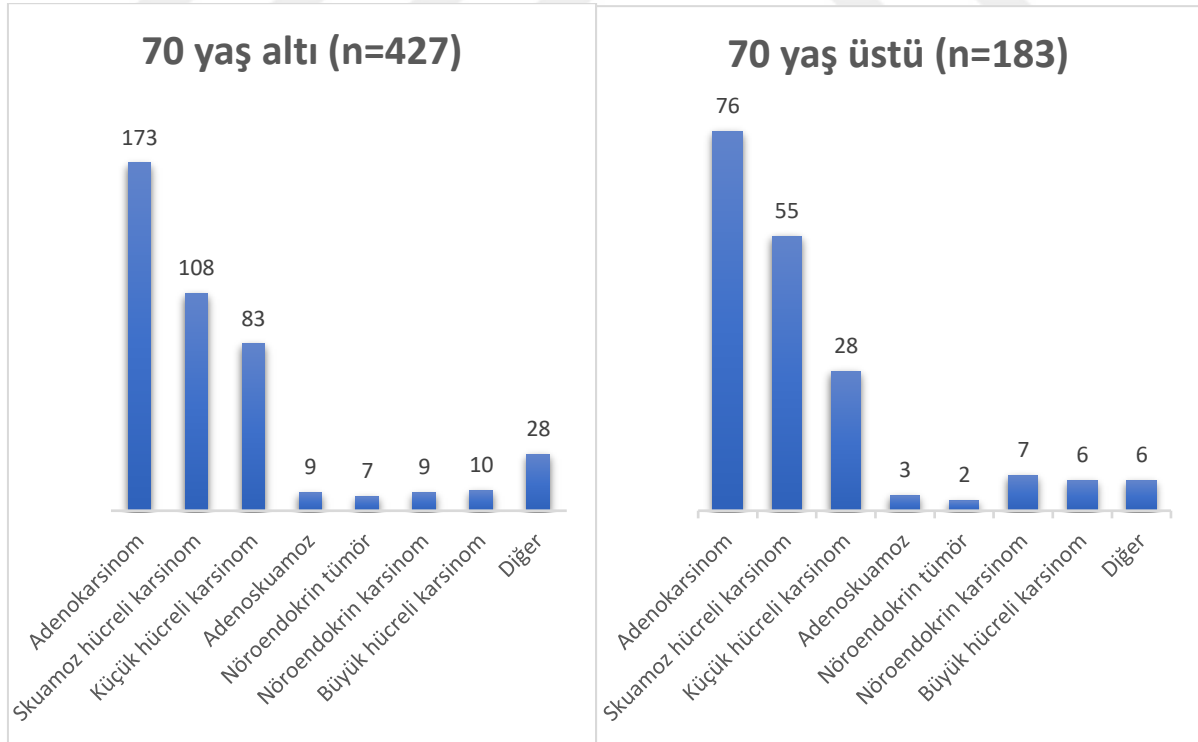
Tablo 8: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırması

Demografik Özellikler	70 yaş altı (n=427)	70 yaş üstü (n=183)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	81 (%19,0)	32 (%17,5)	0,666
Erkek	346 (%81,0)	151 (%82,5)	
Sigara kullanım durumu (n,%)			0,001
Hiç içmemiş	34 (%8,0)	17 (%9,4)	
Aktif	113 (%26,7)	23 (%12,7)	
Bırakmış	277 (%65,3)	141 (%77,9)	
Sigara kullanım yoğunluğu (paket yılı)	43,31 ± 29,06	48,54 ± 33,50	0,057
Komorbidite varlığı (n, %)	315 (%73,8)	172 (%94,0)	<0,001
Komorbiditeler (n, %)			
-Hipertansiyon (n, %)	158 (%37,0)	113 (%61,7)	<0,001
-Diyabetes mellitus (n, %)	101 (%23,7)	48 (%26,2)	0,497
-Kardiyak hastalık (n, %)	112 (%26,2)	96 (%52,5)	<0,001
-Kronik Böbrek Hastalığı (GFR<60 ml/dk) (n, %)	33 (%7,7)	46 (%25,1)	<0,001
-KOAH (n, %)	153 (%35,8)	89 (%48,6)	0,003
-Kognitif bozukluk (n, %)	20 (%4,7)	25 (%13,7)	<0,001
Akciğer kanseri için aile öyküsü (n=398, %)	59 (%21,7)	16 (%12,7)	0,033

Grafik 3: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastaların Tanı Anındaki ECOG Performans Durumu



Grafik 4: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastaların Tümör Histolojisi Dağılımı



Tablo 9: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Hastaların Genel Histopatolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

Histopatolojik ve Klinik Özellikler	70 yaş altı (n=427)	70 yaş üstü (n=183)	p değeri
Tanı Anında ECOG-PS (n, %)			
ECOG-PS 0	156 (%36,5)	15 (%8,2)	<0,001
ECOG-PS 1	176 (%41,2)	83 (%45,4)	
ECOG-PS 2	69 (%16,2)	56 (%30,6)	
ECOG-PS 3	24 (%5,6)	25 (%13,7)	
ECOG-PS 4	2 (%0,5)	4 (%2,2)	
Tanı anında evre grupları (n, %)			
Erken (Evre 1-2)	65 (%15,2)	29 (%15,8)	0,959
Lokal ileri (Evre 3)	97 (%22,2)	40 (%21,9)	
Metastatik (Evre 4)	265 (%62,1)	114 (%62,3)	
Tümör histolojisi (n, %)			
Adenokarsinom	173 (%40,5)	76 (%51,5)	0,418
SCC	108 (%25,3)	55 (%30,1)	
Küçük hücreli karsinom	83 (%19,4)	28 (%15,3)	
Adenoskuamoz karsinom	9 (%2,1)	3 (%1,6)	
Nöroendokrin tümör	7 (%1,6)	2 (%1,1)	
Nöroendokrin karsinom	9 (%2,1)	7 (%3,8)	
Büyük hücreli karsinom	10 (%2,3)	6 (%3,3)	
Diğer	28 (%6,6)	6 (%3,3)	
EGFR mutasyonu (n=231, %)	24 (%14,8)	15 (%21,7)	0,274
ALK rearranjmanı (n=203, %)	10 (%6,8)	3 (%5,3)	1,000
ROS-1 rearranjmanı (n=132, %)	4 (%4,1)	0 (%0)	0,572
PDL-1 ekspresyonu (n=63, %)			
<%1	26 (%57,8)	11 (%61,1)	0,376
%1-49	3 (%6,7)	3 (%16,7)	
>%50	16 (%35,6)	4 (%22,2)	
BRAF mutasyonu (n=28, %)	1 (%5,0)	1 (%12,5)	0,497

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status, SCC: Skuamoz Hücreli Karsinom, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, ROS-1: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase, BRAF: Proto-oncogene B-raf and v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B, PDL-1: Programmed Cell Death Ligand 1

Laboratuvar değerleri kıyaslandığında 70 yaş ve üzeri hastaların tanı anındaki lenfosit (**p=0,014**), hemoglobin (**p=0,031**), trombosit (**p=0,016**) ve ALT (**p=0,026**) değerleri 70 yaş altı gruba göre daha düşük saptandı. Kreatinin değeri ise 70 yaş ve üzerinde daha yüksekti (**p<0,001**). Bakılan diğer laboratuvar verileri içinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan bir farklılık saptanmadı. Her iki yaş grubuna ait laboratuvar verileri **Tablo 10**'da gösterildi.

Tablo 10: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş Üstü Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırması

Laboratuvar Verileri (Tanı anında)	70 yaş altı (n=427) Değer, ortalama±SS	70 yaş üstü (n=183) Değer, ortalama±SS	p değeri
WBC (/uL)	10180 ± 5154,00	9519 ± 3068,00	0,218
NEU (/uL)	7629 ± 5246,00	7114 ± 4526,00	0,630
LYM (/uL)	1818 ± 797,00	1200 ± 675,00	0,014
MO (/uL)	723 ± 317,00	753 ± 332,00	0,333
HB (g/dL)	13,01 ± 1,84	12,59 ± 1,96	0,013
PLT (/uL)	323708 ± 139264,00	295869 ± 123404,00	0,016
AST (U/L)	26 ± 25,00	26 ± 35,00	0,621
ALT (U/L)	26 ± 32,00	22 ± 31,00	0,026
LDH (U/L)	295 ± 277,00	278 ± 238,00	0,557
Kreatinin (mg/dl)	0,83 ± 0,42	1,00 ± 0,48	<0,001
Albümin (g/dl)	3,74 ± 0,53	3,71 ± 0,50	0,428
CRP (mg/L)	44,42 ± 62,42	47,26 ± 57,45	0,171

WBC: Beyaz Küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, HB: Hemogloblin, PLT: Platelet, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Transaminaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C Reaktif Protein

4.3.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.3.1.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta grubumuzda erken evre olan 94 hastanın 32'si evre I, 62'si evre II idi. Bu hastaların 65'i (%69,1) 70 yaş altı, 29'u (%30,9) 70 yaş ve üzeri idi. Yetmiş yaş altı hastaların 9'u (%29,2) evre I, 46'sı (%70,8) evre II iken, 70 yaş ve üzeri grupta hastaların 13'ü (%44,8) evre I, 16'sı (%55,2) evre II saptandı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,216$).

Erken evre hastaların; 7'si (%7,4) neoadjuvan tedavi almış ve 79'u (%84,0) opere olmuştur. Opere olan hastaların 41'inin (%51,9) adjuvan kemoterapi, 9'unun (%11,4) adjuvan radyoterapi aldığı görüldü. 12 (%12,8) hastanın ise kemoradyoterapi aldığı saptandı.

Erken evredeki hastaların yaş gruplarına göre tedavi özellikleri incelendiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında neoadjuvan tedavi alma oranları, primer cerrahi uygulanma oranları, patolojik T ile N evreleri ve cerrahi sınır pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan primer cerrahi türleri incelendiğinde, 70 yaş altı grupta pnömonektomi (%7'ye karşı %4,5) ve lobektominin (%75,4'e karşı %50), 70 yaş ve üzeri grupta ise kama rezeksiyonun (%45,5'e karşı %17,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p=0,044$) (**Tablo 11**).

Her iki grup arasında adjuvan tedavi alma oranları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı ($p=0,645$). Ancak adjuvan tedavi alanlarda 70 yaş altı grupta sisplatin bazlı rejimin, 70 yaş ve üzeri grupta ise karboplatin bazlı rejimin daha sık kullanıldığı görüldü ($p=0,007$). 70 yaş altı grupta yalnızca bir hasta adjuvan tedavide tek ajan vinorelbin almıştı. Adjuvan radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanma oranları değerlendirildiğinde; her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yetmiş yaş altı grupta nüks oranları %28,8 iken, yetmiş yaş ve üzeri grupta ise %21,7 olarak saptandı. Her iki grupta arasında nüks oranları ve nüks şekilleri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı. Detaylar **Tablo 11**'de özetlendi.

Tablo 11: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üstü Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Özellikleri

Tedavi Özellikleri	Tüm hastalar (n=94)	70 yaş altı (n=65)	70 yaş üstü (n=29)	p değeri
Neoadjuvan kemoterapi (n, %)	7 (%7,4)	6 (%9,2)	1 (%3,4)	0,431
Primer cerrahi (n, %)	79 (%84,0)	57 (%87,7)	22 (%75,9)	0,221
Cerrahi özellikler:				
-Cerrahi türü (n, %)				0,044
Lobektomi	54 (%68,4)	43 (%75,4)	11 (%50,0)	
Pnömonektomi	5 (%6,3)	4 (%7,0)	1 (%4,5)	
Kama rezeksiyon	20 (%25,3)	10 (%17,5)	10 (%45,5)	
-Patolojik T evresi (n, %)				0,472
T1	25 (%31,6)	15 (%26,3)	10 (%45,5)	
T2	40 (%50,6)	31 (%57,4)	9 (%40,9)	
T3	5 (%6,3)	4 (%7,0)	1 (%4,5)	
T4	-	-	-	
Bilinmiyor	9 (%11,4)	7 (%12,3)	2 (%9,1)	
-Patolojik N evresi (n, %)				0,608
N0	63 (%79,7)	45 (%78,9)	18 (%81,8)	
N1	8 (%10,1)	7 (%12,3)	1 (%4,5)	
N2	1 (%1,3)	1 (%1,8)	0 (%0,0)	
N3	-	-	-	
Bilinmiyor	7 (%8,9)	4 (%7,0)	3 (%13,6)	
-Cerrahi sınır pozitifliği (n, %)	2 (%2,5)	1 (%1,8)	1 (%4,5)	0,482
Adjuvan Tedaviler:				
-Adjuvan kemoterapi (n, %)				0,645
Yok	38 (%48,1)	26 (%45,6)	12 (%54,5)	
Sisplatin bazlı	30 (%38,0)	26 (%45,6)	4 (%18,2)	0,007
Karboplatin bazlı	10 (%12,7)	4 (%7,0)	6 (%27,3)	
Diğer	1 (%1,3)	1 (%1,8)	0 (%0,0)	
-Adjuvan kemoterapi siklus sayısı ortanca (minimum-maksimum)	4 (4-6)	4 (4-6)	4 (4-4)	0,313
-Adjuvan radyoterapi (n, %)	9 (%11,4)	7 (%12,3)	2 (%9,1)	1,000
Definitif kemoradyoterapi (n, %)	12 (%12,8)	7 (%10,8)	5 (%17,2)	0,504
Nüks hastalık (n=82, %)	(n=82) 22 (%26,8)	(n=59) 17 (%28,8)	(n=23) 5 (%21,7)	0,710
Nüks Şekli (n, %)				0,269
Lokal	11 (%50)	10 (%58,8)	1 (%20,0)	
Uzak	4 (%18,2)	3 (%17,6)	1 (%20,0)	
Her ikisi	7 (%31,8)	4 (%23,5)	3 (%60,0)	

4.3.2.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tanı anında 137 (%22,5) hasta evre III olarak saptandı. Bu hastaların 97'si (%22,7) 70 yaş altı, 40'ı (%21,9) 70 yaş ve üzeri idi. Lokal ileri evre hastaların; 22'si (%16,1) neoadjuvan tedavi almıştı. Primere yönelik cerrahi 47 hastaya (%34,3) yapılmıştı. Opere olan hastaların 41'inin (%87,2) adjuvan kemoterapi, 18'inin (%38,3) adjuvan radyoterapi aldığı görüldü. 53 (%38,7) hastanın ise kemoradyoterapi aldığı saptandı.

Lokal ileri evredeki hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında neoadjuvan tedavi alma oranları, primer cerrahi oranı ile türleri, patolojik T ile N evreleri, cerrahi sınır pozitifliği, adjuvan kemoterapi siklus sayıları, adjuvan radyoterapi ve kemoradyoterapi alma oranları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı. Detaylar **Tablo 12**'de verilmiştir.

Her iki gruptaki adjuvan kemoterapi türleri incelendiğinde; 70 yaş ve altı grupta sisplatin bazlı rejimlerin, 70 yaş ve üzeri grupta ise karboplatin bazlı rejimlerin daha sık kullanıldığı görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,026**). Her iki grup arasında adjuvan tedavi almama oranları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı (p=0,056). 70 yaş altı grupta ise bir hastanın adjuvan tek ajan vinorelbin aldığı görüldü. Adjuvan radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanma oranları değerlendirildiğinde; her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grupta arasında nüks/progresyon oranları ve nüks şekilleri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı. Detaylar **Tablo 12**'de özetlendi.

