

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**KADINLARDA AKCİĞER KANSERİ
GENEL ÖZELLİKLER VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yıldız UÇAR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail SAVAŞ**

**ANKARA
2010**

TEŞEKKÜR

Ankara Üniveristesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı'nda asistanlık eğitimi aldığım süre zarfında engin bilgilerinden ve desteğinden hep faydalandığım değerli anabilimdalı başkanımız sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a,

Engin bilgileri ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren tez danışmanın değerli hocam Prof. Dr. İsmail Savaş'a,

Bilgi ve deneyimlerini büyük özveri ve keyifle asistanları ile paylaşan değerli hocam Prof.Dr. Demet Karnak'a ,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin yapım aşamasında desteğini benden eksik etmeyen sayın hocam Doç. Dr. Akın Kaya'ya,

İhtisas süresi boyunca bilgilerini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan anabilim dalımızın değerli öğretim üyelerine, uzman doktorlarına,

Asistanlık eğitimim boyunca hep beraber ekip çalışması yürüttüğümüz sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşirelerine ve tüm yardımcı sağlık personeline,

Tezimin yapım aşamasında istatistik çalışmalarını yürütmemde yardımcı olan Biyoistatistik Bölümünün değerli çalışanı Nazmiye Kurşun hanımefendiye,

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda hissettiğim annem, babam ve ailemin tüm üyelerine saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Yıldız Uçar

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnsidans. Prevelans.....	4
2.2. Etyoloji.....	4
2.2.1. Sigara	4
2.2.2. Diğer Faktörler	6
2.2.2.1. Yaş	6
2.2.2.2. Hormon	6
2.2.2.3. Asbest.....	7
2.2.2.4. Diyet.....	7
2.2.2.5. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	8
2.2.2.6. Viral Enfeksiyonlar	8
2.2.2.7. Radon	9
2.2.2.8. Hava Kirliliği	9
2.2.2.9. Aile Öyküsü	9
2.2.2.10. Genetik Yatkınlık.....	9
2.3. Klinik Özellikler.....	10
2.3.1. Primer Tümöre Ait Belirti ve Bulgular	10
2.3.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular	12
2.2.3. Paraneoplastik Bulgular	13
2.4. Akciğer Kanserinde Tanı	14
2.4.1. Direkt Radyoloji.....	14

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.4.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme	16
2.4.4. Pozitron Emisyon Tomografisi	16
2.4.5. Balgam Sitolojisi	17
2.5. Akciğer Kanserinde Tanısında Girişimsel Yöntemler	17
2.5.1. Bronkoskopi	17
2.5.2. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	17
2.5.3. Plevral Sıvı İncelemesi	18
2.5.4. Kapalı Plevra Biyopsisi	18
2.5.5. Mediastinoskopi	19
2.5.6. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)	19
2.6. Patolojik Sınıflama	19
2.7. Performans Durumu	22
2.8. Evrelendirme	22
2.8.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreleme	25
2.9. Akciğer Kanserlerinin Tedavisi	25
2.9.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	25
2.9.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı	25
2.9.1.1.1. TXNOMO ve Yüzeysel Tümörlerde Tedavi	25
2.9.1.1.2. Evre IA ve IB’de Tedavi	26
2.9.1.1.3. Evre IIA-IIB’de Tedavi	26
2.9.1.1.4. Evre IIIA’da Tedavi	26
2.9.1.1.5. Evre IIIB’de Tedavi	27
2.9.1.1.6. Evre IV’de Tedavi	27
2.9.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	28
3. Materyal Metod	30
3.1. Olgular	30
3.2. İstatistiksel Yöntem	31
4. Bulgular	32
4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Bulgular	36
4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Bulgular	42

5. Tartışma.....	51
6. Sonuçlar	64
7. zet.....	66
8. Summary.....	68
9. Kaynaklar Dizini	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
DNA	: Deoksirübönükleikasit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FDG	: Florodeoksiglukoz
HPV	: Human papilloma virus
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IASCL	: International Association Fort the Study Lung Cancer
IL	: İnterlökin
İPF	: İdyopatik pulmoner fibrozis
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktik dehidrogenaz
M-CSF	: Makrofaj koloni sitümulan faktör
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NNK	: 4-metil nitrozamino-1-3-pridil-1-butanon
PAAG	: Postero-anterior akciğer grafisi
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbon
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PS	: Performans skoru
RT	: Radyoterapi
TTİİAB	: Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

TNM	: Tümör, nodül, metastaz
VALG	: Veterans administration lung cancer
VCSS	: Vena kava superior sendromu
WBC	: Kan lökosit sayısı
WHO	: Dünya sağlık rgt

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo.2. 1: Akciğer Kanserinde Tanı Anında Semptomların Sıklığı	10
Tablo 2. 2: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı	13
Tablo 2. 3: Malign akciğer Tümörlerinde histolojik sınıflama (WHO2004)	21
Tablo 2. 4: Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları.....	22
Tablo 2. 5: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması	23
Tablo 2. 6: Akciğer Kanserinin Mountain Evrelendirilmesi	25
Tablo 4.1: Küçük Hücre Dışı Kadın Akciğer Kanserli Olguların Özellikleri	41
Tablo 4.2: KHDAK'li olguların kan parametreleri	39
Tablo 4.3: KüçükHücreli Akciğer Kanseri Kadın Olguların Özellikleri.....	46
Tablo 4.4: Küçük hücreli akciğer kanserli olguların kan parametreleri	44

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1:	Tüm olgularda sigara durumu	32
Grafik 4.2:	Sigaranın KHAK ve KHDAK Olgularında Sağkalıma Etkisi	33
Grafik 4.3:	Tanı anında görülen semptomlar ve sıklıkları.....	34
Grafik 4.4:	Kullanılan tanı yöntemlerinin dağılımı	34
Grafik 4.5:	Hücre Tipleri ve Performans Durumuna göre Hasta Dağılımı.....	35
Grafik 4.6:	Hastaların Tanı Anında Metastaz Durumları	35
Grafik 4.7:	KHDAK’li olgularda sigara durumu.....	36
Grafik 4.8:	Hücre tipine göre hasta dağılımı	37
Grafik 4.9:	KHDAK Hastaların evrelere göre dağılımı.....	38
Grafik 4.10:	KHDAK’li olgularda prognoz dağılımı	40
Grafik 4.11:	KHAK olgularında sigara durumu	42
Grafik 4.12:	KHAK’li olguların tanı anında evrelere göre dağılımı	43
Grafik 4.13:	KHAK’li olguların prognoz sürelerine göre dağılımı	45
Grafik 4.14:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri.....	47
Grafik 4.15:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 1900'lü yılların başlarına kadar; kadınlarda nadir görülen bir hastalık iken, 1960'lı yıllardan itibaren kademeli olarak artış göstermiş ve 1980'li yıllardan itibaren kadınlarda kanser nedeni ölümler arasında meme kanserini geçer hale gelmiştir. Son 30 yılda kadınlarda hastalığın insidansı 4 kat artış göstermiştir (1,2). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (3). Dünya çapında Akciğer kanseri; sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur (1,4).

