



1993

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Vedat KILIÇ

Ankara-2011



1993

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Vedat KILIÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özden ALTUNDAĞ

Ankara-2011

ÖNSÖZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince bana her konuda yol gösteren ve benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü ve Prof. Dr. Siren Sezer'e, sayın hocalarımız Prof. Dr. Uğur Yılmaz, Prof. Dr. Eftal Yücel, Doç. Dr. Sema Karakuş, Doç. Dr. Turan Çolak, Doç. Dr. Özden Altundağ, Doç. Dr. Haldun Selçuk, Doç. Dr. Aslı Nar'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın her aşamasında büyük yardımını ve desteğini gördüğüm, eğitimimde büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Özden Altundağ'a ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Vedat KILIÇ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akciğer Kanserlerinde Epidemiyoloji.....	2
2.2. Akciğer Kanserlerinde Patoloji	2
2.2.1. Skuamöz hücreli	3
2.2.2. Adenokarsinom.....	3
2.2.3. Büyük hücreli karsinom.....	3
2.3. Akciğer Kanserlerinde Etyoloji	5
2.4. Akciğer Kanserlerinde Klinik Bulgular.....	8
2.5. Akciğer Kanserlerinde Tanı.....	12
2.6. Akciğer Kanserlerinde Evreleme.....	13
2.7. Akciğer kanserinde Tedavi.....	17
2.7.1. Cerrahi.....	17
2.7.2. Kemoterapi	18
2.7.3. Radyoterapi	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Hasta Grubu	23
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	23
3.3. Evrelendirme ve Takip.....	23
3.4. Cerrahi Yöntem.....	24
3.5. Kemoterapi Protokolü	24
3.6. Radyoterapi Yöntemi	26

3.7. İstatistiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. Hasta grubu	27
4.2. Hastaliksız sağkalım ve Genelsağkalım.....	31
4.4. Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	41
7. ÖZET.....	42
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACCP	American Collage of Chest Physicians
ADH	Antidiüretik Hormon
ALPI	Adjuvant Lung Project Italy
ANITA	Adjuvant Navelbin International Trialist Ass.
BLT	British Big Lung Trial
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ERCC 1	Exision Repair Cross Complementation 1
FDGF	Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü
GRP/BN	Gastrin Salgılatıcı Peptid/ Bombesin
HER-2	Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
IALT	International Adjuvant Lung Cancer Trial
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
JLCRG	Japanese Lung Cancer Research Group
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KT	Kemoterapi
LACE	Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation
NCI-C	National Cancer Insitute of Canada
PORT	Postoperative Radiation Therapy
PTHrP	Paratiroid Hormon Salgılatıcı Peptid
Rb	Retinoblastom
RT	Radyoterapi
SEER	Suveillance, Epidemiology, and End Results
TGF-b	Transforming Büyüme Faktörü Beta
PS	Performans Durumu
TNM	Tümör Nod Metastaz
TTF-1	Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
UFT	Uracil-Tegafur
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması	4
Tablo 2.2.	Histolojik Alt Gruplarına Göre Akciğer Kanselerinde Sıklık ve Sağkalım.....	5
Tablo 2.3.	Akciğer Kanseri İle İlişkili Başlıca Moleküller	8
Tablo 2.4.	Akciğer Kanselerinde Başlangıç Semptom ve Bulguların Sıklığı	9
Tablo 2.5.	Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar.....	11
Tablo 2.6.	Akciğer Kanselerinin TNM Sınıflandırması ve Evrelendirmesi	14
Tablo 2.7.	Akciğer Kanselerinde Evrelendirme	15
Tablo 2.8.	Akciğer Kanselerinin Yeni TNM Sınıflandırması ve Evrelendirmesi.....	16
Tablo 2.9.	Akciğer Kanselerinde Evreleme ve 5-yıllık sağkalım oranları (57)	17
Tablo 2.10.	Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları	21
Tablo 3.1.	Sisplatin- Vinorelbin Kemoterapi Protokolü*	25
Tablo 3.2.	Sisplatin- Etoposid Kemoterapi Protokolü*	25
Tablo 3.3.	Karboplatin- Vinalbin Kemoterapi Protokolü	25
Tablo 4.1.	Hastaların demografik özellikleri	28
Tablo 4.2.	Olguların Primer Tedavi, Nüks ve Mortalite Yönünden Dağılımı	29
Tablo 4.3.	Hastalısız Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler	32
Tablo 4.4.	Hastalısız Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler-2.....	33
Tablo 4.5.	Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler	35
Tablo 4.6.	Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler – 2	36

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tüm Olgulara İlişkin Hastalıksız Sağkalım Eğrisi.....	30
Şekil 2. Tüm Olgulara İlişkin Genel Sağkalım Eğrisi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri en sık mortaliteye neden olan kanserdir. Kabaca iki gruba ayrılır. Büyük bölümünü küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturur. Bütün kanser türlerinde olduğu gibi erken teşhis edilmesi tedavi ile kür şansını arttırmaktadır. Fakat erken evrede saptansa bile sağkalım oranları istenen düzeyde değildir.

Erken evre KHDAK'de tedavi cerrahi ile tam rezeksiyondur. Fakat tümörün tam rezeke edilmiş olması nüks olasılığını tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Bu nedenle cerrahiye ek birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Adjuvan, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi veya bu tedavilerin kombinasyonlarını da içeren birçok çalışma yapılmıştır ve hala devam eden çalışmalar vardır. Genel olarak adjuvan kemoterapinin 5 yıllık sağkalıma absölü katkısı % 5'dir. Yapılan çalışmalarda hasta gruplarından elde edilen farklı sonuçlar klinik ve biyolojik değişkenlerle açıklanabilir.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2001-2010 yılları arasında takip edilen lokal ileri evre KHDAK hastalarının dosyalarının retrospektif incelendi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerinin ve postoperatif dönemde aldıkları tedaviler ve sağkalımlarının analizi planlandı. Lokal ileri evre KHDAK'li hastaların retrospektif analiziyle elde edilecek bu bilgiler bize oldukça heterojen bir grup olan evre IIIA ve IIIB hastalarında neoadjuvan kemoterapinin sağkalım üzerindeki etkisi ve prognostik ve prediktif faktörler değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanserlerinde Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünyada en yaygın görülen kanser çeşidi olup, kanserle ilişkili mortalitenin en başlıca sebebidir. Yeni saptanan kanser vakaların % 12,4 ünü akciğer kanseri oluşturmakta bununla birlikte 1,18 milyon ölümlerle kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır (1).

2005 yılı Türkiye kanser istatistiklerinde 1999 yılında 100,000'de 58,13 olan insidans 2005 yılında 100,000'de 173,85 seviyesine yükselmiştir. Yapılan çalışmada akciğer kanseri insidansı 100,000'de 30,13 ile ilk sırada yer almıştır. 2005 yılı verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde % 52,3 ile tüm kanserler arasında ilk sırada, kadınlarda % 7,20 ile 4.sırada yer almıştır (2).

Akciğer kanseri sıklığı yaşla birlikte artar.Tüm akciğer kanserli hastaların 50 yaş altında görülme sıklığı % 5-10 dolayında seyredir. Ülkemizde akciğer kanseri olgularına büyük oranda (% 56,7) 45-65 yaş arasında tanı konulmaktadır (1,2).

Amerikada 40.909 KHDAK hastasının incelenmesi ile yapılan çalışmada hastaların, % 24,4'ünün evre I, % 8,3'ünün evre II, % 28,9'unun evre III, % 38,4'ünün evre IV hastalık ile tanı aldıkları rapor edilmiştir (1). Ülkemizde Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında akciğer kanserli hastaların tanı anında % 86,7'si evre III ve IV hastalık ile tanı aldıkları rapor edilmiştir (3).

2.2. Akciğer Kanserlerinde Patoloji

Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 80'ini KHDAK oluşturmaktadır (4). KHDAK başlıca skuamöz veya epidermoid, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomu kapsar (5). Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında patolojik tanı yöntem ve kriterlere bağlı olarak sınıflandırma yapmıştır. Tablo 2.1' de özetlenmiştir (6).

Patoloji, akciğer kanserinin sınıflandırılmasını, invazyon derinliğini ve cerrahi sınırı belirler. Aynı zamanda akciğer kanseri tedavisinde kullanılan EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığı veya direncinin varlığının saptanmasını sağlar. Gerek görüldüğü zaman immünohistokimya ve elektron mikroskopi tanı teknikleri de kullanılmaktadır (7).

2.2.1. Skuamöz hücreli karsinom

Bronşial epitelyal hücrelerden kaynaklanan skuamöz hücreli akciğer kanseri, sıklıkla büyük hava yollarından (lobüler ve segmental bronş) kaynaklanır. Sıklıkla santral yerleşimli olmasına rağmen % 25 periferel bronşiolde de kaynaklanabilir. Bronş içine yayılan kitle adenokarsinomdan daha geç metastaz yapar. İyi diferansiye skuamöz akciğer kanserinde kreatin, hücre içi keratinos köprüsü ve % 5 den daha az nekroz gözlenir (4).

2.2.2. Adenokarsinom

Müsin salgısı olsun ya da olmasın akciğerin papiller, nodüler, alveoler ve bronko-alveoler epitelin adenomatöz malign tümörüdür. Sıklıkla periferel yerleşimli olan adenokarsinom kitle görünüm ve pnömonik infiltrasyon şeklinde izlenebilir. Sigara içmeyen bayanlarda en yaygın saptanan akciğer kanseridir (8). Tiroid transkripsiyon faktör- 1 (TTF-1) pozitifliği özellikle akciğer adenokarsinomunda gösterilmiştir. Akciğerin metastatik adenokarsinomlarında ise genellikle TTF-1 negatiftir (9). Tiroid kanserlerinde de TTF-1 pozitifliği olmaktadır (10).

2.2.3. Büyük hücreli karsinom

Tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık % 10'unu oluşturan büyük hücreli karsinomlar, hücresel herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için 'indiferansiye karsinom' olarak da adlandırılırlar. Tümör genellikle büyük hacimli, iyi sınırlı, nekrotik kitleler oluşturur ve sıklıkla subplevral yerleşim, lokal invazyon ve yaygın metastaz yapma eğilimindedir (11). Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin görülme oranları ve sağkalım yüzdeleri Tablo 2.2' de özetlenmiştir (12).

