

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

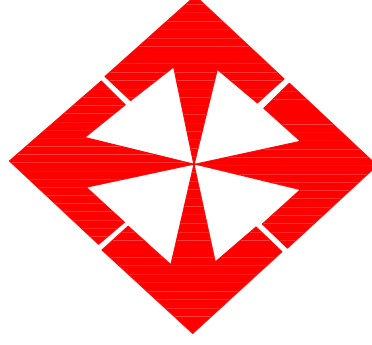
**Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı**

**EVRE IV KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ  
HASTALARDA METASTAZ YER VE YAYGINLIĞININ SAĞKALIMA  
ETKİSİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Dilşen Çolak**

**ANKARA 2007**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı**

**EVRE IV KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ  
HASTALARDA METASTAZ YER VE YAYGINLIĞININ SAĞKALIMA  
ETKİSİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Dilşen Çolak**

**Tez danışmanı: Doç. Dr. Zafer Akçalı**

**ANKARA 2007**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal' a ve üyesi olmaktan gurur duyduğum, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi tüzel kişiliğine, içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Teşekkür ederim;

Yalnız bir bölüm başkanı değil, kimi zaman bir ağabey, kimi zaman arkadaş olan, hepimizin yeni ufuklara ulaşmasında büyük katkıları bulunan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, değerli hocam, Prof Dr. Özgür Özyılkan' a,

Titiz, yenilikçi ve disiplinli çalışmalarını örnek aldığım, her konuda desteğini hep yanımda hissettiğim, sayın Doç. Dr. Zafer Akçalı' ya,

Her biri, inanılmaz güzelliklerdeki renkleriyle birer çiçek olan, şimdi bazıları solmuş, ama hep anılarımda yaşayacak, yaşama ve ölüme dair çok şeyler öğrendiğim sevgili hastalarım,

Bu süreçte her zaman desteklerini gördüğüm, bir ekip olmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Hakan Sakallı, Dr. Bahattin Yılmaz, Dr. Züleyha Çalikuşu ve Dr. Hüseyin Mertsoylu' ya, burada adlarını saymadığım tüm hemşire ve sekreter arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline...Teşekkür ederim.

Ve en büyük teşekkürüm;

Beni benden daha fazla düşünen, hep yanımda olan sevgili aileme...

Doktor bir eşin sorumluluğunu özveriyle taşıyan, her zaman en büyük desteğim, eşim Ali Çolak' a,

Kimi zaman anlamlandırmakta güçlük çekse de, kendisinden alınan zamanları, sıcacık yüreği ile sevgi ve anlayışla karşılamaya çalışan, can arkadaşım, oğlum, Oğulcan' ıma...

Dr. Dilşen Çolak

## ÖZET

Çalışmamızda Evre IV küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (KHOAK) hastalarda metastaz yer ve yaygınlığının sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Ocak 2001-Ocak 2006 tarihleri arasında, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na akciğer kanseri tanısı ile toplam 408 hasta kabul edildi. Bunlardan 334'ü KHOAK ve 171'i Evre IV idi. Evre IV hastalardan 30 tanesi, çift primer (4 hasta), tanı anında aktif tüberküloz (1 hasta), hastanın herhangi bir tedavi girişimini reddetmesi, takipsizlik ve hasta dosyasına ulaşılamaması gerekçeleriyle değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 141 Evre IV hasta alındı. Hastaların 11'i kadın, 130'u erkek ve yaş ortalaması 61,8 idi. Ortanca yaşam süresi 9 ay (en az 0,5 en çok 58,6 ay), bir yıllık sağ kalım oranı %34,8 ve iki yıllık sağ kalım oranı %10,6 olarak saptandı. Ortanca yaşam süresi erkek hastalarda 9 ay (%95 CI 6,8-11,2), kadın hastalarda ise 9,1 ay (%95 CI 2,8-15,5) idi (p=0,99).

Yaşam süresi, bir basamak kemoterapi uygulanan hastalarda ortanca 6,5 ay (%95 CI 5,1-7,9), 2 basamak kemoterapi uygulananlarda 10,8 ay (%95 CI 8,2-13,4)), 3 basamak kemoterapi uygulananlarda 17 ay (%95 CI 14,2-19,8) ve 4 basamak kemoterapi uygulananlarda 20,6 ay (%95 CI 16,6-24,6) olarak bulundu (p=0,0034).

Hastaların 80 (%56)'inde tanı anında metastaz vücudun tek bir bölgesinde, 61 (%44)'inde ise birden fazla vücut bölgesinde idi. Metastaz bölgesi tek olan hastaların ortanca yaşam süresi 12,6 ay (%95 CI 10,3-14,9), birden fazla olanların 6,5 ay (%95 CI 5-8) olarak bulundu (p=0,0006).

Tanı anında karaciğer metastazı olan hastalarda ortanca yaşam süresi 4,7 ay (%95 CI 3,7-5,7), karaciğer metastazı olmayanlarda 10,5 ay (%95 CI 8,1-12,9) olarak saptandı (p=0,0000). Tanı anında beyin, adrenal, akciğer ve kemik metastazlarının yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Cox regresyon analizinde, sağ kalıma etkisi muhtemel olan faktörler (Cinsiyet, yaş $\geq$ 70, tanı anında metastaz sayısı, beyin, karaciğer, akciğer, adrenal, kemik metastazı) değerlendirildiğinde, tanı anında karaciğer metastazı varlığının (p=0,03) ve tanı anındaki metastaz sayısının (p=0,04) sağkalım üzerine etkilerinin, diğer faktörlerden bağımsız olarak, anlamlı olduğu görüldü. Tanı anında karaciğer metastazı olanların ölüm riski, olmayanlara göre 2,07 (%95 CI 1,06-4,69) kat daha fazla bulundu.

Sonuç olarak tanı anındaki metastaz sayısının ve karaciğer metastazı varlığının sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: KHOAK, prognoz, evre IV, metastaz bölgesi

## **ABSTRACT**

### **The Impact Of Number And Site Of Metastases On Survival In Stage IV Non-small Cell Lung Cancer**

In our study, we aimed to evaluate the impact of number and site of the metastases at the time of diagnoses on survival in stage IV non-small cell lung cancer (nsclc). From January 2001 to January 2006, 408 lung cancer patients (334 nsclc and 74 small-cell lung cancer) had been received in our department. Of them, 171 were stage IV. Forty of these patients were excluded from the study with different causes. Of 141 stage IV nsclc patients included in the study, 11 were women, 130 were men and mean age was 61,8. Median survival time (MST), 1- and 2-year survival rates was 9 months, 34,8 % and 10,6 % respectively. MST for men was 9 months (%95 CI 6,8-11,2) and for women was 9,1 months (%95 CI 2,8-15,5) (p=0,99).

MST for patients who received first-, second-, third- and fourth-lines chemotherapies were in order 6,5 months (%95 CI 5,1-7,9), 10,8 months (%95 CI 8,2-13,4), 17 months (%95 CI 14,2-19,8) and 20,6 months (p=0,0034).

Metastases was in one body site in 80 (%56) patients. For the patients with metastases in one body site MST was 12,6 months (%95 CI 10,3-14,9) and for the others with multiple metastatic body sites it was 6,5 months (%95 CI 5-8) (p=0,0006).

MST was 4,7 months (%95 CI 3,7-5,7) for the patients with liver metastases, and 10,5 months (%95 CI 8,1-12,9) for the others (p=0,0000). The other sites of metastasis had no statistical impact on survival.

Cox regression analysis also showed number of metastatic sites (p=0,048) and liver metastases (p=0,033) to be significantly associated with survival

Key words: NSCLC, stage IV, prognosis, site of metastasis

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.3. Patoloji.....	7
2.4. Klinik Bulgular.....	10
2.5. Tanı.....	12
2.6. Evreleme.....	14
2.7. Evrelere Göre Sağkalım.....	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	17
3.1. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	26
6. KAYNAKLAR.....	32

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Akciğer Kanseri WHO/IASLC Histolojik Sınıflandırması	9
Tablo 2.2: KHOAK' nde TNM Sınıflaması	15
Tablo 2.3: TNM'ye göre KHOAK' nde Evreleme	16
Tablo 3.1: KHOAK tüm hastalar, cinsiyete göre dağılım	19
Tablo 3.2: KHOAK tüm hastalar, yaş dağılımı	19
Tablo 3.3: KHOAK tüm hastalar, evrelere göre dağılımı	20
Tablo 3.4: KHOAK tüm hastalar, histopatolojik alt tiplere göre dağılım	20
Tablo 3.5: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	21
Tablo 3.6: Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı	22
Tablo 3.7: Tanı anında mevcut metastaz bölgesi ve sağ kalım ilişkisi	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 3.1. Tanı anında tek /birden fazla vücut bölgesine metastazı olanlarda sağkalım....23
- Şekil 3.2. Tanı anında karaciğer metastazı olan / olmayan hastalarda sağkalım.....24



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada halen erkeklerde en sık görülen ve her iki cinste ölüme en sık yol açan kanser türüdür. Akciğer kanseri Avrupa Birliği Ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta olup, erkeklerdeki ölümlerin %21'inden sorumludur. ABD'de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i, kadınlarda % 22' si akciğer kanserine bağlıdır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin 1997 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserleri, 1994 yılında tüm kanserler içinde % 17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde % 26.3 oranı ile birinci, kadınlarda % 4.5 ile 8. sıradadır. Akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (KHOAK) oluşturur.

Erken evre KHOAK' nde en etkin tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak hastaların çoğu ilk başvuru anında cerrahi sınırlarını aşmış ileri evre vakalardır. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %55'inde uzak organ metastazı, %30'unda bölgesel lenf bezlerine yayılım olup, hastalık hastaların sadece %15 kadarında akciğerle sınırlıdır. Cerrahinin uygun olmadığı hastalarda tedavinin amacı yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmak olup palyatifdir.

Evre IV (metastatik) KHOAK olan hastalarda tüm tedavi girişimlerine rağmen yaşam süresi 8-12 ay arasında değişmekte olup, 1 yıllık sağ kalım %30-35 civarındadır. Ancak bu değerler istenenin çok altındadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, tek beyin metastazı veya adrenal metastazı olan olgularda kitlenin kendisine ve metastaza yönelik cerrahi uygulamanın sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumda bazı seçilmiş Evre IV vakalarda palyatif tedaviden öte, küratif tedavi şansı doğmaktadır.