Tablo 12: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş Üstü Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Özellikleri

Tedavi Özellikleri	Tüm hastalar (n=137)	70 yaş altı (n=97)	70 yaş üstü (n=40)	p değeri
Neoadjuvan kemoterapi (n, %)	22 (%16,1)	17 (%17,5)	5 (%12,5)	0,637
Primer cerrahi (n, %)	47 (%34,3)	33 (%34,0)	14 (%35,0)	1,000
Cerrahi özellikler:				
-Cerrahi türü (n, %)				
Lobektomi	33 (%70,2)	23 (%69,7)	10 (%71,4)	0,548
Pnömonektomi	7 (%14,9)	6 (%18,2)	1 (%7,1)	
Kama rezeksiyon	7 (%14,9)	4 (%12,1)	3 (%21,4)	
-Patolojik T evresi (n, %)				
T1	6 (%12,8)	4 (%12,1)	2 (%14,3)	0,927
T2	7 (%14,9)	4 (%12,1)	3 (%21,4)	
T3	13 (%27,7)	9 (%27,3)	4 (%28,6)	
T4	9 (%19,1)	7 (%21,2)	2 (%14,3)	
Bilinmiyor	12 (%25,5)	9 (%27,3)	3 (%21,4)	
-Patolojik N evresi (n, %)				
N0	11 (%23,4)	6 (%18,2)	5 (%35,7)	0,446
N1	13 (%27,7)	11 (%33,3)	2 (%14,3)	
N2	16 (%34,0)	11 (%33,3)	5 (%35,7)	
N3	-	-	-	
Bilinmiyor	7 (%14,9)	5 (%15,2)	2 (%14,3)	
-Cerrahi sınır pozitifliği (n, %)	10 (%21,3)	8 (%24,2)	2 (%14,3)	0,700
Adjuvan Tedaviler:				
-Adjuvan kemoterapi (n, %)				
Yok	6 (%12,8)	2 (%6,1)	4 (%28,6)	0,056
Sisplatin bazlı	17 (%36,2)	16 (%48,5)	1 (%7,1)	0,026
Karboplatin bazlı	23 (%48,9)	14 (%42,4)	9 (%64,3)	
Diğer	1 (%2,1)	1 (%3,0)	0 (%0,0)	
-Adjuvan kemoterapi siklus sayısı ortanca (minimum-maksimum)	4 (1-6)	4 (1-6)	4 (3-6)	0,479
-Adjuvan radyoterapi (n, %)	18 (%38,3)	15 (%45,5)	3 (%21,4)	0,222
Definitif kemoradyoterapi (n,%)	53 (%38,7)	39 (%40,2)	14 (%35,0)	0,564
Nüks/Progresyon (n, %)	91 (%66,4)	64 (%66,0)	27 (%67,5)	1,000
Nüks hastalık (n=74, %)	43 (%58,1)	32 (%58,2)	11 (%57,9)	1,000
Nüks Şekli (n, %)		(n=55)	(n=19)	
Lokal	15 (%34,9)	12 (%37,5)	3 (%27,3)	0,397
Uzak	4 (%9,3)	4 (%12,5)	0 (%0,0)	
Her ikisi	24 (%55,8)	16 (%50,0)	8 (%72,7)	

4.3.3.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Metastatik (Evre IV) Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Bu bölümde tanı anında metastatik hastalar (denovo metastatik) ile tanı anında metastatik olmayıp, nüks sonrası metastatik olan veya tedavi altında metastatik evreye progrese olan (rekürren metastatik) toplam 463 hasta birlikte değerlendirildi. Hastaların %81,9'u tanı anında metastatik hastalığa sahipken %18,1'i erken veya lokal ileri evre hastalık sonrası metastatik evreye nüks ya da progrese olmuştu. Her iki grupta 70 yaş altı ile 70 yaş ve üstü hasta sayısı oranları benzerdi (Denovo metastatik hastalığa sahip olanlarda %81,8'e karşı %82,0, rekürren metastatik hastalığı olanlarda %18,2'e karşı %18,0). Hasta dağılımları **Tablo 13**'de özetlenmiştir.

Her iki grubun metastaz özellikleri incelendiğinde ortanca metastatik organ/doku sayısının her iki grupta iki olduğu görüldü. Metastaz lokalizasyonları değerlendirildiğinde beyin metastazının 70 yaş altı grupta daha yüksek olduğu saptandı (%35,2'ye karşı %25,2, **p=0,039**). Diğer metastaz lokalizasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Detaylar **Tablo 13**'de verildi.

Tablo 13: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş Üstü Metastatik (Evre IV) Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Özellik	Tüm hastalar (n=463)	70 yaş altı (n=324)	70 yaş üstü (n=139)	p değeri
Tanı anında evre				
Evre 1	5 (%1,1)	2 (%0,6)	3 (%2,2)	0,504
Evre 2	9 (%1,9)	7 (%2,2)	2 (%1,4)	
Evre 3	70 (%15,1)	50 (%15,4)	20 (%14,4)	
Evre 4	379 (%81,9)	265 (%81,8)	114 (%82,0)	
Metastaz olan organ/doku sayısı ortanca (min-max)	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	0,246
Karaciğer metastazı (n, %)	116 (%25,1)	84 (%25,9)	32 (%23,0)	0,559
Kemik metastazı (n, %)	245 (%52,9)	169 (%52,2)	76 (%54,7)	0,685
Sürrenal metastazı (n, %)	99 (%21,4)	76 (%23,5)	23 (%16,5)	0,108
Beyin metastazı (n, %)	149 (%32,2)	114 (%35,2)	35 (%25,2)	0,039
Uzak lenf nodu metastazı (n, %)	197 (%42,5)	147 (%45,4)	50 (%36,0)	0,065
Diğer bölge metastazı (n, %)	247 (%53,3)	167 (%51,5)	80 (%57,6)	0,264
Metastazektomi	32 (%6,9)	27 (%8,3)	5 (%3,6)	0,101
EGFR mutasyonu (n=205, %)	36 (%17,6)	22 (%15,6) (n=141)	14 (%21,9) (n=64)	0,370
ALK rearranjmanı (n=180, %)	13 (%7,2)	10 (%7,9) (n=126)	3 (%5,6) (n=54)	0,757
ROS-1 rearranjmanı (n=119, %)	4 (%3,4)	4 (%4,6) (n=87)	0 (n=32)	0,573
PDL-1 ekspresyonu (n=47, %)				0,443
<%1	33 (%57,9)	22 (%56,4)	11 (%61,6)	
%1-49	6 (%10,5)	3 (%7,7)	3 (%16,7)	
>%50	18(%31,6)	14 (%35,9)	4 (%22,2)	
Diğer mutasyonlar (n=25, %)	2 (%8,0)	1 (%5,9)	1 (%12,5)	1,000

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, ROS-1: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase, BRAF: Proto-oncogene B-raf and v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B, PDL-1: Programmed Cell Death Ligand 1

Yetmiş yaş ve üzeri grupta metastatik aşamada hiç tedavi almama oranları 70 yaş altına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (%27,3'e karşı %17,9, **p=0,022**). Birinci seri tedavide sisplatin bazlı kemoterapi alma oranları 70 yaş altı hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti (%7,9'e karşı %34,9, **p<0,001**). Yetmiş yaş ve üzeri grubun ise daha fazla karboplatin bazlı kemoterapi (**0,038**) ve platin dışı tedavi (**p=0,009**) aldığı izlendi. Metastatik ikinci sıra tedavi almama oranı da 70 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%57,7'ye karşı %71,2, **p=0,005**); ancak uygulanan metastatik ikinci sıra tedavi rejimleri arasında her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında immünoterapi, TKİ alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan farklılık saptanmadı.

Hastaların üç sıra ve üzerinde kemoterapi alma oranları arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Yetmiş yaş altı grubun, 70 yaş ve üzeri gruba göre daha yüksek tedavi yan etkisi nedeniyle hastane yatış öyküsüne sahip olduğu (%48,2'ye karşı %35,8, **p=0,024**) izlendi. Gruplar arasında kemoterapide doz redüksiyonu uygulanma yüzdeleri benzerdi. Detaylar **Tablo 14**'de özetlendi.

Tablo 14: Yetmiş Yaş Altı ve Yetmiş Yaş ve Üstü Metastatik (Evre IV) Hastaların Tedavi Özellikleri

Özellik	Tüm hastalar (n=463)	70 yaş altı (n=324)	70 yaş altı (n=324)	P değeri
İmmünoterapi (n, %)	34 (%7,3)	25 (%7,7)	9 (%6,5)	0,783
İmmünoterapi ajanı				
Atezolizumab	4 (%0,9)	3 (%0,9)	1 (%0,7)	0,394
Nivolumab	24 (%5,2)	17 (%5,2)	7 (%5,0)	
Pembrolizumab	1 (%0,2)	0 (%0,0)	1 (%0,7)	
Cemiplimab	5 (%1,1)	5 (%1,5)	0 (%0,0)	
Tirozin kinaz inhibitörü (n, %)	44 (%9,5)	29 (%9,0)	15 (%10,8)	0,655
Tirozin kinaz inhibitör ajanı				
EGFR-TKİ	31 (%6,7)	20 (%6,2)	11 (%7,9)	0,467
ALK-ROS-TKİ	12 (%2,6)	9 (%2,8)	3 (%2,2)	
Diğer	1 (%0,2)	0	1 (%0,7)	
Metastatik aşamada aldığı ortanca kemoterapi sıra sayısı (min-max)	1 (0-7)	1 (0-7)	1 (0-7)	0,117
Metastatik 1. Sıra tedavi (n, %)				
Almamış	96 (%20,7)	58 (%17,9)	38 (%27,3)	0,022
Sisplatin bazlı	124 (%26,8)	113 (%34,9)	11 (%7,9)	<0,001
Karboplatin bazlı	180 (%38,9)	116 (%35,8)	64 (%46,0)	0,038
İmmünoterapi	6 (%1,3)	5 (%1,5)	1 (%0,7)	0,674
Kemoterapi + İÖ	3 (%0,6)	3 (%0,9)	0 (%0,0)	0,557
Diğer	54 (%11,7)	29 (%9,0)	29 (%18,0)	0,009
Metastatik 2. Sıra tedavi (n, %)				
Almamış	286 (%61,8)	187 (%57,7)	99 (%71,2)	0,005
Taksan bazlı	54 (%11,7)	41 (%12,7)	13 (%9,4)	0,442
İmmünoterapi	14 (%3,0)	12 (%3,7)	2 (%1,4)	
Tek ajan gemsitabin	24 (%5,2)	17 (%5,2)	7 (%5,0)	
Diğer	85 (%18,4)	67 (%20,7)	18 (%12,9)	
Metastatik 3 ve/veya daha fazla sıra kemoterapi (n, %)	88 (%19,0)	63 (%19,4)	25 (%18,0)	0,796
Yan etki nedeniyle hospitalizasyon (n, %)	189 (%44,6)	145 (%48,2)	44 (%35,8)	0,024
Herhangi bir kemoterapide doz redüksiyonu (n, %)	156 (%40,6)	117 (%41,5)	39 (%38,2)	0,638

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, ROS-1: ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase

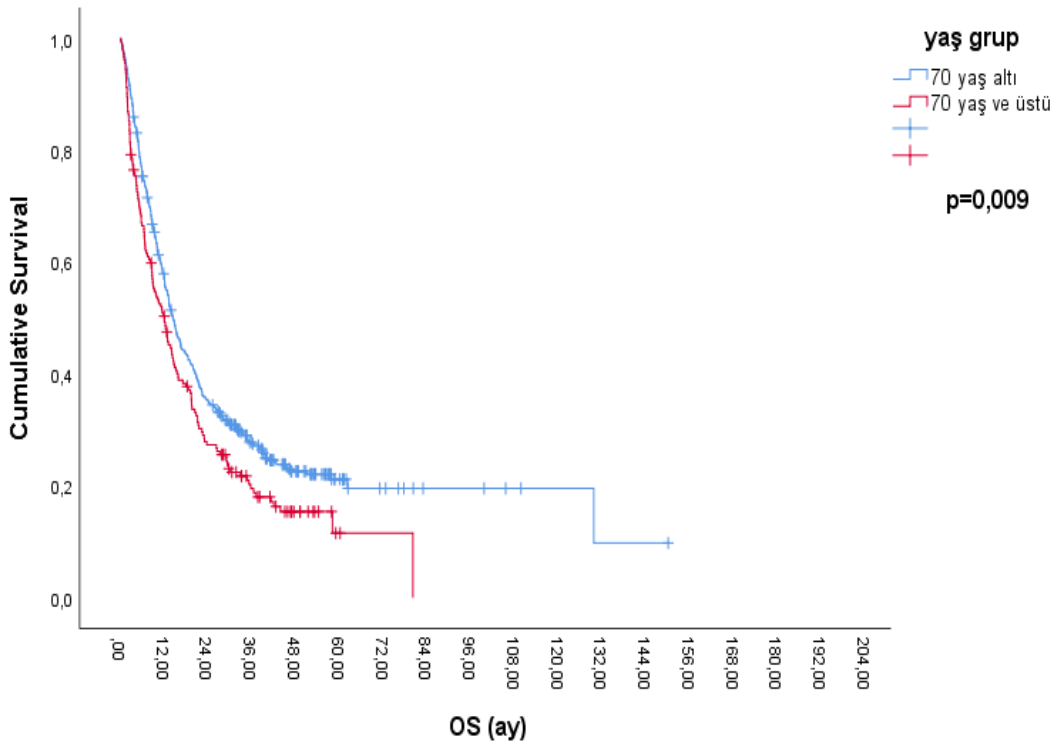
4.4.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.4.1.Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Hastaların Genel Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması

Yetmiş yaş altı ile 70 yaş ve üzeri gruplar genel olarak karşılaştırıldığında, takip süresi sonunda mortalite oranları 70 yaş altında %74,7, 70 yaş ve üstünde %81,4 ($p=0,076$) idi. Çalışmada ortalama takip süresi 47,57 aydı. Takip süresi 70 yaş altı grupta 48,56 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 46,69 aydı.

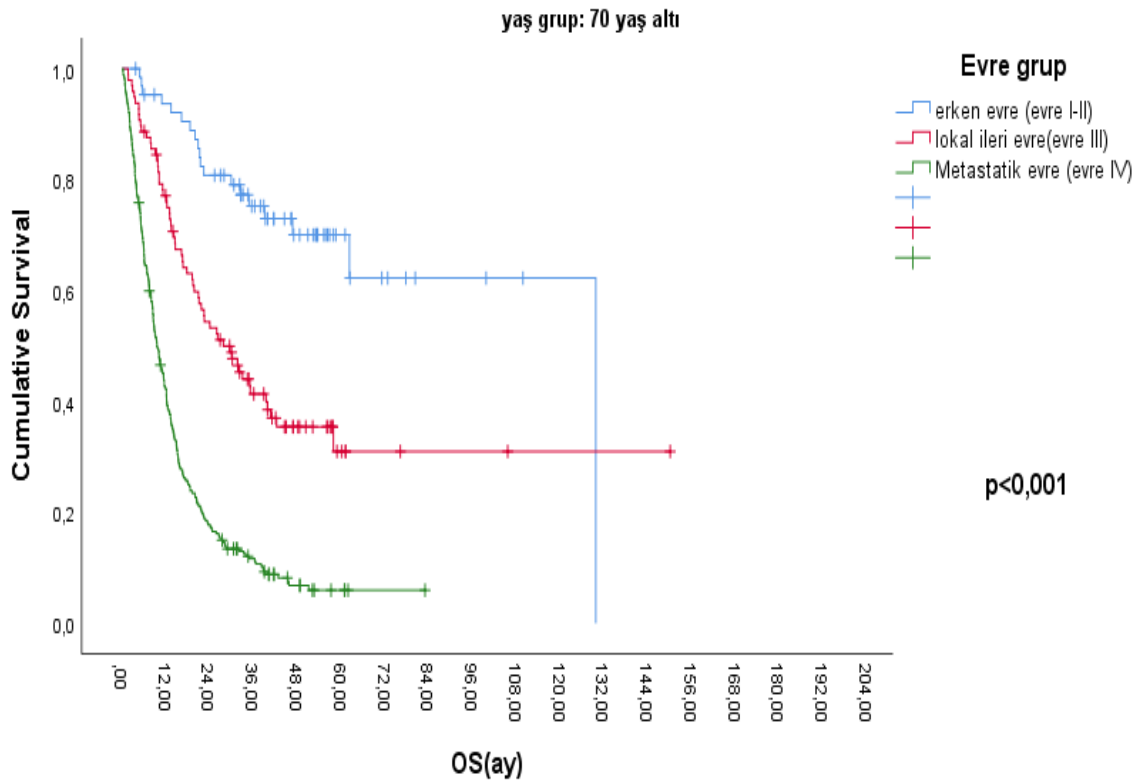
70 yaş altı hastaların ortalama genel sağkalımının 14,46 [%95 Güven Aralığı (GA) (12,51-16,40)] ay, 70 yaş üstü hastaların ortalama genel sağkalımının ise 12,16 [%95 GA (8,94-15,37)] ay olduğu görüldü. İki grup arasında genel sağkalım açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$, Grafik 5).