Sigara karşıtı kampanyalar sonucu Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiş, kadınlarda ise sigara kullanımı alışkanlığındaki artışa paralel olarak gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde sıklığı giderek artmaktadır (5). Geçen 30 yılda kadınlarda görülme sıklığı dört kat artış göstermiş ve bu artışın 2010 yılında da devam edeceği düşünülmektedir. Bu artış ile akciğer kanseri kadınlar arasında güncel bir epidemi olarak tanımlanmıştır(2).

Türkiyede; Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 olarak belirtilmiştir. Sağlık Bakanlığının verilerine göre akciğer kanseri sıklığı; ülkemizde batı bölgelerinde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırasıyla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (6).

Sigara içimi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki ilk olarak 1962 yılında ortaya konulmuştur. Akciğer kanseri gelişiminden %85-90 oranında sigara sorumlu tutulmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme oranı içmeyenlerden 22 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (7-8).

Akciğer kanseri gelişiminde ayrıca; yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir (8).

Akciğer kanseri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) modifiye edilmiş sınıflamasına göre histolojik olarak; yassı hücreli karsinoma, küçük hücreli karsinoma, adenokarsinoma, büyük hücreli karsinoma, adenoskuamöz karsinoma, pleomorfik ve sarkomatoid karsinoma, karsinoid tümör, tükrük bezi tipi karsinoma ve sınıflandırılmayan karsinoma olarak sınıflandırılmaktadır (9). Histolojik tip olarak; küçük hücreli akciğer kanseri ve adenokarsinoma erkeklere nazaran kadın olgularda daha sık görülmektedir (10).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır (11). Tedaviye oldukça duyarlı olmasına rağmen sağkalım süresi düşük olan KHAK'inde prognostik faktörler önemli yer tutmaktadır. Üzerinde en çok çalışılan prognostik faktörler; hastanın yaşı, performans durumu, cinsiyeti, serum alkalen fosfataz (ALP) ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi, tedavi zamanı ve tedavi şekli olmuştur (12-13).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'nini oluşturur. KHDAK'inde yaşam sürelerini etkileyen en önemli faktörler; tümörün histopatolojik tipi, tümörün evresi, hastanın performans durumu, kilo kaybı, yaşı, cinsiyeti, serum LDH, ALP düzeyi, kan kalsiyum düzeyi, hemoglobin seviyesi ve genetik faktörlerdir (14).

Ülkemiz geneline bakacak olursak; KHAK ve KHDAK ile ilgili yaşam sürelerini etkileyen prognostik faktörler üzerine yapılmış geniş kapsamlı araştırma sayısı oldukça azdır. Kadın olgulardaki akciğer kanserlerinin genel özellikleri ve prognostik faktörler üzerine ise yapılmış araştırma sayısı yok denecek kadar azdır.

Biz bu çalışmamızda; 2004 – 2009 tarihleri arasında çoğunluğu kliniğimizde tanısı konulan, tedavi edilen ve izlenen akciğer kanseri tanısı konulmuş, kadın olguları inceledik. Kadın hastalarda; tedavi öncesi belirlenen biyokimyasal ve hematolojik parametreler, yaş, başvuru semptomları, performans durumu, hastalık evresi kanser histolojisi, tedavi alıp almaması, aldıysa tedavi şekli, metastaz durumu gibi faktörlerin sağkalıma etkisini ve prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans, Prevelans

Akciğer kanseri 1980'li yıllardan itibaren tüm dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Günümüzde kanser nedeni ölümler arasında akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır. 2002 yılında dünyada 1.35 milyon yeni vaka saptanmış ve bu tüm kanser olgularının %12,4'ünü oluşturmaktadır. 2002'li yıllarda kadınlarda insidans 12.1/100 000, erkek olgularda ise 35.5/100 000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise yeteri kadar veri olmamasına rağmen; Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000 olarak bildirilmiştir (6). 2002 yılında kansere bağlı ölüm nedenleri arasında; akciğer kanseri ilk sıralarda yer almış olup toplam 1.18 milyon ölümün nedeni olmuştur (15). Beş yıllık yaşam süresi Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama %15, Batı Avrupa ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde ise %9.8 olarak bildirilmiştir (16).

2.2. Etyoloji

2.2.1. Sigara

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik faktör sigaradır. Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (1). 2000 yılında dünya çapında Akciğer kanseri gelişiminde erkeklerde % 85, kadınlarda %47 oranında sigara sorumlu bulunulmuştur (15). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Çevresel sigara dumanı maruziyeti olarak tarif edilen pasif sigara içiminde ise bu risk % 3,5 kadar bildirilmiştir. Yanısıra; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (8). Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (1).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20–40, erkeklerde % 30–40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2–10 ve % 40-60'tır. Dünya genelinde ise erkeklerde % 47–52, kadınlarda % 10–12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda % 24, erkeklerde % 63'tür (17).

Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturmaya bağlıdır. Sigaradaki; karsinojenler, kokarsinojenler (kendileri karsinojen olmayan ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotörleri (karsinogenezi reversibl olarak potansiyalize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) olmak üzere yaklaşık 4000 çeşit substrat içerir. Bunların yaklaşık 50 tanesi kanserojendir. Bu kanserojenler arasında polisiklik aromatik hidrokrabonlar (PAH), nitrozaminler, aromatik aminler, aldehit, hidrazin, serbest radikaller ve bazı ağır metaller bulunmaktadır (18,19).