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü 2004 Yılı Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflandırma	
Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Ploropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tumor
Küçük hücreli karsinom	Diffuz pulmoner lenfanjiyomatozis
Kombine küçük hücreli karsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tumor
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Adenokarsinom, mikst tip	Sinovyal sarkom
Asiner adenokarsinom	Monofazik
Papiller adenokarsinom	Bifazik
Bronkioloalveoler	Pulmoner arter sarkoması
Non-müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Müsinöz	Benign Epitelyal tumorler
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi	Papillomalar
Musin salgılayan solid adenokarsinom	Skvamöz hücreli papillom
Fetal adenokarsinom	Ekzofitik
Musinoz (kolloid) karsinom	Ters yerleşimli
Musinoz kistadenokarsinom	Glanduler papilloma
Taşlı yüzük adenokarsinom	Mikst skuamöz hücreli ve glanduler papilloma
Berrak hücreli adenokarsinom	Adenomalar
Buyuk hücreli karsinom	Alveoler adenoma
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Papiller adenoma
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Tükruk bezi tipi adenom
Bazaloid karsinom	Mukoz gland adenomu
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Pleomorfik adenom
Berrak hücreli karsinom	Diğerleri
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Müsinöz kistadenom
Adenoskuamöz karsinom	Lenfoproliferatif tumorler
Sarkomatoid karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
Pleomorfik karsinom	Diffuz buyuk B hücreli lenfoma
İğ hücreli karsinom	Lenfomatoid granulomatozis
Dev hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
Karsinosarkom	Çeşitli tumorler
Pulmoner blastom	Hamartoma
Karsinoid tümörler	Sklerozan hemanjiom
Tipik karsinoid	Berrak hücreli tumor
Atipik karsinoid	Germ hücreli tumor
Tukruk bezi tipindeki karsinomlar	Teratom, matür
Mukoepidermoid karsinom	İmmatür
Adenoid kistik karsinom	Diğer germ hücreli tümörler
Epitelyal-miyoeptelyal karsinom	İntrapulmoner blastom
Preinvazif lezyonlar	Melanoma
Skvamöz hücreli in situ karsinom	Metastatik tümörler
Atipik adenomatoz hiperplazi	
Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

Tablo 2.2. Histolojik Alt Gruplarına Göre Akciğer Kanserlerinde Sıklık ve Sağkalım

Torasik tümörün histolojik tipi	Sıklık(%)	5 yıllık sağkalım oranı
Adenokarsinoma	32	17
Skvamöz hücreli (epidermoid) karsinom	29	15
Küçük hücreli karsinom	18	5
Büyük hücreli karsinom	9	11
Bronşiyoloalveolar karsinom	3	42
Karsinoid	1,0	83
Mukoepidermoid karsinoma	0,1	39
Sarkoma ve diğer yumuşak doku tümörleri	0,1	30
Adenoid kistik karsinoma	< 0,1	48
Tanımlanamayan ve diğer karsinomlar	11	Mevcut değil

2.3. Akciğer Kanserlerinde Etyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde başlıca sorumlu sigaradır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski içmeyenlere oranla 24-36 kat daha fazladır. Bu oran pasif içicilerde 3,5 kat oranındadır (13). Akciğer kanseri etyolojisinde rol alan yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler % 6 oranında etkilidir (14). Sigara tüketiminin yoğunluğu akciğer kanseri riskini artırmaktadır. 20 yıl 2 paket/gün sigara tüketenin 40 yıl 1 paket/gün sigara tüketene göre daha fazla etkilendiği saptanmıştır (15). Sigara içerisindeki ana kanserojen bileşikler polisiklik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve aromatik aminlerdir (16). Bu maddeler deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını yol açmaktadırlar. DNA tamir kapasitesinin akciğer kanserinde anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (17). Sigaraya bağlı tümör supresör genlerde meydana gelen mutasyon sonrası en sık G:C ve T:A transversiyonu gelişmektedir. Sigara içenlerde saptanan G:C ve T:A transversiyonu sigara içmeyen akciğer kanserlerinde ve diğer kanserlerde izlenen transverisyondan daha yaygın izlenmektedir (18). Sigaraya bağlı p53 mutasyonu kadınlarda daha fazla görülmektedir (19).

Kadın ve erkeklerin sigarayla ilişkili akciğer kanserine karşı benzer risk taşıdıklarının gösterildiği çalışmalar vardır (20). Aynı miktarda sigara tüketen kadınlarda, erkeklere göre daha fazla akciğer kanseri gelişmesi kadınların sigaraya daha hassas olduğunu göstermektedir (21).

Bazı çalışmalarda antioksidan besinlerin DNA hasarını azaltacağı ve kanser gelişimini önleyeceği hipotezine dayanarak akciğer kanseri gelişiminde besinlerin etkisi incelenmiş. Vaka kontrol çalışmalarında diyetinde sebze ve meyve ağırlıklı olanlarda akciğer kanseri riski düşük oranda saptanmıştır (22). Diyetle alınan sature yağlar özellikle hayvansal kaynaklı olanlarda akciğer kanseri gelişme riskinde artış saptanmıştır (23).

Mesleksi maruziyet sonrası en sık akciğer kanseri gelişir. Akciğer kanserine neden olan mesleki maruziyetlerin en bilineni asbesttir. Asbest dışında arsenik, klormetil eter, krom, silis tozu, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve radon gazı da akciğer kanserine yol açar (24). Uranyum maden işçileri ve nükleer santral işçilerinde de radyoaktif partiküllere maruziyet nedeniyle kanser riskinin arttığı bilinmektedir (25).

Akciğer kanseri; çeşitli polisiklik aromatik hidrokarbon bileşiklerden zengin emisyonlarla oluşan hava kirliliği maruziyetinin, oksidatif stres, inflamasyon, prokoagülasyon indüksiyonu ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu yoluyla solunum sisteminde ortaya çıkardığı yan etkilere bağlı gelişebilir (26). Türkiyede yapılan bir çalışmada kent merkezlerinde yaşayanlarda diğer etkenlerden bağımsız olarak akciğer kanseri riski 2.19 kat fazla bulunmuştur. Bu, il merkezlerindeki hava kirliliği, egzoz dumanı gibi kentsel maruziyetlerin önemini göstermektedir (27).

Sigara içimi ve diğer çevresel ajanlara maruz kalanların bir kısmında akciğer kanseri gelişmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ailesinde akciğer kanseri olanlarda risk açısından genetik hassasiyet olduğu gösterilmiş (28). Akciğer kanserinde özellikle sigara kullananlarda bazı genetik ve epigenetik temelleri anlamaya yönelik Heck tarafından genetik bir tablo oluşturulmuştur (29). Sigara içerisindeki ana kanserojen bileşikler polisiklik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve aromatik aminlerdir (16). Bu maddeler deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını yol açmaktadırlar. DNA tamir kapasitesinin akciğer kanserinde anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (17). Sigara ya bağlı tümör süpresör genlerde meydana gelen mutasyon sonrası en sık G:C ve T:A transverisyonu gelişmektedir. G:C ve T:A transverisyonu sigara içmeyen akciğer kanserlerinde ve diğer kanserlerde izlenen transverisyondan daha yaygın izlenmektedir (18). Bir tümör süpresör gen p53 geni

mutasyonları küçük hücreli akciğer kanserinde % 90'dan fazla ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde % 50'den fazla izlenmektedir (30).

Germline epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) T790M sekans varyasyonu birçok KHDAK vakası bulunan ailede saptanmıştır (31). Akciğer kanseri ile ilişkili başlıca moleküler markerlar Tablo 2.3' de özetlenmiştir (32-34).

Bronşektazi, apse, pnomoni, tüberküloz, interstisyel akciğer hastalıkları, pulmoner emboli gibi akciğer hastalıklarında kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmiş (35).

Akciğer kanserinde yeni keşfedilen moleküler biyoloji raporları hızla artmaktadır. Akciğer kanseri ile ilişkili proto-onkogenler KRAS, epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), HER2, MYC ve cyclin D-1 (CCDN 1). Membrana bağlı GTPaz kodlayan proto-onkogenlerden (KRAS, NRAS ve HRAS); mitojen aktive edici protein kinaz'a (MAP) bağlı proliferasyona neden olur (36). KRAS mutasyonu sigara içen akciğer adenokarsinomlarının % 35'inde saptanmıştır. MYC genleri DNA ya bağlanan üç nükleer fosfoproteini kodlar. DNA sentezinin başlamasında rol alan proteinler, hücre proliferasyonunda ve differasyonunda etkili olur. KHAK lilerin % 18-31'inde, KHDAK lilerin ise % 8-20'sinde MYC aktivasyonu görülmektedir (31).

Epidermal growth faktör reseptörü intraselüler tirozin kinaz enzimini aktifleştiren transmembran reseptördür. EGFR mutasyonun apoptozis inhibisyonu, hücre motilitesinde artış, protein sekresyonunda artış, adezyon, invazyon, hücre yaşam süresinde artış, diferansiyasyon, anjiyogenez ve metastaz gelişimi gibi pek çok olayda önemli rol aldığı gösterilmiştir (32). Bu mutasyona bağlı gelişen EGFR regülasyon bozukluğu KHDAK tanısı alan beyaz ırktan hastaların % 10-15'inde ve Asyalıların% 30-40'ında saptanmıştır (33).

Tablo 2.3. Akciğer Kanseri İle İlişkili Başlıca Moleküller

Tümör baskılayıcı genler	p53, Rb, p16, p21
Proto-onkogenler	k-ras, c-myc, c-erB-1 ve 2, HGF, HER-2
Telomeraz	HTERT
Hipermetilasyon ve büyüme faktörleri	GRP/BN, TGF-b, FDGF, PTHrP, IGF-I ve II
Apoptosis ve anjiogenez	Bcl-2, VEGF
Gen amplifikasyonu	HER-2

Rb: Retinoblastom; HGF: Hepatosit growth faktör; GRP/BN: Gastrin-releasing peptid/ bombesin; TGF-b: Transforming growth faktör beta; FDGF: Fibroblast derived growth factor; PTHrP: Parathyroid hormone-related protein; IGF: insulin-like growth factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor

Kaynak 32-34'den uyarlanmıştır.

2.4. Akciğer Kanserlerinde Klinik Bulgular

Akciğer kanserli vakaların % 90'ında tanı anında tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (34).

2.4.1. Primer tümörün lokal ve büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Lokal semptomlar, tümörün büyümesi, invazyonu veya komşu organlarda obsrüksiyona yol açması, bölgesel lenf bezlerinde büyüme ile ortaya çıkmaktadır. Primer tümörün santral veya endobronşiyal büyümesi öksürük, hemoptizi, weezing, stridor, nefes darlığı ve postobstrüktif pnömoniye sebep olmaktadır. Primer tümörün periferik büyümesi plevral veya göğüs duvarı invazyonuna bağlı ağrıya neden olabilmektedir. Hemoptizi radyolojik görüntüleme normal olmasına rağmen tek bulgu olabilir. Endobronşiyal tümörün major atelektaziye sebep olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, büyük vasküler yapılara veya kalbe baskı yapması, artan plevral ve/veya perikardiyal efüzyon nefes darlığına yol açabilir. Hava yollarında bası sonucu inspiyumda zorluk, stridor, ronkus ve pnömoniler izlenir. Pnömoni döneminde veya neoplastik dokunun nekrozu sonucu gelişen absede de ateş izlenir (37). Akciğer kanserinde semptom ve bulguların sıklığı Tablo 2.4'de belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulguların Sıklığı

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

2.4.2. İntratorasik yayılmaya bağlı semptom ve bulgular

Tümörün toraks içerisinde yayılması veya bölgesel lenf bezlerinin tutulması sonucu trakeaya ve özefagusa bası, rekürren laringeal sinir paralizisi ile ses kısıklığı, frenik sinir paralizisi ile diyafram elevasyonu ve sempatik sinir paralizisi ile Horner sendromu oluşabilmektedir. Tek taraflı enoftalmus, pitosis, küçük pupil, aynı taraf yüz ve extremitelerde terleme yokluğu Horner Sendromu olarak bilinir (38).

Akciğer kanserinde plevra tutulumu % 8-15 arasında görülmektedir. Malign plevral efüzyon nefes darlığına yol açmaktadır. Pancoast's sendromu tümörün apekte lokal büyümesi sonucu 8. servikal ve 1. ve 2. torakal sinirlerin tutulumu sonucu kolda ulnar yayılım gösteren omuz ağrısı ve sıklıkla 1. ve 2. kostada radyolojik destrüksiyon ile karakterizedir. Akciğer kanseri tüm vena kava süperior sendromlarının (VKSS) % 46-75'inden sorumludur ve en sık ilişkili histolojik tip küçük hücreli karsinomdur (39,40). Primer tümörün direk invazyonu veya metastatik paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi ile gelişir (41) KHDAK'de (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venoz genişlemeler olabilir. Sıklıkla yüz, boyun ve göz

kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder (42).

Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özefagusu etkilemesi ya da özefagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir (40,43).