Grafik 5: Yaş Gruplarının Genel Sağkalımı



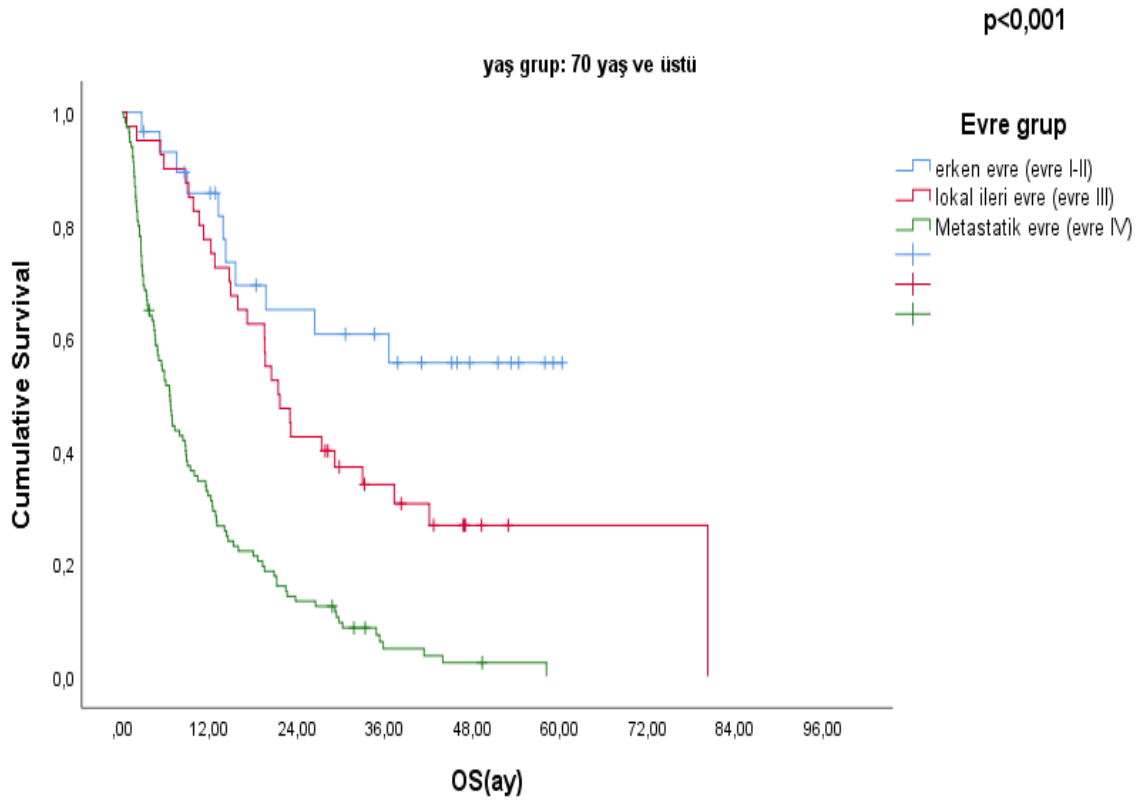
70 yaş altı hastaların evrelere göre genel sağkalımları incelendiğinde; ortalama genel sağkalım erken evrede 129,74 ay, lokal ileri evrede 27,73 [%95 GA (18,36-37,09)] ay ve metastatik evrede tanı alan hastalarda ise 9,50 [%95 GA (7,90-11,09)] ay idi. 70 yaş altı grubun 5-yıllık sağkalım oranı; erken evrede %70, lokal ileri evrede %31 ve metastatik evrede %6 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$, Grafik 6).

Grafik 6: Yetmiş Yaş Altı Grupta Evrenin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



70 yaş ve üzeri hastaların evrelere göre genel sağkalımları incelendiğinde erken evrede ortalama sağkalım süresine ulaşamadı. Lokal ileri evrede tanı alan hastalarda ortalama genel sağkalım 21,36 [%95 GA (16,11-26,60)] ay, metastatik evrede tanı alan hastalarda ise 6,51 [%95 GA (5,23-7,78)] ay olarak saptandı. 70 yaş ve üzeri grubun 5-yıllık sağkalım oranı; erken evrede %56 ve lokal ileri evrede %27 saptandı. Metastatik evrede 2-yıllık sağkalım %13 izlendi. Evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, Grafik 7).

Grafik 7: Yetmiş Yaş ve Üzeri Grupta Evrenin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



4.4.2. Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özelliklerinin Yaş Grupları Arasında Karşılaştırılması

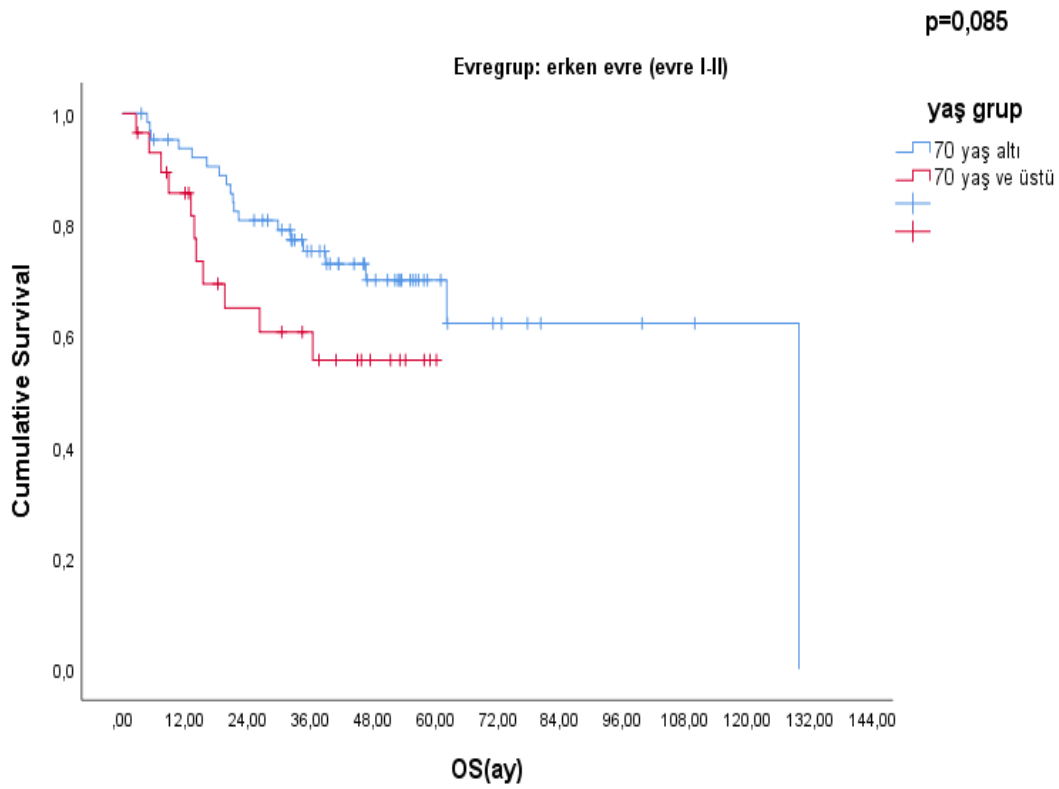
Tanı anında erken evre olan 94 hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında nüks oranları, nüks şekli ve takip süresi sonundaki mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı. Detaylar **Tablo 15**'de özetlendi.

Tablo 15: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Erken Evre (Evre I-II) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özellikleri	Tüm hastalar (n=94)	70 yaş altı (n=65)	70 yaş üstü (n=29)	p değeri
Nüks hastalık (n=82, %)	22 (%26,8)	17 (%28,8) (n=59)	5 (%21,7) (n=23)	0,710
Nüks Şekli (n, %)				
Lokal	11 (%50)	10 (%58,8)	1 (%20,0)	0,269
Uzak	4 (%18,2)	3 (%17,6)	1 (%20,0)	
Her ikisi	7 (%31,8)	4 (%23,5)	3 (%60,0)	
Takip süresi sonundaki mortalite oranı (n, %)	30 (%31,9)	19 (%29,2)	11 (%37,9)	0,551

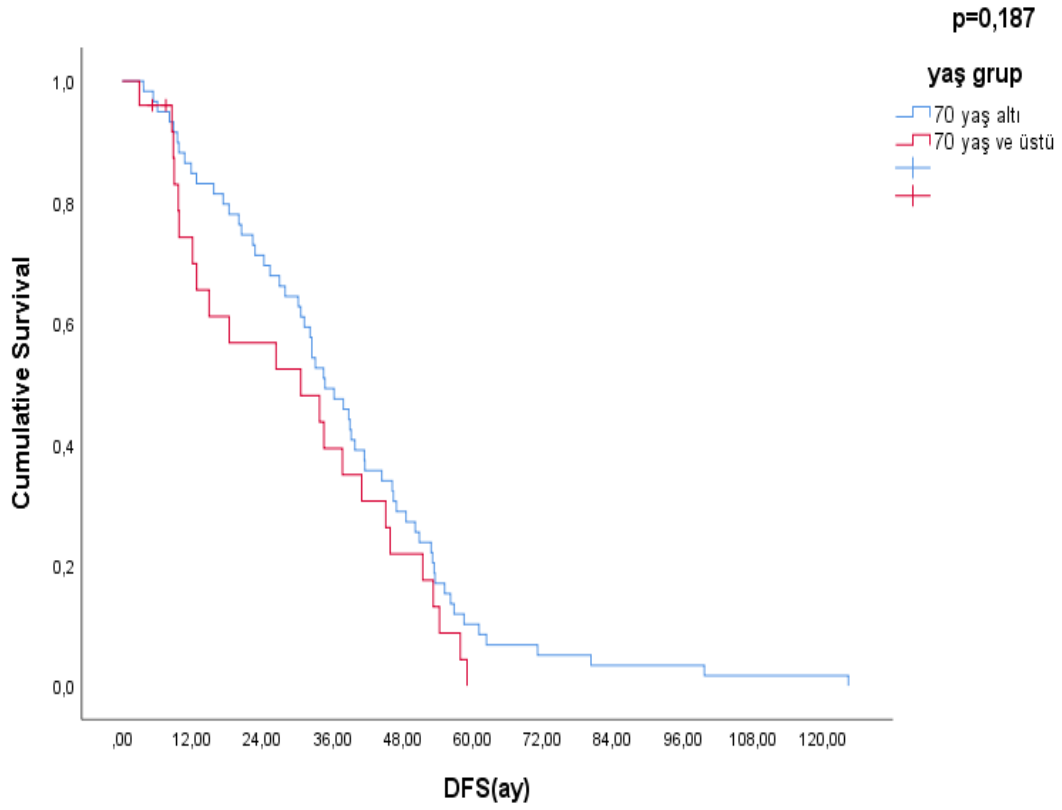
Erken evre (evre 1-2) hastalar incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortalama genel sağkalım 129,74 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 45,11 aylık takip süresi boyunca ortalama genel sağkalıma ulaşılmadı. 5-yıllık sağkalım oranı 70 yaş ve üstünde %56 iken, 70 yaş altında %70 saptandı. Yaş grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,085$, **Grafik 8**).

Grafik 8: Erken Evre (Evre I-II) Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalımları



Erken evre (evre 1-2) hastalar incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortalama hastalıksız sağkalım 34,73 [%95 GA (28,51-40,94)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta ortalama hastalıksız sağkalım 30,59 [%95 GA (6,50-54,68)] aydı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,187$, **Grafik 9**).

Grafik 9: Erken Evre (Evre I-II) Hastalarda Yaş Gruplarının Hastalıksız Sağkalımları



4.4.3. Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özelliklerinin Yaş Grupları Arasında Karşılaştırılması

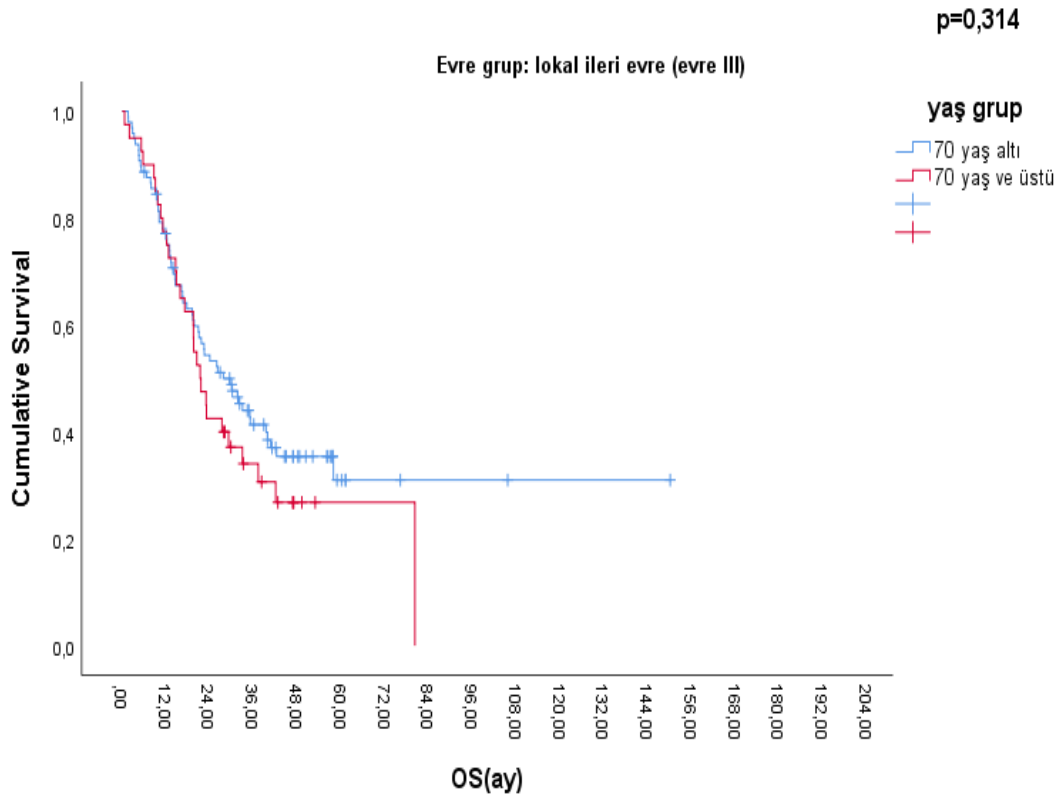
Tanı anında lokal ileri evre olan 137 hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında nüks/progresyon oranları, nüks şekli ve takip süresi sonundaki mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı. Detaylar **Tablo 16**'de özetlendi.