Akciğer kanserinin oluşumunun tetiklenmesinde; PAH ve nitrozaminler temel rol oynamaktadırlar (18,20). PAH insan akciğer dokusunda reaktif metabolitlere ayrılır ve bu metabolitler DNA ile birleşip mutajenik DNA oluşumuna neden olurlar. Sigara içen ve içip bırakanlarda; PAH-DNA ürünleri sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (18).

Nikotine bir pirolidin halkası eklenince 4-metil nitrozamino-1-3-piridil-1-butanon (NNK) oluşur. NNK tütündeki en güçlü solunum kanserojenidir. NNK, p53 geninde Guanin ve adeninin (G-A) yerini değiştirerek mutasyona neden olmaktadır(18,19).

Sitokrom p450 sisteminde bulunan bazı izoenzimler tarafından tütün dumanında bulunan bazı prokanserojenler aktive olur. Bu enzimlerden en önemlisi CYP1A1 dir. Bu enzim PAH aktivasyonundan geniş ölçüde sorumludur (20).

Kadınlara erkekler arasında karsinojenleri metabolize eden bu enzim sistemleri arasında birtakım varyasyonlar tarif edilmiştir. PAH' ların aktivasyonundan önemli

oranda sorumlu olan CYP1A1 geni; sigara içicisi olan akciğer kanserli kadın olgularda erkek olgulara nazaran daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu yüksekliğin büyük olasılıkla başta östrojen olmak üzere hormon indüksiyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (21).

P53 geni; 17p kromozomuna yerleşmiş bir nükleer fosfoprotein olup özellikle DNA hasarına cevap olarak hücre siklusunu, DNA onarımını ve sentezini, hücre differansiyasyonunu ve apoptozisini kontrol eden genleri düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı gendir. DNA hasarına karşı hücre sel yanıtta önemli rol oynar. Kanser vakalarında p53 genindeki mutasyon yüksek oranlarda bildirilmiştir. Akciğer kanserlerinde ise en sık rastlanan genetik anomali p53 gen mutasyonu ve p53 gen proteini aşırı ekspresyonudur. Sigaranın; p53 geninde mutasyon gelişmesini tetiklediği bilinmektedir. Sigara maruziyetine bağlı gelişen Akciğer kanserinde p53 gen mutasyonu %50 civarında, sigara içmeyen akciğer kanserlilerde p53 gen mutasyon oranı %10-28 arasındadır (18,22). Yapılan bir çalışmada kadınlar için erkek olgulara nazaran daha düşük bir karsinojen maruziyetinin p53 geninde daha ciddi mutasyon yaptığı belirtilmiştir (23).

2.2.2. Diğer faktörler

Bu faktörler akciğer kanserlerinin yaklaşık %6'sından sorumludur (8).

2.2.2.1. Yaş

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta olup 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5–10 dolayında) sıklığı daha azdır (1,10). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır (1). Erkek olgulara nazaran akciğer kanseri gelişme yaşının kadın olgularda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (24,25).

2.2.2.2. Hormon

Cinsiyetler arasındaki biyolojik farklılığın en belirgin olanı hormonal değişikliklerdir. Erkeklerle karşılaştırıldığında; kadınlarda akciğer kanseri oranında artış ve tütünün zararlı etkilerine karşı artmış olan hassasiyette seks hormonlarının rolünün olabileceği savunulmaktadır. En önemli seks hormonu olan östrojenin

akciğer kanseri oluşumu üzerindeki etkileri net olmamakla birlikte DNA adduktları oluşturmak sureti ile direkt karsinojen etki gösterme ya da tümör büyüme faktör , endotelial büyüme faktör gibi normal hücre bölünmesini akciğer neoplazmina çevirebildiği bilinen büyüme faktörü genlerini aktive ederek indirekt yolla kanser oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (26).

Hormon replasman tedavisinin de akciğer kanseri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Taioli ve Wynder yaptıkları çalışmada erken yaşta menopoza giren kadınlarda adenokarsinom riskinin azaldığını, östrojen tedavisinin adenokarsinom riskini artırdığını belirtmişler. Ayrıca östrojen tedavisi, sigara ve adenokarsinom gelişimi arasında pozitif bir bağlantı bulmuşlar. Bu durumu östrojenin, karsinogenezin “promotion” fazıyla ilgili bir faktör olduğunu savunarak açıklamışlar (27). Ayrıca başka bir çalışmada da östrojen replasman tedavisinin adenokarsinom gelişme riskini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (4). Kaliforniya’da yapılan bir çalışmada ise postmenopozal hormon tedavisi kullanan kadın olgularda akciğer kanseri gelişme riski araştırılmış ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (28).

2.2.2.3. Asbest

Asbest “International Agency for Research on Cancer” tarafından akciğer kanseri ile ilişkisi olan faktörlerin başında gelen karsinojen olarak tanımlanmıştır. Bu ilişki; maruz kalma süresi, maruz kalınan asbestin miktarı, fiberin tipi ve eşlik eden sigara içimi ile ilişkilidir. Asbeste maruz kalan sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, asbest maruziyeti olan sigara içmeyen olguların 4-5 katıdır (29).

2.2.2.4. Diyet

Akciğer kanserinde diyetin; % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyette β -karoten / retinol miktarı yüksekse akciğer kanserinin göreceli riski 0,59’a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (17).

2.2.2.5. Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, idyopatik pulmoner fibrozis (İPF), pnömokonyoz, bronşiektazi gibi malign olmayan akciğer hastalıkları ile akciğer kanseri oluşumu arasında ilişki saptanmıştır (17,30). Tüberküloz geçirmiş olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (31). Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, akciğer kanserli olguların % 0,3'ünde idyopatik pulmoner fibrozis ve % 2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (32).