Akciğer kanserinde prognozu etkilemesi muhtemel faktörler, hastalık yaygınlığı/evre ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir. Evre önemli olmakla birlikte, aynı evre kendi içinde farklı prognostik alt gruplar barındırabilir.

Kanser sadece fiziksel bir rahatsızlık olmayıp, hasta ve çevresi için pek çok psikolojik ve sosyal zorluğu da bir arada taşımaktadır. Kanser gerçeği ile karşılaşan hasta ve yakınlarının öncelikle bilmek istedikleri konulardan biri beklenen yaşam süresidir. Bu, kalan zamanın ve sonrasında planlanması açısından önem taşımaktadır.

Literatürde Evre IV hastalık için genel bir yaşam süresinden bahsedilmekle birlikte, metastaz yeri ve sağ kalım ilişkisi çok araştırılmamıştır. Metastaz yeri ve yaygınlığı sağ kalımı etkiliyor olabilir. Örneğin tek başına kemik metastazı olan hastanın yaşam süresi ile

yaygın metastazları olan hastaların yaşam süreleri farklı beklenebilir. Sağ kalım süresinin öngörülebilmesi, hasta ve yakınlarının sorularına yanıt vermenin yanında, hastaya uygulanacak tedavilerin seçimi konusunda da yararlı olacaktır.

Çalışmamızda metastaz yer ve yaygınlığının, sağ kalım üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflendi.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

Bu yüzyılın başında nadir bir hastalık olarak bilinen akciğer kanseri, başta sigara olmak üzere yeni etkenlere maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte, 20.yüzyılda önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Akciğer kanseri, dünyada halen en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenidir.

Kanser Türkiye'de 1982 yılında Umumi Hıfzısıhha Kanunu gereğince "bildirimi zorunlu hastalıklar listesi" ne alınmış olmasına ve daha sonrasında 1983'te tüm ülke için "Pasif Kanser Kayıt Sistemi", 1992 yılında "Kanser Kayıt ve İnsidans" projeleri gibi çabalara rağmen, ülkemizde gerçek kanser insidansı bilinmemektedir. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin 1997 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserleri, 1994 yılında tüm kanserler içinde % 17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde % 26.3 oranı ile birinci, kadınlarda % 4.5 ile 8. sıradadır (1).

Akciğer kanseri insidansı her yıl %0,5 oranında artmaktadır. 2000 yılında tüm dünyada 2,1 milyon akciğer kanseri tanısı almış yeni vaka ve akciğer kanserine bağlı 1,1 milyon ölüm olduğu düşünülmektedir. Akciğer kanseri Avrupa Birliği Ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta olup, erkeklerdeki ölümlerin %21'inden sorumludur.

ABD'de 2005 yılında yaklaşık 172,570 kişi yeni akciğer kanseri tanısı almış, ve yaklaşık 163,510 kişi bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Bu sayılar, bu toplumdaki yeni tanı kanser vakalarının % 12,6'sını, kansere bağlı ölümlerin ise % 28,7'sini oluşturur. ABD'de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i, kadınlarda % 22' si akciğer kanserine bağlıdır (2-5). 2007 yılında 213,380 kişinin (114,760 erkek ve 98,620 kadın) yeni akciğer kanseri tanısı alması ve 160,390 kişinin (89,510 erkek ve 70,880 kadın) akciğer kanseri nedeniyle ölmesi beklenmektedir (7).

Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %55'inde uzak organ metastazı, %30'unda bölgesel lenf bezlerine yayılım olup, hastalık hastaların sadece %15 kadarında akciğerle sınırlıdır. Beklenen yaşam süresi 8-12 ay civarında olup, 5 yıllık sağ kalım oranı %15'in altındadır (4,5).

### **2.2.Etioloji ve Risk Faktörleri**

#### Yaş ve cinsiyet

Akciğer kanseri tanı anında ortanca yaş 70 civarında olup akciğer kanserlerinin sadece %5-10'u 50 yaş altında görülmektedir. Genç hastalarda adenokarsinom alt tipi daha sık olup, ailede akciğer kanseri öyküsü öne çıkmaktadır.

Akciğer kanseri erkeklerde daha sık görülür. Yaşa uyarlanmış sıklık, erkeklerde kadınlara göre 6 kat daha fazladır. Ancak, son yıllarda, kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. 1990-1994 yılları arasında ölüm hızına bakıldığında erkeklerde artış hızı yılda % 1.4 azalmış, kadınlarda % 1.7 oranında artmıştır. Bu durumun, kadınlarda sigara içme alışkanlığındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sigara içen kadınlarda, akciğer kanser gelişim riskinin daha fazla olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur. Ama bazı diğer çalışmalarda da fark bulunmamış, bazılarında ise riskin erkeklerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu konu aydınlatılmayı beklemektedir. Kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde başka etkenler de suçlanmaktadır. Özellikle adenokarsinom gelişmesinde dışarıdan alınan ve dahili östrojenlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir (2-6).

#### Sosyoekonomik durum

Akciğer kanserinden ölümlerle sosyoekonomik durum arasında ters orantı mevcuttur. Mesleki gelir ve eğitime göre belirlenen düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında, akciğer kanseri nedeniyle ölüm oranında 2 kat fark görülmüştür. Bu durum, alt sosyoekonomik düzeyde daha fazla sigara kullanımı, diğer risk faktörlerine daha fazla maruz kalınması ve ulaşılabilen sağlık hizmetlerinin kalitesi ile açıklanabilir (2,3).

#### Histolojik tip

Histolojik tip ve sağ kalım açısından cinsiyetler arasında farklılıklar vardır. Adenokarsinom insidansı, Asya'da Kuzey Amerika ve Avrupa'dan daha fazladır. Adenokarsinom, gençlerde, kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve sigarayı uzun süre önce bırakmış olanlarda en sık görülen histopatolojik alt tiptir. Adenokarsinom sıklığı özellikle son 20 yılda giderek artmaktadır. Bunun nedeni daha önce "alt tipi belirlenemeyen" olarak rapor edilen bir gruba, patolojideki gelişmelere bağlı olarak adenokarsinom tanısının konulabilmesi olabilir. Bir başka neden olarak sigara filtre ve bileşimindeki değişimler gösterilmektedir. Bu değişimler sonucunda uçucu nitrozaminlerdeki artış ve sigara dumanının akciğerin daha periferine kadar çekilmesi sonucunda terminal bronşiol ve alveollerde karsinojenlerin biriktiği ileri sürülmektedir (2,3,6).

## Sigara

Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Skuamoz hücreli kanserin % 90'ı, küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) önemli bir bölümü sigara ile ilişkili iken, adenokarsinomlar da bu oran % 40'dır (2,3).

Sigara dumanında 3.000'den fazla kimyasal bileşen ve 40'dan fazla karsinojen bulunur. Bu karsinojenler arasında; polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozamin, aromatik aminler, diğer organik (benzen, akrilonitrit, vb.) ve inorganik (arsenik, asetaldehit, vb.) bileşenler sayılabilir. Fiziksel bağımlılıktan sorumlu olan nikotin ise toksik olmakla birlikte karsinojen değildir (2-6).

Sigara dumanının bileşimi sigara içilen ortama, kullanılan tütüne, filtreye, sigara kağıdına ve katkı maddelerine bağlı olarak değişir. Tütünün yanması sonucu iki tip duman oluşur. Bunlar ana duman ve yan dumandır: Sigara içen kişinin içine çektiği duman ana duman olup, içen kişi için dumanın asıl kaynağıdır. Yan duman ise sigara kendiliğinden yanarken havaya yayılan ve içe çekildikten sonra dışarı bırakılan dumandır. Yan duman çevresel sigara dumanı (ÇSD) adını da alır. Sigara dumanının mililitresinde  $10^9$ - $10^{10}$  partikül bulunur. Bu partiküller tümör oluşumunda önemli role sahip maddeler içerir. Sigara bağımlılarında, içilen sigaradaki katran oranının azaltılması ve filtre kullanımı kanser riskini azaltabilir. Nikotini azaltılmış sigaralarda ise, bağımlı daha fazla sigara içerek ve dumanı daha derin çekerek, gereksinim duyduğu nikotini almaya çalışır ve bu da riski artırabilir. Doğru olan, hiç sigara içilmemesi, eğer başlanmışsa da tümüyle bırakılmasıdır. Ancak uzun süreli sigara içiciler, sigarayı bıraksalar bile, oluşan mutasyonların kalıcı olması nedeniyle, hiç sigara içmemiş bireylerin akciğer kanseri riskine dönemezler (2-6).

## Çevresel sigara dumanı / pasif içicilik

Çevresel sigara dumanının istek dışı solunması pasif içicilik olarak adlandırılır. ÇSD'nda mutojen ve karsinojenleri de içeren pek çok toksik madde bulunur. Hatta bazı kimyasallar (nitrozamin, aminobifenil, vb.) ÇSD'nda ana dumandan daha fazla bulunur. ÇSD'na maruz kalınmasının akciğer kanserine yol açabileceği genel kabul gören bir gerçektir. Sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanserlerinin %20'si, her yıl tanı alan akciğer kanserlerinin ise %2-3'ü ÇSD'na bağlanmaktadır. Sigara içmeyen kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, eşleri sigara içen kadınlarda akciğer kanseri riski içmeyenlere göre % 24 fazla bulunmuştur (8).

### Çevresel ve mesleki faktörler

Çevresel ve mesleki nedenlerle karşılaşılan pek çok faktör kendi başına veya sigaranın zararlı etkisini arttırarak akciğer kanserine yol açabilir. Mesleki nedenlerle karşılaşılan zararlı maddelerin akciğer kanserlerinin %5-15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında inorganik arsenik, asbest, biklorometileter, krom, nikel, polisiklik aromatik maddeler, radon ve vinilklorid, Grup 1 karsinojenler olarak kabul edilmişlerdir. Akrlonitril, berilyum, kadmiyum, formaldehit, asetaldehid, sentetik lifler ve silikon ise Grup 2A (olası) karsinojenlerdir (2-4).