2.4.3. Metastazlara bağlı semptom ve bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık üçte biri uzak metastaza bağlı gelişen bulgular ile başvurmuştur (37). En sık uzak metastaz yerleri kemik, karaciğer, böbrek üstü bezleri, karın içi lenf nodları, beyin, omurilik ve cilttir. Ağrı, kemik tutulumunun birincil belirtisidir. Tanı anında % 25 akciğer kanserli hastada kemik ağrısı vardır (40). Karaciğer metastazı akciğer kanserinde sık görülmektedir. Genellikle halsizlik ve kilo kaybına yol açmaktadır. Beyin metastazı tanı anında % 10 hastada görülebilir. Baş ağrısı, bulantı ve kusmaya, fokal nörolojik bulgulara, nöbete, konfüzyona ve kişilik değişikliklerine sebep olabilmektedir. İlk tanıda semptomatik beyin metastazı ile başvuran kanser hastalarının yaklaşık % 70'inde primer odak akciğer olarak saptanmıştır (44).

2.4.4. Paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendromlar tümör tarafından veya tümöre cevap olarak salgılanan biyolojik olarak aktif maddelere bağlı gelişir. Akciğer kanseri hastalarının % 7-15'inde görülebilir (45). Paraneoplastik otoimmün nörolojik sendromlar en sık küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir. Bronkojenik karsinomlu hastaların en az % 10'unda paraneoplastik sendrom gözlenir (43,44)

Hiperkalsemi sıklıkla kemik metastazına ve paratiroid hormon ilişkili peptit salgınımına bağlıdır. Hiperkalsemi en sık skuamöz hücreli akciğer kanserinde ve hastaların yaklaşık % 15'inde görülür (45). Antidiüretik Hormon (ADH) fazlalığı akciğer kanseri

hastalarında % 70'e varan oranlarda görülmekte ancak % 1-5 hastada uygunsuz ADH sendromu bulguları ortaya çıkmaktadır. Uygunsuz ADH sendromu başlıca küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir (45). Ektopik olarak adrenokortikotropik hormon üretimi en sık akciğer kanserindedir (46). Cushing sendromu semptomları sadece % 1-5 küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında gelişmektedir (47).

Akciğer kanserinde çomak parmak oluşumunun tam mekanizması bilinmemektedir. Kadınlarda erkeklerden daha çok görülmektedir ve KHK'de % 35 hastada, küçük hücreli akciğer kanserinde % 4 hastada saptanmıştır (48). Hipertrofik osteoartropati daha sık olarak KHK'de % 5 oranında görülmektedir (45). Ağrılı simetrik artropati ve uzun kemiklerin distal kesiminde periosteal yeni kemik oluşumu ile karakterizedir.

KHK'de görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Tam anlaşılammış nörolojik sendromlar % 4-5 akciğer kanseri hastasını etkilemektedir (45,49). Akciğer kanserine bağlı nadir saptanan paraneoplastik sendromlar Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik Sendromlar	
Endokrin	Cushing sendromu, non-metastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyuşal noropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kor tikal serebellar), nekrotizan myelopati
Metabolik	Metabolik laktik asidoz, hipourisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilde ait	Cilde ait Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplantar keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lokomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon
Kollajen-Vasküler	Dermatomyozit, polimiyozit, sistemik lupus eritematozus, vaskulit

2.5. Akciğer Kanserlerinde Tanı

2.5.1 Akciğer Kanserinde Radyoloji

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direk ve indirek olarak ikiye ayrılır. Direk bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkoalveoler karsinomda görülmektedir. İndirek bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (50).

BT, günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılmakta ve konvansiyonel radyografiler ile ortaya çıkarılamayan lezyonlar BT ile saptanabilmektedir (51). Tümör çapının, mediastinal ve vasküler invazyonu ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesi için önerilen yöntemdir. Mediastinal lenf nodu tutulumu açısından lenf nodu çapının >10 mm olması durumunda duyarlılığı % 57-70 ve spesititesi % 59-82'dir (52). Toraks BT tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özefagusu veya karınayı tutup tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar (46). BT metastaz taramasında en duyarlı yöntem olarak bilinmektedir. Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda plevral efüzyon varsa öncelikle torasentez ile malign efüzyon ayırımı yapılmalıdır. Bu ayırım hastalığın evrelemesi açısından önemlidir ve bazı hastalarda tedaviyi değiştirebilmektedir (53).

Akciğer kanserinde MR kullanımı göğüs duvar invazyonu, mediasten invazyonu, transdiaframatik dağılımın belirlenmesinde kullanılır. MR beyin ve karaciğer metastazı belirlemede oldukça etkin bir görüntüleme yöntemidir (47).

Akciğer kanseri hücrelerinin; artmış heksokinaz aktivitesi, artmış glikolizis ve artmış glikoz transport resöptör 1 aktivitesine bağlı olarak artmış metabolizması bir glukoz analogu olan 18-Fluoro deoksi glukoz (FDG) verilerek PET ile görüntülenebilmektedir. PET CT ile hastalığın evrelendirilmesinde, lenf nodu tutulumunu (lenf nodu < 8 mm olmasına rağmen), gizli uzak metastazın belirlenmesinde kullanılır. PLUS çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada PET CT kullanılmasının gereksiz torokotomiye % 20 azalttığı saptanmıştır (54). Yapılan metaanalizlerde FDG PET'in duyarlılığı oldukça yüksek saptandı. FDG PET ile yapılan evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumunun belirleme duyarlılığı % 85, CT ile yapılan evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumu % 65 saptandı (55). PET ile ekstratorasik metastazların da saptanması mümkündür. PET'in uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı % 94 ve özgüllüğü %

97'dir (54). Bu şekilde uzak metastaz saptanıp evrelemesi değiştirilmiş ve tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı % 40'tır (54).

Mediastinoskopi paratrakeal ve subkarinal lenf nodu tutulumu açısından seçilen bir tekniktir. Mediastinoskopinin mediastinal lenf nodlarından histolojik tanı sağlaması CT ile karşılaştırıldığında üstünlüğüdür. Yapılan çalışmalarda mediastinal invazyon açısından yaklaşık % 90 duyarlılığı ve % 100 spesifitesi mevcuttur (56).

Bronkoskopi primer tümör dokusundan, endobronşial metastazdan ve ikinci bir tümörün saptanmasında kullanılan, güvenli bir yöntemdir (56).

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi yaygın mediastinal kitlesi olan hastalarda bir yöntemdir (54).

2.6. Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Akciğer kanseri evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılık göstermektedir. Denoix tarafından ilk olarak 1946 yılında akciğer kanserinin sınıflandırılması primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) göre önerilmiştir (43). Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) 1968 yılında ilk TNM sınıflandırmasını yapmıştır. 1996 yılında yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. 1996 yılında kullanıma sunulan evreleme sistemi Tablo 2.6 ve Tablo 2.7'de belirtilmiştir (31-33).

TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7.düzenleme öneriye sunulmuştur (57). TNM sınıflandırılmasındaki değişiklikler Tablo 2.8 halinde verilmiştir (58). TNM sisteminin yeniden geliştirilmesi ile skuamöz, büyük hücreli ve adenokarsinomlu (KHDAK) hastalar yapılacak tedavi ve prognoz yönünden evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV şeklinde sınıflandırılmaktadır. Evrelemenin sağkalım üzerine etkisi Tablo 2.9 da verilmiştir (58).

Tablo 2.6.Akciğer Kanserlerinin TNM Sınıflandırması ve Evrelendirmesi

Primer Tümör (T)	
TX	Tümör hücrelerinin balgam veya bronşiyal yıkamada bulunması fakat görüntüleme veya bronkoskopi ile tümör varlığının gösterilememesi
T0	Primer tümör varlığının gösterilememesi
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör ≤ 3 cm, bronkoskopik değerlendirmede lobar bronkustan daha proksimalde invazyon yok
T2	Tümör > 3cm veya, Ana bronküs tutulumu, karinanın ≥ 2 cm distalinde veya, Viseral plevraya invazyon veya, Hiler bölgeye yayılan fakat bütün akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili olması
T3	Herhangi bir boyutta tümör, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörü dahil) veya diyafragma veya mediastinal plevra veya parietal perikardiuma invazyon var Karinanın < 2 cm distalinde tümör var, karina tutulumu yok Herhangi bir boyutta tümör, bütün akciğerin tutulduğu atelektazi veya obstrüktif pnömoni var
T4	Herhangi bir boyutta tümör, mediasten, kalp, ana damarlar, trakea, özefagus, vertebra, karina invazyonu var Herhangi bir boyutta tümör, malign plevral veya perikardiyal efüzyon var Herhangi bir boyutta tümör, primer tümör lobunda ipsilateral satelit tümör nodül veya nodülleri var
Lenf Bezleri (N)	
NX	Bölgesel lenf bezlerinin tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezi tutulumu ve primer tümörün direk yayılımı ile intrapulmoner bez tutulumu var
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinde tutulum var
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf bezlerinde tutulum var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.7. Akciğer Kanserinde Evrelendirme

Evre	TNM
0	Karsinoma in situ
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
	T4N3M0
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Kaynak 31-33 den alınmıştır.

Tablo 2.8. Akciğer Kanserlerinin Yeni TNM Sınıflandırması ve Evrelendirmesi

Primer Tümör (T)	
TX	Tümör hücrelerinin balgam veya bronşiyal yıkamada bulunması fakat görüntüleme veya bronkoskopi ile tümör varlığının gösterilemedi
T0	Primer tümör ait bulgu yok
T1	Tümör en büyük çapı 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopik değerlendirmede lobar bronkustan daha proksimalde invazyon yok (ana bronшта tümör yok) T1a: Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümörün en büyük çapı ≥ 2 cm ve 3 cm
T2	Tümör > 3 cm ve 7 cm den küçük Karinanın ≥ 2 cm distalinde veya ana bronküs tutulumu, Viseral plevraya invazyon veya, Hiler bölgeye yayılan fakat bütün akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili olması T2a: Tümörün en büyük çapı > 3 cm ve ≤ 5 cm T2b: Tümörün en büyük çapı > 5 cm ve ≤ 7 cm
T3	Tümör çapı 7 cm den büyük ve aşağıdaki durumlardan biri olması <ul style="list-style-type: none">Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonuTümör ana bronшта karinaya tutmadan 2cm'den daha yakın mesafedeAkciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoniTümörle aynı lobta satellit nodül
T4	Aşağıdaki yapılara invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör <ul style="list-style-type: none">Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karinaPrimer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
Lenf Bezleri (N)	
NX	Bölgesel lenf bezlerinin tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezi tutulumu ve intrapulmoner bez tutulumu var
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinde tutulum var
N3	Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf bezlerinde tutulum var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri M1b: Uzak organ metastazı

Kaynak 58 den alınmıştır.