Tablo 16: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Lokal İleri Evre (Evre III) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özellikleri	Tüm hastalar (n=137)	70 yaş altı (n=97)	70 yaş üstü (n=40)	p değeri
Nüks/Progresyon (n, %)	91 (%66,4)	64 (%66,0)	27 (%67,5)	1,000
Nüks hastalık (n=74, %)	43 (%58,1)	32 (%58,2) (n=55)	11 (%57,9) (n=19)	1,000
Nüks Şekli (n, %)				
Lokal	15 (%34,9)	12 (%37,5)	3 (%27,3)	0,397
Uzak	4 (%9,3)	4 (%12,5)	0 (%0,0)	
Her ikisi	24 (%55,8)	16 (%50,0)	8 (%72,7)	
Takip süresi sonundaki mortalite oranı (n, %)	88 (%64,2)	59 (%60,8)	29 (%72,5)	0,271

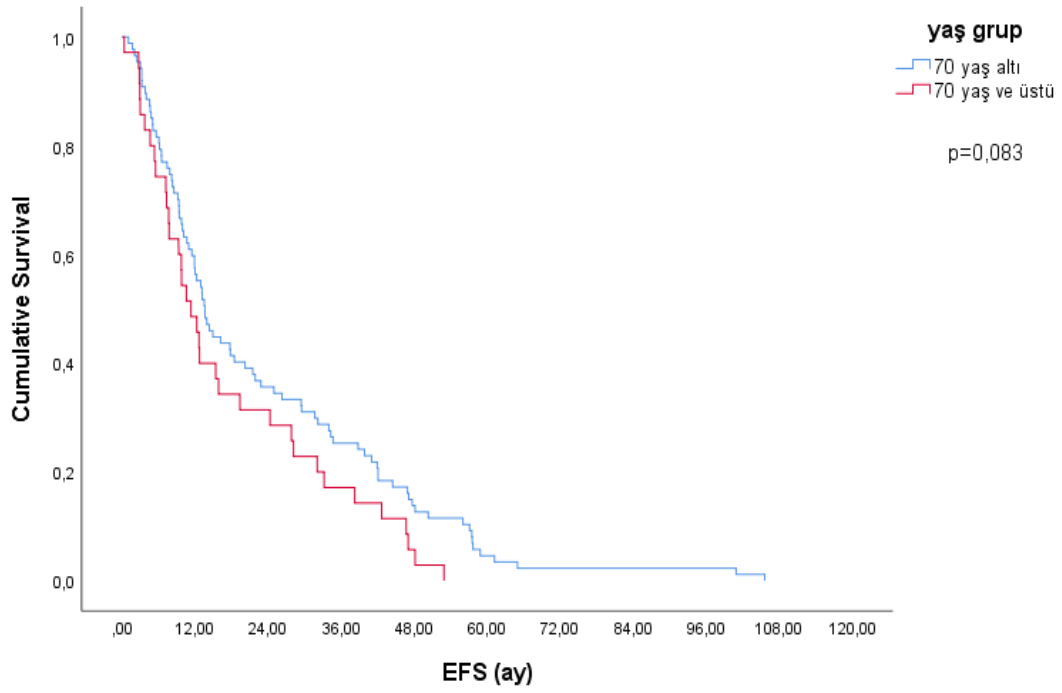
Ortanca 46,88 aylık takip süresi boyunca lokal ileri evre (Evre 3) hastaların genel sağkalımları incelendiğinde; 70 yaş altı grupta genel sağkalım 27,73 [%95 GA (18,36-37,09)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 21,36 [%95 GA (16,11-26,60)] aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,314$, **Grafik 10**).

Grafik 10: Lokal İleri Evre (Evre III) Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalımları



Lokal ileri evre (Evre 3) hastaların ortanca olaysız sağkalımı incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortanca olaysız sağkalım 13,57 [%95 GA (10,87-16,27)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 11,30 [%95 GA (7,95-14,65)] aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,083$, **Grafik 11**).

Grafik 11: Lokal İleri Evre (Evre III) Hastalarda Yaş Gruplarının Olaysız Sağkalımları



4.4.4. Evre IV Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özelliklerinin Yaş Grupları Arasında Karşılaştırılması

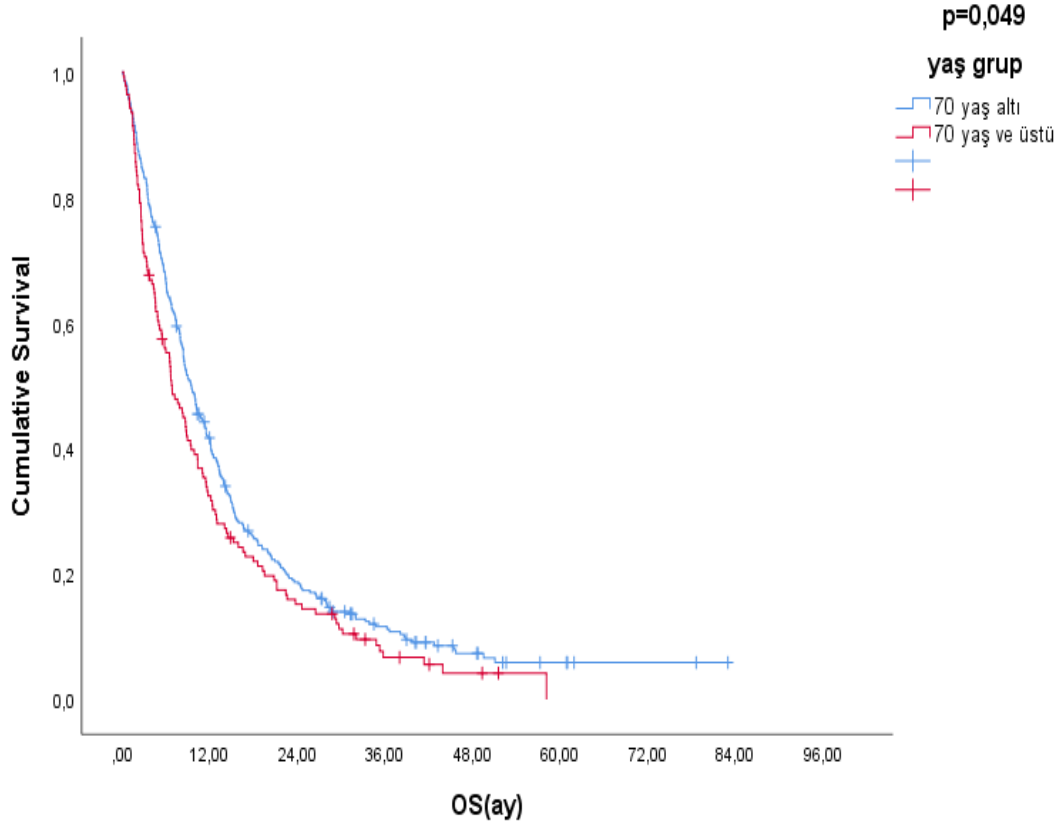
Tanı anında metastatik hastalar (denovo metastatik) ile tanı anında metastatik olmayıp, nüks veya progresyon sonrası metastatik (rekürren metastatik) olan 463 hasta birlikte değerlendirildiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında progresyon ve mortalite oranları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı. Denovo ve rekürren metastatik hastaların, 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grupta, progresyon (her iki grupta $p=1,0000$) ve takip süresi sonundaki mortalite oranları arasında da farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,174$ ve $p=0,761$). Detaylar **Tablo 17**'de özetlendi.

Tablo 17: Yetmiş Yaş Altı ve Üstü Metastatik Evre (Evre IV) Hastaların Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların Tedavi Sonuçları ve Sağkalım Özellikleri	Tüm hastalar (n=379)	70 yaş altı (n=265)	70 yaş üstü (n=114)	p değeri
Progresyon (n=302, %)	276 (%91,4)	204 (%91,1)	72 (%92,3)	0,920
Denovo metastatik	218 (%79,0)	163 (%79,9)	55 (%76,4)	1,000
Rekürren metastatik	58 (%21,0)	41 (%20,1)	17 (%23,6)	1,000
Takip süresi sonundaki mortalite oranı (n, %)	419 (%90,5)	290 (%89,5)	129 (%92,8)	0,445
Denovo metastatik	350 (%83,53)	241 (%83,10)	109 (%84,50)	0,174
Rekürren metastatik	69 (%16,47)	49 (%16,90)	20 (%15,50)	0,761

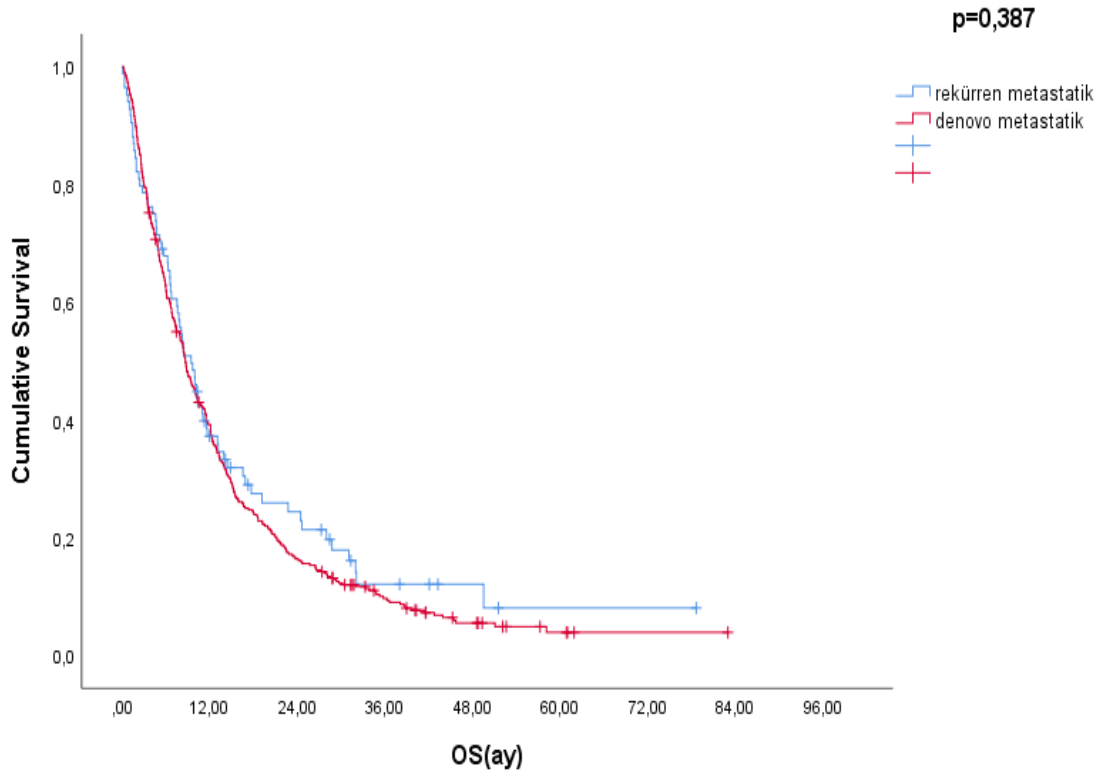
Denovo ve rekürren metastatik hastalar birlikte değerlendirildiğinde; 70 yaş altı grupta ortalama genel sağkalım 9,40 [%95 GA (8,26-10,73)] ayken, 70 yaş ve üzeri grupta 6,83 [%95 GA (4,95-8,72)] ay ile daha düşük saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,049**, **Grafik 12**).

Grafik 12: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Metastatik Hastaların Genel Sağkalımları



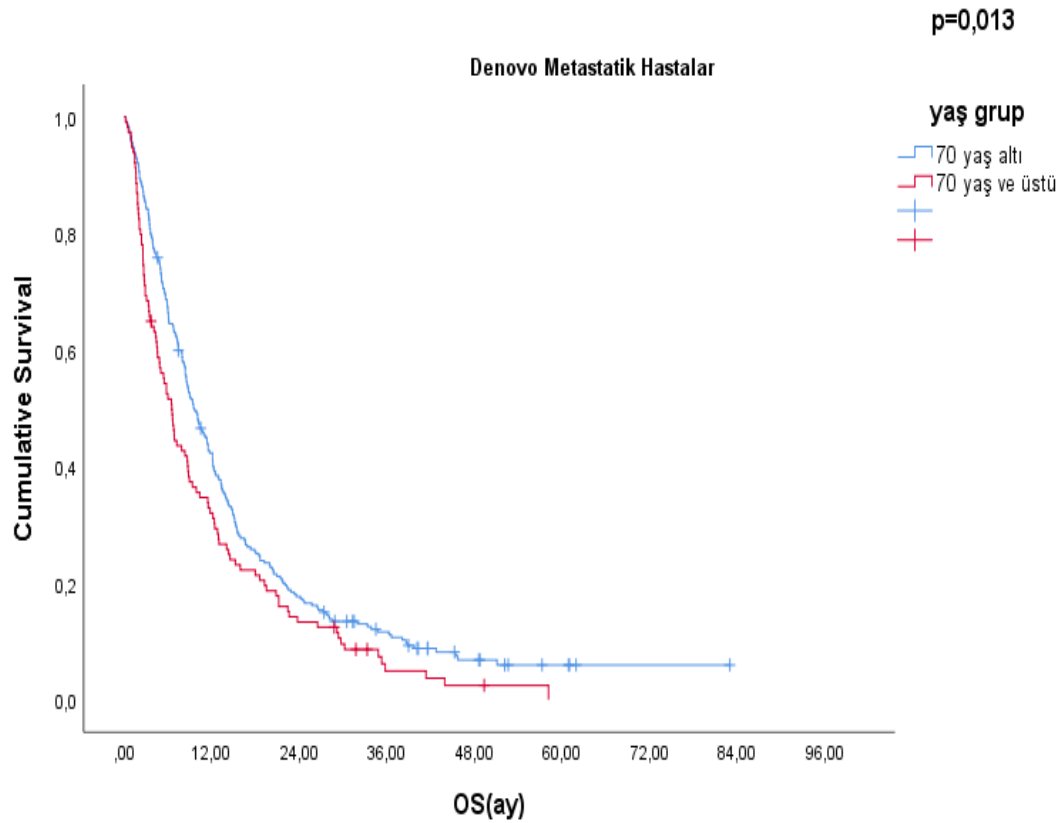
Denovo metastatik olan 377 hastanın ortalama genel sağkalımı 8,64 [%95 GA (7,35-9,93)] ay iken, rekurren metastatik olan 84 hastanın ortalama sağkalımı 9,43 [%95 GA (7,20-11,66)] aydı. Bu fark istatistiksek olarak anlamlı değildi ($p=0,387$, **Grafik 13**).

Grafik 13: Tanı Anında Metastatik Olan ve Olmayan Evre IV Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması



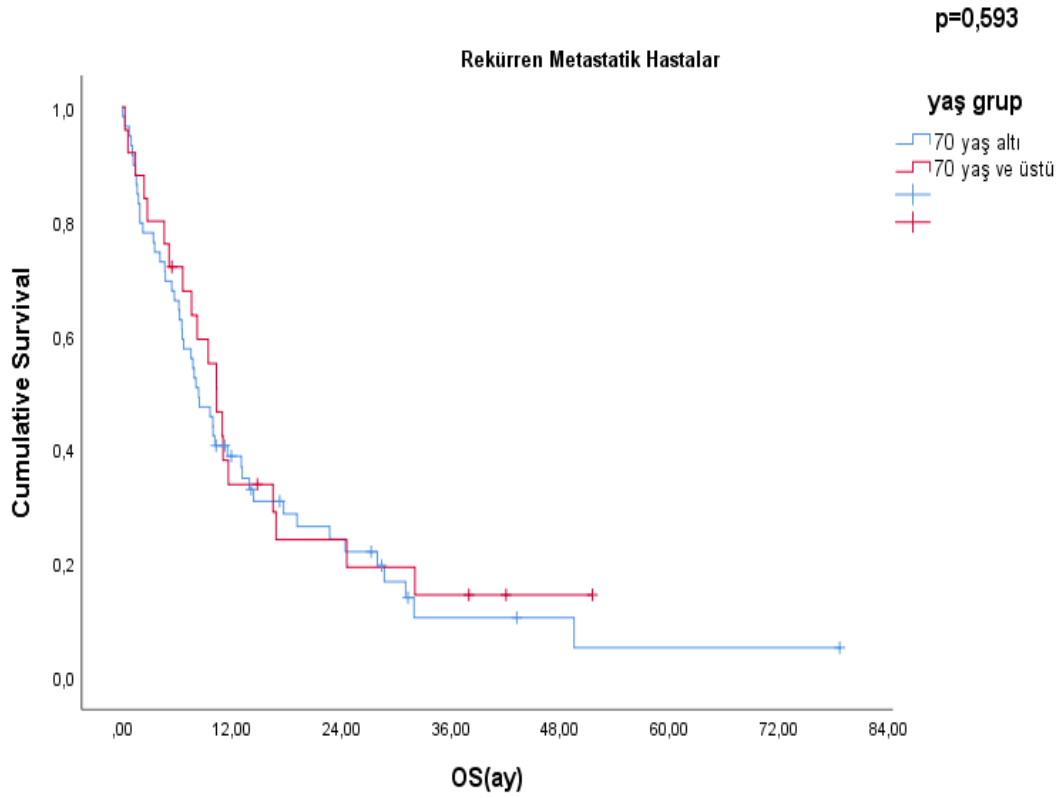
Denovo metastatik hastalar ortalama 48,72 ay izlenmiş olup; 70 yaş altı grupta ortalama genel sağkalım 9,50 ay [%95 GA (7,90-11,09)] iken, 70 yaş ve üzeri grupta ortalama genel sağkalım 6,51 [%95 GA (5,23-7,78)] ay saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,013$ ve Grafik 14).