2.2.2.6. Viral Enfeksiyonlar

Akciğer kanseri ile human papilloma virüs (HPV) arasındaki ilişki son dönemlerde üzerinde pek çok araştırma yapmaya neden olmuştur. İnsanların % 50'sinden fazlası yaşamları boyunca HPV ile enfekte olmaktadır. HPV insan vücudunda daha çok; cilt, müköz membranların epitellerini enfekte eder. Spesifik HPV türleri; serviks, penis, anüs, vajina, vulvanın displazi ve skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkilidir. Bronkopulmoner karsinom ile ilişkili onkojenik HPV türleri; tip16, 18, 31, 33 ve 35 ile daha nadir olarak da tip 6 ve 11'dir. HPV'nin Bronkopulmoner karsinoma neden olma oranları ülkeden ülkeye % 0–100 arasında değişmektedir. En yüksek oranlar Japonya, Çin, Tayvan, Yunanistan ve Finlandiya'dır. HPV enfeksiyonunun esas hedefleri yüzeysel skuamöz hücrelerdir. HPV üzerindeki erken protein (E) enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynar (33). HPV ile ilişkili kanser gelişiminin p53 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HPV E6 proteini; p53 geninde degradasyonuna neden olurken, E7 proteini de retinoblastom proteinine bağlanır. Bu şekilde tümör süpresör etkinin inaktivasyonuna bağlı malign transformasyon geliştiği düşünülmektedir (34). Akciğer skuamöz hücreli karsinomu ile HPV arasındaki ilişkinin yanı sıra, Japonya'da yapılan bir çalışmada akciğer adenoskuamöz karsinomlu 23 hastanın % 78'inde HPV DNA (+)'liği de gösterilmiştir (35).

2.2.2.7. Radon

Radon uranyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. Radona bağlı risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonuyla oluşur. İn hale radonun karsinogenik etkisi, partiküle radon emülsiyonundan daha fazladır. Akciğer kanserinin etyolojisinden %10-14'ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (36).

2.2.2.8. Hava Kirliliği

Maruziyet miktarının tespitinin zorluğuna paralel olarak hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerindeki etkisini ispatlamak zordur. Ancak şehirlerde yaşayan kişilerde akciğer kanseri riski kırsal kesimlerde yaşayanlardan ortalama 1,2-1,3 kez daha fazla saptanmıştır. Poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom gibi metaller, fosil yakıt ürünleri, motorlu araçların egzoz dumanı ve kömür dumanı hava kirliliği yapan karsinogenik etkenlerdir (37).

2.2.2.9. Aile öyküsü

Akciğer kanserli hastaların birinci dereceden akrabalarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır. Bu çoğunlukla sigara faktöründen bağımsızdır (17). Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artan aktivitesi olup, akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (38).

2.2.2.10. Genetik yatkınlık

Tüm sigara içenlerin % 10-20'sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Genetik aktarım, sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Genetik aktarım temelde iki enzimatik grupta ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Temelde, sitokrom p450 süper ailesi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süper ailesi bu gen gruplarını oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinogenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (36,39).

Akciğer kanseri ile ilişkili olan gen grupları; faz I genleri olan CYP1A1, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 ve faz II genleri olan GSTM1, GSTT1, GSTP olup en çok suçlanan genler ise CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1'dir (36,39).

2.3. Klinik Özellikler

Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı anında tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Semptom ve bulguların çoğu; primer tümörün büyümesi, mediastene bölgesel yayılması, sistemik yayılması ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucu oluşur. Akciğer kanserli olgularda en sık görülen semptomlar tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo.2.1: Akciğer Kanserinde Tanı Anında Semptomların 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
Vena kava superior sendromu	4
Disfaji	2
Hışıltı, stridor	2

2.3.1. Primer tümöre ait belirti ve bulgular

Akciğer kanserinin bulguları erken evrede genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Öksürük, balgam (kanlı balgam olabilir), kilo kaybı, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik en sık semptomlardır. Öksürük; özellikle santral yerleşimli tümörlere bağlı

gelişebilen, postobstrüktif pnömoni veya genişlemiş lenf nodlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çoğu ağır sigara tiryakisi olan olgularda ; kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürük olabileceği gibi yeni ortaya çıkan ya da karakter değiştiren tarzda da olabilir. Öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Tümörün havayollarında tıkanmaya neden olması, artan öksürük ve balgam nedeni ile nefes darlığı da sıklıkla görülmektedir. Hemoptizi ise; akciğer kanserinde yaygın görülen bir diğer semptomdur. Nadiren massif olabilir. Genellikle balgamla karışık çizgi şeklinde olabilmektedir. Hemoptizi gelişmiş olan olgularda genellikle akciğer radyolojisinde anormallik saptanır. Ancak direkt akciğer grafi bulguları normal olan ve hemoptizi tarifleyen olgularda ek olarak sigara maruziyeti varsa, 40 yaşından büyük, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı mevcutsa mutlaka bronkoskopi ve/veya toraks tomografisi ile ileri inceleme düşünülmelidir (40,41).

Tümörün toraks içine yayılımı; direkt invazyon ya da lenfatik yayılım sonucu olabilir. Buna bağlı olarak çeşitli semptomlara yol açmaktadır. Rekürren laringeal sinir tutulumu akciğer kanserli olguların ortalama %2-15'inde görülmekte olup ses kısıklığının en temel nedenidir. Tümöre bağlı gelişen frenik sinir tutulumu; direkt göğüs radyografisinde bir veya her iki hemidiafragmada yükselme nedenidir ve hıçkırık semptomu ile karakterizedir. Tümörün vena kava superioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması; vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açar. Akciğer kanserli olguların %45-75'inde görülebilen VCSS; fizik muayenede kollateral venöz genişlemeler, yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, ekstremitelerde omuz ve boyunda genişlemiş venler ile karakterize olup en sık KHAK'de, ikinci sıklıkta ise yassı hücreli karsinomada görülür (41,42). Süperior sulkus tümörü ya da Pancoast tümörü; genellikle üst lobun apikal posteriyor kısmına yerleşip o bölgede bulunan brachial pleksus, servikal 8 ve torakal 1 ve 2. sinirleri infiltre ederek Horner sendromuna yol açabilmektedir. Bunun sonucunda tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis, aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize semptomlara neden olabilmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülmektedir (41,43). Perikarda en sık metastaz yapan kanser olan akciğer kanseri; kardiyomegali, aritmi ve kalp tamponadına neden olabilmektedir. Periferik tümörlerin en sık semptomu

olan plöritik göğüs ağrısı; hastalığın seyri esnasında %50'den fazla hastada görülebilmektedir. Göğüs duvarı ve/veya plevra sıvısına işaret eder. Retrosternal göğüs ağrısı durumunda hiler-mediastinal lenf nodu tutulumu düşünülmelidir. Akciğer kanseri hastalarının % 15- 50'sinde plevra sıvı görülmektedir (41,44,45).

2.3.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerinin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümör evresindedir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır (44,45).

Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görülmekle beraber adenokarsinomada osteoblastik tipte de olabilir. Tüm kemikleri tutmakla birlikte aksiyal iskelet özellikle de uzun kemiklerin proksimalini tutar. Kemik metastazları asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyeti, bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artma görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu ise genellikle asemptomatiktir. İntrakraniyal metastaz; tanı esnasında akciğer kanserli olguların %10'unda görülebilmektedir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, nöbet, konfüzyon, kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ile karakterizedir (41,44,45). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

Tutulan Bölge	Sıklık (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikart	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	15-18
Adrenal bez	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

2.3.3. Paraneoplastik Sendromlar

Tümör ve metastazının olmadığı organlarda polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikörler, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşan etkilerdir. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. En sık görülen paraneoplastik sendrom olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı; KHAK'lerinin % 10'unda görülür, evre ve prognozla korelasyon göstermez. Akciğer kanserinde görülen hiponatreminin önemli bir sebebidir. En önemli semptomları; konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, koma ve şuur kaybıdır. Bir diğer paraneoplastik sendrom olan ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgımına bağlı hiperadrenokortisizm; KHAK'lerinin % 5'inde görülür, kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir. Nadiren kaslarda zayıflık, uyuşukluk, konfüzyon, aydede yüzü, hipokalemik alkaloz, hiperglisemi ile karakterize olan Cushing sendromuna neden olabilir. Akciğer kanserinde kemik metastazı olmadan görülen hiperkalsemi ise; parathormon benzeri bir proteine bağlı olup %2-6 oranında görülmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülen hiperkalsemi; bulantı, kusma, karın ağrısı, poliüri, dehidratasyon, konstipasyon gibi yakınmaların sebebidir (41,44,46).

Nörolojik paraneoplastik sendromlar; otoimmün mekanizmalar ile olur, en sık KHAK'de görülmektedir. Sendromun şiddeti tümörün hacmine bağlı değildir. KHAK'de % 3 oranında görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Subakut duyusal nöropati, opsoklonus, myoklonus KHAK'lerinde daha sık görülen paraneoplastik sendromlardır (44,46).

Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir (39,45). Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveoler tip olmak üzere adenokarsinomada görülmektedir. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlere emboli bulguları olabilmektedir. Adenokarsinomada gezici tromboflebit de görülebilir (45,46).

2.4. Akciğer Kanserinde Tanı

2.4.1. Direkt Radyoloji

Radyolojik görüntülemenin ana amacı; tümörün görüntülenmesi ve operabilite olasılığının değerlendirilmesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Postero-anterior akciğer grafisinde (PAAG); belirgin lezyonlar net bir şekilde seçilebileceği gibi bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Küçük nodüllerin saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Öyleki 2 cm den küçük lezyonların yarıdan fazlası gözden kaçabilmektedir. Standart PAAG ile boyutu ortalama 3 cm olan lezyonlar rahatlıkla görülebilir (47). Ayrıca lezyona eşlik eden atelettazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevra sıvısı ve mediastinal lenfadenopati (LAP) gibi indirekt bulgular hakkında bilgi edinilebilir (48).

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Özellikle Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde ise PAAG'ne göre daha duyarlı bir yöntemdir. Standart akciğer radyografisi ile saptanan nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm'dir. BT ile ayrıca nodülün çapı, şekli, kenar yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi, dansitesi, büyüme hızı gibi benign-malign ayırımında kullanılabilecek özelliklere ulaşılabilir (47)

Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri ise genellikle (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir (48).

Mediastinal invazyon; BT ile mediasten invazyon % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (48). Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması, kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi, kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti, kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal invazyonu gösteren bulgulardır (32).

Göğüs duvarı invazyonu kriterleri ise BT'de; kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması, tümör ile göğüs duvarı arasında geniş aç olması, eşlik eden plevra kalınlaşması ve plevra çekintisi olması olarak tarif edilmektedir (32).

BT ile plevra tutulumu ve uzak metastazlar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Plevra kalınlaşması ve plevra sıvısı; plevra tutulumunun önemli göstergeleridir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler; akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar olup BT ile bu bölgeleri değerlendirmek mümkündür (49).

2.4.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek, göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntü alma ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme, ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonunu göstermede MRG inceleme BT'ye göre daha avantajlıdır (49).

2.4.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Kanser hücrelerinin normal hücrelere oranla artmış glukoz tüketimi özelliğinden faydalanılması esasına dayanır. Bu yöntemle pozitron yayan "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot -13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir. Akciğer kanserinde ayrıca tümör histopatolojisine göre 18F-FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun münöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörler patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu göstermeyebilirler. 18F-FDG PET soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında, akciğer kanserinin ilk ve yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi planlamasında etkin rol oynamaktadır (50).

Soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında 18F-FDG PET'in duyarlılığı % 97, özgüllüğü ise % 78 bulunmuştur. Ancak PET bronkolveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-enflamatuvar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir(50).

2.4.5.Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi; akciğer kanserinin tanısında invaziv olmayan, duyarlılığı % 20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Örnekleme sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması; tanı olasılığını arttırmaktadır (1).

2.5.Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Yöntemler

2.5.1.Bronkoscopi

Bronkoscopi, akciğer kanserinin tanısında en önemli tanı yöntemidir. Ancak verimliliği tümörün yerleşimi ile yakından ilişkilidir. Santral tümörlerde bronş forceps biyopsisi ile histopatolojik tanı oranı % 79–98 iken, periferik tümörlerde bu oran % 48–80 civarındadır (51). Biyopsiye ek olarak bronş fırçalama ve bronş lavajı işlemlerinin eklenmesi ile tanı olasılığı artmaktadır. Santral lezyonlarda ortalama 3–4 biyopsi tanı için yeterli olmakta iken periferik lezyonlarda en az 6 biyopsi örneği alınması önerilir (52,53). Ayrıca bronkoscopi ile; tümörün yaygınlığı hakkında da bilgi edinilir. Bronkoscopi ile ulaşılabilen bronş içi tümörlerde bronkoskopik evrelemenin doğruluğu % 95'e ulaşabilmektedir (51).