Tablo 2.9. Akciğer Kanserinde Evreleme ve 5-yıllık sağkalım oranları (57)

Evre	TNM sınıflandırması	5 yıllık yaşam
0	Karsinoma insitu	
IA	T1a/T1b, N0M0	%50-80
IB	T2aN0M0	%47
IIA	T1a/T1b, N1M0 T2aN1M0,T2bN0M0	%36
IIB	T2bN1M0, T3N0M0	%26
IIIA	T1/T2, N2M0 T3, N1/N2, M0 T4, N0/N1, M0	%19
IIIB	T4N2M0 Herbir T için, N3, M0	%7
IV	Herbir T için, Herbir N için M1a/M1b	%2

2.7. Akciğer kanserinde Tedavi

Akciğer kanserinde tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

2.7.1. Cerrahi

Küçük hücreli dışı akciğer tedavisinde ilk tercih cerrahidir. Tümör akciğer dışına yayılmamış ve hala lokalize ise tedavi cerrahi rezeksiyondur. Evre IA ve IB de tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir. Uygunsa daha geniş rezeksiyon yapılabilir (59). Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi veya wedge rezeksiyon uygulanabilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır (56). Evre IIA ve IIB de operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı,

uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnomonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (60). Evre III heterojen bir gruptur (59). Rezeksiyon yapılabilen tümörler; evre IIIA ve IIIB tümörler aynı taraf mediastinal lenf nodlarına (N2 lenf nodları; evre IIIA) veya mediastinal yapıları içeren (T4 N0M0) lokal olarak ilerlemiş tümörlerdir. Evre IIIA ve özellikle T3N1M0 da cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi verilmektedir. Bazı olgularda neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi uygulanmaktadır. Evre IV ise metastatik bir komponent içerir ve cerrahi palyasyon gerektiren hastalar dışında cerrahi girişim tedavide bir seçenek değildir (61). Evre IIIB KHDAK'nde beklenen 5 yıllık genel sağkalım % 3-8'dir (62). Seçilmiş T4 tümörlerinde de cerrahi rezeksiyon ile daha iyi sağkalım sağlandığını gösteren birçok çalışma vardır (63). Akciğer kanserinin cerrahi rezeksiyon ile kür potansiyeli tam rezeksiyonun sağlanması ile olabilmektedir (64). Tam rezeksiyon için CT, FOB, PET, mediastinoskopi, transözofageal USG, transtorakal aspirasyon sitolojisi ve torakoskopi yapılabildiğinde oldukça yeterli sonuçlara ulaşılmaktadır. Aynı lobda satellit tümör nodülü, karina invazyonu veya vena kava superior invazyonu nedeniyle T4N0-1 olan, seçilmiş evre IIIB KHDAK hastalarında multidisipliner yaklaşımla cerrahi kararı alınması önerilmektedir (61).

2.7.2. Kemoterapi

Tüm cerrahi modelleri ve radikal radyoterapi sonucunda ancak % 10 hastada kür oluşmakta ve % 90 hastada tümör dokusundan relaps gelişmektedir (65). Cerrahiye ek tedavi modaliteleri ile hastalığın relaps riskinin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ek tedavi seçenekleri başlıca adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi, adjuvan kemoradyoterapi ve neoadjuvan kemoradyoterapi olarak sınıflandırılabilir. Son 10 yıl içinde, ileri evre KHDAK tedavisinde etkili bir sistemik KT'nin, en iyi destek tedaviye oranla hem sağkalımda hem de yaşam kalitesi ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı açıkça ortaya konmuştur (66).

2.7.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Cerrahi öncesi verilen kemoterapi olarak adlandırılır. Tek başına verilebildiği gibi radyoterapi ile birlikte de verilmektedir. N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Bu

konuda az sayıda faz III çalışma olmakla birlikte pek çok faz II çalışma yayınlanmıştır ya da halen yürümektedir (67). Teorik olarak lokal ileri evrede neoadjuvan kemoterapiyle tümör dokusunda küçülme ve tam rezeksiyon sağlanması ile adjuvan kemoterapiye göre avantaj sağlanabilir. Fakat potansiyel dezavantajlarından biri operasyona kadar tümör hücrelerin yayılmasına neden olabilme olasılığıdır. Preoperatif kemoterapi verilmesinin postoperatif dönemde morbidite ve mortalitede artışa neden olması da dezavantajlarıdır (68).

Amerika’da yapılan bir çalışmada evre IB, II ve seçilmiş IIIA KHDAK hastalarında sadece cerrahi tedavi olan ve cerrahiden önce neoadjuvan kemoterapi olarak paklitaksel ve karboplatin alan hastalar karşılaştırılmıştır. Ön sonuçlar iki yıl sonundaki neoadjuvan kemoterapinin sadece cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalıma istatistiksel anlamlı bir katkısının olmadığını göstermiştir (% 69 ve % 63) ve çalışma 354 hasta dahil edilmişken erkenden durdurulmuştur (69).

Yapılan NATCH çalışmasında preoperatif verilen neoadjuvan kemoterapinin ön sonuçlarında erken evre KHDAK’de neoadjuvan kemoterapi uygun ve güvenilir saptanmıştır (70). Preoperatif kemoterapi iki metaanalizde değerlendirilmiştir. Berghmans ve arkadaşları 590 hastadan oluşan 6 çalışmayı, Burdett ve arkadaşları 988 hastadan oluşan 7 çalışmayı değerlendirmişlerdir. İki analizde de preoperatif kemoterapi ile sağkalımda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Hazard oranları (HR) sırasıyla 0,66 ve 0,82 olarak saptanmıştır (62,69).

2.7.2.2 Adjuvan Kemoterapi

KHDAK’de sistemik nüks riski, lokal nüks riskinden daha fazla olup, sağkalımı etkileyen en önemli olay mikroskobik metastazlar nedeniyle uzak organlarda ortaya çıkan nükstür. Bu mantıkla çok sayıda adjuvan kemoterapi çalışması yapılmıştır. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group opere erken evre 9387 KHDAK’li hastanın yer aldığı 52 çalışmanın metaanalizini yapmıştır. Sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi ile sağkalım süresinde % 5 absöly yarar rapor edilmiştir. Alkilleyici ajanların yer aldığı adjuvan kemoterapi ile sağkalım oranında azalma ve ölüm riskinde artma olduğu saptanmıştır (71). Bu sonuçlar daha sonra yapılan çalışmalar için de yol gösterici olmuştur. Adjuvant Lung Project Italy (ALPI), International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), British Big Lung Trial (BLT), Adjuvant Navelbin International Trialist Association

(ANITA), National Cancer Institute of Canada (NCI-C) JBR 10, Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG), Cancer and Leukemia Group B (CALGB) çalışmaları KHDAK’de adjuvan kemoterapinin rolünü inceleyen önemli çalışmalardır.

ASCO 2007 de yayınlanan KHDAK olgularını içeren MRC metaanalizde 8147 hasta ve 30 randomize kontrollü araştırma sonuçlarına göre kemoterapiyle toplam sağkalımda absölü % 4 yarar ve ölüml riskinde %13 azalma rapor edilmiştir. Kemoterapi tipi, yaş, cinsiyet ve histolojik farklılıklar sonucu etkilememiştir. Evre IB’de faydalı saptanmıştır (72). Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) çalışması 5 çalışmadaki evre IA-III A KHDAK’li toplam 4584 hastanın verilerinin metaanalizidir. Beş çalışma ALPI, IALT, ANITA, BLT ve NCI-C JBR10’u içermektedir. Bu çalışmalardan en büyüğü 1867 hastayla IALT’dır ve 5 yıllık genel sağkalımda sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre % 4,1 absölü yarar gösterilmiştir (73). LACE meta-analizinin sonuçlarına göre; 1994–2001 yılları arasında takip edilen 4584 opere KHDAK olgularından sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi alan hasta grubunda, 3 yıllık genel sağkalımda % 3.9, 5 yıllık genel sağkalımda %5.4 absölü yarar gösterilmiştir (61). Kansere ilişkili olmayan 342 ölümden 19’u kemoterapi toksisitesine bağılı ölüm olarak raporlanmıştır.

LACE ortalama 5 yıllık takipte sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin opere olan evre IA hastalarında zararlı etkisi olabileceğı, evre II ve evre III de en fazla yarar sağlandığı saptanmıştır. Yedi büyük adjuvan kemoterapi çalışması Tablo 2-7’de özetlenmiştir.

Evre II-III A iyi PS li hastalarda tam rezeksiyon sonrası adjuvan sisplatin-bazlı kemoterapi standarttır. Hastaların kemoterapiye verdikleri farklı cevaplar nedeniyle potansiyel prediktif faktörlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur (62). KHDAK’inde adjuvan kemoterapiye cevabı öngörmede çalışılan prediktif moleküler markırlardan en çok bilinenleri ERCC1, RRM1, P53, KRAS, EGFR’dır. Exision repair cross complementation 1 (ERCC1) proteini negatif saptanan hastalarda cisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye yanıtın daha iyi olduğu retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (67,68).

Bevasizumab ve erlotinib gibi hedefe yönelik tedavilerin erken evre KHDAK hastalarında adjuvan tedavinin devamı olarak kullanımını inceleyen çalışmalar sürmektedir (62).

Tablo 2.10. Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları

Çalışmalar	Evre	Tedavi	Hasta Sayısı	5 yıllık Sağkalım%	HR	P değeri
ALPI (86)	I- III	MVP	548	50	0,96	0,59
		Kontrol	540	45		
IALT (85)	I-III	Sisplatin bazlı	932	40,4	0,86	<0,03
		Kontrol	935	44,5		
BLT (87)	I-III	Sisplatin bazlı	192	60*	1,02	0,90
		Kontrol	189	58*		
ANITA (94)	IB- IIIA	Sisplatin-vinorelbin	407	51,2	0,80	0,017
		Kontrol	433	42,6		
BR10 (95)	IB-II	Sisplatin-vinorelbin	242	69	0,60	0,03
		Kontrol	240	54		
JLCRG (96)	I	UFT	491	88	0,71	0,047
		Kontrol	488	85		
CALGB (97)	IB	Karboplatin-paklitaksel	173	59	0,80	0,10
		Kontrol	171	57		

*2 yıllık sağkalım

MVP: mitomisin-C, vindesin ve sisplatin

2.7.3. Radyoterapi

Genel olarak radyoterapi, cerrahinin uygun olmadığı erken evre KHDAK tedavisinde, medikal inoperable ve cerrahi olamayacak hastalarda ve en önemlisi palyatif tedavide kullanılmaktadır. Radyoterapi lokorejyonel tedavide lokal kontrol sağlamada oldukça etkindir. Postoperatif N2 hastalığı olanlarda, cerrahi sınır negatif olanlarda adjuvan kemoterapi ile verilebilecek uygun bir tedavi seçeneğidir (61,74,75). Cerrahi sınır pozitif olanlarda NCCN tarafından konkomitan kemoradyoterapi önerilmektedir (76).

Yapılan büyük randomize çalışmalarda erken evre akciğer kanserli hastalara cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan radyasyon tedavisinin lokal kontrolde iyileşme sağladığı fakat, sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (77,78).

Cerrahiye uygun olmayan evre IIIA veya evre IIIB hastalarda, kombine modalite tedavisi (radyoterapi artı kemoterapi), tek başına radyoterapiye üstündür. Bununla birlikte daha yakın zamanda, eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi sıralı tedaviye üstün görünmektedir (61-63,73-75).

Postoperatif radyoterapi (PORT) metaanalizleri 9 randomize adjuvan radyasyon tedavisi almış 2128 hastayı kapsamaktadır. Radyoterapi alan tedavi kolunda rekürrensler azalmış, ölüm riski % 21 azalmıştır. En fazla evre I ve II'de ölüm riski azalmıştır. İki yıllık sağkalımda % 55'den % 48'e düşen bir azalma saptanmıştır (79). Bu çalışmanın 2005'de yayınlanan güncelleştirilmiş sonuçları da benzerdir (80).

SEER'in evre II ve III KHDAK'li 7465 hastanın analizi yaptığı çalışmada, postoperatif radyoterapinin N2 hastalığı olan hastalarda sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Çalışmada N0 ve N1 hastalığı olan hastalarda anlamlı şekilde yan etki ortaya çıkmıştır (75).