Grafik 14: Denovo Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



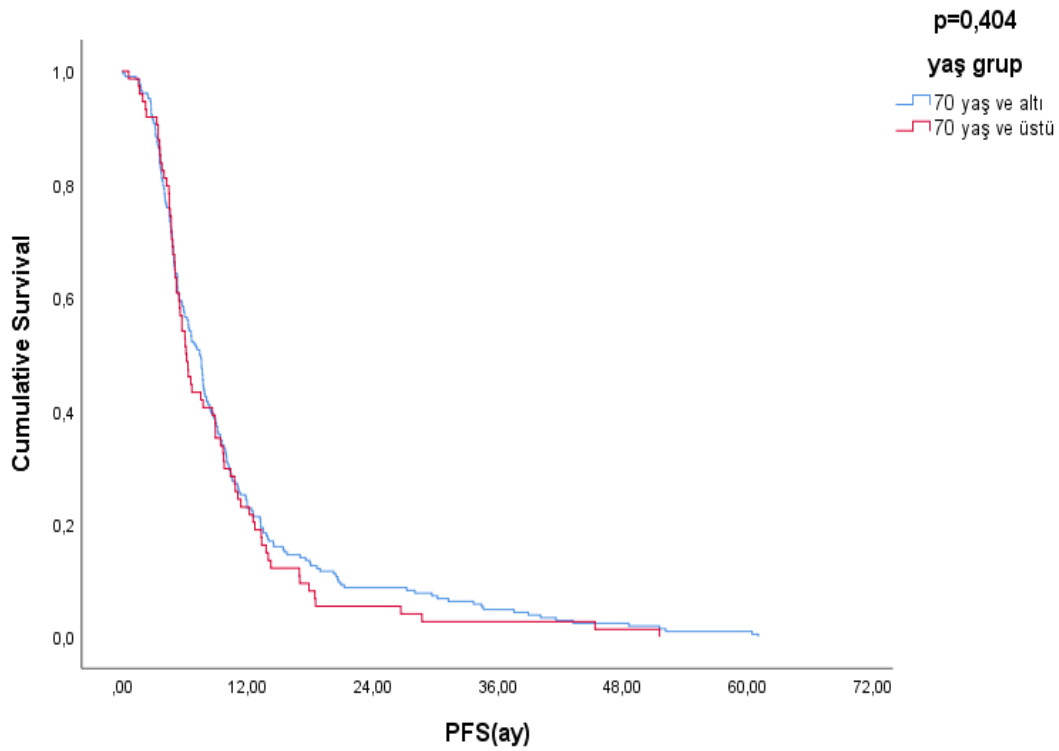
Rekürren metastatik hastalar incelendiğinde, 70 yaş altı grupta ortalama genel sağkalım 8,38 [%95 GA (5,80-10,96)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 10,35 [%95 GA (7,93-12,77)] ay saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,593$, **Grafik 15**).

Grafik 15: Rekürren Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



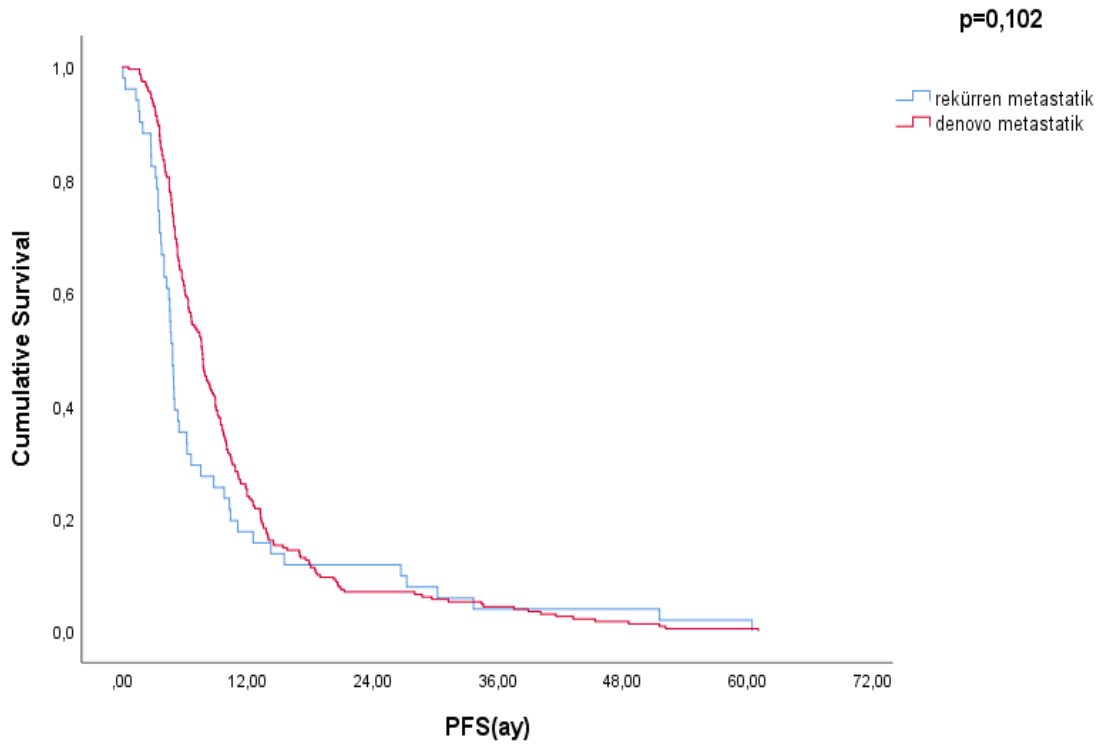
Denovo ve rekürren metastatik hastaların progresyonsuz sağkalımları birlikte değerlendirildiğinde; 70 yaş altı hastalarda progresyonsuz sağkalım 7,43 [%95 GA (6,52-8,33)] ayken, 70 yaş ve üzeri hastalarda progresyonsuz sağkalım 6,11 [%95 GA (5,16-7,07)] ay saptandı. Her iki yaş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,404$, **Grafik 16**).

Grafik 16: Yetmiş Yaş Altı ile Yetmiş Yaş ve Üzeri Metastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalımlarının Karşılaştırılması



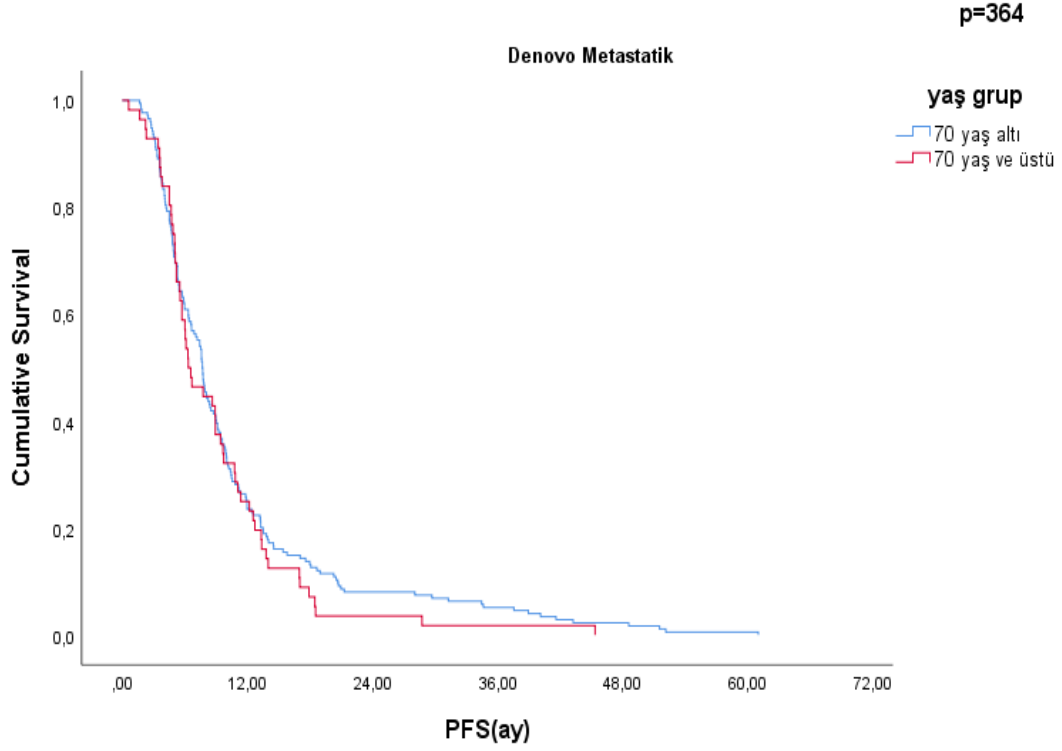
Rekürren metastatik olan 84 hastanın ortalama progresyonsuz sağkalımı 4,83 [%95 GA (4,47-5,19)] ay iken, denovo metastatik olan 377 hastanın 7,62 [%95 GA 6,74-8,50)] aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,102$, **Grafik 17**). On sekizinci ayda her iki grubun progresyonsuz sağkalım oranının %12 ile benzer olduğu izlendi.

Grafik 17: Tanı Anında Metastatik Olan ve Olmayan Evre IV Hastaların Genel Sağkalımlarının Karşılaştırılması



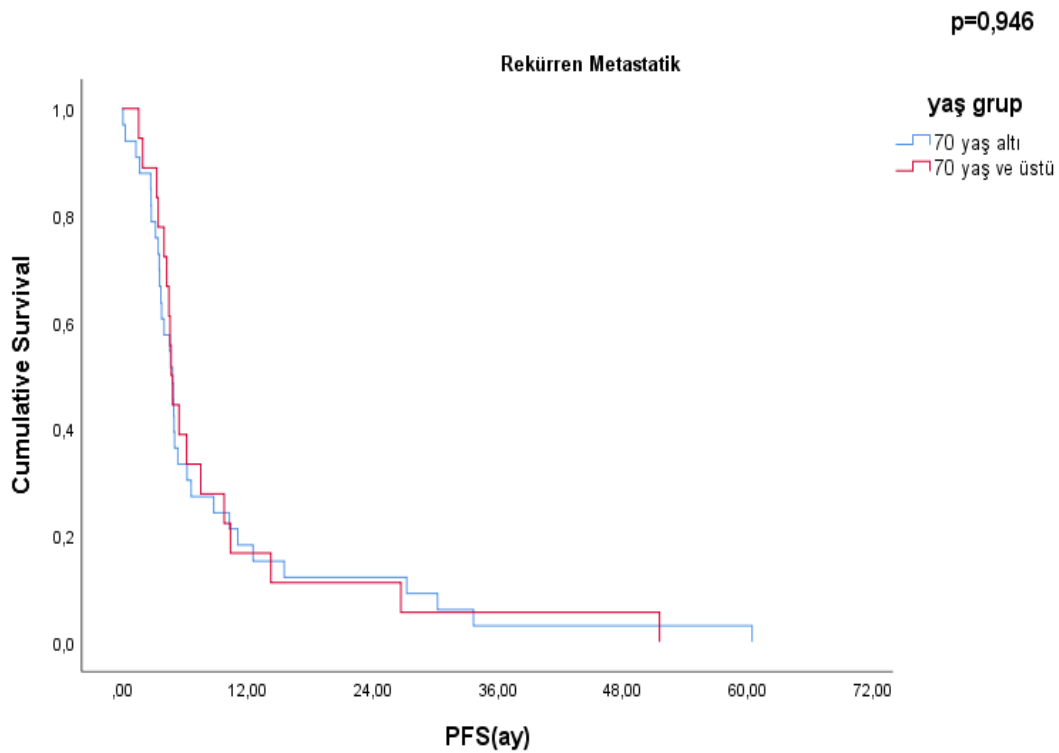
Denovo metastatik hastalar incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortalanca progresyonsuz sağkalım 7,69 [%95 GA (7,05-8,33)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 6,34 [%95 GA (4,25-8,43)] aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,364$, **Grafik 18**).

Grafik 18: Denovo Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



Rekürren metastatik olan hastaların progresyonsuz sağkalımları incelendiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmadı ($p=0,946$, **Grafik 19**). 70 yaş altı grupta ortalama progresyonsuz sağkalım 4,83 [%95 GA (3,79-5,87)] ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta progresyonsuz sağkalım 4,70 [%95 GA (4,22-5,18)] ay saptandı.

Grafik 19: Rekürren Metastatik Hastalarda Yaş Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri kadınlarda ve erkeklerde, melanom dışı cilt kanserleri dışlandığında en sık görülen ikinci kanser olmakla beraber mortalitesi en yüksek kanserdir. Çalışmamızda DEÜTF Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2018-2022 yılları arasında takip edilen 610 akciğer kanseri tanılı hasta değerlendirilmiş ve 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri hastaların demografik, histopatolojik, klinik, tedavi ve sağkalım özellikleri karşılaştırılmıştır.

Akciğer kanseri yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Akciğer kanseri en sık 40-70 yaşları arasında görülmektedir ve altı ile yedinci dekatlarda insidansı pik yapmaktadır (75, 76). Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı yaşı 70 civarında olup olguların yaklaşık üçte ikisi 65 yaş üzerindedir (1, 2). 2001-2019 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri görülme sıklığının değerlendirildiği bir makalede; hastaların %52,1'inin 70 yaş veya üzerinde olduğu belirtilmiştir (70-79 yaş için %33,0 ve 80 yaş ve üzeri için %19,1) (77). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı $64,7 \pm 9,33$ yıl olarak saptanmıştır. Toplam 610 hastanın, 427'si (%70) 70 yaş altı, 183'ü (%30) 70 yaş ve üzeri olarak izlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 70 yaş altındaki hastalarda $60,22 \pm 7,07$ yıl, 70 yaş ve üzeri hastalarda $75,14 \pm 4,20$ yıl olarak saptanmıştır. Bu sonucun nedeni, ülkemizde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı, sosyal sigorta desteği nedeniyle hastaların hastane erişiminin daha kolay olması ve bunların sonucunda hastaların daha erken tanı almaları olabilir. Ayrıca ülkemizde sigara içiciliğinin yaygın ve asbest maruziyetinin yüksek olması da akciğer kanseri gelişim yaşını daha erkene çekmiş olabilir.

Çalışmamızda hastaların 497'si (%81,5) erkektir ve 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grubun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,666$). Cinsiyet dağılımı ile ilgili elde edilen veriler Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi'ne bağlı Kanser İzlem Denetim Merkezleri (KİDEM) verileri ve dünya verileri ile benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %90'ının erkek, %10'unun kadın olduğu ifade edilmektedir (75, 76). Akciğer kanserindeki erkek hakimiyeti literatür ile uyumludur ve ülkemizde kadınlardaki sigara içme oranlarının erkeklerde göre daha düşük olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda da kadınların daha düşük paket/yıl sigara öyküsüne sahip oldukları görülmüştür.

Akciğer kanseri için bilinen en önemli risk faktörü sigaradır. 1959'da başlatılan ve 44 ay devam eden prospektif çalışmada, 1,048,000 kişi incelenmiş ve akciğer kanseri prevalansı

sigara içenlerde, içmeyenlere göre 10,8 kat daha fazla bulunmuştur (78). Sigarayı bırakanlarda riskin azaldığı da bilinmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının 70 yaş altı ve üzeri ileri evre KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirdiği çalışmada; aktif sigara kullanımının geriatrik olmayan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (79). Çalışmamızda hastaların %90,8'i sigara içen ve sigarayı bırakmış kişilerden oluşmakta olup, literatürü destekler şekilde sigara içme oranları yüksek bulunmuştur. 70 yaş altı grupta aktif içicilik literatürle benzer şekilde anlamlı düzeyde yüksek iken, 70 yaş ve üzeri grupta sigara bırakma oranları daha yüksek saptanmıştır (**$p=0,001$**). Bu durumun; yaşlı kişilerde komorbidite sıklığının yüksek olması ve KOAH, koroner arter hastalığı gibi komorbiditeler nedeni ile sigarayı bırakmış olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ortalama sigara kullanım miktarı karşılaştırıldığında; her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte yaşlı grupta sayısal olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,057$). Sayısal olarak daha yaşlı bireylerde daha fazla kullanım olması yaşam süresi ile açıklanabilir.