Madenciler, tekstil, izolasyon ve tersane işçileri, kömür kurumu, katran, havagazı işçileri, asfalt, kok fırını işçileri, baca temizleyicileri, madenciler, hardal gazı işçileri, plastik sanayi işçileri, maden ve kaynak işçileri, böcek öldürücüler, şarap üreticileri, petrokimya işçileri, çamaşır suyu üreticileri, cam, seramik, muşamba ve batarya işçileri, tekstil, boya, ev izolasyonu, demir-çelik işçileri, demiryolu işçileri mesleki anlamda karsinojenlere en çok maruz kalanlardandır.

### Diyet

Epidemiolojik çalışmalarda beslenme tarzı ile akciğer kanser riski arasında ilişki olabileceği ortaya konmuştur. Ancak çalışma sonuçları kesin karara varma yeterliliğinden uzaktır. En net veriler taze sebze ve meyve tüketimi konusunda olup, akciğer kanser riskini azalttığı öne sürülebilir. Taze sebze ve meyvenin en fazla tüketildiği grupta, akciğer kanser riski, en az tüketilen gruba göre %40-50 azalmaktadır. Vitamin ve eser elementlerin rolü de pek çok çalışmada incelenmiş olmakla birlikte, sonuçlar tartışmalıdır. Özellikle Vitamin A ve

$\beta$ -karoten konusunda pek çok çalışma mevcuttur. Çalışma sonuçları değişik olmakla birlikte, Vitamin A ve  $\beta$ -karotenden zengin diyetin akciğer kanseri riskini azalttığı iddia edilmiştir. Retinolün hücrel farklılaşmayı arttırarak antineoplastik etki gösterdiği ileri sürülürken, karotenin antioksidan etkisi nedeniyle antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Vitamin E ve C, selenyum ve çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterebilir.

Fazla yağlı diyetle, özellikle doymuş yağ içeriği fazla diyetle beslenmenin de akciğer kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (2-4).

### Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Akciğer kanseri riski tüberküloz, pulmoner fibrozis, kronik bronşit ve amfizem öyküsü olanlarda artmıştır. Bu hasta grubunda adenokarsinom alt tipi skuamoz karsinomdan daha fazla görülmektedir. Lokalize pulmoner skar alanlarına yakın oluşan ve yaygın akciğer fibrozisi olan hastalarda gelişen akciğer kanserleri bildirilmiştir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve kanser gelişme sürecini hazırladığı düşünülmektedir. Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, apse, pulmoner emboli,

interstisiyel akciğer hastalıklarında olduğu gibi akciğerlerde skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir. Zhen ve arkadaşları yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü de dikkate alındığında, akciğer tüberkülozu tanısı alıp, tedavi uygulanmış kişilerde akciğer kanser riskinde belirgin artış olduğunu bildirmektedirler (2,3).

Fibrozisle giden skleroderma ve sarkoidoz gibi hastalıklarda da akciğer kanseri riskinin arttığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) da, sigaradan bağımsız olarak, akciğer kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Riskteki artış, fibrozis ya da KOA sonucu oluşan yapısal bozukluklar nedeni ile karsinojenlerin klirensinin azalmasına bağlanmaktadır.

### **2.3.Patoloji**

Dünya Sağlık Örgütüne göre akciğer kanserleri klinik, tedavi yanıtı ve prognoz göz önüne alınarak *küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan* akciğer kanserleri olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. KHOAK, akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturur. Bunların %90-95'ini ise adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomlar oluşturmaktadır.

Adenokarsinom en sık görülen alt tip olup, KHOAK olgularının %30-40'ının oluşturur. Sigara içmeyenlerde, sigarayı bırakmış olanlarda ve kadın cinsiyette görülmesi en olası KHOAK tipidir. Sıklıkla periferal yerleşimlidir ve bu nedenle de genellikle asemptomatiktir. Bölgesel ve uzak metastaz eğilimi yüksektir (5, 9).

*Bronkoalveolar adenokarsinoma* adenokarsinomun bir alt tipi olup, görülme sıklığı giderek artmaktadır. Tip 2 pnömositlerden köken alır. Pnömonik infiltrat, çok sayıda yaygın nodül veya tek nodül şeklinde görülebilir. EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

Skuamoz hücreli karsinom KHOAK olgularının %30'unu oluşturur. Genellikle santral yerleşimlidirler ve kavitasyon eğilimi gösterirler. Yavaş büyüme eğilimindedirler ve insitu karsinom düzeyinden klinik olarak belirgin düzeye gelmeleri 3-4 yıl alabilir. Santral yerleşim nedeniyle, hücre dökülmesine bağlı olarak, henüz karsinoma in-situ düzeyinde iken bile sitolojik olarak tanı konabilir (3,9).

Büyük hücreli karsinom tüm akciğer karsinomlarının %10-15'ini oluşturur. Genellikle büyük periferel kitleler şeklinde görülür. Bölgesel ve uzak metastaz eğilimi yüksektir. Uygun örneklem ve elektron mikroskopik inceleme ile çoğu andiferansiye büyük hücreli karsinom, iyi diferansiye adenokarsinom ve daha az oranda da skuamoz hücreli karsinom olarak doğru tanı alabilir.

Hastalığın tedaviye yanıtı, histopatolojik tip ve evre ile de yakın ilişki içerisindedir. Adenokarsinomlar kemoterapiye ve radyoterapiye daha az yanıt verirken, skuamoz hücreli kanser gibi bazı kanserler tedaviye biraz daha iyi yanıt vermekte, fakat bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (2,6,9).

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu akciğer kanseri sınıflandırması Tablo 2.1'de verilmiştir (3).



## **TABLO 2.1 : Akciğer Kanseri WHO/IASLC Histolojik Sınıflandırması**

\* WHO: World Health Organization

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

---

---

### **I Adenokarsinom**

- i. Karışık alt tipli adenokarsinomlar
  - 1. iyi diferansiye fetal adenokarsinom
  - 2. Müsinöz adenokarsinom
  - 3. Müsinöz kistadenokarsinom
  - 4. Şeffaf hücreli adenokarsinom
  - 5. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- ii. Asiner
- iii. Papiller
- iv. Bronkoalveoler karsinom
  - 1. Müsinöz
  - 2. Nonmüsinöz
  - 3. Karışık müsinöz ve nonmüsinöz
- v. Müsin içeren solid adenokarsinom

### **II Skuamoz karsinom**

- i. Papiller
- ii. Küçük hücre
- iii. Şeffaf hücreli
- iv. Bazaloid

### **III Büyük hücreli karsinom**

- i. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- ii. Bazaloid karsinom
- iii. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- iv. Karışık büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- v. Şeffaf hücreli karsinom-rabdoid fenotip

### **IV Adenoskuamoz karsinom**

### **V Pleomorfik, sarkomatöz karakterli karsinomlar**

- i. Karsinosarkom
- ii. Pulmoner blastom
- iii. İğsi ve/veya dev hücreli karsinomlar
  - 1. Dev hücreli karsinom
  - 2. İğsi hücreli karsinom
  - 3. Pleomorfik karsinom
- iv. Diğer

### **VI Karsinoid**

- i. Tipik karsinoid
- ii. Atipik karsinoid

### **VII Tükürük bezinden köken alan karsinomlar**

- i. Adenoid kistik karsinom
- ii. Mukoepidermoid karsinom
- iii. Diğer

### **VIII Sınıflandırılmayan karsinomlar**

---

---

## 2.4. Klinik Bulgular

Belirti ve bulgular hastalığın yerleşimi ve yayılımına bağlı olarak değişir. Hastaların yaklaşık %5'inin tanı anında bir şikayeti yoktur. Bu hastalarda herhangi bir nedenle çekilen akciğer grafisinde, kitle rastlantısal olarak saptanır. Ancak hastaların çoğu klinik şikayet veya bulgular ortaya çıktığında yapılan tetkikler sonucunda tanı alır. Şikayeti olan hastaların çoğu ileri evredeki hastalardır.

Bir çalışmada, tanı anında hastaların %27'sinde tümörün kendisine ait, %32'sinde ise metastatik hastalığa bağlı veya anoreksi, bitkinlik, kilo kaybı gibi genel şikayetler olduğu ortaya konulmuştur (10).

Klinik bulgu ve şikayetler 4 sınıfta incelenebilir:

**2.4.1- Kitlenin lokal etkisine ait bulgular:** Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, hırıltılı solunum, obstrüktif pnömoni sayılabilir.

Öksürük en sık görülen şikayet olup, tanı anında hastaların %50'sinden fazlasında, tedavi uygulanmayan hastaların ise süreç içinde tamamına yakınında görülür. Öksürük merkezi yerleşimli tümörün lokal irritasyonu, obstrüktif pnömoni, çok sayıda parankim metastazı, plevral efüzyon gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Akciğer kanserinde en önemli etken sigara olup, hastaların çoğunda KOAH da mevcuttur. Hastalarda buna bağlı olarak kronik öksürük zaten mevcut olabilmekte, ve bu kimi zaman tanıda gecikmeye yol açabilmektedir. Bu nedenle KOAH olan hastalarda öksürük biçimindeki değişiklikler ve tedaviye yanıt alınamayan KOAH alevlenmelerinde, akciğer kanseri açısından dikkatli olunmalıdır.

Yaygın görülen diğer bir yakınma da nefes darlığıdır. Nefes darlığı, kitle nedeniyle alveolar kapasitede azalma, atelektazi/obstrüksiyon, lenfanjitik yayılım, KOAH, bronkospazm, pulmoner emboli, plevral ve/veya perikardiyal efüzyon gibi nedenlere bağlıdır (3,10).

**2.4.2- Lokal ileri hastalık bulguları:** Vokal kord paralizisi (ses kısıklığı, nefes darlığı, yutma güçlüğü), frenik sinir felcine bağlı bulgular, stridor, vena kava superior sendromu, pankoast sendromu, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon bunlar arasında sayılabilir.

**2.4.3- Toraks dışı yayılıma bağlı bulgular:** Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin % 30-40'ı metastatik hastalık ile kendilerini gösterirler. En sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve böbrek üstü bezlerine metastaz yaparlar.