3. MATERYAL VE METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Cerrahisi Bölümlerinde 2001-2010 yılları arasında takip edilen ve operasyonu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü'nce yapılan, KHDAK'li 62 evre IIIA ve IIIB hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Hasta dosyaları retrospektif incelenerek cinsiyet, tanı anındaki yaş, sigara kullanımı, uygulanan tedaviler, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri kaydedildi. Tedavi sonrası hastaların takiplerine bakılarak gelişen lokal rekürrens ve uzak metastazlar kaydedildi. İlk tanı anından lokal ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre hastalıksız sağkalım, ölüme kadar geçen süre genel sağkalım olarak değerlendirildi.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Hastaların biyopsilerinden ve/veya cerrahi olarak çıkarılan dokularından hazırlanan preparatlar Patoloji Anabilim Dalı'nda uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Ayrıca cerrahi materyallerinde tümör çapları, tekli/çoklu odak olması, damar invazyonu, plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve çıkarılan lenf nodları da incelendi. Hastalar histopatolojik olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, büyük hücreli akciğer kanseri ve diğer olarak gruplandırıldı.

3.3. Evrelendirme ve Takip

Hastaların evrelendirilmesi 1997'de tanımlanan TNM evrelendirme sistemine göre yapıldı. Uzak metastaz taramaları abdomen, toraks ve kranyal bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve pozitron emission tomografi ile yapıldı. Hastaların serum biyokimya ve tam kan sayımlarına bakıldı. Cerrahi sonrası hastalar Göğüs Cerrahi ve Tıbbi Onkoloji Bölümlerinde takip edildi. Operasyon sonrası hastalar ilk 2 yıl üç ayda bir takip edildi.

3.4. Cerrahi Yöntem

KHDAK tanısı alan ve radyolojik evresi uygun olan hastalar cerrahiye uygunluk açısından değerlendirildi. En sık olarak lobektomi ameliyatı yapıldı. Karinaya yakın, proksimal hava yolu tıkanıklığı yapan veya karina tutulumu olan tümörlerde pnömonektomi tercih edildi. Ayrıca tümör lokalizasyonuna göre bilobektomi, wedge rezeksiyon ve göğüs duvarı rezeksiyonu da yapıldı. Bütün hastalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı.

3.5. Kemoterapi Protokolü

Tıbbi Onkoloji Bölümü'nce değerlendirilen performans durumu uygun evre III hastalara sisplatin bazlı kemoterapi uygulandı. Kreatinin klerensi düşük olan 2 hastaya sisplatin yerine karboplatin 250 mg/m² verildi. Operasyon öncesi verilen neoadjuvan kemoterapi sisplatin bazlı vinorelbin ve cisplatin bazlı diğerleri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Cerrahi tedavi verilen 26 hastadan 15'i neoadjuvan kemoterapi almıştı. Hastaların büyük bir kısmında adjuvan kemoterapiye ameliyattan yaklaşık 1-2 ay sonra başlandı. Bazı hastalarda iyileşmede gecikme, geç başvurma gibi nedenlerle ameliyat ile adjuvan kemoterapi arası 4 aya kadar uzadı. Adjuvan kemoterapiyi ve radyoterapiyi kabul etmeyen KHDAK 1 hastaya adjuvan kemoterapi verilmedi. Hastalara neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapi olarak verilen protokolleri Tablo 3-1 ve Tablo 3.2'de özetlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi verilen 15 hastadan 6 hasta sisplatin + vinorelbin, 5 hasta sisplatin + gemsitabin, 2 hastada sisplatin + docetaxel, 2 hastada sisplatin + etoposid aldı. Neoadjuvan kemoterapi verilen hastalar sisplatin + vinorelbin ve diğerleri diye gruplandırıldı. Adjuvan kemoterapi uygulanan 10 hastadan 5'i sisplatin + vinorelbin, 2'si sisplatin + gemsitabin, 2'si sisplatin + etoposid, 1'i sisplatin + dosetaksel tedavisi aldı. Kemoterapi öncesi böbrek fonksiyonları değerlendirildi ve uygun hidrasyon sağlandı. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalara sisplatin yerine karboplatin içeren kemoterapi protokolleri uygulandı (Tablo 3.3). Antiemetik profilaksisi olarak deksametazon ve serotonin reseptör antagonistleri kullanıldı. Tekrarlayan nötropenisi olan hastalarda kemoterapi doz redüksiyonu yapıldı.

Tablo 3.1. Sisplatin- Vinorelbin Kemoterapi Protokolü*

			<i>Günler</i>	
İlaç	Doz	Veriliş	1.gün	8.gün
Sisplatin	75 mg / m ²	IV infüzyon	+	
<i>Vinorelbin</i>	<i>25 mg / m²</i>	<i>IV infüzyon</i>	+	+

*21 günde bir uygulanır. Toplam 4 kür

Tablo 3.2. Sisplatin- Etoposid Kemoterapi Protokolü*

			<i>Günler</i>		
İlaç	Doz	Veriliş	1.gün	2.gün	3.gün
Sisplatin	75 mg / m ²	IV infüzyon	+		
<i>Etoposid</i>	<i>100 mg / m²</i>	<i>IV infüzyon</i>	+	+	+

*21 günde bir uygulanır. Toplam 4 kür.

Tablo 3.3. Karboplatin- Vinerelbin Kemoterapi Protokolü

			<i>Günler</i>	
İlaç	Doz	Veriliş	1.gün	8.gün
Karboplatin	250 mg / m ²	IV infüzyon	+	
<i>Vinorelbin</i>	<i>25 mg / m²</i>	<i>IV infüzyon</i>	+	+

*21 günde bir uygulanır. Toplam 4 kür.

Takiplerinde nüks gelişen performans statüsü uygun hastalara ikinci ve üçüncü basamak kemoterapi uygulandı. İkinci ve üçüncü basamak tedavilerde gemsitabin ve dosetaksel bazlı kemoterapi protokolleri yer aldı. Adjuvan kemoterapi almayan, izlemlerinde nüks saptanan hastalarda platin bazlı kemoterapiler uygulandı.

3.6. Radyoterapi Yöntemi

Adjuvan radyoterapi tümör lokalizasyonu ve/veya mediastinal bölgeye toplam 2800- 10400 cGy doz arasında uygulanmıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler orijinal yaş verileri için ortalama \pm standart sapma şeklinde, izlem süresi için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterilirken, kalitatif değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Kalitatif değişkenlerin hastalısız ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olup olmadığı Log-Rank test istatistiği kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile araştırıldı. Kaba sağkalım oranları, 1 ve 3 yıllık sağkalım olasılıkları, hastalısız ve genel beklenen sağkalım süresi ortalamaları ve (%95 Güven Aralıkları) hesaplandı; $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta grubu

Yaşları 43 ile 76 arasında değişen 4 (% 6,5) kadın ve 58 (% 93,5) erkek hasta çalışmaya alındı. Medyan yaş 60 (43-76) idi. Hastaların 34 (% 54,8)'i skuamöz hücreli karsinom, 17 (% 27,4)'ü adenokarsinom, 2 (% 3,2)'si büyük hücreli karsinom ve 9 (% 14,5)'u diğer KHDAK idi. Sigara içen hasta sayısı 53 (% 85,4) olup paket/yıl sayısı 10-160 arasında değişmekteydi. Hastaların 14 (% 53,8)'üne lobektomi, 11 (% 42,3)'ine pnömonektomi, 1 (% 3,8)'ine wedge rezeksiyon uygulandı. TNM evreleme sistemine göre 27 (% 48,15)'si evre IIIA, 35 (% 42,8)'i evre IIIB idi. 7 (% 11,3) hastada lenf bezi tutulumu yoktu, 7 (% 11,3) hastada N1 tutulumu, 36 (% 58,1) hastada N2 tutulumu mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastalardan 47 (% 74,8)'si neoadjuvan kemoterapi almadı. Neoadjuvan kemoterapi alan 15 hastadan 6 (% 40)'sı sisplatin ve vinorelbin, 9 (% 60)'u sisplatin bazlı kemoterapi kombinasyonları aldı. Hastaların 34 (% 54,8)'nün takiplerinde nüks tespit edildi. Ortanca takip süresi 14 (1-70) aydı. Takipte 13 hasta ex oldu. Hastaların primer tedavileri Tablo 4.2'de belirtildi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	(n=62)
Yaş	60,0±7,3
Cinsiyet	
Kadın	4 (% 6,5)
Erkek	58 (% 93,5)
Sigara (paket/yıl)	45 (10-160)
Patoloji	
Skvamöz hücreli karsinom	34 (% 54,8)
Adenokarsinom	17 (% 27,4)
Büyük hücreli karsinom	2 (% 3,2)
Diğer	9 (% 14,5)
Cerrahi	
Lobektomi	14 (% 53,8)
Pnöminektomi	11 (% 42,3)
Wedge rezeksiyon	1 (% 3,8)
Evre	
Evre IIIA	27 (% 43,5)
Evre IIIB	35 (% 56,5)
Lenf Nodu Tutulumu	
N0	7 (% 11,3)
N1	7 (% 11,3)
N2	36 (% 58,1)
N3	2 (% 3,2)

Tablo 4.2. Olguların Primer Tedavi, Nüks ve Mortalite Yönünden Dağılımı

Değişkenler	(n=62)
Primer Tedavi	
Cerrahi	26 (%41,9)
KT	20 (%32,3)
KRT	16 (%25,8)
Nüks	34 (%54,8)
Mortalite	13 (%21,0)
Takip Süresi (ay)	14 (1-70)

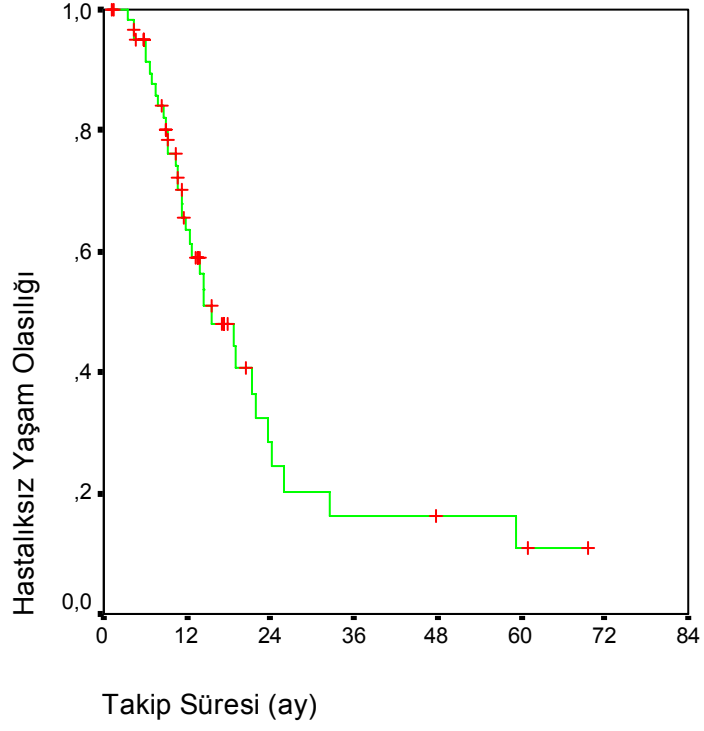
KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

4.2. Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım

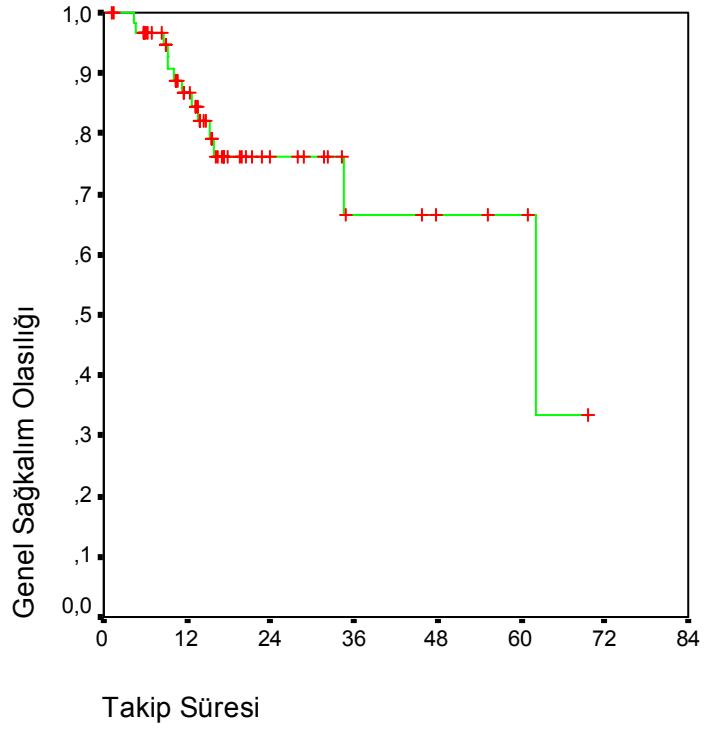
Tüm olgulara ilişkin beklenen ortalama hastalısız sağkalım süresi 15,5 (% 95 Güven Aralığı: 9,6-21,4) ay idi. Bir yıllık hastalısız sağkalım oranı % 63,4 iken üç yıllık hastalısız sağkalım oranı % 16,3 idi (Şekil-1).