Tammemagi ve arkadaşlarının komorbid hastalıkların akciğer kanseri üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada; KOAH, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet, akciğer kanseri hastalarında oldukça yaygın görülen komorbiditeler olarak saptanmıştır (80). Öztürk ve arkadaşlarının 70 yaş üzeri ileri evre KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirildiği çalışmada; yandaş hastalıkların oranının yaşla birlikte arttığı (%61,1'e karşı %36,0) ($p<0,001$) ve geriatrik hastalarda ikiden fazla komorbiditeye sahip olma sıklığının geriatrik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (79). Çalışmamızda tanı anında en az bir komorbiditeye sahip olma oranı 70 yaş ve üzerindeki hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**$p<0,001$**). Yetmiş yaş ve üzerinde; hipertansiyon (**$p<0,001$**), kardiyak hastalık (**$p<0,001$**), kronik böbrek hastalığı (**$p<0,001$**), KOAH (**$p=0,003$**), kognitif bozukluk (**$p<0,001$**) literatürle uyumlu olarak daha sık daha sık saptanmıştır. Diyabetes mellitus açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,497$). Bu durum, genelde hastaların tip 2 diyabet tanısını daha erken yaşlarda almaları nedeniyle ile olabilir. Diğer kronik hastalıklar yaş ile korele olarak sıklığı artan hastalıklardır.

Akciğer kanserinin ailesel kümelenmesi, hastalık gelişiminin kalıtsal bir temele dayandığını düşündürmektedir. TP53 germline sekans varyasyonları taşıyıcılarında akciğer kanseri riskinde artış bulunmuş ve sigara içen taşıyıcıların akciğer kanserine yakalanma olasılığının, sigara içmeyen taşıyıcılara göre 3 kattan daha fazla arttığı saptanmıştır (35). Radzikowska ve arkadaşlarının; 50 yaş altı akciğer kanseri hastalarının değerlendirdiği bir çalışmada, genç hastaların ailelerinde kanser görülme oranı, hem anneler arasında (%4,7'ye

karşı %3,0; $p<0,001$) hem de babalar arasında (%7,6'ya karşı %4,1, $p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur (81). Çalışmamızda da hastaların %18,8'inde akciğer kanseri için aile öyküsü saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak, 70 yaş altındaki hastalarda ailede akciğer kanseri sıklığı, 70 yaş üzerindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,033$). Bu sonucun, sigara ve benzeri çevresel faktörlerin çeşitli genetik mutasyonlara eklenerek; daha erken yaşta kanser oluşumuna neden olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yine Radzikowska ve arkadaşlarının; 50 yaş altı akciğer kanseri hastalarının değerlendirdiği çalışmada, genç hastalar, yaşlılara göre daha iyi bir performans durumuna sahip (%55,4'e karşı %46,6; $p<0,001$) bulunmuştur (81). Çalışmamızda her iki grubun klinik bulguları karşılaştırıldığında; tanı anında ECOG-PS 0 olma oranları 70 yaş altı grupta, ECOG-PS 1-4 olma oranları ise 70 yaş ve üzeri grupta daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) ve bu sonuç literatür ile uyumludur. Bu durum yaşlı hastaların komorbiditelerinin fazla olması ve geriatrik sendrom sıklığının yaşla birlikte artmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca geriatrik hastalar fiziksel ve sosyal nedenlerden dolayı hastaneye semptomların daha belirgin olması sonrası başvurmuş olabilirler.

Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer adenokarsinomu, histolojik olarak en yaygın akciğer kanseri türüdür (82). Subramanian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, yaşlı bireylerin genç hastalara göre daha sık skuamöz hücreli karsinom tanısı aldığını göstermiştir ve yazarlar bunun daha kötü bir prognoza sahip olduğunu düşünmüşlerdir (83). Mhlana ve Koegelenberg'in çalışmasında adenokarsinom, hem 45 yaş altı hem de 45 yaş üstü yaş grubunda en yaygın histolojik tür olarak saptanmış, genç hastalarda %48, yaşlı hastalarda ise %54 oranında bulunmuştur. İkinci sırada skuamöz hücreli karsinom yer almıştır (84). Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında; adenokarsinom, 70 yaş altı hastalarda 70 yaş ve üstü hastalara göre daha sık saptanmıştır (%97,8'e karşı %70,4) ($p<0,001$) (79). Çalışmamızda, 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri hastaların tümör histolojik tipleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeye ulaşan bir fark saptanmamakla birlikte ($p=0,418$); literatürle benzer şekilde her iki yaş grubunda da en sık adenokarsinom, ikinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom izlenmiştir.

Genç hastaların daha geç bulgu vermesi ve daha geç evrelerde tanı alması literatüre geçmiş bir bulgudur. Tümör histolojisi ve evresinin tedavi ve prognostik açıdan önemli etkileri vardır. Ne yazık ki, genç hastalarda akciğer kanserine yönelik klinik şüphe genellikle daha düşük olduğundan, bu yaş grubunda akciğer kanseri tanısı zaman zaman gecikmektedir (84,85).

Hindistan'ın Delhi kentindeki bir kamu sevk merkezine başvuran genç (40 yaş ve altı) ve yaşlı (60 yaş ve üzeri) KHDAK tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmada; başvuru anında evre IV hastalık oranları genç hastalar arasında daha yüksek saptanmıştır (%78,0'e karşılık %63,0, $p<0,001$) (86). Öztürk ve arkadaşlarının ileri evre akciğer kanseri hastalarını içeren çalışmasında; 70 yaş altı hastalarla 70 yaş ve üstü hastalar arasında hastalığın evreleri ($p=0,390$) ve yayılımı ($p=0,753$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (79). Çalışmamızda literatürden farklı olarak TNM evrelemesi açısından sonuçlarımız, her iki yaş grubunda da benzer bir eğilimi göstermektedir. Her iki grup arasında evreye göre farklılık saptanmamıştır ($p=0,963$); ancak her iki grupta da çoğu hasta hastalığın ileri evrelerinde tanı almıştır. Anlamlı farklılığın olmaması; ülkemizde görüntüleme istemlerinin yaygın kullanılması ve buna bağlı erken tanı oranlarının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Sürücü mutasyonların görülme sıklığı genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık gösterebilir. Genç ve yaşlı akciğer kanseri hastalarının klinikopatolojik ve moleküler özelliklerini karşılaştıran bir makaleye göre, genç grupta ALK pozitifliği yaşlı gruba göre anlamlı olarak yüksek görülürken (%17,01'e karşı %4,17, $p<0,05$), EGFR ve ROS1 mutasyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, iki gruptaki EGFR mutasyon alt tiplerinin dağılımına bakıldığında, genç gruptaki 19del oranı, yaşlı gruptakinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (43). Çalışmamızda 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri gruplar karşılaştırıldığında, EGFR mutasyonu, ALK rearranjmanı, ROS-1 rearranjmanı ve diğer mutasyonların sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan farklılık saptanmamıştır. Ancak sayısal olarak ALK rearranjmanı 70 yaş altında daha fazla, EGFR mutasyonu ise 70 yaş ve üzerinde daha fazla saptanmıştır. Her iki grubun PDL-1 düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum ülkemizde sürücü mutasyonların daha az çalışılmış olması ve geriatric hasta grubumuzun daha az hasta içermesi ile ilişkili olabilir. Sürücü mutasyonların son zamanlarda daha sık bakılmaya başlanması ile sonraki çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Laboratuvar parametrelerinin akciğer kanseri ile ilişkisini araştıran, uygun bir biyobelirteç saptama çerçevesinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Şahin'in "İnflamatuar ve Biyolojik Belirteçler ile Akciğer Kanseri Arasındaki İlişki" konulu çalışmasında; trombosit sayıları, nötrofil sayıları, NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı), PLR (Platelet-Lenfosit Oranı), akciğer kanseri hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek ($p<0,05$), lenfosit ve MPV (Ortalama Trombosit Hacmi) seviyeleri ise önemli ölçüde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Ek olarak NLR, metastatik hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

(87). Literatürde yaş gruplarının laboratuvar bulgularını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda; 70 yaş ve üzeri hastaların tanın anındaki lenfosit ($p=0,014$), hemoglobin ($p=0,031$), trombosit ($p=0,016$) ve ALT ($p=0,026$) değerleri 70 yaş altı gruba göre daha düşük, kreatinin değeri ise daha yüksek ($p<0,001$) saptamıştır. Bunun sebebi yaşlı hastalarda kemik iliği rezervinin azalması, miyelodisplastik sendrom gibi hastalıkların sıklığının artması ve immün yaşlanma olabilir. Yaşla birlikte glomerüler filtrasyonun azalması ve kreatinin değerinin artması ise beklenen bir bulgudur. Bakılan diğer laboratuvar verileri içinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan bir farklılık saptanmamıştır. Bu alanda henüz yaygın olarak kabul edilmiş bir biyobelirteç olmadığından, daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; erken ve lokal ileri evredeki hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında neoadjuvan tedavi oranları, primer cerrahi sayıları, patolojik T ile N evreleri, cerrahi sınır pozitifliği, adjuvan kemoterapi sayıları, adjuvan radyoterapi ve kemoradyoterapi oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviler arasında fark olmaması; yaşlı hastaların yaş faktöründen bağımsız bireysel performans durumu ile değerlendirilmesi ve dinç hastaların genç hastalar gibi tedavi edilmiş olmasıyla açıklanabilir. T ve N evresi evreyi belirlediğinden, erken evre hastalarda yaşa göre farklılık beklenmemektedir.

Medikal olarak opere olmasında sakınca olmayan Evre I ve Evre II KHDAK tanılı hastalarda tercih edilen standart tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Operasyon tipi randomize çalışmalarla valide edilmemiş olsa da cerrahi serilerden elde edilen uzun sağkalım verileri cerrahi tedaviyi destekler niteliktedir. Lobektomi; lokal rekürensleri önlemesi, sağkalımı arttırması ve pulmoner fonksiyonları koruması nedeniyle en sık uygulanan cerrahi prosedürdür. Sublober rezeksiyon bir ya da birden fazla segmentin anatomik olarak çıkarılmasıdır. Sınırlı sublober rezeksiyon ise lobektomiyi tolere edemeyecek yaşlı, pulmoner fonksiyonları kısıtlı olan hastalarda bir seçenek olabilir. 3 cm'den küçük primer tümörlerde etkili bir seçenektir (88). Çalışmamızda erken evrede yapılan primer cerrahi türleri incelendiğinde, 70 yaş altı grupta pnömonektomi (%7'ye karşı %4,5) ve lobektomilerin (%75,4'e karşı %50), 70 yaş ve üzeri grupta ise kama rezeksiyonun (%45,5'e karşı %17,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yapıldığı görüldü ($p=0,044$). Bu sonucun yaşlı hasta grubunda KOAH ve komorbiditelerin fazla oluşu ve pulmoner rezervlerin lobektomi ve pnömonektomiye uygun olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Lokal ileri evrede her iki yaş grubu arasında

cerrahi türü açısından fark saptanmaması, bu evrede daha düşük cerrahi oranları ile ilişkili olabilir.

Ezer ve arkadaşlarının evre III KHDAK'de 65 yaş ve üstü hastalarda sisplatin ve karboplatin temelli kemoradyoterapiyi karşılaştırdığı çalışmada; karboplatin bazlı kemoradyoterapinin sisplatin ile benzer uzun süreli sağkalım ve daha düşük toksisite oranlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (89). Yaşlılarda KHDAK için adjuvan kemoterapinin değerlendirildiği bir Kanada çalışmasında; karboplatin bazlı rejimlerin, özellikle karboplatin-paklitaksel kombinasyonunun, kullanımı ilerleyen yaşla birlikte önemli ölçüde artmış saptandı (70 yaşın altındaki hastalarda %7; 70 ile 74 ve 74 ile 79 yaş arası %18; 80 yaş üstü %29, $p=0,007$) (90). Bu bulgular, karboplatinin yaşlı evre III hastalar için en uygun kemoterapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda erken ve lokal ileri evrede her iki gruptaki adjuvan kemoterapi türleri incelendiğinde; 70 yaş ve altı grupta sisplatin bazlı rejimlerin, 70 yaş ve üzeri grupta ise karboplatin bazlı rejimlerin daha sık kullanıldığı görülmüştür (Erken evre: $p=0,007$, lokal ileri evre: $p=0,026$). Yaşlı hastalarda karboplatinin daha sık tercih edilmesi genel literatür bilgisi ile uyumludur ve kronik böbrek hastalığının 70 yaş ve üzeri grupta daha fazla olması ve düşük klirens KBH'da sisplatin yerine karboplatin tercih edilmiş olmasıyla ilişkili olabilir (14). Ayrıca böbrek fonksiyonları normal olsa bile yaşlı hastalarda potansiyel nefrotoksisiteden kaçınmak için karboplatin tercih edilmiş olabilir. Yaşlı bireylerdeki işitme sorunları da sisplatinden kaçınmayı gerektirmiş olabilir. Her iki grup arasında adjuvan tedavi almama oranları açısından anlamlı farklılık saptanmaması (Erken evre: $p=0,645$, lokal ileri evre $p=0,056$); adjuvan kemoterapi ihtiyacı olmayan hastalara tedavi verilmemesi nedenli olabilir.

İnan ve arkadaşlarının opere olabilen erken evre akciğer kanseri tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirdiği çalışmada; 70 yaş altı 4 (%5,7) hastada nüks saptanırken, 70 yaş ve üzeri hiçbir hastada nüks gelişmediği ve her iki yaş grubu arasında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=1.000$) (91). Bizim çalışmamızda da erken evre ve lokal ileri evre hastalarda, her iki yaş grubunun nüks/progresyon oranları ve nüks şekilleri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamıştır. Bu durum her iki grubun tedavi özelliklerinin benzer olması ile ilişkili olup, her iki grubun tedaviden benzer fayda gördüğünün de bir göstergesidir. Bu sonuç bize yaşlı bireylerin sadece yaşı nedeni ile tedavilerden dışlanmaması gerektiğini göstermektedir.

Metastatik akciğer kanserinde, genç ve yaşlı hastalarda görülen metastaz bölgeleri/dokuları ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Langer ve arkadaşlarının evre IIIB-IV KHDAK olan yaşlı hastalar için sisplatin bazlı tedaviyi değerlendirdiği randomize bir çalışmada; 70 yaş ve üzeri hastalarda hepatik tutulum insidansı daha yüksek ($p=0,07$) saptanmıştır; ancak metastaz bölgelerinde başka bir farklılık bulunmamıştır (92). Yang ve arkadaşlarının genç akciğer kanseri hastalarının metastatik modelleri ve prognozu değerlendirdiği çalışmada; yaşlı grupta en sık görülen tek organ metastazı kemik metastazı (%18,1) iken, 60 yaş altı her grupta beyin metastazı en sık görülen tek organ metastazıydı (<45 yaş grubunda %16,6, 45-49 yaş grubunda %17,4, 50-54 yaş için %18,8, 55-59 yaş için %16,4) (93). Çalışmamızda metastatik hasta grubumuza denovo metastatik hastalar ve rekürren metastatik hastaların tamamı dahil edilmiştir. Metastatik hastalık özellikleri iki yaş grubu arasında kıyaslandığında; metastatik organ/doku sayıları arasında fark saptanmazken; metastaz bölgeleri değerlendirildiğinde çalışmamızda da beyin metastazı sıklığının 70 yaş altı grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (%35,2'ye karşı %25,2, $p=0,039$). Diğer metastaz lokalizasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Beyin metastazları arasındaki bu fark, 70 yaş altı grupta daha çok beyin metastazı yaptığı bilinen KHAK'nin ve ALK-pozitif KHDAK'nin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla olması ile ilişkili olabilir (KHAK 70 yaş altı grupta %19,4, 70 yaş ve üzeri grupta %15,3; metastatik evrede ALK rearranjmanı 70 yaş altı grupta %9,9, 70 yaş ve üzeri grupta %5,6). Ayrıca beyin görüntülemeleri genellikle santral sinir sistemi semptomu geliştiğinde yapıldığından yaşlı hastalarda semptomlar kognitif nedenlerden dolayı daha az prezente olmuş olabilir.