Beyin metastazlarının en sık nedeni akciğer kanserleri olup, tüm beyin parankim metastazlarının %50'si akciğer kanserlerinde görülür. Beyin metastazları akciğer kanseri tanısından önce, akciğer kanseri ile aynı anda (senkronoz) veya sonradan (metakronoz) ortaya çıkabilir. Metastazlar %75'e varan oranlarda çokludur. Şikayetler metastazların yeri, büyüklüğü, eşlik eden ödem ve kanama bulgularına göre değişir. Baş ağrısı, bulantı-kusma, mental durum değişiklikleri, nöbetler, görme bozuklukları, fokal güç kaybı görülebilir. Bazı hastalarda ise duyu durumu veya kişilik değişiklikleri ile görülebilir. Leptomeningeal tutulum durumunda kraniyal sinir paralizi gelişebilir (11). Tüm semptomatik hastalarda, ve saldırgan tedavi planlanan Evre II-IV hastalarda (T1-2, N1 olgularda sadece skuamoz hücreli olanlar dışındakilerde) beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) önerilmektedir (6). İlk tedavi, artmış intrakraniyal basıncın düşürülmesine yönelik olmalıdır. Bu amaçla oral veya parenteral kortikosteroidler, diüretikler ve nöbet geçiren hastalarda anti-epileptikler kullanılır. Tedavi primer hastalık evresi, metastazın yer, sayı ve boyutu ve hastanın genel performans durumuna göre belirlenir.

Kemik metastazları akciğer kanserli hastaların %20-40'ında görülür. KHOAK en sık vertebra, pelvis ve femura metastaz yapar. En önemli klinik sonuçlar ağrı ve kemik yıkımına bağlı kırıklardır. Tanı anında hastaların %25'inde kemik ağrısı bulunur. Kemik metastazı olan tüm kanserli hastaların %10'unda cerrahi müdahale gerektiren kemik kırıkları oluşur. Ancak bu oran akciğer kanserine bağlı kemik metastazlarında daha düşüktür. Uygun ağrı palyasyonu sağlanmalıdır. Zoledronik asit tedavisinin iskelete bağlı olayların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ağrı palyasyonunda radyoterapinin rolü büyüktür. Seçilmiş vakalarda cerrahi gündeme gelebilir (11).

Karaciğer, metastazına bağlı olarak halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı, anemi görülür. Karaciğer fonksiyon testleri genelde normal olup, karaciğer yetmezliği yaygın metastaz durumunda gözlenir. Karaciğer metastazında prognoz kötüdür.

Adrenal ve intraabdominal lenf nodu metastazları genellikle şikayete yol açmayıp, evreleme tetkiklerinde saptanırlar. KHOAK' lu hastaların %10'unda adrenal bez tek metastaz yeridir. Aksi halde ameliyat edilebilir hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü metastaz kabulü için yeterli değildir. Bu durumda MRI ve PET\_BT katkı sağlayabilirse de, kesin tanı biyopsi ile konabilir. Adrenal metastazın, bilateral ve yaygın olması durumunda, adrenal yetmezlik gözlenebilir (5).

Akciğer kanseri her yere metastaz yapabilir. Bunlar arasında deri, yumuşak doku, pankreas, bağırsak, overler ve tiroide sayılabilir.

**2.4.4- Paraneoplastik sendromlar:** Özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere, akciğer kanseri olgularının %10-20'sinde görülür (10).

Endokrinolojik Hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, jinekomasti (Beta-hCG), galaktore (prolaktin), hipoglisemi

Nörolojik Eaton-Lambert sendromu, periferik nöropati, serebellar dejenerasyon

Kas-iskelet sistemi Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik pulmoner osteoartropati, dermatomiyozit, polimiyozit, miyopati

Hematolojik Anemi, otoimmün hemolitik anemi, lökositoz, trombositoz, Trousseau sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura, vaskülit

Diğer Kaşeksi, hiper / hipourisemi, ateş

## 2.5. Tanı

### Öykü ve fizik inceleme

Ayrıntılı bir öykü, sistem sorgusu ve fizik muayene esastır.

### Radyolojik Yöntemler

Akciğer Grafisi: Kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olması, düşük maliyet, düşük radyasyon dozu ve yüksek sensitivitesi nedeniyle ilk tanısal incelemede tercih edilen yöntemdir. İki yönlü (posterolateral ve yan grafi) olarak çekilmelidir. Kitle, nodül, atelektazi, postobstrüktif pnömoni, abse, kot erozyonu, plevral effüzyon görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Akciğer grafisi ile tespiti zor olan merkezi yerleşimli ve apikal yerleşimli tümörler toraks BT ile saptanabilir. Toraks içerisindeki tümörün yerleşimini, boyutunu, anatomik yapılar ile ilişkisini / cerrahi olarak çıkarılabilirliğini, lenfatik ve parankimal metastazları gösterebilmektedir. Tanı konulmuş KHOAK hastalarda, evrelemede oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğer ve adrenal bezleri de görece şekilde çekilmelidir. Toraks BT mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. 20 çalışmayı içeren bir derlemede mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde duyarlılığı %57, özgüllüğü %82 ve negatif prediktif değeri %83 olarak bildirilmiştir (5).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Akciğer kanseri tanı ve evrelemede tek başına kullanımı yaygın değildir. Genellikle BT sonucunda net yanıtlanamayan sorularda, destekleyici tetkik olarak kullanılır. Mediastinal yağ dokusu ve damarsal yapıların işgalini

değerlendirmede, ve hiler vasküler yapılar / lenfadenopati ayırımında yarar sağlar. Özellikle superior sulkus tümörlerinde ve göğüs duvarı invazyonlarında yardımcı olmaktadır (12). Şikayeti olan tüm hastalarda ve, Evre 1 ve T1-2N1M0 skuamöz hücreli akciğer kanserleri dışındaki tüm asemptomatik hastalarda başlangıç evrelemesinde kranial MR çekilmesi önerilmektedir (6).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde ve akciğer kanserinin evrelemesindeki rolü pek çok klinik çalışma ile ortaya konmuştur. Hastaların doğru evrelenmesi en uygun tedavinin seçilebilmesi açısından önemlidir. Pulmoner nodüllerin benign / malign ayırımında duyarlılığı %97 olup, olguların çok önemli bir kısmında doğru sonuç verir. Bir santimetrenin altındaki lezyonlarda ve düşük metabolik aktiviteli (karsinoid ve bronkoalveolar hücreli karsinom) tümörlerde sonuçlar yetersiz olabilir. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde FDG-PET, BT' den üstündür. PET' in mediastinal LN değerlendirmesindeki duyarlılığı %84, özgüllüğü %89, pozitif prediktif değeri %79 ve negatif prediktif değeri %93 olarak bildirilmiştir. PET, BT ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif prediktif değeri %83-93, negatif prediktif değeri %88-95'dir. Özellikle yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle N2 ve N3 hastalığın dışlanmasında önem taşır. Bir diğer kullanım alanı da konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan beklenmedik uzak metastazların saptanabilmesidir. PET, konvansiyonel yöntemlere ek olarak hastaların %5-25'inde beklenmedik uzak metastazlar saptamıştır. Bu da gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesinde önemlidir. PET' in tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve takip sürecinde kullanımı konularında veriler mevcut olup, çalışmalar devam etmektedir (5,6).

### **Doku tanısının konulması**

Malignite açısından yüksek şüphe uyandıran, cerrahi tedaviye uygun vakalarda, invaziv tanısal bir yöntem uygulanmaksızın doğrudan cerrahi uygulanabilir. Bunun dışındaki vakalarda doku tanısı gereklidir.

Merkezi yerleşimli lezyonlar: Üç gün üst üste değerlendirilen balgam sitolojisi, merkezi yerleşimli lezyonların %71'inde, periferik yerleşimli lezyonların ise %49'unda tanı koydurucudur.

Bronkoskopi tanı ve aynı zamanda evreleme açısından önemli bir tetkiktir. Merkezi yerleşimli lezyonlarda fleksibl bronkoskopinin duyarlılığı %88'dir. Bronkoskopi tüm Evre 1, Evre 2, Evre 3A ve Evre 3B (T4 N0-1) hastalarda önerilmektedir (6).

Periferal yerleşimli lezyonlar: BT kılavuzluğunda trans-torasik biyopsinin tanı şansı deneyimli ellerde %90'lara ulaşmaktadır. Yanlış negatif sonuç ise %20 civarındadır.

Mediastinoskopi: Mediastinal LN değerlendirmesinde altın standarttır. BT'de büyümüş LN varlığında, FDG-PET'de mediastinal tutulum olduğunda, merkezi yerleşimli tümörlerde ve T2-T4 tümörlerde, özellikle de konvansiyonel yöntemler sonuç verici olmadığında, mediastinoskopi yapılması önerilmektedir (5,6).

Torasentez ve torakoskopi: Plevral efüzyon varlığında torasentez yapılmalıdır. Plevral sitolojisi negatif hastalarda video torakoskopi (VATS) daha kesin sonuçlar verir. VATS, plevral yüzeylerin doğrudan görüntülenmesini ve plevral nodüllerden biyopsi alınabilmesini sağlar. Bunun yanında aynı taraf mediastinal LN örnekleminin yapılabilmesi ve rezektabilitenin belirlenebilmesi açılarından da kullanılabilir (3,5,6).

## **2.6. Evreleme**

Akciğer kanserinin doku tanısının belirlenmesinden sonra, hastalığın yaygınlığının saptanması, doğru tedavinin seçilmesi ve prognozun belirlenmesi amacıyla evrelendirme yapılır. Tablo 2.2'de TNM sınıflaması Tablo 2.3'te TNM evreleme sistemi görülmektedir.

**Tablo 2.2. KHOAK’de TNM Sınıflaması**

**Primer tümör (T)**

**Tx:** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

**To:** Primer tümör belirtisi yok

**T1:** Tümörün en geniş çapı  $\leq 3$  cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen en tümör\* (örn. Ana bronşta lezyon yok)

**T2:** Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:

- En geniş çapı  $>3$  cm
- Ana bronşa invaze, ancak karinaya uzaklık  $>2$  cm
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

**T3:** Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra , parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm’ den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

**T4:** Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birinin işgali veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör\*\* veya tümörle aynı lob içinde serbest nodül

**Bölgesel lenf nodu (N)**

**Nx:** Bölgesel lenf bezi durumunun değerlendirilememesi

**No:** Bölgesel lenf bezi metastazı yok

**N1:** Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı tarafta hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

**N2:** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

**N3:** Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

**Uzak metastaz (M)**

**Mx:** Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**Mo:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var \*\*\*

\* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi büyüklükteki yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.