Tüm olgulara ilişkin beklenen ortalama genel sağkalım süresi ise 62,1 (% 95 Güven Aralığı: 22,8-101,4) ay idi. Bir yıllık beklenen genel sağkalım oranı % 86,7 iken üç yıllık beklenen sağkalım oranı % 66,6 idi (Şekil-2).

Sigara kullanan 52 hastadan 11 hasta ex oldu. Ex olan hastaların ortalama sigara tüketimi 63 paket/yıl, hayatta olanların 40 paket/yıl saptandı. Sigara tüketim yoğunluğunun artması ile mortalite de artış saptandı (p=0,04).



Şekil 1. Tüm Olgulara İlişkin Hastaliksız Sağkalım Eğrisi



Şekil 2. Tüm Olgulara İlişkin Genel Sağkalım Eğrisi

4.3. Hastaliksız Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler

Hastaların yaşı ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. 60 yaşından önce tanı alanlar ile 60 yaşından sonra tanı alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir hastaliksız sağkalım oranı saptanmadı.

Üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı patolojiler arasında; skuamöz hücreli karsinom histolojisinde % 20, adeno karsinomda ve büyük hücreli karsinomda hesaplama yapılamadı, diğer KHDAK'lerinde % 50 idi.

Üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı evre IIIA'da %16,4 ve evre IIIB'de % 15,7saptandı. Hastaliksız sağkalım süresi ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0,489$).

N0'da % 20,8, N1'de HY, N2'de % 12,5 idi. Ortalama beklenen hastaliksız sağkalım süresi N0'da 18,9 ay, N1'de 21,2 ay, N2'de 14,4 ay olarak saptandı.

Primer tedavi olarak cerrahi yapılan hastaların 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 21,9 saptanırken yalnız başına KT verilen hastalarda % 11,3, kemoradyoterapi verilenler de hesaplanamadı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Evrelemenin PET CT ile yapılanlar ile yapılmayanlar, cerrahi yapılan hastalarda neoadjuvan KT verilmesinin, verilen KT kombinasyonları ve hastaların performans durumunun hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaliksız sağkalım üzerine etkisi olabilecek faktörler Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaliksız Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler

Değişkenler	Kaba Hastaliksız Sağkalım Oranı (%)	1 Yıllık Hastaliksız Sağkalım (%)	3 Yıllık Hastaliksız Sağkalım (%)	Beklenen Ortalama Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay) (%95 GA)	Log-rank	p değeri
Yaş					0,11	0,742
< 60 yaş	40,0	63,3	13,8	15,5 (9,8-21,2)		
≥60 yaş	50,0	63,3	20,1	14,4 (6,7-22,0)		
Cinsiyet					0,006	0,810
Kadın	75,0	100,0	HY	12,6 (12,6-12,6)		
Erkek	43,1	62,3	16,6	15,5 (10,7-20,3)		
Sigara					0,10	0,756
Yok	50,0	66,7	HY	21,2 (10,5-32,0)		
Var	45,3	64,3	18,5	14,5 (9,2-19,8)		
Patoloji					2,26	0,687
Skuamöz	44,1	60,7	20,0	18,6 (10,8-26,4)		
Adeno	41,2	69,5	HY	14,5 (13,0-15,9)		
Büyük Hücreli	50,0	0,0	HY	11,2 (11,2-11,2)		
KHD	50,0	100,0	50,0	41,3 (14,2-68,5)		
ECOG					1,22	0,544
0	44,7	65,1	17,4	18,9 (10,6-27,3)		
1	35,0	59,2	14,8	12,6 (9,9-15,2)		
2	100,0	100,0	HY	HY		
Evre					0,48	0,489
Evre IIIA	48,1	67,6	16,4	15,5 (4,7-26,3)		
Evre IIIB	42,9	59,8	15,7	13,9 (6,5-21,2)		
T Evresi					0,15	0,985
T1	40,0	100,0	HY	14,5 (10,1-18,8)		
T2	25,0	75,0	HY	14,4 (9,8-18,9)		
T3	43,7	45,2	15,1	11,2 (0-22,5)		
T4	39,1	57,2	16,7	18,6 (8,9-28,3)		
Nodal evre					0,77	0,857
N0	28,6	62,5	20,8	18,9 (0-39,4)		
N1	42,9	55,6	HY	21,2 (4,9-37,6)		
N2	38,9	62,2	12,5	14,4 (11,8-16,9)		
N3	50,0	50,0	50,0	37,0 (0-82,2)		
Metastaz					1,12	0,291
Yok	37,2	60,9	14,8	14,4 (10,5-18,2)		
Var	100,0	100,0	HY	HY		
PET CT					0,86	0,354
Yok	26,5	52,9	16,8	12,6 (8,6-16,5)		
Var	66,7	79,5	HY	18,6 (13,3-23,9)		
Primer Tedavi					1,90	0,387
Cerrahi	42,3	69,0	21,9	21,2 (11,4-31,0)		
KT	50,0	39,2	39,2	11,3 (6,2-16,3)		
KRT	43,7	71,8	HY	14,5 (11,3-17,6)		
GENEL	45,2	63,4	16,3	15,5 (9,6-21,4)	-	-

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı, HT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Tablo 4.4. Hastaliksız Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler-2

Değişkenler	Kaba Hastaliksız Sağkalım Oranı (%)	1 Yıllık Hastaliksız Sağkalım (%)	3 Yıllık Hastaliksız Sağkalım (%)	Beklenen Ortalama Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay) (%95 GA)	Log-rank	p değeri
Neoadjuvan KT					0,54	0,464
Sisplatin+Navelbine	50,0	75,3	26,6	18,6 (11,9-25,3)		
Diğer	43,7	56,7	15,0	14,5 (9,2-19,7)		
Operasyon Türü					1,04	0,308
Pnöminektomi+MLND	54,5	87,5	35,0	24,0 (13,3-34,7)		
Lobektomi+MLND	35,7	62,3	14,2	18,9 (8,3-29,6)		
Primer Tedavi Sonrası					0,06	0,972
Adjuvan RT	25,0	50,0	50,0	10,6 (0-47,1)		
Adjuvan KT	25,0	75,0	HY	23,6 (0-52,3)		
Adjuvan RT+KT	50,0	66,7	HY	18,0 (13,5-22,5)		

GA: Güven Aralığı, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, MLND: Mediastinal lenf nodu diseksiyonu

4.4. Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler

Hastaların yaş aralığına göre genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Üç yıllık genel sağkalım oranı skuamöz hücreli karsinom histolojisinde % 73,5, adeno karsinomda % 88,2, diğer KHDAK'lerinde % 85,7 saptandı.

Üç yıllık genel sağkalım oranı evre IIIA'da % 51,6 ve evre IIIB'de % 34,4 saptandı. Genel sağkalım süresi ile evre arasında

Üç yıllık genel sağkalım oranı N0'da % 50, N1'de hesaplanamadı, N2'de % 67,7 saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Üç yıllık genel sağkalım oranı performans durumları ile karşılaştırıldı. ECOG performans skoru 0'da % 73,9, ECOG performans skoru 1'de % 62,9 saptandı. ECOG performans skoru 2 olan hastalarda 3 yıllık genel sağkalım oranı hesaplanamadı. ECOG performans skorunun genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,012).

Primer tedavi seçeneklerinden cerrahinin, kemoterapinin ve kemoradyoterapinin genel sağkalım oranları karşılaştırıldı. 3 yıllık genel sağkalım oranları cerrahide % 90,5, KT'de % 58,8 ve KRT'de % 72,0 saptandı. Cerrahi tedavinin genel sağkalımda istatistiksel

olarak anlamlı saptandı ($p=0,049$).

Evrelemenin PET CT ile yapılanlar ile yapılmayanlar, cerrahi yapılan hastalarda neoadjuvan KT verilmesinin ve verilen KT kombinasyonlarının genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Genel sağkalım üzerine etkisi olabilecek faktörler Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler

Değişkenler	Kaba Genel Sağkalım Oranı (%)	1 Yıllık Genel Sağkalım (%)	3 Yıllık Genel Sağkalım (%)	Beklenen Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay) (%95 GA)	Log-rank	p değeri
Yaş					0,77	0,379
< 60 yaş	83,3	92,3	60,9	51,7 (37,0-66,4)		
≥60 yaş	75,0	81,7	70,9	47,1 (36,8-57,4)		
Cinsiyet					1,52	0,218
Kadın	79,3	100,0	HY	15,1 (15,1-15,1)		
Erkek	75,0	86,3	68,5	62,1 (22,8-101,4)		
Sigara					0,03	0,865
Yok	75,0	100,0	HY	23,1 (15,5-30,7)		
Var	79,2	84,5	74,6	62,1 (0-127,0)		
Patoloji					2,97	0,562
Skuamöz	73,5	86,6	60,2	62,1 (21,8-102,3)		
Adeno	88,2	93,7	84,4	40,3 (33,3-47,3)		
Büyük Hücreli	50,0	50,0	HY	11,8 (8,3-15,4)		
KHD	100,0	100,0	100,0	HY		
ECOG					8,76	0,012
0	86,8	93,7	73,9	57,3 (46,9-67,6)		
1	65,0	77,8	62,9	43,3 (30,2-56,5)		
2	75,0	HY	HY	7,4 (3,3-11,5)		
Evre					0,54	0,461
Evre IIIA	85,2	87,7	82,2	51,6 (43,3-60,0)		
Evre IIIB	74,3	86,3	47,8	34,4 (0-73,4)		
T Evresi					1,81	0,613
T1	80,0	100,0	HY	25,3 (15,2-35,4)		
T2	87,5	87,5	87,5	49,6 (39,3-60,0)		
T3	87,5	87,5	87,5	53,9 (44,7-63,0)		
T4	65,2	84,1	64,1	34,4 (1,5-67,3)		
Nodal evre					1,61	0,658
N0	71,4	100,0	50,0	48,2 (21,1-75,4)		
N1	85,7	85,7	HY	29,9 (22,3-37,5)		
N2	75,0	84,5	67,7	45,0 (36,3-53,8)		
N3	100,0	100,0	100,0	HY		
Metastaz					0,41	0,520
Yok	76,5	86,2	74,0	62,1 (22,7-101,5)		
Var	100,0	100,0	HY	HY		
PET CT					0,94	0,332
Yok	70,6	86,2	58,6	62,1 (22,1-102,1)		
Var	88,9	87,5	87,5	40,7 (35,5-46,0)		
Primer Tedavi					6,04	0,049
Cerrahi	88,5	96,1	90,5	60,6 (52,0-69,1)		
KT	70,0	80,6	58,8	34,4 (6,8-62,0)		
KRT	75,0	80,0	72,0	23,7 (19,5-27,9)		
GENEL	79,0	86,7	66,6	62,1 (22,8-101,4)	-	-