Janssen-Heijnen ve arkadaşlarının 75 yaş ve üzeri KHAK'de kemoterapiyi değerlendirdiği çalışmada; hastaların %48'i kemoterapi almamıştır. En yaygın nedenler; hasta veya aile tarafından reddedilme, kısa yaşam beklentisi veya yüksek yaş, eşlik eden hastalıklar ve zayıf ECOG-PS'nin birleşimi olarak bildirilmiştir (12). Öztürk ve arkadaşlarının 70 yaş üzeri ileri evre KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirdiği çalışmada; geriatrik olmayan (70 yaş altı) ve geriatrik grupta (70 yaş ve üzeri) sırasıyla 10 (%8,1) ve 13 (%12,9) hasta en iyi destek bakımı ile takip edilmiştir ($p=0,336$) (79). Çalışmamızda metastatik hastalar değerlendirildiğinde; yetmiş yaş ve üzeri grupta hiç kemoterapi almama oranlarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu ($p=0,022$) saptanmıştır. Metastatik ikinci sıra tedavi almama oranları da 70 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Bu sonuç 70 yaş ve üzeri gruptaki ECOG-PS 3-4 hastaların daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Daha yaşlı

hastalarda komorbid hastalıkların ve geriatrik sendromların daha fazla olması, bu hastaların daha düşük performansa sahip olmalarına neden olmaktadır. Zamanla artan yandaş hastalıklar, gelişen geriatrik sendromlar ve tedavi ilişkili yan etkiler, yaşlı hastalarda performans durumunun kötüleşmesine ve tedaviye devam etme oranlarının azalmasına neden olmuş olabilir.

Santana-Davilla ve arkadaşlarının metastatik akciğer kanserinde sisplatin ve karboplatin bazlı tedavinin karşılaştırdığı bir çalışmada; sisplatin ve karboplatin bazlı tedavi alan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık görülmemiş, ancak sisplatin kullanımı morbidite ve sağlık hizmeti kullanımında artışla ilişkilendirilmiştir. Sisplatinle tedavi edilen hastaların daha fazla hastaneye yattığı (1,7'ye karşı 1,3, $p<0,01$) ve ayakta tedavi ziyaretlerini sıklaştırdığı (11'e karşı 9,6, $p<0,01$) saptanmıştır. Sisplatinle tedavi edilen hastalarda enfeksiyon (%41,6'ya karşı %34,3, $p<0,01$) ve akut böbrek hasarı/dehidrasyon (%29,2'ye karşı %15,5, $p<0,01$) ile daha fazla karşılaşmıştır. Bu nedenle yaşlı hastalarda karboplatinin daha iyi bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır (94). Çalışmamızda metastatik birinci sıra tedavi seçenekleri incelendiğinde, 70 yaş altı grubun daha fazla sisplatin bazlı kemoterapi ($p<0,001$) aldığı, 70 yaş ve üzeri grubun ise daha fazla karboplatin bazlı kemoterapi ($0,038$) ve platin dışı kemoterapi ($p=0,009$) aldığı izlenmiştir. KBH oranının ve işitme problemlerinin 70 yaş ve üzerinde daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda yaşlı hastalarda sisplatin yerine karboplatin tercihi beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir ve genel literatür bilgisi ile uyumludur.

Öztürk ve arkadaşlarının 70 yaş üzeri ileri evre KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirildiği çalışmada; birinci basamak kemoterapi alan hastalar (225 hastadan 60'ı) dikkate alındığında ikinci basamak kemoterapi uygulanma oranının %26,7 olduğu ve bu oranın 70 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (%33,9'e karşı %17,8, $p=0,007$). İkinci ve dördüncü basamak kemoterapi alan geriatrik olmayan hasta sayısı da geriatrik hastalara göre daha fazla saptanmıştır ($p=0,016$ ve $p=0,0447$) (79). Çalışmamızda da hastaların metastatik evrede ikinci sıra tedavi almama oranları 70 yaş ve üzeri hastalarda literatürle uyumlu olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$); ancak uygulanan metastatik ikinci sıra tedavi rejimleri, üç ve üzerinde kemoterapi alma oranları ile progresyon oranları arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu sonuç geriatrik hastaların da performans ve tolerasyon durumları uygun oldukça genç hastalar gibi tedavi edilmesi ile ilişkili olabilir. Yine her iki yaş grubu arasında immünoterapi ve TKİ kullanma oranları arasında farklılık saptanmamıştır. Bu sonucun sürücü mutasyonların her iki grup

arasında benzer saptanması ve geriatrik hasta popülasyonunun TKİ ve immünoterapiyi daha iyi tolere etmesi nedeniyle bu hastalarda tercih edilmesi ile ilişki olabileceği düşünülmüştür. Muhtemelen yaşlı hastalarda sitotoksik kemoterapiden kaçınmak ve tedavi seçeneği oluşturması için daha yüksek oranda mutasyon analizi ve PDL-1 değerlendirmesi yapılmış olabilir.

Janssen-Heijnen ve arkadaşlarının 75 yaş ve üzeri KHAK'de kemoterapiyi değerlendirdiği çalışmada; hastaların %48'inin kemoterapi almadığı, kemoterapi için nispeten sağlıklı yaşlılar seçilmiş olmasına rağmen, %60-75'inde ciddi toksisite geliştiği ve hastaların üçte ikisinin planlanan kemoterapiyi tamamlayamadığı saptandı (12). Sisplatin ile tedavi verilen metastatik KHDAK hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada; yaşlı erkeklerin yüksek dereceli lökopeni ($p<0,001$) yaşama olasılığı genç erkeklere göre daha yüksek (%42'ye karşılık %17) ve nöropsikiyatrik toksisite görülme sıklığı daha yüksek ($p=0,002$) saptandı (95). Geriatrik hastalar için tedavi ilişkili toksisiteler yaygın olarak görülebilmektedir. Çalışmamızda 70 yaş altı grubun, 70 yaş ve üzeri gruba göre daha yüksek tedavi yan etkisi nedeni hastane yatış öyküsüne sahip olduğu (%48,2'ye karşı %35,8, $p=0,024$) izlendi. Doz redüksiyonu açısından her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak yan etki nedeni hospitalizasyona benzer şekilde 70 yaş altı grupta sayısal olarak daha fazla hastada doz redüksiyonu yapıldığı izlenmiştir (%41,5'e karşı %38,2). Yaşlı hastalarda daha fazla doz redüksiyonu yapılmış olmasını beklerdik; ancak muhtemelen bu hastalara başlangıçta yaş ve performans durumuna uygun bir tedavi seçildiğinden takipte redüksiyon ihtiyacı daha genç grupla benzer oranda bulunmuş olabilir. Ayrıca 70 yaş altı hastalarda yan etki nedeni hospitalizasyonun daha sık olması; metastatik aşamada tedavi (metastatik birinci- ikinci sıra ve üç ile daha fazla kemoterapi) alma yüzdelerinin 70 yaş altı grupta daha yüksek olması nedeni olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca 70 yaş altı hastalar için başlangıçta daha yüksek dozlu ve kombine tedaviler tercih edilmiş olabilir ve bu sebeple hastaneye yatış gerektiren yan etki daha çok görülmüş olabilir. Bir diğer neden ise 70 yaş ve üstü hastalarda daha çok profilaktik G-CSF (Granülosit hücre stimüle edici faktör) uygulanmış olması ve bu sebeple febril nötropeni gibi çoğunlukla hastane yatışı gerektiren durumların daha az gelişmiş olması ile ilişkili olabilir.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli parametre TNM evrelemesine göre hastalığın evresidir. Yapılan çalışmalarda evrelere göre beş yıllık sağkalım oranları incelendiğinde; KHDAK'de beş yıllık sağkalım evre I'de %50-70, evre II'de %40-50, evre III'de %10-30 iken; evre IV'de iki yıllık sağkalım %10-15'tir. KHAK'de beş yıllık sağkalım sınırlı hastalıkta %15-20, yaygın hastalıkta $<\%5$ olarak saptanmıştır (14, 46). Çalışmamızda

evrelerle sağkalım arasındaki ilişki literatür ile uyumlu saptanmıştır ve evre arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür. Yetmiş yaş altı grubun 5-yıllık sağkalım oranı; erken evrede %70, lokal ileri evrede %31 ve metastatik evrede %6 saptanmıştır (**p<0,001**). 70 yaş ve üzeri grubun 5-yıllık sağkalım oranı; erken evrede %56 ve lokal ileri evrede %27 saptanmıştır. Metastatik evrede 2-yıllık sağkalım %13 izlenmiştir. Evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,001**).

Duan ve arkadaşlarının hastaları 45 yaş altı, 45-70 yaş ve 70 ve üstü olarak sınıflandırdığı çalışmada; genel sağkalım, yaşlı ve genç hastalar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (ortanca genel sağkalım 11,8'e karşılık 11,5 ay; p=0,6). Ancak platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi, yaşlı hastalarda progresyona kadar geçen süre ve sağkalım ile olumlu ilişkilendirilen değişkenler olarak belirlenmiştir (96). Hindistan'da yapılan, genç (40 yaş ve altı) ve yaşlı (60 yaş ve üzeri) KHDAK tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmada, ortanca genel sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır (Sistemik tedavinin başlamasından sonra genç hastaların ortalama genel sağkalımı 17,3 (8,5-32,7) ay ve yaşlı hastaların ortalama genel sağkalımı 12,2 (4,9-34,8) ay, p=0,129) (86). Taş ve arkadaşlarının akciğer kanserinde yaşın sağkalım üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada; yaşlı hastaların ortanca genel sağkalım süresi, genç hastalara kıyasla anlamlı derecede düşüktü (37,8'e karşı 57 hafta; p=0,009). Genç ve yaşlı hastalarda 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,3 ve %42,5 idi. Çok değişkenli analizde yaşlı hastaların sağkalımı da anlamlı derecede daha kötüydü (p=0,023) (97). Çalışmamızda 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri gruplar genel olarak karşılaştırıldığında, progresyon oranları ve takip süresi sonunda mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan farklılık saptanmamıştır; ancak yaşlı grupta ortanca genel sağkalım süresi gençlere göre 2 ay daha kısa saptanmıştır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (70 yaş altı hastalarda ortanca genel sağkalım 14,46 ay, 70 yaş üstü hastalarda ortanca genel sağkalım 12,16 ay). Benzer evre dağılımına sahip her iki grupta hastaların %60'den fazlasını evre IV hastalar oluşturmaktadır. Evre IV hastalarda yaşlıların daha yüksek oranda komorbid hastalıklara sahip olmaları, daha kötü ECOG-PS'lerinin olması ve metastatik aşamada bir kısmının hiç tedavi alamamış olması bu sonuca sebep olmuş olabilir. Yine de bu sağkalım farkının çok fazla olmaması da her iki yaş grubundaki hastalara benzer tedaviler uygulanmış olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda erken evre (evre 1-2) hastalar incelendiğinde; 5-yıllık sağkalım oranı 70 yaş ve üstünde %56 iken, 70 yaş altında %70 saptandı (p=0,085). Yine erken evre hastalar incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortanca hastalıksız sağkalım 34,73 ay iken, 70 yaş ve üzeri

grupta ortanca hastalıksız sağkalım 30,59 aydı ($p=0,187$). Lokal ileri evrede de her iki yaş grubu arasında genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Ortanca 46,88 aylık takip süresi boyunca lokal ileri evre hastaların genel sağkalımları incelendiğinde; 70 yaş altı grupta genel sağkalım 27,73 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta, 21,36 aydı ($p=0,314$). Yine lokal ileri evre hastalarda ortanca olaysız sağkalımı incelendiğinde; 70 yaş altı grupta ortanca olaysız sağkalım 13,57 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 11,30 aydı ($p=0,083$). Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım, olaysız sağkalım ve genel sağkalımda farklılık olmaması, tanı anında metastatik olmayan hastaların yaş durumundan bağımsız olarak etkin tedavi almaları ve nüks/relaps/progresyon oranların düşük ve benzer oranlarda olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca; erken ve lokal ileri evrede hastaların performans durumlarının daha iyi olması ve bu hastalarda metastatik organa ilişkin komplikasyonların bulunmaması sağkalımların her iki yaş grubunda benzer sonuçlanmasına neden olmuş olabilir. Zhai ve arkadaşlarının radikal rezeksiyon yapılan evre IB ile evre IIIA KHDAK tanılı 865 vakayı analiz ettiği çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde, 65 yaş altı grup ile 65 yaş ve üzeri grup arasındaki hastalıksız sağkalım süreleri anlamlı olarak farklı değildi ($p=0,555$) (98).

Öztürk ve arkadaşlarının 70 yaş üzeri ileri evre (evre IIIB-IVB) KHDAK tanılı hastalarda sağkalımı değerlendirildiği çalışmada; ölüm oranları 70 yaş altı ile 70 yaş ve üstü hastalarda sırasıyla %72,1 ve %82,4 idi. Gruplar arasında mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$). Yetmiş yaş ve üzeri hastalarda genel sağkalım 264,5 gündü (min-maks: 220-1741). Yetmiş yaş altı hastalara göre daha kısa olmasına rağmen [307 gün (min-maks: 18-1433)] fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,137$) (79). Çalışmamızda denovo metastatik hastalar ile rekürren metastatik olan 463 hasta birlikte değerlendirildiğinde; 70 yaş altı ile 70 yaş ve üzeri grup arasında progresyon ve takip süresi sonunda mortalite oranları açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptanmamıştır; ancak 70 yaş altı grupta ortanca genel sağkalım 9,40 ayken, 70 yaş ve üzeri grupta 6,83 ay ile daha düşük saptanmıştır (**$p=0,049$**). Yine bu grubun progresyonsuz sağkalımları birlikte değerlendirildiğinde; 70 yaş altı hastalarda progresyonsuz sağkalım 7,43 ayken, 70 yaş ve üzeri hastalarda progresyonsuz sağkalım 6,11 ay saptanmış ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,404$). Yaşlı hastaların daha yüksek oranda komorbid hastalıklarının olması, ECOG-PS'nin daha yüksek olması ve metastatik aşamada bir kısmının hiç tedavi alamamış olması; genel sağkalımın yaşlı grupta daha kısa bulunmasına neden olmuş olabilir. Fakat muhtemelen bu hastalara başlangıçta yaş ve performans durumuna uygun bir tedavi

seçildiğinden, tedavi alan hastalarda değerlendirilen ortalanca progresyonsuz sağkalımlar arasında anlamlı düzeyde fark izlenmemiş olabilir.

Moore ve arkadaşlarının 9651 hastayı değerlendirdiği çalışmada, rekürren ve denovo metastatik hastaların sağkalımlarını karşılaştırmıştır. Denovo metastatik hastaların rekürren metastatik hastalara göre daha kötü performans durumuna sahip olduğu ve palyatif sistemik tedavi almamama oranlarının daha yüksek olduğu (%67'e karşı %61) belirtilmiştir. Genel sağkalım, denovo metastatik hastalarda ortalama 4,7 ay iken, rekürren metastatik hastalarda 6,9 ay idi ($p<0,001$) (99). Çalışmamıza bakıldığında; denovo metastatik olan 377 hastanın ortalanca genel sağkalımı 8,64 ay iken, rekürren metastatik olan 84 hastanın ortalanca sağkalımı 9,43 aydır. Genel sağkalım denovo metastatik hastalarda hafifçe daha düşük olmasına karşın, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,387$). Çalışmamızda bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine çıkmaması rekürren metastatik hasta sayımızın görece az olmasından kaynaklanmış olabilir. Yine hem denovo hem rekürren metastatik hastaların progresyonsuz sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmaması (Denovo metastatik: 7,62 ay, rekürren metastatik: 4,83 ay, $p=0,102$) hastaların yaş ve performans durumuna uygun tedavi almaları ile ilişkili olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilk etapta rekürren metastatik hastaların denovo metastatik hastalardan hafifçe daha düşük progresyonsuz sağkalıma sahip olması, denovo metastatik hastaların tedavi başlangıcında kemosenitif olması nedeni olabilir. Ayrıca; 18. Aya gelindiğinde her iki grubun progresyonsuz sağ kalım oranlarının %12 ile benzer olduğu izlenmiştir.