\*\* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelenmesinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

\*\*\* Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

**Tablo 2.3: TNM'ye Göre KHOAK'de Evreleme (13)**

Evre	TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1-3N2M0
IIIB	Herhangi bir TN3M0
	T4, herhangi bir N, M0
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

### **2.7.Evrelere Göre Sağ Kalım**

*Evre IA ve IB:* KHOAK hastalarının %25'i Evre I'dir. Evre IA' da 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık olarak % 61-67, Evre IB'de yaklaşık olarak % 38-40'dır. Bu grup hastalarda T durumu ve tümörün histolojik tipinin yaşam süresi üzerine etkisi vardır.

*Evre IIA ve IIB:* KHOAK hastaların yaklaşık %7'si Evre II'dir. Evre II A hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı % 37-40, Evre IIB hastalıkta ise % 24-30'dur.

*Evre IIIA ve Evre IIIB:* KHOAK hastaların yaklaşık %32'si Evre III' tür. Evre IIIA hastalıkta ortalama yaşam süresi 12 ay, 5 yıllık sağ kalım oranı % 9 - % 13, Evre IIIB' de ise ortalama yaşam süresi 8 ay ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 5'ten daha azdır.

*Evre IV:* Hastaların yaklaşık %36'sı başvuru anında Evre IV' tür. Evre IV hastalıkta 1 yıllık sağ kalım oranı % 20 iken 5 yıllık sağ kalım oranı %1 dolayındadır (2,3,4).



### **3. HASTALAR ve YÖNTEM**

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2001-Ocak 2006 yılları arasında KHOAK tanısı ile takip ve tedavisi uygulanan hastaların retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışma öncesinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulunun (Proje numarası: KA07/142) onayı alınmıştır. Hasta listesi, Tıbbi Onkoloji poliklinik defteri ve hastane kayıtları esas alınarak elde edilmiştir. Akciğer kanseri tanısı ile kayıtlı hastalara ait hastane dosyaları arşivden bulunarak yaş, cinsiyet, patolojik tanısı, hastalık evresi, sigara öyküsü, tanı anında ve sonradan ortaya çıkan metastazlar ve tarihleri, uygulanan tedaviler, ölüm tarihleri kaydedildi. Hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından hasta ve/veya yakınlarına ait telefon numaralarına ulaşıldı. Bu telefon numaraları aranarak yaşayan hastaların kendileri ile görüşüldü, son durumları ile ilgili olarak bilgi alındı. Ölmüş olan hastaların ise, yakınları ile görüşüldü ve ölüm tarihleri öğrenilerek kaydedildi.

### 3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için SPSS (Statistical Package for social Sciences) versiyon 12 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verildikten sonra yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log-rank istatistiği kullanılarak test edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ki-kare test istatistikleri kullanıldı. Yaş, cinsiyet, tanı anındaki metastaz sayısı, ve tanı anındaki metastaz bölgelerinin aynı anda yaşam olasılıkları üzerine etkileri Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Olasılık katsayısı  $p=0,05$  veya  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4-BULGULAR

Ocak 2001-Ocak 2006 tarihleri arasında, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na akciğer kanseri tanısı ile toplam 408 hasta başvurdu. Bunlardan 74'ü (%18) KHAK ve 334'ü (%82) KHOAK idi.

KHOAK tanılı 333 hastanın 296 (%89)'si erkek, 37 (%11)'si kadın ve hastaların yaş ortalaması 61,9 (35-89) idi (Tablo 3.1 ve 3.2).

Tablo 3.1: KHOAK tüm hastalar, cinsiyete göre dağılım

	Hasta sayısı	Yüzde %
Kadın	37	11
Erkek	296	88
Toplam	333	100

Tablo 3.2 :KHOAK tüm hastalar, yaş dağılımı

	Yaş ortalaması	SD	Minimum	Maksimum
Kadın	64,6	10,2	46	85
Erkek	61,6	9,0	35	89
Genel	61,9	9,2	35	89

Tanı anında hastaların 171'i Evre IV (%51,4), 99'ü Evre IIIB (%29,7) ve 63'ü diğer evrelerdeydi (Tablo3.3). Histopatolojik sınıflandırmaya bakıldığında 136 (%40,8)'si adenokarsinom, 108 (%29,9)'i epidermoid karsinom, 5 (%1,5)'i büyük hücreli karsinom, 71 (%21,6)'i *nsclc* olarak rapor edilenler ve 12 (%3,6)'si diğer histopatolojik alt tiplerden oluşuyordu. Bir hastanın patoloji raporu dosyada bulunamadı (Tablo 3.4).

Tablo 3.3: KHOAK tüm hastalar, evrelere göre dağılımı

	Vaka sayısı (%)	OrtancaYaş	Kadın/Erkek
Evre IV	171 (%51,4)	63	20/151
Evre IIIB	99 (%29,7)	63	9/90
Diğer	63 (%18,9)	60	8/55
<b>Toplam</b>	<b>333 (100)</b>	<b>61,9</b>	<b>37/296</b>

Tablo 3.4: KHOAK tüm hastalar, histopatolojik alt tiplere göre dağılım

	Vaka sayısı (%)	OrtancaYaş	Kadın/Erkek
Adenokarsinom	136 (%40,8)	62	24/112
Epidermoid karsinom	108 (32,4)	62,5	5/103
Büyük hücreli karsinom	5 (1,5)	61	0/5
Nsclc olarak rapor edilenler	71 (21,3)	63	6/65
Diğer	12 (3,6)	60,5	2/10
<b>Toplam</b>	<b>332 (100)*</b>	<b>61,9</b>	<b>37/295*</b>

\* Bir hastanın patoloji raporu dosyada bulunamadı.

Evresi IV olan 171 hastanın 153'ü (%89,5) erkek, 18'i (%10,5) kadın idi. Hastaların yaşları 35-81 aralığında olup, yaş ortalaması 62,2 (SD=9,3) olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması 61,8 (SD=9,1) ve kadınların yaş ortalaması 66,1 (SD=9,9) idi.

Evre IV hastalardan 30 tanesi, çift primer (4 hasta), tanı anında aktif tüberküloz (1 hasta), hastanın herhangi bir tedavi girişimini reddetmesi, takipsizlik ve hasta dosyasına ulaşılamaması gerekçeleriyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 141 Evre IV hasta alındı. Bu hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı Tablo 3.5’de verilmiştir.

Tablo 3.5: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)	Yaş ortalaması	%95 CI	Yaş aralığı
Kadın	11	7,8	63,6	60-63,2	48-80
Erkek	130	92,2	61,6	56,4-70,8	35-79
Toplam	141	100	61,8		35-80

Sigara öyküleri açısından incelendiğinde, hastaların 105’inin dosyasında sigara öyküsüne ait kayıt olduğu görüldü. Bu hastaların 13’ü (%12,4) sigara içmemişti. Sigara içmeyen hastaların 7’si kadın ve 6’sı erkekti. Bu grupta adenokarsinom hakimiyeti mevcut olup, hastaların 8’inde (%61) histolojik alt tip adenokarsinomdu. Sigara içen grupta (87,6) ortalama sigara içimi 46,1 paket-yıld (aralık: 4-130 paket-yıl). Sigara içmeyen grupta ortalama yaşam süresi 10,5 ay (%95 Confidence Interval-Güven Aralığı (CI) 0,3-20,6), sigara içen grupta ise 7,9 ay (%95 CI 5,9-10) olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,3936).

Çalışma grubu patoloji raporları incelendiğinde, 65 vakada adenokarsinom (%46,1), 39 vakada epidermoid karsinom (%27,7), 2 vakada büyük hücreli karsinom (1,4), 27 vakada *nscl* olarak (%19,1) ve 8 vakada (%5,7) da diğer histolojik tipler rapor edilmişti. Histopatolojik alt tiplere göre yaş ve kadın / erkek dağılımı da incelendi. İkisinde de sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri, sırasıyla 0,35 ve 0,32). Dağılım Tablo 3.6’da görülmektedir.

Tablo 3.6 : Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

	Vaka sayısı (%)	Ortanca Yaş	Kadın/Erkek
Adenokarsinom	65 (46,1)	62	8/57
Epidermoid karsinom	39 (27,7)	65	1/38
Büyük hücreli karsinom	2 (1,4)	45,5	0/2
Nsclc olarak rapor edilenler	27 (19,1)	63	1/26
Diğer	8 (5,7)	60,5	1/7
Toplam	141 (100)	61,8	11/130

Hastaların yaşam sürelerine bakıldığında; ortanca yaşam süresi 9 ay (en az 0,5 en çok 58,6 ay), bir yıllık sağ kalım oranı %34,8 ve iki yıllık sağ kalım oranı %10,6 olarak saptandı. Ortanca yaşam süresi erkek hastalarda 9 ay (%95 CI 6,8-11,2), kadın hastalarda ise 9,1 ay (%95 CI 2,8-15,5) idi (p=0,99). Hastaların 29'u tanı anında 70 yaş ve üzerindediydi. 70 yaş ve üzeri hastalarda ortanca yaşam süresi 8,6 ay (%95 CI 6,4\_10,8), 70 yaşından küçük hastalarda ise 9,3 ay (%95 CI 7,0-11,6) olarak bulundu (p=0,92).

Yaşam süresi ile histopatolojik alt tip ilişkisi incelendiğinde; ortanca yaşam süresinin adenokarsinomda 10,9 ay, epidermoid karsinomda 9,3 ay, nsclc olarak rapor edilenlerde 7,2 ay ve diğer patolojilerde 5,3 ay olduğu görüldü (p=0,32). Adenokarsinom alt tipi ile diğer hastaların sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; adenokarsinomda ortanca yaşam süresinin 10,9 ay, adenokarsinom olmayanlarda 7,2 ay olarak bulundu (p=0,01).

Aldıkları tedaviler incelendiğinde, 141 hastanın 138'ine kemoterapi verilmiş olduğu, 14 hastaya tek ilaç ve 124 hastaya ikili veya üçlü kemoterapi verildiği görüldü. Ortanca yaşam süresi tek ilaç uygulananlarda 5,1 ay (%95 CI 0,0-12,7), kombinasyon kemoterapisi uygulananlarda 9,3 ay (7,4-11,3) idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,19). Kombinasyon kemoterapisi uygulanan hastaların 62'sine platin-gemsitabin, 40'ına platin-vinorelbin, 15'ine platin-taksan, 6'sına platin-etoposid ve 1'ine platin-epirubisin-5 fluorourasil verildiği saptandı.