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Tablo 4.6. Genel Sağkalım Üzerinde Etkisi Olabilecek Faktörler – 2

Değişkenler	Kaba Genel Sağkalım Oranı (%)	1 Yıllık Genel Sağkalım (%)	3 Yıllık Genel Sağkalım (%)	Beklenen Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay) (%95 GA)	Log-rank	p değeri
Neoadjuvan KT					0,24	0,627
Sisplatin+Vinorelbin	75,0	89,5	61,9	47,1 (32,8-61,4)		
Diğer	75,0	79,6	60,9	47,1 (34,2-59,9)		
Operasyon Türü					3,07	0,080
Pnöminektomi+MLND	72,7	90,9	75,8	62,1 (0-132,2)		
Lobektomi + MLND	100,0	100,0	100,0	HY		
Primer Tedavi Sonrası					2,77	0,250
Adjuvan RT	25,0	100,0	33,3	34,4 (1,1-67,7)		
Adjuvan KT	100,0	100,0	100,0	HY		
Adjuvan RT+KT	100,0	100,0	HY	HY		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı

5. TARTIŞMA

Sağkalımı etkileyebilecek prediktif ve prognostik faktörlerin incelendiği birçok çalışma vardır. Prognostik faktörlerin tanımlanması akciğer kanseri tedavi planında kritik bir öneme sahiptir. Öncelikle akciğer kanserinin küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri ayrımı yapılmalıdır. Prognozu belirleyen bir diğer faktör evredir. Evre III hastalıkta tedavi seçenekleri oldukça heterojendir. Cerrahi ve adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi evre III hastalarda şuan için etkinliği kanıtlanmış, önerilen tedavidir (60). Neoadjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisini inceleyen büyük çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda lokal ileri evre KHDAK'li 62 hastada çeşitli faktörlerin (yaş, cinsiyet, evre, patoloji, nodal tutulum, sigara kullanımı, PET CT ile evreleme yapılması, neoadjuvan verilen kemoterapi, hastanın performans durumu ve TNM evrelemesi) hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi alan 15 hastanın genel ve hastaliksız sağkalımları değerlendirildi.

Birçok çalışmada opere KHDAK'li kadın hastaların sağkalımlarının erkek hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (81-84). SEER kayıtlarında lokal hastalıkta daha fazla olmak üzere tüm evrelerde erkek hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (85). Çalışmamızda 4 kadın, 58 erkek hasta yer almıştır. İstatistiki anlamda yeterli sayıda kadın hasta incelenemediği için kadın hastaların ortalama beklenen yaşam süresi hakkında yorum yapılamamaktadır. Bu durum kadın ve erkek hastaların sayı ve diğer özellikler açısından heterojen grup oluşturmamasından kaynaklanabilir.

Hasta yaşının akciğer kanserinde prognoza etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Genç hastaların daha ileri evrede tanı aldığını ve hastalık prognozunun daha kötü olduğunu gösteren çalışmaların yanında (86-88), sağkalımın yaşla değişmediğini veya genç hastalarda prognozun yaşlı hastalara göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (89-93). Tayvan'da 6048 hastanın incelendiği çalışmada hastalar 40 yaş altı, 40-80 yaş arası ve 80 yaş üstü olarak gruplandırılmış ve genç hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (93). Çalışmamızda 60 yaş üstü ve 60 yaş altı hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde KHDAK’de evreye göre 5 yıllık sağkalımlar Tablo 2.9’da özetlenmiştir (94). Hastalık evresi prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda evrelemenin PET CT ile yapılmasının sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. Çalışmamızda evre IIIA ve IIIB nin genel sağkalım üzerinde ve hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak farklılık oluşturmadığı bulunmuştur.

LACE analizinde erken evre KHDAK’li hastaların % 49’u skuamöz hücreli, % 40’ı adenokarsinom ve % 11 diğer KHDAK idi (61). Bizim çalışmamızda %54,8 hasta skuamöz hücreli karsinom, % 27,4 hasta adenokarsinom, % 17,7 hastada da diğer KHDAK’li idi. Patolojik sınıflandırmanın genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Travis ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen KHDAK’i adenokarsinomdur ve 5 yıllık sağkalım skuamöz hücreli karsinomdan daha iyidir (13). Bizim çalışmamızda en iyi prognoz skuamöz hücreli karsinom grubunda izlenmiştir.

Çalışmamızda % 83,8 hastanın lenf nodu durumu tesbit edilmiştir. Lenf nodu tutulumu saptanan hastaların % 13,4’ü N0 , % 13,4’ü N1, % 69,2’si N2 ve % 3,8’i ise N3 olarak tesbit edilmiştir. Kang ve arkadaşlarının yaptığı, neoadjuvan kemoterapi almamış opere 280 KHDAK’li hastanın yer aldığı çalışmada, N1 hastalığı olan 132 hastanın 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalımları sırasıyla % 63 ve % 55; N2 hastalığı olan 148 hastanın 5-yıllık hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla % 44 ve % 32 olarak elde edilmiştir (95). Çalışmamızda N0 hastalıkta beklenen sağkalım süresi 48,2 ay ve N2 hastalıkta 45,04 ay olarak saptanmıştır. Fakat N1 hastalıkta N2 hastalıktan daha düşük saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu arttıkça beklenen hastaliksız sağkalım süresi azalmaktadır. N0 ve N1 hasta sayısının az olması değerlendirmeyi etkileyebileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda sigaranın kanserde sağkalımı azaltan birçok faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar düşük sosyoekonomik düzey (96), kötü beslenme (97), komorbidite (98), immün yanıtta bozulma (99), karsinogenezi ve progresyonu hızlandırabilecek artmış mutasyon yüküdür (100). Akciğer kanserli 1155 hastanın incelendiği araştırmada, tanı sırasında aktif sigara kullanıcısı olmak akciğer kanserinde sağkalımı olumsuz etkileyen önemli bir bağımsız faktör olarak saptanmıştır. Çalışmada sigaranın bu etkisi sosyoekonomik düzey, histoloji, evre, komorbidite, yan etkiler ve tedavi şekliyle açıklanmamıştır ve biyolojik etki ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (101). Çalışmamızda hastaların % 91,2’sinin aktif sigara kullanıcısı olduğu saptandı. Ölen hastaların sigara tüketimi 65,3 paket/yıl iken, hayatta kalan hastaların sigara tüketimi

ortalama 46 paket/yıl tesbit edilmiştir. Sigara tüketim yoğunluğu ile hayatta kalma süresi arasında istatitikel olarak güçlü negatif ilişki tespit edilmiş ve sigara tüketim miktarının hayatta kalma süresini azalttığı tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda ortanca takip süresi 14 aydı. Hastaların 1 ve 3 yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları, beklenen sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri belirlendi. Cerrahi yapılan 26 hastanın 1 ve 3 yıllık hastalısız sağkalım oranları sırasıyla % 69,0 ve % 21,9 saptandı.

Kemoterapinin etkisinde anlamlı artış, performans statüsü daha iyi olan hastalarda gözlenmiştir ve performans statüsü 2 olan hastalarda kemoterapinin hastaya zararlı olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kemoterapiye bağlı ölüm gözlenmemiştir. Performans statüsü 0 ve 1 olanla 2 olan arasında hastalısız sağkalım ve genel sağkalım karşılaştırıldığında performans statüsü 2 olan hastalarda genel sağkalım sürelerin daha az olduğu saptandı. Sonuçları henüz açıklanmamış ANITA II çalışmasında adjuvan olarak tek ajan vinorelbin kullanılmıştır (102). Performans durumu uygun olmayan hastalar için umut verici sonuçlar elde edilebilir.

Lokal ileri evre KHDAK'nde hedefe yönelik ilaçlarla adjuvan kemoterapi çalışmaları henüz sonuçlanmamıştır. Adjuvan kemoterapi olarak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri gefitinib 250 mg/gün tedavisinin evre IB, II, IIIA KHDAK hastalarında 2 yıl süreyle uygulanmasının değerlendirildiği NCIC-CTB BR 19 çalışması ve erlotinib 150 mg/gün tedavisinin evre IB, II, IIIA KHDAK hastalarında 2 yıl süreyle uygulanmasının değerlendirildiği RADIANT çalışması devam etmektedir (102).

Çalışmamızda sonuç olarak lokal ileri evre KHDAK'de cerrahi tedavinin genel sağkalım süresini anlamlı olarak artırmaktadır. Yaş, cinsiyet, patoloji, evrelemede PET CT kullanılması, TNM sınıflaması ve evrenin istatistiksel olarak etkinliği görülmedi. Nodal tutulumun artması prognozu kötü etkilemektedir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara tüketim yoğunluğu arttıkça mortalitenin arttığı izlendi. Toplumumuzda lokal ileri evre KHDAK hastalarında prognostik faktörlerin belirlenmesi ve hastaların neoadjuvan kemoterapiye verdikleri cevabın değerlendirilebilmesi için prospektif, daha geniş hasta gruplarının yer aldığı, takip süresi uzun çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte rekürrens riski yüksek olan lokal ileri evre KHDAK'li hastaların tesbit edilmesine yönelik yapılabilecek, moleküler ve biyolojik markırlara göre neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin planlandığı bireye yönelik tedavilerle ilaç direnci azaltılabileceği

gibi hem ilaç toksisitesi azaltılabilir hem de etkinlik artırılabilir. Ayrıca anjiyogenez başta olmak üzere tümör gelişiminde önemli role sahip biyolojik sistemleri hedefleyen ajanların eklenmesi ile yapılacak çalışmalarda lokal ileri KHDAK tedavisinin etkinliğine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

2001-2010 yılları arasında Başkent Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde ve Göğüs Cerrahisi Bölümü'nde takip edilen 62 lokal ileri evre KHDAK hasta çalışmaya alındı. Bu hastalarda çeşitli faktörlerin (yaş, cinsiyet, lenf bezi tutulumu, evre, sigara, histopatoloji, cerrahi method) hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi alan hastaların genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı incelendi.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Hastaların 4 (% 6,5)'ü kadın, 58 (% 93,5)'i erkekti. Medyan yaş 60 olup 43 ile 76 arasında değişiyordu.
2. Ortanca takip süresi 14 aydı.
3. Histolojik alt gruplara göre hastaların 34 (% 54,8)'i skuamöz hücreli karsinom, 17 (% 27,4)'ü adenokarsinom, 2 (% 3,2)'si büyük hücreli karsinom ve 9 (% 14,5)'u diğer KHDAK'idi.
4. 27 hasta evre IIIA (% 43,5), 35 hasta evre IIIB (% 56,5) idi. 7 (% 11,3) hastada lenf bezi tutulumu yoktu. 7 (% 11,3) hastada N1 tutulumu, 36 (% 58,1) hastada N2 tutulumu, 2 (% 3,2) hastada N3 tutulumu mevcuttu.
5. Hastaların 34 (% 54,8)'ünde nüks tespit edildi.
6. Hastalardan 26 (% 41,9)'sına cerrahi yapılmıştı. 20 (% 32,3) hastaya kemoterapi ve 16 (% 25,8) hastaya kemoradyoterapi verildi. Cerrahi yapılan hastaların 15 (% 57,6)'ine neoadjuvan kemoterapi verilmişti.
7. Lokal ileri evre hastalıkta cerrahi tedaviyle genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Yaş, cinsiyet, nodal tutulum, patoloji, evre ve evrelemede PET CT kullanılmasının ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

7. ÖZET

Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tedavi hetorejendir. Cerrahi ile tam rezeksiyon sonrası kür oranının beklenildiği gibi olmaması ek tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda genel görüş sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin evre III KHDAK'inde sağkalımı arttırdığı yönündedir. Adjuvan radyoterapinin ise kullanımı tartışmalıdır. Genel sağkalımı, hastaliksız sağkalımı, tedaviye cevabı etkileyen birçok faktör vardır. Değişik toplumlar ve ırklar farmakogenetik farklılıklardan dolayı tedaviye farklı cevaplar verebilmektedirler.