2.5.2. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)

Akciğer kanserinin tanısında TTİAB'nin sensitivitesi oldukça yüksektir (%88-92). İnce iğne aspirasyonu kör perkütan biyopsi olarak ya da floroscopi, ultrasonografi,

bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans görüntüleme eşliğinde yapılabilir. Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı, plevral lezyonlar, mediastinal kitlelerin tanısı, hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi başlıca endikasyonları arasında yer almaktadır. Periferik lezyonlarda sensitivitesi fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir (54).

2.5.3. Plevra sıvısı incelenmesi

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır (55). Ancak olguların yaklaşık %50'inde postobstrüktif atelektazi, pnömoni, mediastinal lenfatik obstrüksiyon gibi nedenlerden dolayı plevra sıvısı eşlik eder. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (56). Tanı değeri % 50-60 kabul edilmektedir (55). Olguların % 65'inde 50- 100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (56). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür. En önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir (57).

2.5.4. Kapalı Plevra Biyopsisi

Parietal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile biyopsi yapılmaktadır (54). Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı % 40- 70 (ortalama % 46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir (58). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkili olup ultrason eşliğinde yapılması ile tanı şansı daha da artar.

2.5.5. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu; akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesinin yapılabilmesidir. Sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100 olan mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9 (% 4–16)'dur. Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken (% 1- 2), subkarinal bölgede % 6,1 olarak en yüksek oranındadır (59).

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-0,08, komplikasyon oranı % 3 düzeyindedir. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, insizyon yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (59).

2.5.6. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)

Periferik akciğer tümöründen biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi gibi tanı ve evreleme amaçlı işlemler başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Kardiyak instabilite, tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi, ciddi amfizem varlığı, ventilatör bağımlılığı, aşırı fibrotoraks, aşırı skolyoz, çapı 1 cm'den küçük, derin yerleşimli akciğer nodülü ise işlemin başlıca kontrendikasyonlarıdır (60).

2.6. Patolojik Sınıflama

Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama WHO tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo 3) (61).

Akciğer kanserinin ani artış gösterdiği 1930'lu yıllardan itibaren en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olarak bildirilmiştir. Adenokarsinom ise 1970'li yıllardan itibaren her iki cinsiyette artış göstermiştir. Günümüzde Avrupa ülkelerinde en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinoma iken Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da ise adenokarsinom olarak bildirilmiştir (62).

Yassı hücreli karsinoma (skuamöz, epidermoid); tüm akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturmakta olup genellikle santral bronşlardan köken alır, hilus ve mediastene doğru genişler. Skuamöz metaplaziden invazif karsinomaya gidiş ortalama 5–15 yıl sürer. Radyolojik olarak; gelişen nekroza bağlı merkezi kavitasyon, mikroskopik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilmektedir (39,63,64).

Adenokarsinoma; genellikle periferik yerleşimli olup kadınlarda en sık görülen histolojik tiptir. Genellikle alveol yüzey epiteli ve bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır. İntertisiyel akciğer hastalıkları, akciğer enfeksiyonlarına sekonder gelişen fibrozis alanlarında oluşabilir. Skar karsinomu olarak da bilinen bu subtipde prognoz diğer adenokarsinoma'lara göre daha kötüdür (41,63).

Büyük hücreli karsinoma; tüm akciğer kanserlerinin ortalama %10'unu oluşturmaktadır. Periferik ya da santral yerleşimli olabilir. Histolojik olarak büyük nükleuslu, belirgin nükleoluslu ve kötü differansiye özellik göstermektedir (63).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK); tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturmakta olup genellikle sigara içenlerde görülen histolojik tiptir. Sıklıkla peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltre eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Primer akciğer kanserleri içinde hızlı seyirli olması ve erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması, cerrahi tedaviden çok medikal tedavi uygulanması nedeni ile diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak nitelendirilir. Genellikle tanı anında yayılmış olup bu olgularda beklenen yaşam süresi 6 aydan az olmaktadır (63).

Tablo.2.3: Malign akciğer Tümörlerinde histolojik sınıflama (WHO 2004)

Malign Epitelyal tümörler

Skvamöz hücreli karsinom
Papiller
Berrak hücreli
Küçük hücreli
Bazaloid
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Adenokarsinom
Adenokarsinom ,mikst tip
Asineradenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Taşlıyüzükadenokarsinom
Bronkioloalveoler
Non-müsinöz
Müsinöz
Miks müsinöz ve non-müsinöz
Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Müsinöz(kolloid) karsinom
Müsinöz kistadenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Büyük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Bazaloid karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Berrak hücreli karsinom
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
Adenoskvamöz karsinom
Sarkomatoid karsinom
Pleomorfik karsinom
İğ hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Tükrük bezi tipinde ki karsinomlar
Mukaepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Mezenkimal Tümörler

Malign Epiteryal Tümörler
Epiteloid hemanjionendotelyoma
Anjiyosarkom
Plöropulmoner blastom
Kondroma
Konjenital peribronşiyal miyofibrastik tümö
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Sinovyal sarkom
Bifazik
Monofazik
Pulmoner arter sarkoması
Pulmoner ven sarkoması
Benign Epitelyal tümörler
Papillomalar
Skvamöz hücreli papillom
Ekzofitik
Ters yerleşimli
Glandüler papilloma
Adenomalar
Alveoler adenoma
Papiller adenoma
Tükrük bezi tipi adenom
Mükoz gland adenomu
Pleomorfik adenomu
Diğerleri
Müsinöz kistadenom
Lenfoproliferatif tümörler
MALT tipi B hücre lenfoması
Diffüz büyük B hücreli lenfoması
Lenfomatoid granülomatosiz
Langerhans hücreli histiyositozis
Çeşitli tümörler
Hamartoma
Sklerozan hemanjiom
Berrak hücreli tümör
Germ hücreli tümör
Teratom, mattır
İmmattır
Diğer germ hücreli tümörler
İntrapulmoner blastom

2.7. Performans Durumu

Performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo 2. 4) (65). Performans skoru (PS), KHAK ve KHDAK’de hastanın prognozu ve tedaviyi tolere edebilirliği ile yakından ilişkilidir. ECOG skalasına göre PS; 0-1 olan hastalar genelde tedaviyi iyi tolere ederler. PS 2 olan hastalar; kemoterapi esnasında daha çok komplikasyon ile karşılaşılır ve genellikle cerrahiye aday değillerdir. PS 3–4 olan hastalar; genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler (66).