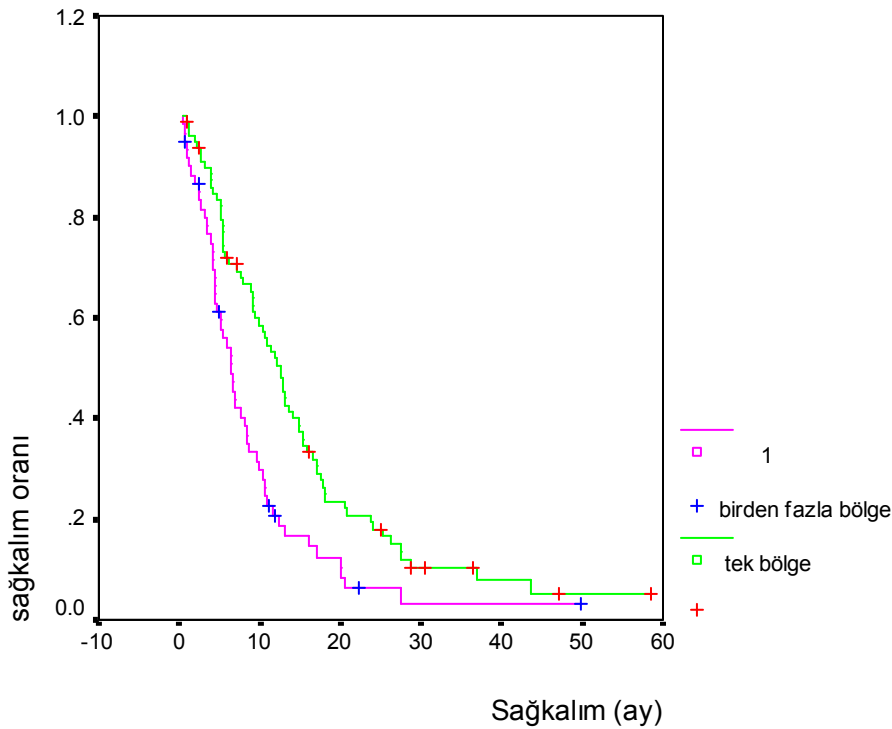
Hastalardan 66'sına ikinci basamak kemoterapi verilmişti. Bu hastaların 26'sına kombinasyon kemoterapisi, 40'ına da tek ilaç uygulandığı görüldü. İkinci basamak kemoterapi olarak, 23 hastaya platin-taksan, 2 hastaya sisplatin-etoposid, 1 hastaya platin-

vinorelbin, 30 hastaya dozetaksel, 7 hastaya gemsitabin, 2 hastaya vinorelbin, 1 hastaya oral etoposid uygulanmıştı.

Yetmiş iki hastaya (51,1) yalnız 1 basamak, 53 hastaya (37,6) 2 basamak, 10 hastaya (%7,1) 3 basamak ve 4 hastaya (%2,1) da 4 basamak tedavi uygulanmıştı. Toplam sağ kalım, bir basamak kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama 6,5 ay (%95 CI 5,1-7,9), 2 basamak kemoterapi uygulananlarda 10,8 ay (%95 CI 8,2-13,4)), 3 basamak kemoterapi uygulananlarda 17 ay (%95 CI 14,2-19,8) ve 4 basamak kemoterapi uygulananlarda 20,6 ay (%95 CI 16,6-24,6) olarak bulundu (p=0,0034).

Tanı anında mevcut metastaz bölgeleri ve sağ kalım ilişkisine de bakıldı (Tablo 3.7). Hastaların 80 (%56)'inde tanı anında metastaz vücudun tek bir bölgesinde, 61 (%44)'inde ise birden fazla vücut bölgesinde idi. Tek metastaz bölgesi olan hastalarda, metastaz bölgelerinin 20'si akciğer, 18'i beyin, 16'sı kemik, 13'ü adrenal, 8'si karaciğer ve 5'i diğer bölgelerdi.

Tanı anında vücudun tek bir bölgesine metastaz yapmış olanlarla birden fazla bölgeye metastaz yapmış olanlar sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Metastaz bölgesi tek olan hastaların ortalama yaşam süresi 12,6 ay (%95 CI 10,3-14,9), birden fazla olanların 6,5 ay (%95 CI 5-8) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,0006). (Şekil 3.1.)

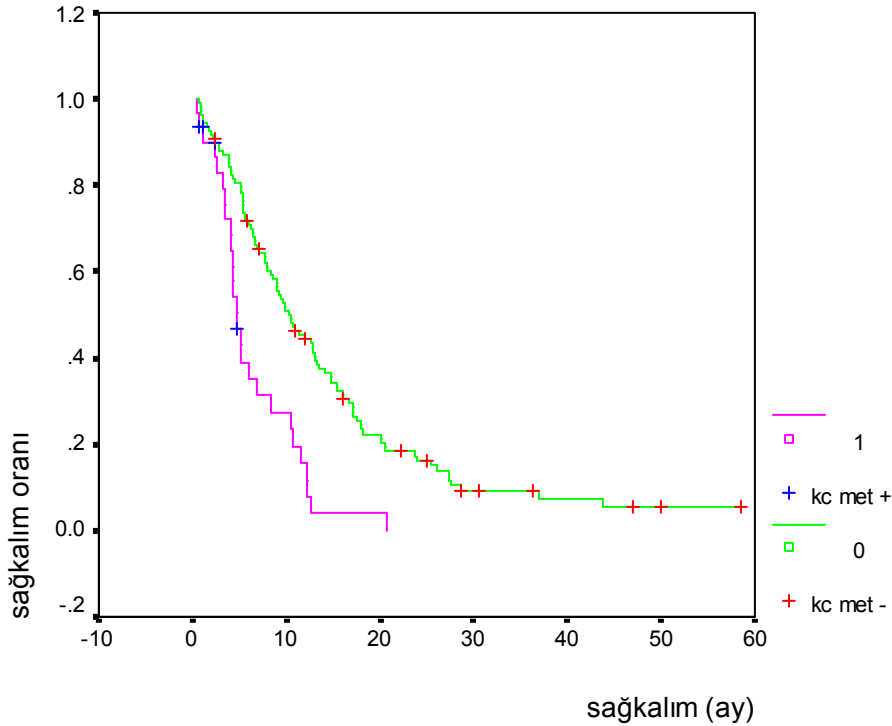


Şekil 3.1. Tanı anında tek /birden fazla vücut bölgesine metastazı olanlarda sağ kalım

Tanı anında 38 hastada beyin metastazı mevcut olup, bu hastaların 18'inde beyin tek metastaz yeri idi. Tanı anında beyin metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 9,6 ay (%95 CI 6,9-12,3), olmayanlarda 9 ay (%95 CI 6,3-11,7) olarak bulundu ( $p=0,91$ ). Tek metastaz bölgesi beyin olan hastalarda ortalama yaşam süresi 12,6 ay (%95 CI 8,2-17,1) idi ( $p=0,18$ ).

Tanı anında 40 hastada akciğerde metastaz mevcuttu. Bu hastaların 21'inde akciğer tek metastaz bölgesiydi. Akciğer metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 10,5 ay (%95 CI 7,5-13,4), olmayanlarda ise 8,6 ay (%95 CI 6-11,5) olarak bulundu ( $p=0,57$ ). Tanı anında tek metastaz bölgesi akciğer olan hastalarda ortalama yaşam süresi 15,3 ay (%95 CI 6,1-24,5) idi ( $p=0,16$ ).

Tanı anında 31 hastada karaciğer metastazı saptandı. Yedi hastada karaciğer tek metastaz yeri idi. Karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 4,7 ay (%95 CI 3,7-5,7), karaciğer metastazı olmayanlarda 10,5 ay (%95 CI 8,1-12,9) olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,0000$ ). Tek metastaz yeri karaciğer olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 6,1 ay (%95 CI 3,8-8,4) olarak bulundu ( $p=0,64$ ). (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Tanı anında karaciğer metastazı olan / olmayan hastalarda sağ kalım



Tanı anında, hastaların 16'sında tek metastaz bölgesi olmak üzere, toplam 56 hastada kemik metastazı mevcuttu. Metastaz olanlarda ortalama yaşam süresi 9 ay (%95 CI 4,2-13,7), olmayanlarda ise 9,1 ay (%95 CI 6,8-11,4) idi (p=0,11). Tanı anında tek metastaz bölgesinin kemik olduğu hastalarda ise ortalama yaşam süresi 12,9 ay (%95 CI 8,7-17,1) olarak bulundu (p=0,63).

Toplam 41 hastada, 12'sinde tek metastaz bölgesi olmak üzere, adrenal metastaz saptandı. Metastaz olan hastalarda ortalama yaşam süresi 6,6 ay (%95 CI 6,0-7,2), olmayanlarda 10,9 ay (%95 CI 9,1-12,6) olarak bulundu (p=0,23). Tanı anında tek metastaz bölgesinin adrenal olduğu hastalarda ortalama yaşam süresi 7,9 ay (%95 CI 5,0-10,7) idi (p=0,29).

Tanı anında mevcut metastaz bölgesine göre sağ kalımlar Tablo 3.7.'de verilmiştir.

Tablo3.7: Tanı anında mevcut metastaz bölgesi ve sağ kalım ilişkisi

Tanı anında	<b>Metastaz yok</b>		<b>Metastaz var</b>		<b>p</b>
	Ortanca	sağkalım	Ortanca	sağkalım	
	(ay)	(%95 CI)	(ay)	(%95 CI)	
<b>Beyin</b>	9	(6,3-11,7)	9,6	(6,9-12,3)	0,91
<b>Akciğer</b>	8,6	(6-11,3)	10,5	(7,5-13,4)	0,57
<b>Karaciğer</b>	10,5	(8,1-12,9)	4,7	(3,7-5,7)	0,0000
<b>Kemik</b>	9,1	(6,8-11,4)	9	(4,2-13,7)	0,11
<b>Adrenal</b>	10,9	(9,1-12,6)	6,6	(6-7,2)	0,23

Cox regresyon analizinde, sağ kalıma etkisi muhtemel olan faktörler (Cinsiyet, yaş $\geq$ 70, tanı anında metastaz sayısı, beyin, karaciğer, akciğer, adrenal, kemik metastazı) değerlendirildiğinde, tanı anında karaciğer metastazı varlığının ve tanı anındaki metastaz sayısının sağkalım üzerine etkilerinin, diğer faktörlerden bağımsız olarak, anlamlı olduğu görüldü. Tanı anında karaciğer metastazı olanların ölüm riski, olmayanlara göre 2,07 (%95 CI 1,06-4,69) kat daha fazla bulundu (p=0,033). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi.