Denovo metastatik hastalar ortalanca 48,72 ay izlenmiş olup; 70 yaş altı grupta ortalanca genel sağkalım 9,50 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta ortalanca genel sağkalım 6,51 ay saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**$p=0,013$**); ancak her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır ($p=0,364$, 70 yaş altı grup: 7,69 ay, 70 yaş ve üzeri grup: 6,34 ay). Genel sağkalımın 70 yaş ve üzeri grupta daha düşük olup, progresyonsuz sağkalımlar arasında fark olmaması; genel sağkalım üzerinde belirleyici olan diğer komorbid durumların yaşlı hastalarda daha sık görülmesi, performans durumlarının daha kötü olması ve daha yüksek oranda tedavi alamamaları ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda birinci sıra tedavi almayan hastalarda progresyonsuz sağkalım değerlendirilmemiştir.

Rekürren metastatik hastalar incelendiğinde, 70 yaş altı grupta ortalanca genel sağkalım 8,38 ay iken, 70 yaş ve üzeri grupta 10,35 ay saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,593$). Her iki grubun progresyonsuz sağkalım süreleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (70 yaş altı: 4,83 ay, 70 yaş ve üzeri: 4,70 ay, $p=0,946$). Yaş gruplarına

göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında belirgin farklılık olmaması, hastaların yaşı durumundan bağımsız olarak performans ve komorbiditelerine uygun tedavi almaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamız, her evreden akciğer kanseri tanılı 610 hastayı içeren geniş bir hasta grubuna sahiptir. Literatürde 70 yaş üzeri akciğer kanseri tanılı hastaları kapsayan ve geriatrik olmayan hastalarla karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmamız bu açıdan önemli bir çalışmadır.

Çalışmamızın retrospektif olarak seçilmiş hasta gruplarında olması, tek merkezde yapılması, ulaşılamayan verilerimizin mevcut olması, 70 yaş ve üzeri hasta sayımızın daha az olması, bazı gruplar için hasta sayımızın yetersiz olması ve moleküler profillerin (sürücü mutasyon, PDL-1 düzeyi) ayrımının tüm lokal ileri ile metastatik KHDAK hastalarında yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Kanser veri kayıtlarının doğru ve tam bir şekilde yapılması retrospektif çalışmaların değerini arttırıp ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda akciğer kanseri tanılı 610 hasta incelenmiş, 70 yaş altında ve üstünde olan hastaların özellikleri ve sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır. 70 yaş altı hastaların aktif sigara kullanımlarının daha sık olduğu, aile öykülerinin daha kuvvetli olduğu, tanı anında daha iyi performansa sahip oldukları, cerrahide daha komplike işlemlere maruz kaldıkları, hem adjuvan tedavide hem de metastatik dönemde daha çok sisplatin bazlı rejim aldıkları, tedavi yan etkisi nedeniyle hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğu, nükslerinin ileri yaş hastalara göre sıklıkla beyin metastazıyla ortaya çıktığı görülürken; 70 yaş ve üstü hastaların sigara bırakma oranlarının daha yüksek olduğu, daha fazla sayıda komorbiditeye sahip oldukları, hem adjuvan tedavide hem de metastatik dönemde daha çok karboplatin bazlı rejim aldıkları, metastatik aşamada genç hastalara göre kemoterapi alma oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer yandan iki grup arasında tanı anındaki evre, histolojik alt tip, sürücü mutasyon sıklıkları, PDL-1 düzeyleri, hedefe yönelik tedavi alma oranları ve kemoterapilerin doz redüksiyon sıklıkları arasında farklılık görülmemiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 70 yaş altı hastalarda genel sağ kalım daha uzun olsa da, erken evre ve lokal ileri evrede genel sağ kalım açısından farklılık görülmemiştir. Erken evre hastalarda hastalıksız sağkalım, lokal ileri evre hastalarda olaysız sağkalım ve metastatik hastalarda progresyonsuz sağkalım süreleri iki grupta benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar, ileri yaş hastaların genç hastalar kadar tedaviden fayda gördüklerini göstermektedir.

Akciğer kanseri, önlenabilir bir hastalıktır ve sigara içmenin bırakılması teşvik edilmelidir. Bu konuda kampanyalar düzenlenmeli ve koruyucu hekimlik önemsenmelidir. Akciğer kanseri, erken evrede teşhis edilirse tedavi şansı daha yüksektir. Bu nedenle, akciğer kanseri tarama programlarının Türkiye ve dünya genelinde yaygınlaştırılması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Risk faktörlerinin azaltılması ve sigara içme alışkanlığının önlenmesi amacıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Kanser kayıtları, sorunun boyutunu anlamak ve gereken önlemleri almak için önemlidir. Daha iyi sonuçlar elde etmek için araştırmaların belirlenen risk faktörlerine dayalı olarak prospektif olarak yapılması, dosya ile anamnez standartlarının geliştirilmesi, çalışmaların çok merkezli ve daha geniş hasta grupları ile yapılması gerekmektedir.

Çalışmamız ve güncel literatür yaşı tek başına bir tedavi kararı verme kriteri olmaması gerektiğini desteklemektedir. Bunun yerine, hasta özelliklerinin, tümörün evresinin ve diğer

linik faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Bu, her hastanın en uygun tedaviyi almasını sağlamak için önemlidir.



7.KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7–30.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27.
4. Presley CJ, Gross CP, Lilenbaum RC. Optimizing treatment risk and benefit for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the right treatment for the right patient. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1438–1442.
5. Revels SL, Banerjee M, Yin H, et al. Racial disparities in surgical resection and survival among elderly patients with poor prognosis cancer. *J Am Coll Surg* 2013;216(2):312–319.
6. Dawe DE, Pond GR, Ellis PM. Assessment of referral and chemotherapy treatment patterns for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2016;17(6):563–572.
7. Groth SS, Al-Refaie WB, Zhong W, et al. Effect of insurance status on the surgical treatment of early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4): 1221–1226.
8. Sineshaw HM, Wu XC, Flanders WD, et al. Variations in receipt of curative-intent surgery for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) by state. *J Thorac Oncol* 2016;11(6):880–889.
9. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med*. 2017 Nov;33(4):563-577.
10. Owonikoko TK, Ramalingam S. Small cell lung cancer in elderly patients: a review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Mar;6(3):333-344.
11. Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, Gridelli C. Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1192-1200.
12. Janssen-Heijnen MLG, Maas HAAM, van de Schans SAM, Coebergh JWW, et al. Chemotherapy in elderly small-cell lung cancer patients: yes we can, but should we do it? *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):821-826.

13. Aktepe OH, Taban H, Kılıçkap S. Yaşlılarda Kanser Epidemiyolojisi. Karaoğlu A, Yavuzşen T, ed. Geriatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2022; 2:1-10.
14. Semiz HS, Öztop İ. Akciğer Kanserinde Kemoterapi. Karaoğlu A, Yavuzşen T, ed. Geriatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2022;2: 223-234.
15. Ak G, Metintaş S, Yılmaz Ş, Boğar F, Metintaş M. Yaşlı akciğer kanserli hastaların epidemiyolojik, klinik ve sağ kalım özellikleri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2017;31(1): 33-40.
16. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579.
17. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Int J Cancer. 2014 Oct 15;135(8):1918-30.
18. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. Ann Glob Health. 2019 Jan 22;85(1):8.
19. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. European Respiratory Journal. 2009; 34(2): 380–386.
20. Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. European Respiratory Journal. 2010; 36(6): 1375–1382.
21. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. American Journal of Epidemiology. 2012; 176(7): 573–585.
22. Brenner DR, McLaughlin JR and Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2011; 6(3): e17479.
23. Turkey Asbestos Control Strategic Plan–Final Report. Turkish Mesothelioma Working Group, Public Health Institute of Turkey, Eskisehir Osmangazi University. Turk Thorac J 2015; 16: S1–S26.
24. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(7): 941–948.

25. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*. 2013; 14(9): 813–822.
26. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, et al. Radon and lung cancer in the American Cancer Society cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2011; 20(3): 438–448.
27. Lam TK, Shao S, Zhao Y, et al. Influence of quercetin-rich food intake on microRNA expression in lung cancer tissues. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2012; 21(12): 2176–2184.
28. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, et al. Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons diet and health study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010; 19(8): 1976–1983.
29. Takata Y, Shu X-O, Yang G, et al. Calcium intake and lung cancer risk among female nonsmokers: A report from the Shanghai women’s health study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013; 22(1): 50–57.
30. Johansson M, Relton C, Ueland PM, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*. 2010; 303(23): 2377–2385.
31. Cheng TY, Lacroix AZ, Beresford SA, et al. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women’s Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 98(4): 1002–1011.
32. Yang WS, Va P, Wong MY, Zhang HL et al. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94(6): 1575–1583.
33. The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*. 1994; 330(15): 1029–1035.
34. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159(12): 824–834.

35. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594.
36. Zhan P, Suo LJ, Qian Q, Shen XK, et al. Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47:742–747.
37. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387:1211–1226.
38. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6:e17479.
39. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:573–585.
40. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:31–38.
41. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017; 4:e495–e504.
42. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol* 2021 April 24; 12(4): 217-237
43. Zhong W ZJ, Huang K, Zhang J, Chen Z. Comparison of clinicopathological and molecular features between young and old patients with lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018
44. Salman T, Özdemir Ö. Yaşlılarda Kanser Tarama Programları. Karaoğlu A, Yavuzşen T, ed. Geriatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2022; 2:113-118.
45. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409.
46. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007 Jan 1;75(1):56-63.

47. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. 2022.
48. Çok G. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. 2018. Türkiye Nükleer Tıp Derneği/ Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi. 2018:1-5.
49. Turhan K, Göksel T. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi. Toraks Bülteni. 2018:30-35.
50. Oken, MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.
51. Karaçam V. Akciğer Kanseri Cerrahi. Karaoğlu A, Yavuzşen T, ed. Geriatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2022;2: 159-164.
52. British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56:89-108.
53. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. (2007) Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2d ed.). Chest 2007; 132: 161-177.
54. Kazaz SN, Yavuzşen T. Geriatrik Onkolojide Tarama Ölçekleri. Karaoğlu A, Yavuzşen T, ed. Geriatrik Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2022;2:
55. Sen V, Yildiz A, Bozkurt O, Ellidokuz H, et al (2021). Turkish Linguistic Validation of the Geriatric 8 Screening Tool. *Bull Urooncol*; 20 (3):133-137.
56. De Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E, De Carlo E, et al. Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Ongoing Trials. Int J Mol Sci. 2022 Jun 29;23(13):7222.
57. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, et al.; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350.
58. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
59. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

60. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
61. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
62. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
63. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546.
64. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092.
65. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al.; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301.
66. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, et al.; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051.
67. Ortega-Franco A, Rafee S. ADAURA: The Splash of Osimertinib in Adjuvant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Oncol Ther*. 2022 Jun;10(1):13-22.
68. Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 1;25(15):4592-4602.
69. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):546-555.

70. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, et al.; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286.
71. Provencio M, Ortega AL, Coves-Sarto J, Calvo V, et al. Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Mar 1;9(3):344-353.
72. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, et al.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):1973-1985.
73. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2018 Dec;379(23):2220-2229.
74. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, et al.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
75. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi.* 2002; 3: 59-65.
76. Goksel T, Akkoclu A. Patern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
77. Fu Y, Liu J, Chen Y, Liu Z, et al. Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001-2019. *Sci Rep.* 2023 Aug 3;13(1):12581.
78. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause. *J Am Med Assoc.* 1958 Mar 15;166(11):1294-308.
79. Ozturk A, Oruç O, Igde MH, Topcuoglu OB, et al. Survival Evaluation in Patients Over 70 Years of Age with Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer. 2023;7(4):501-8.

80. Tammemagi C. M., Neslund-Dudas C., Simoff M., Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *International Journal of Cancer*. 2003;103(6):792–802.
81. Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer*. 2001 Aug-Sep;33(2-3):203-11.
82. 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;117:294–299.
83. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:23–28.
84. Mhlana NA, Koegelenberg CFN. The impact of age at presentation on lung cancer staging. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2020 Jun 15;26(2):10.7196/AJTCCM.2020.v26i2.045.
85. Cullivan S, Mhaolcatha SN, Henry MT, Muhammad NK, Mullally W, Bambury RM, et al. Lung cancer in young patients: tumour characteristics and treatment in an Irish population. *Translational Cancer Research*. 2019;8(4):1109-15.
86. Vashistha V, Garg A, Iyer H, Jain D, et al. A comprehensive comparison between young and older-age non-small cell lung cancer patients at a public referral centre in Delhi, India. *Ecancermedicalscience*. 2021 Apr 27;15:1223.
87. Şahin F, Aslan AF. Relationship between Inflammatory and Biological Markers and Lung Cancer. *J Clin Med*. 2018 Jun 25;7(7):160.
88. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-623.
89. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, Mhango G, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):272-8.
90. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1813-21.

91. İnan K, Şengül İnan M, Aytekin Çelik İ, et al. Survival and Stage in Lung Cancer. *Ahi Evran Medical Journal*. 2023; 7(2): 219-224.
92. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):173-81.
93. Gu Y, Zhang J, Zhou Z, Liu D, et al. Metastasis Patterns and Prognosis of Octogenarians with NSCLC: A Population-based Study. *Aging Dis*. 2020 Feb 1;11(1):82-92.
94. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, Williams CD, et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. *J Thorac Oncol*. 2014 May; 9(5):702-9.
95. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EM, Gois AF, de Castria TB, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 13;1(1): CD009256.
96. Duan L, You Q, Chen X, Wang H, et al. Outcome and prognosis for patients younger than thirty with primary lung cancer. *Minerva Chir*. 2013 Apr;68(2):175-82.
97. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013 Nov;6(5):1507-1513.
98. Zhai X, Yang L, Chen S, Zheng Q, et al. Impact of age on adjuvant chemotherapy after radical resection in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2016 Sep;5(9):2286-93.
99. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2019 Mar;42(3):292-297.

EKLER

Geriatrics-8 (G8) Anketi (EK-1)

G8 TEST- Türkçe

MNA Maddeleri	Maddeler	Olası cevaplar / Puan
A	Çiğneme, yutma, sindirim, sorunları veya iştah kaybı nedeniyle son 3 ayda gıda alımınızda azalma oldu mu?	0: Ciddi anlamda azalma 1: Orta derecede azalma 2: Azalma olmadı
B	Son üç ayda kilo kaybı	0: Kilo kaybı > 3 kg 1: Bilmiyor 2: Kilo kaybı 1 ile 3 kg arasında 3: Kilo kaybı yok
C	Hareketlilik	0: Yatak veya sandalyeye bağlı 1: Yatak / sandalyeden çıkabilir fakat dışarıya çıkamaz 2: Dışarıya çıkar
E	<u>Nöropsikolojik</u> sorunlar	0: Şiddetli <u>demans</u> veya depresyon 1: İlimli <u>demans</u> veya depresyon 2: Psikolojik problem yok
F	Vücut Kitle İndeksi ($VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy(m}^2\text{)}$)	0: VKİ < 18.5 1: VKİ 18.5 ile < 21 arasında 2: VKİ <u>21</u> ile < 23 3: VKİ ≥ 23
H	Günde 3'den fazla ilaç kullanımı	0: Evet 1: Hayır
P	Aynı yaştaki diğer insanlarla karşılaştırıldığında, hasta kendi sağlık durumunu nasıl görüyor	0: Onlar kadar iyi değil <u>0.5</u> : Bilmiyor 1: Başkaları gibi 2: Daha iyi
-	Yaş	0: > 85 1: 80-85 2: < 80
-	Toplam puan	0-17

Etik Kurul Onayı (EK-2)

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Elif Atag Akyürek

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	
TELEFON	
FAKS	
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7829-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yetmiş yaş altındaki ve üzerindeki akciğer kanseri hastalarında sağkalım oranlarının, tedavi ilişkili sonuçlarının, klinik ve histopatolojik özelliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Dr.Öğr.Üyesi Elif Atag Akyürek Onkoloji Enstitüsü
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/05-28	Tarih:22.02.2023				
	Dr.Öğr.Üyesi Elif Atag Akyürek'in sorumlusu olduğu "Yetmiş yaş altındaki ve üzerindeki akciğer kanseri hastalarında sağkalım oranlarının, tedavi ilişkili sonuçlarının, klinik ve histopatolojik özelliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
				E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	