Tablo.2.4: Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	%80–90
1	Tümör bulguları var, ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	%70–80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	%50–60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	%30–40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	%10–20

2.8. Evrelendirme

Akciğer kanserinde tanı esnasında hastalığın evresi; tedavi seçimi ve sonuçta prognoz ile yakından ilişkilidir. Evrelemede kullanılan TNM (T:primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) sistemi; tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını göstermekle birlikte evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon sonucu tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları, hastalığın prognozu hakkında da veriler sağlanılabilmektedir (66).

Akciğer kanseri evreleme sistemin altıncısı 1997’de Mountain tarafından yapılmıştır (67).

Tablo 2. 5: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması

X	Tümörün boyutu değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	En geniş çapı <3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması; En geniş çapı >3cm; ana bronş invaze, ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm. Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi, obstrüktif pnömoni
T3	Tümörün herhangi bir boyutta olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil) diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm’den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör
T4	Tümörün herhangi bir boyutta olup; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özafagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodüller.
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve /veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo. 2. 6: Akciğer Kanserinin Mountain Evrelendirilmesi

Okkült karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
Evre 2A	T1	N1	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1-2-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Evre 3B	Herhangi bir T	N3	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Akciğer kanseri için yedinci evreleme çalışmaları 1998 yılından itibaren başladı. International association for the study of lung cancer (IASLC) uluslararası evreleme komitesi tarafından belirlenen sonuçlar 2009 yılında açıklandı (68).

Altıncı evrelendirme sistemine göre yeni evreleme sisteminde TNM belirleyicilerinde değişiklikler ortaya çıktı.

Patolojik evreleme ve klinik evreleme sonuçlarına göre yedinci evreleme sisteminde; T1 tümörler T1a (≤ 2 cm) ve T1b (> 2 cm ve ≤ 3 cm) olarak iki altgruba ayrıldı. Yedinci evrelendirme sisteminde T2 olarak sınıflandırılan tümörler için 7 cm üst sınırı getirildi. Tümör boyutuna göre T2 tümörler; T2a (> 3 cm ve ≤ 5 cm) ve T2b (> 5 cm ve ≤ 7 cm) olarak iki alt gruba bölündü. Tümör boyutunun 7 cm'den büyük olması durumu T3 olarak sınıflandırıldı. Akciğer kanserinde tümörle aynı lobda olan nodüller T3 olarak, tümörle aynı akciğerde olan ancak farklı bir lobda bulunan nodüller ise T4 olarak sınıflandırıldı (69).

Lenf bezi belirleyicisinde herhangi bir değişikliğin yapılmadığı yedinci evreleme sisteminde metastaz tanımlayıcısında da değişiklikler yapıldı. Buna göre M

tanımlayıcısı M1a ve M1b olarak iki alt gruba ayrıldı. Altıncı evreleme sistemine göre T4 olarak sınıflandırılan; plevral yayılım (malign plevral efüzyon, plevral nodül) ve perikardiyal malign efüzyon yeni evreleme sistemine göre M1a evresine alındı. Karşı akciğerde veya karşı plevrada saptanan nodüller M1a evresine dahil edildi. Akciğer ve plevra dışındaki uzak metastazlar ise M1b sınıflandırıldı (70).

2.8.1. KHAK’de Evrelendirme

TNM evreleme sisteminden ziyade hastalığın yaygın olma özelliği nedeni ile “Veterans Administration Lung Cancer Group”un (VALG) önerdiği sınırlı va yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.”International Association for the Study Lung Cancer “ (IASLC) tarafından bu sistem tekrar düzenlenmiştir (71). Buna göre; ikili sınıflama sistemi şu şekilde ifade edilmiştir.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign effüzyon (TNM’ye göre evre I, II, III tümör) (71).

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM’ye göre evre IV tümör) (71).

2.9. Akciğer Kanserlerinin Tedavisi

2.9.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Tedavi yaklaşımında hastalığın evresi ve hastanın performans durumu asıl belirleyici faktörlerdir.

2.9.1.1. Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı

2.9.1.1.1. TXNOMO ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi

Bu grupta; direkt akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olup balgam sitolojisi pozitif olan olgular yer almaktadır. Tedavi yaklaşımını belirlemek için

spiral toraks tomografisi incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Tomografide lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Lezyon saptanmayan olgulara otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. Tomografi ve bronkoskopide lezyon saptanmayan olgular izlenmelidir. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahiye uygun olmayan hastalara fotodinamik tedavi, brakiterapi, argon plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapi önerilmektedir (72).

2.9.1.1.2. Evre IA ve IB’de Tedavi

Evre IA ve IB tümörlerde temel tedavi yaklaşımı; tümörün ilgili akciğer dokusu ile birlikte çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf nodu disseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen cerrahi şekli lobektomi olup pulmoner rezervi kısıtlı olgularda segmentektomi ya da wedge rezeksiyon da yapılabilir (73). Postoperatif radyoterapi (RT) ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresine katkısı gösterilememiştir. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır. Ortalama olarak T1 N0 M0 olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 olup bu oran T2 N0 M0 olgularda %60-65’dir (74).

2.9.1.1.3. Evre IIA-IIB’de Tedavi

Evre IIA ve IIB’de de önerilen tedavi şekli tümörün tam rezeksiyonu, hiler, mediastinal lenf nodu disseksiyonudur (73). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (74). Opere olmuş olan olgularda adjuvan KT’nin sağkalım üzerine etkisi netlik kazanmamış olup bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir. Beş yıllık yaşam oranı %39–48 arasında değişmektedir.

2.9.1.1.4. Evre IIIA’da Tedavi:

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olan olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın

cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Postoperatif RT ve KT standart değildir. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. N2 saptanan olgularda postoperatif torasik RT ile lokal nüks azalmaktadır. Neoadjuvan KT almış ve opere edilmiş olgularda postoperatif aynı protokol ile adjuvan olarak 2-3 kür devam edilmesi önerilmektedir (75,76).

2.9.1.1.5. Evre IIIB'de Tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilmelidir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi düşünülmelidir. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmalıdır. KT ve RT'nin kombine verildiği tedavi protokollerinde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri tercih edilmelidir (77).

Semptomatik plevral sıvısı olan olgularda kontrendikasyon yoksa sıvı drenajı ve plöredez uygulanmalıdır (78).