## 5-TARTIŞMA

Çalışmaya konu olan, Ocak 2001-Ocak 2006 tarihleri arasında, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na akciğer kanseri tanısı ile hasta başvuran hastalarda KHAK (%18) oranı genel literatür bilgisi ile uyumlu değerlendirildi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHAK oranı Öztuna ve arkadaşlarının çalışmasında %15,1, Alpar ve arkadaşlarının çalışmasında ise %28,5 olarak bildirilmiştir (14,15).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, KHOAK tanılı hastaların %89'u erkek, %11'i kadındı. Ülkemizden iki çalışmada, erkek hasta oranı %95,4 ve %96 olarak bildirilmiştir. Ancak bu iki çalışmada, sadece KHOAK değil tüm akciğer kanserleri çalışmaya alınmıştır ve yazarlar, yorumlarında, erkek oranının literatürden yüksek bulunduğunu ifade etmektedir (14,16).

KHOAK olan kadın hastaların yaş ortalaması 63,6 iken erkek hastaların 61,6 idi ve istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Bulgular literatür ile uyumlu idi (14,15).

Başvuru anında hastaların %51'i Evre IV, %30'u Evre IIIB ve %19'u diğer evrelerdeydi. Çalışma grubu, tıbbi onkoloji kliniği tarafınca takip edilen hastaları içerdiğinden, KHOAK evrelemesini yansıtmaması beklenemez. Ancak tıbbi onkoloji bölümü tarafınca takip edilmekte olan hastaların %82 oranında ileri evre hastalar olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da en sık görülen histopatolojik alt tip adenokarsinomdur (Tablo.3.6) (5,9). Histopatolojik alt tipi belirlenebilenler arasında, adenokarsinom oranı %52'yi bulmaktadır.

Çalışma grubumuzdaki evre IV KHOAK'lu 141 hastanın, 105'inin dosyasında sigara öyküsüne ait kayıt olduğu görüldü. Etiyoloji ve prognozda önemli bir faktör olan sigaranın, her hastada mutlaka ayrıntılı olarak sorgulanması ve kaydedilmesinin önemine dikkat çekilmesi gerektiği düşünüldü. Sigara içmeyen grupta adenokarsinom hakimiyeti literatür ile uyumlu idi (5,9).

Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşam süresi 9 ay, bir yıllık sağ kalım oranı %34,8 ve iki yıllık sağ kalım oranı %10,6 olarak bulundu. Literatürde de, evre IV KHOAK'lu hastalarda ortalama sağ kalım 8-10 ay, bir yıllık sağ kalım %30-35, İki yıllık sağ kalım ise

% 4-11 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda ulaştığımız değerler literatür ile uyumlu bulunmuştur (19-21).

Çalışma grubumuzda erkek ve kadın hastaların ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde pek çok çalışmada erkek cinsiyetin sağ kalım üzerine olumsuz etkisi rapor edilmekte olup, erkek cinsiyet genel kabul gören kötü prognostik bir faktördür (6,19,21,22,23). Ancak bazı diğer çalışmalarda da, bizim çalışmamızda olduğu gibi, cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır (17,18).

Çalışma grubumuzdaki hastaların 29'u tanı anında 70 yaş ve üzerindedir. 70 yaş ve üzerinde olanlar ve olmayanlarda yaşam süreleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta yaşının prognoza etkisi literatürde tartışmalıdır. Paesmans ve arkadaşları 60 yaş üzerinin prognozu olumsuz etkilediğini rapor ederken (21), Albain ve arkadaşlarının çalışmalarında 70 yaş ve üstünde olmak iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur (20). Bazı diğer çalışmalarda ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi, yaşın sağ kalım ile ilişkisi bulunmamıştır (17,18,19).

Birinci basamak kemoterapi olarak hastalarımızın %90'ında, ikili veya üçlü kemoterapiler uygulanmıştır. İkili veya üçlü kemoterapi uygulanan hastalarda tercih edilen kombinasyonlar, sırası ile platin-gemcitabin, platin-vinorelbin, platin-taksan, platin-etoposid idi. Evre IV KHOAK tedavisinde tek başına uygulamada en etkin ilaç sisplatin'dir. Günümüzde genel kabul gören uygulama platin grubu ilaç içeren ikili ilaç uygulamalarıdır. Sisplatin-etoposid gibi eski kombinasyonların sağ kalıma etkisi sınırlıdır. Destek tedavi ile karşılaştırıldığında sisplatin-etoposid uygulaması, ortanca yaşam süresinde yalnızca 6 hafta gibi bir iyileşmeye yol açmaktadır. Ancak sisplatinin yeni ilaçlarla (taksanlar, gemcitabin, vinorelbin, irinotekan) birlikte kullanımında sonuçlar daha iyidir. Evre IV KHOAK' nde, platin içeren birlikte ilaç kullanımlarında yanıt oranı  $\geq$ %25-35, progresyona kadar geçen zaman 4-6 ay, ortanca yaşam süresi 8-10 ay, 1 yıllık yaşam oranı %30-40 ve 2 yıllık yaşam oranı %10-15 civarındadır. Çalışmalar platin içeren birlikte ilaç kullanımlarının hiçbirinin diğerine üstün olmadığını ortaya koymaktadır. Tedavi seçimi hastaya ve ilaçların yan etki profiline göre seçilmelidir. ECOG Performans Skalası (ECOG-PS)2 olan hastalarda tek ilaç kullanımı da uygun bir seçenek olabilir. ECOG-PS 3-4 olan hastalarda ise kemoterapi endikasyonu olmayıp, destek tedavi önerilmektedir (3-6,25). Çalışmamızın retrospektif karakteri ve 5 yıllık bir süreci ele alması nedeniyle, hastaların özellikleri ve kullanılan

tedaviler çok çeşitlidir. Bu nedenle tek ve birlikte ilaç kullanımı hakkında yorum yapmak mümkün değildir.

İkinci basamak kemoterapi uygulanan hastalarda ise daha çok tek ilaç uygulaması tercih edilmiştir. Uygulanan kemoterapiler tercih sırasına göre dosetaksel (30 hasta), platin-taksan (23 hasta), gemsitabin, sisplatin-etoposid, platin-vinorelbin, vinorelbin, oral etoposiddir. İkinci basamak tedavide dosetaksel kullanımının, destek tedavi ile karşılaştırıldığında, sağ kalım ve yaşam kalitesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (26). Dosetaksel'in vinorelbin ve ifosfamid ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, toplam sağ kalım değişmemekle birlikte, yanıt oranı ve bir yıllık sağ kalım oranları açısından dosetaksel daha üstün bulunmuştur (28). National Comprehensive Cancer Network (NCCN), KHOAK 2. basamak tedavisinde tek ilaç olarak dosetaksel, pemetrekset veya erlotinib'i önermektedir. Bizim çalışma grubumuzda da 2. basamak tedavide, tek ilaç olarak dosetaksel'in en sık uygulanan tedavi olduğu görülmektedir. Platin ile birlikte kullanım da göz önüne alındığında, ikinci basamak tedavide hastaların 53'üne (%80) taksan tedavisi uygulanmıştır..

Ortanca yaşam süresi, bir basamak kemoterapi uygulanan hastalarda 6,5 ay, 2 basamak kemoterapi uygulananlarda 10,8 ay, 3 basamak kemoterapi uygulananlarda 17 ay ve 4 basamak kemoterapi uygulananlarda 20,6 ay olarak bulundu ( $p=0,0034$ ). Kemoterapi basamak sayısı arttıkça yaşam süresindeki anlamlı artış, kemoterapinin, kemoterapiye duyarlı hastalık durumunda, genel performans durumu ve tedaviye uyumu iyi olan hastalarda devam edilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışma grubumuzda, hastaların %56' sında tanı anında metastaz bölgesi tekti. Quint ve arkadaşları, 72 Evre IV KHOAK hasta grubu ile yaptıkları çalışmalarında, tanı anında, 48 hastada (%66) metastazın tek vücut bölgesi ile sınırlı olduğunu bildirmişlerdir. Okamoto ve arkadaşlarının çalışmalarında da 135 hastanın 87 (%64)'sinde metastaz tek vücut bölgesi ile sınırlıdır (17, 29).

Çalışmamızda, metastazın tek vücut bölgesi ile sınırlı olduğu hastalarda, ortanca yaşam süresi birden fazla vücut bölgesine metastaz yapanlardan uzun olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Okamoto ve arkadaşlarının çalışmalarında uzun dönem sağ kalımda ( $\geq 2$  yıl), tanı anında metastazın tek vücut bölgesi ile sınırlı olmasının önemli bağımsız bir değişken olduğu bildirilmiştir. Albain ve arkadaşları da ECOG-PS 0-1 olan hasta grubunda, 2 ve üzeri metastatik bölge varlığının kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (17,20).

Çalışma grubumuzda, ortalama yaşam süresi karaciğer metastazı olan hastalarda olmayanlardan kısa idi (Şekil 3.2). Tanı anında karaciğer metastazının varlığı, Hoang ve arkadaşlarının 1436 Evre IV ve ıslak IIIB KHOAK' li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır. Çalışmalarında çok değişkenli analiz sonucunda, bağımsız kötü prognoz göstergesi olan 6 faktör bildirilmektedir: cilt metastazı (hazard ratio (HR), 1.88), ECOG I-II olmayan hastalar (HR, 1.46), iştah kaybı (HR, 1.62), karaciğer metastazı (HR, 1.32), 4'ten fazla metastaz bölgesi (HR, 1.20) ve cerrahi uygulanmamış hastalar (HR, 1,16).