Çalışmamızda 2001-2010 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji ve Göğüs Cerrahisi Bölümlerinde takip edilen ve operasyonu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümünde yapılan, neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi almış evre IIIA ve IIIB KHDAK'li 62 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda klinik ve patolojik faktörlerin (yaş, cinsiyet, evre, patoloji, nodal tutulum, sigara kullanımı, performans durumu, neoadjuvan kemoterapi ve cerrahileri) hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca cerrahi yapılan 26 hastanın sağkalım oranları incelendi ve daha önce yapılmış olan çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırıldı. Genel sağkalım neoadjuvan kemoterapi verilip daha sonra cerrahi yapılan hastalarda daha uzun saptandı. Prognozu belirleyen faktörler içerisinde sigara kullanım sıklığı ve performans durumu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde prognozu etkilemediği gözlemlendi.

Cerrahi yapılan hastalarda 3 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla % 90,5 ve % 21,9 saptandı. Tek başına cerrahi yapılmasının genel sağkalım süresinin kemoterapi ve kemoradyoterapiden üstün olduğu saptandı. Neoadjuvan kemoterapi kombinasyonlarının hastaliksız sağkalım süresi ve genel sağkalım süresine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda lokal ileri KHDAK'inde yaş, cinsiyet, evre, TNM sınıflaması, PET CT ile evreleme yapma istatistiksel anlamlı olarak prognozu değiştirmedeği, Cerrahi yapılan hastaların genel sağkalım oranlarının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha iyi olduğu ve sigara kullanım sıklığının ve performans durumunun hastalarda prognozunu kötü olduğu görüldü.

8. ABSTRACT

The treatment in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) is heterogeneous. The cure rate after complete resection by surgical intervention is not as good as expected; so additional treatment methods have come into question. As a result of the studies, general opinion is that; cisplatin based neoadjuvant chemotherapy increases overall survival in stage III NSCLC. The usage of adjuvant radiotherapy is controversial. There are many factors that affect treatment response, overall survival and disease-free survival. Different communities and races may give different answers to the treatment due to the pharmacogenetic differences.

In our study; stage IIIA and stage IIIB, 62 patients who had been followed in Baskent University Medical Oncology and Thoracic Surgery Department, operated in Baskent University Thoracic Surgery Department and who received neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy were retrospectively investigated. In these patients, clinical and pathological factors (age, gender, stage, pathology, nodal involvement, smoking, performance status, neoadjuvant chemotherapy and surgery) effects on disease-free survival and overall survival were investigated.

In addition, 26 patients' who received surgical treatment survival rates were analyzed and compared with the findings of previous studies. The overall survival was longer in patients undergoing surgery. In determinants of prognosis, the cigarette use intensity and performance status were found statistically significant; but the other factors did not affect prognosis in a significant way.

The 3-year overall survival and disease-free survival was found respectively 90,5 % and 21,9 % in patients undergoing surgery. The overall survival time of making surgery alone was found to be superior to chemotherapy and chemoradiotherapy. It was found that, the combination of neoadjuvant chemotherapy had no statistically significant difference on disease-free survival and overall survival.

As a result of our study, in locally advanced NSCLC; age, gender, stage, TNM classification, staging with PET CT does not change the prognosis in statistically significant way. As compared with the other studies, the overall survival rate in patients undergoing surgery is better. Increase in the prevalence of smoking and worse performance status in patients are related with poor prognosis.

9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57: 43-66.
2. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi 2006 Kanser Epidemiyoloji Çalışma kayıtlarından alınmıştır. <http://www.kanser.gov.tr/>
3. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
4. Nacht M, Dracheva T, Gao Y, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 15203-8.
5. Novaes FT, Cataneo DC. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 595-600.
6. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, 2004. <http://www.who.int/topics/cancer/en/>
7. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 423-9.
8. Mountzios G, Fouret P, Soria JC. Mechanisms of disease: signal transduction in lung carcinogenesis-a comparison of smokers and never-smokers. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 610-8.
9. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-68.
10. Ordóñez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000; 7:123-7.

11. Karakaş E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PET/BT ve sadece BT tetkiklerinin operasyon öncesi tümör evrelemesindeki etkinliklerin karşılaştırılması değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir 2008.
12. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl):191-202
13. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi. 2007;58:113-8.
14. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In:Akkoclu A, Ozturk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22
15. Peto R, Darby S, Deo S, et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two casecontrol studies. *Br Med J*, 2000; 321: 323-9
16. Duarte RL, Paschoal ME. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 56-65
17. Wei Q, Cheng L, Hong WK, Spitz MR. Reduced DNA repair capacity in lung cancer patients. *Cancer Res.* 1996; 56: 4103-4107
18. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNAdamage by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2001; 22: 367-74.
19. Guinee Jr DG, Travis WD, Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley H, Welsh JA, et al. Gender comparisons in human lung cancer: analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and CerbB- 2 expression. *Carcinogenesis* 1995;16: 993-1002.
20. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 826-34.
21. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology.* 1992; 3: 61-4.

22. Wright ME, Mayne ST, Swanson CHA et al. Dietary carotenoids, vegetables and lung cancer risk in women: the Missouri Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14: 85-96.
23. Alavanja MCR, Brownson RC, Benichou J: Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in non-smoking women. *Lung Cancer*, 1996; 14: S63–S74
24. Prof. Dr. Nazmi Bilir, Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü, Mesleki kanserler, sayfa 243-250. <http://www.ukdk.org/pdf/kitap/20.pdf>
25. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene*. 2004; 3: 6392-6403.
26. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 1846-55.
27. Kömüs N, Albayrak S, Ellidokuz H, Cimrin AH. Occupational and environmental exposures and relations with pulmonary health. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 275-82.
28. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825-33.
29. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1194-1210.
30. Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21:6898–6907
31. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 ;118:1136-52.
32. Köktürk N, Kırısoglu CE, Öztürk C. Akciger kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5:127-38.
33. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:740-801.
34. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Res Mon* 2001;17:86-119.

35. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000; 2: 56-60.
36. Larsen JE, Spinola M, Gazdar AF, Minna JD. An Overview of Molecular Biology of Lung Cancer. In Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Scagliotti GV, Turrisi AT (eds) *Principles and Practice of Lung Cancer*, 4th edition, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business, 2010, Philadelphia, USA, 2010: 59-75.
37. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical Education Course Syllabus, USA, 2002; 35-50.
38. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G et al. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11-15, Tokyo, Japan, 2000.
39. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth--the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1114-8.
40. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 97S-104S
41. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: EgeUniversitesi Basımevi; 2000: 165-73.
42. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH; eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1056-70.
43. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 521-34
44. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1076-80.
45. Hansen M, Bork E. Peptide hormones in patients with lung cancer. *Recent Results Cancer Res* 1985;99:180-186.

46. Michael A. Beckles, Stephen G. Spiro, Gene L. Colice and Robin M. Rudd *Chest* 2003; 123; 97S-104S.
47. Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, et al Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 971-6.
48. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production--biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1984;142: 291-316
49. Prakash U. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing. In: Sackner MA. Ed. *Weekly updates: pulmonary medicine; lesson 30*. Princeton, NJ: Biomedica, 1978; 2-7.
50. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2006; 7 Ek Sayı.
51. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of respiratory medicine*. WB Saunders Comp Philadelphia 1988; pp 285-289
52. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123: 137-46.
53. Johnson DH, Blanke CD. Small cell lung cancer: diagnosis, treatment and natural history. Eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd Ed. New York: Mc Graw Hill, 1998; 1819-31.
54. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 2002;3 59: 1388e92
55. Gould MK, Kuschner WG. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2003;139: 879e92
56. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123 (1 Suppl):129S-136S.

57. Goldstraw P, Crowley J. The international association for the staging of lung cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281e6
58. Ahmet Selim Yurdakul, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi, Ankara, Türkiye.
59. Bollen EC, Goei R, van't Hof-Grootenboer BE, et al. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58: 158-62.
60. Chin AY, Kyung MS, Kyung SL, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole body MR imaging. *Radiology* 2008; 248: 632e42
61. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. ((2nd edition)) *Chest*. 2007; 132(3 Suppl): 266S-276S
62. Clifton F. Mountain. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 111:1710-7.
63. Farjah F, Wood DE, Varghese TK Jr, et al. Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 368-74.
64. 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: 615-22; discussion 622-3
65. Stephen G. Spiro and Joanna C. Porter, Current Advances in Staging and Nonsurgical Treatment, Department of Respiratory Medicine, University College, London Hospitals National Health Service Trust, London, United Kingdom
66. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.

67. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
68. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, Dujon A, Pujol J, Brichon P, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;1 8: 2981-9
69. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Throat Oncol* 2007;2:706e14
70. Felip E et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 7578 ASCO 2007
71. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1087-94
72. Stewart LA et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 7552 ASCO 2007, A7552
73. Prof. Dr. Kamil Birinci Kaynak: Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi No:58 I Kasım 2007; s. 169-174
74. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins; 2000: 682-93
75. Prof. Dr. İsmail Savaş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı: Akciğer kanseri tedavisinde gelişmeler. *Türk Toraks Derneği 2. Kış Okulu*. <http://www.toraks.org.tr/kisokulu.php?pid=10>

76. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 695-701
77. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86: 673-80.
78. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
79. Scagliotti G. Multimodality approach to early-stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57 Suppl 2: S6-11.
80. Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17: 1818-25.
81. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*. 1996; 74: 632-9.
82. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986; 315: 1377-81.
83. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 2692-9.

84. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12: 3299.
85. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417-23.
86. Burdett S, Stewart L; PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47: 81-3.
87. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
88. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early- and intermediate-stage non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008; 13: 945-53.
89. Perrot, M, Licker, M, Spiliopoulos, A, et al. Sex differences in presentation, management and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119: 21-26.
90. Minami, H, Yoshimura, M, Tsubota, N, et al Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118,1603-9.
91. Alexiou, C, Onyeaka, CV, Morgan, W, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 319-25.
92. Ouellette, D, Desbiens, G, Emond, C, et al Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1140-14.
93. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*. 2005;127:768-77.

94. Khayyata S, Yun S, Pasha T, et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 178-83.
95. Bourke, W, Milstein, D, Guira, R, et al Lung cancer in young adults. *Chest* 1992; 102: 1723-9.
96. Green, LS, Fortoul, TI, Ponciano, G, et al. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old: the experience of a Latin American country. *Chest* 1993;104: 1477-81.
97. Tsai, CM, Perng, RP, Huang, WL. Lung cancer in young Chinese. *Cancer Detect Prev* 1988; 11: 235-8.
98. Nugent, WC, Edney, MT, Hammerness, PG, et al Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 193-7.
99. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, et al. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 1998; 16: 651-7.
100. Roviano, GC, Varoli, F, Zannini, P, et al. Lung cancer in the young. *Chest* 1985; 87: 456-9.
101. Capewell, S, Wathen, CG, Sankaran, R, et al Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992; 86: 499-502.
102. Watanabe S, Oda M, Go T. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1007-11