Aynı şekilde Finkelstein ve arkadaşlarının çalışmasında da karaciğer metastazı önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Otuz altı ayrı faktörün, 1 yıllık sağ kalım üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada, çok değişkenli analiz sonucunda, 8 faktör 1 yıl ve üzeri sağ kalımla ilişkili bulunmuştur. Bunlar önem sırasına göre; ECOG-PS 0 hastalar, kemik metastazının olmaması, kadın cinsiyet, kilo kaybının olmaması, subkutan metastazın olmaması, büyük hücreli dışı histoloji, omuz ve kol ağrısının olmaması ve karaciğer metastazının olmamasıdır (18,19).

Çalışma grubumuzda, ortalama yaşam süresi, tanı anında beyin metastazı olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 3.7). Beyin, KHOAK' nde en sık metastaz bölgesi olup, hastaların %30-50'sinde bulunur (30). Bizim hasta grubumuzda da, tanı anında beyin metastazı olan 38 hastaya ek olarak, takip sürecinde 20 hastada daha beyin metastazı gelişmiş olup, beyin metastazı olan hastaların oranı %39' dur. Beyin metastazı varlığı, kendi içinde de heterojen bir gruptur. Prognoz muhtemelen kafa içi ve dışında hastalık yayılımına bağlıdır. Yaşam süresi, uygulanan tedavi ile ilişkilidir. Ortalama yaşam süresi, tedavi almayan hastalarda 1 ay, yalnızca steroid alan hastalarda 2-3 ay, kranial radyoterapi uygulanan hastalarda 3-6 ay, stereotaktik radyocerrahi uygulanan hastalarda ise 9,4 ay civarındadır (30). Hoang ve arkadaşlarının çalışmasında, tek değişkenli analizde beyin metastazının varlığı anlamlı bir değişkenken, çok değişkenli analiz yapıldığında anlamını yitirmiştir. Bizim çalışmamızda da beyin metastazının varlığı sağ kalım üzerinde etkili bulunmamıştır. Tek beyin metastazı olan aksi halde operabil hastalarda, primer tümör rezeksiyonu ve metastazektomi uygulanabilir. Bu hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %15-30 olarak bildirilmektedir (30,31). Billing ve arkadaşları, tek beyin metastazı olan ve primer tümör rezeksiyonu ve metastazektomi uygulanan hastalarda, 5 yıllık sağkalımı N0 hastalarda %35, N1 ve N2 hastalıkta ise %0 olarak bildirmektedirler (32). Hu ve arkadaşları da torakal evresi I olan hastalarda, beyin

metastazının varlığının sağkalım üzerinde etkisi olmadığını bildirmektedirler (30). Soliter beyin metastazı, primer tümör cerrahisi için bir engel olarak değerlendirilmemeli, özellikle N0 hastalar, cerrahi açıdan dikkatle ele alınmalıdır.

Tanı anında, hastaların %39'unda kemik metastazı mevcuttu. Ortanca yaşam süresi kemik metastazı olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Literatürde akciğer kanserinde kemik metastazı, çalışmamızla uyumlu olarak, %20-40 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda kemik metastazı varlığı yaşam süresi ile ilişkili bulunmadı. Benzer şekilde Hoang, Albain, Paesmans, Okamoto ve arkadaşlarının çalışmalarında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Finkelstein ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kemik metastazı 1 yıllık sağkalımı etkileyen 2. önemli faktör olarak rapor edilmiştir (17-21).

Çalışma grubumuzda, akciğer metastazı olanlarda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, sağkalımın diğer metastaz bölgelerine göre daha iyi olduğu izlenimini vermektedir (Tablo 3.7). Hirose ve arkadaşları eş zamanlı uzak metastazı olan ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, intrapulmoner metastazı olan hastalarda prognozun, ekstrapulmoner metastazı olan hastalara göre daha iyi olduğunu bildirmiştir (33).

Çalışma grubumuzda, hastaların %8'inde tek metastaz bölgesi olmak üzere, %29'unda adrenal metastazı saptandı. Radyolojik incelemelere dayanarak, metastaz kabul ettiğimiz hastaların bir kısmında benign patolojiler olması muhtemeldir. Tek metastaz bölgesi adrenal olan, aksi halde operabil 2 hastamızda adrenal biyopsi uygulanmış, sonuç karsinom metastazı olarak doğrulanmıştır. Adrenal bezler, KHOAK'nda sık metastaz yerlerindedir. Otopsi serilerinde %33 oranında adrenal metastaz görülmektedir. Bununla birlikte aksi halde operabil hastalarda, tek adrenal kitlenin malign olma ihtimali düşüktür (34,35). Ettinghausen ve arkadaşlarının çalışmasında, aksi halde operabil, 246 KHOAK'lu hastanın 10'unda (%4,1) tek taraflı adrenal kitle saptanmıştır. Patolojik inceleme sonucu hastaların 5'inde adrenal metastaz olduğu, diğer 5 hastada ise kitlenin benign nedenlere ait olduğu saptanmış ve bu hastalar küratif cerrahiye yönlendirilmiştir (34). Tek metastaz bölgesi adrenal olan ve kemoterapi uygulanan hastalarda ortanca yaşam süresi 8,5 ay olarak bildirilmiştir (37). Çok merkezli bir çalışmada, tek adrenal metastazı olan 43 operabil hastaya, torasik cerrahi ile birlikte adrenal rezeksiyon da uygulanmış, ortanca yaşam süresi 11 ay, 2,3 ve 4 yıllık sağ kalımlar %29, %14 ve %11 olarak bildirilmiştir. 3 hasta 5 yıldan

fazla yaşamıştır (36). Bir başka çalışmada, primer tümör ve adrenal rezeksiyonu uygulanan 5 hastadan 3'ünde yaşam süresi 5 yıldan fazla olarak rapor edilmiştir (38).

Genel olarak, tek adrenal metastaz durumunda, primer tümör operabil ise, özellikle de aksi halde Evre I ve II hastalıkta, primer tümöre yönelik cerrahi ile birlikte metastazektomi de önerilmektedir. Uzun süreli yaşam şansı göz önünde bulundurulduğunda, özellikle primer tümörün operabil olduğu durumlarda, doğru evreleme daha da önem kazanmaktadır. Adrenal kitleler incelikte değerlendirilmeli, aksi halde operabil hastalarda adrenal kitleye yönelik patolojik inceleme de yapılmalıdır. Tek adrenal metastaz durumunda, özellikle torakal Evresi I-II olan hastalarda, primer cerrahi ile birlikte adrenalectomi bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1-<http://www.turkkanser.org.tr/news.php?id=60>
- 2- Scottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. Lung Cancer Principles and Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 3-21, 2005.
- 3- David S. Schrupp, Nasser K. Altorki, Claudia L. Henschke, Darryl Carter, Andrew T. Turrısı, Martin E. Gutierrez. Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Principles an Practice of Oncology. (Devita T.V, Hellman S, Rosenberg H.S.). 7th edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins 2005.
- 4-Figlin A.R,Cameron B, Turrısı A. Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Treatment. (Haskell M.C.). Fifth edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 598-629, 2001.
- 5-Movsas B, Khuri FR,Kerstine Kemp. Non-small-cell lung cancer. Cancer Management.A Multidiciplinary Approach.
- 6-[www.nccn.org/proffesionals/physician-gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/proffesionals/physician-gls/PDF/nscl.pdf)
- 7-Jemal A, Siegel R, Ward A, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;51(1):43-66.
- 8-Hachshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997;315:980.
- 9-Franklin WA, Chanin T, Gonzalez A. Pathology and molecular classification. Lung Cancer Principles and Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 231-60, 2005.
- 10-Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinical presentation of non-small cell carcinoma of the lung. Lung Cancer Principles and Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 231-60, 2005.
- 11-Poggi MW, Sullian FJ. Palliative radiotherapy. Lung Cancer Principles and Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 776-93, 2005.
- 12-Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non-small cell lung cancer. Lung Cancer Principles and Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 776-93, 2005.
- 13-AJCC Cancer Staging Manuel. Sixth Edition. Springer-Verlag: New York 2002.
- 14-Oztuna F, Ozlu T, Bulbul Y. In which stage we diagnose and how we treat lung cancer? Tuberk Toraks. 2003;51(2):152-6.



- 15- Alpar S, Ucar N, Turgut A, Kiratlı T, Dursun BA, Kurt B. The correlation between the distance metastases and organ-specific symptoms in the patients with lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2004;52(1):14-8.
- 16-Karlıkaya C, Cakir EE. Lung gancer inthe thrace region of Turkey and comparison with national data.*Tuberk Toraks* 2005;53(2):132-8.
- 17-Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, Ason H, Ikeda J, Miyamoto T, Nakamura T, Miyake T. Long term survivors in stage IV non-small cell lung cancer.*Lung Cancer* 2005;47:85-91.
- 18-Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemonave patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *J Clin Oncol* 2005; 23:175-183.
- 19-Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivars in metastatic non-small-cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709.
- 20-Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M,Livingston RB. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
- 21-Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabois G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
- 22-O'connel JP, Kris MG, Gralla RJ, et al.Frequency and prognostic importance of pre-treatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J clin Oncol* 1986;4:1604-1614.
- 23-Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women:age,smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087-1093.
- 24-Neugut AI, Jacobson JS. Women and lung cancer:gender equality at a croosroad? *JAMA* 2006; 296:218-219.
- 25-Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003 *J Clin Oncol* 2004;22:330-353.
- 26-Hoang T, Traynor AM, Schiller JH. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Principles and Practice* (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrisi A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 571-587, 2005.
- 27-Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095.

- 28-Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103.
- 29-Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246-50.
- 30-Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, Komaki R, Liao Z. Non small cell lung cancer presenting with Synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998-2004.
- 31-Getman V, Devyatko E, Dunkler D, Eckersberger F, End A, Klepetko W, Marta G, Mueller MR. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004;25:1107-1113.
- 32-Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:548-533.
- 33-Hirose M, Ota S, Ishibashi H. Surgical indication for non-small cell lung cancer with synchronous distant metastases.
- 34-Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1462-6.
- 35-La Porte H, Roumilhac D, Graziana JP, Eraldi L, Cordonier C, Puech P, Wurtz AJ. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastases from lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;65:331-5.
- 36-Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: A multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001;71:981-5.
- 37-Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62:1614-6
- 38-Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:663-666.
- 39-Downey RJ, Kenneth K, Kris MG, Bains MS, Miller MA, Helan R, Bilsky M, Ginsberg R, Rusch VW. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastases. *Lung Cancer* 2002;38:193-197.