Vena kava superior sendromu olan olgularda; deksametazon (16 mg / gün) ve diüretik tedavi birlikte başlanır ve RT planlanır (78).

2.9.1.1.6. Evre IV'de Tedavi

Performans durumu iyi olan olgularda KT verilmelidir. Tedavide cisplatin içeren tedavi protokolleri tercih edilmelidir. Tedavi ile yaşam kalitesi düzelir, hastalısız yaşam süresi uzatılmış olur ve ortalama yaşam süresi kısmen uzamış olur.

Ortalama yaşam süresi evre IV'de 18–64 haftadır. Beyin ve kemik metastazı olan olgularda palyatif lokal RT önerilmektedir (79).

2.9.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

KHAK erken metastaz yapan, çok agresif seyreden histolojik tiptir. Yaygın evrede tedavisiz sağkalım süresi ortalama 1-3 aydır. Kombine kemoterapiler ile yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedavi ile; sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise bu süre 8-11 aya uzayabilmektedir. Ancak uzun dönem sağkalım oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4 civarındadır (80).

Sınırlı hastalıkta tedavi; kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi olmalıdır. Eş zamanlı radyoterapi hem lokal kontrolü sağlar hem de yaşam süresini uzatır. Ancak hastanın performansının iyi olması ve kilo kaybının olmaması gerekir. Standart KT; Cisplatin (80-100mg/m²; 1. gün) ve Etoposit (100mg/m² 1-3.gün) kombinasyonudur. Doz artırılarak yapılan kemoterapi cevap oranını artırır, ancak toksisiteye bağlı erken ölüm oranı da artmakta ve uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı kabul edilmektedir. Sadece KT alan olgularda %50–90 oranında lokal nüks izlenmektedir. Verilecek RT; tümörlü akciğeri, mediasteni ve supraklaviküler alanı kapsamalıdır. Total RT dozu en az 50 Gy' dir (79).

Yaygın hastalıkta tedavi; KHAK'nin kemoterapi yanıtı oldukça iyi olduğundan KT mutlaka verilmelidir. KT'ye ek olarak metastazlara palyatif RT önerilmektedir. Özellikle beyin ve kemik metastazı ışınlanmalıdır. Eteposid ve cisplatin kombinasyonu ilk seçilecek KT ilaçlarıdır. Cisplatin yerine carboplatin kullanma eğilimi gittikçe artmaktadır. Carboplatinin böbrek ve mukozal yan etkileri cisplatine göre daha az ancak miyelosüpresif yan etkisi daha fazladır (79).

Tedaviye tam yanıt alınan olgularda toraks radyoterapisi palyatif amaçlı kullanılabilir. Tedavi süresi daha önceleri 12–18 ay olarak yapılmakta iken günümüzde 4-6 aylık tedavi yeterli bulunmaktadır. Tedaviye bağlı gelişen ölümler daha çok ileri yaş, kötü performans durumu ve yüksek LDH düzeyi ile ilişkili bulunmaktadır (79).

Yeni tedavi protokolleri olarak; paclitaksiel, gamsitabin, bendamustin, topotecan, irinotecan gibi ilaçlar kullanılmakta olup ancak bunların standart tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir ve bu ilaçlarla tedavi daha pahalıdır (79).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olgular

Bu çalışmaya ocak 2004 ve ocak 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen ve histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan 110 kadın hasta alındı. Hastaların verilerine; hastane dosya kayıtları incelenilerek retrospektif olarak ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; akciğer kanseri tanısının histopatolojik olarak kesin ispatlanmış olması ve hastaların yaşam sürelerinin kesin tespiti şeklinde belirlendi.

Hastaların tanı anındaki hastalık semptomları, fizik muayene bulguları, posterior-anterior akciğer grafisi, tam kan parametreleri, biyokimyasal kan tetkikleri, elektrokardiyografi, bilgisayarlı toraks tomografisi, bronkoskopi, bronkoskopik biyopsi ve/veya diğer tanısal işlemler, verilen tedavi planı kaydedildi.

Hastaların performans durumunu değerlendirmek için; ECOG (Eastern Cooperative Oncology group) skalasındaki kriterler uygulandı.

Histopatolojik sınıflama için WHO'nun 2004 sınıflaması esas alındı. Verilen tedavi şekilleri; kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, kemoradyoterapi olarak belirlendi. Hastalık evresi; 1997 Mountain TNM evreleme sistemine göre yapıldı. Sağkalım süreleri dosya bilgileri üzerinden, düzenli olarak kontrole gelmemiş olan hastalarda ise telefon ile kendilerinden veya yakınlarından bilgi alınarak belirlendi.

Sağkalıma etkili olabilecek faktörler olarak; hastanın tanı anındaki yaşı, sigara ve asbest maruziyeti, başvuru yakınmaları, akciğer kanserinin histolojik tipi, hastalığın evresi, metastaz durumu, tanı anındaki performans durumu, aldığı tedavi şekli, tanı anında hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyum düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat

aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri araştırıldı.

Her hastanın sağkalım süreleri belirlendi. Dosyalarından ölüm tarihlerine ulaşamayan hastalara, elimizde kayıtlı bulunan telefon numaraları ile ulaşılmaya çalışıldı. Hayatta olup olmadıkları, hayatta olmayanların ölüm tarihleri ile ilgili bilgiler yakınlarından alınarak kaydedildi. Tanı anından ölüm anına kadar geçen süre ay olarak tespit edildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

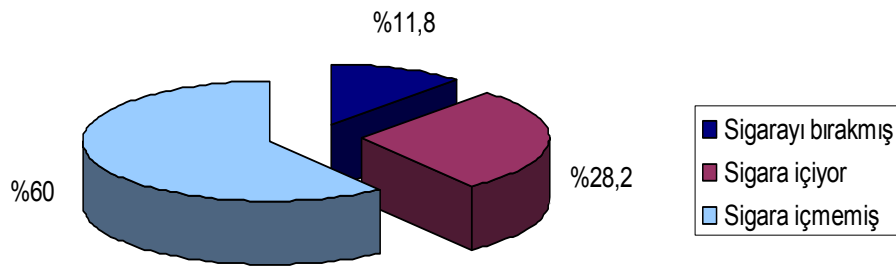
İstatiksel veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) 15,0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Araştırma verileri bilgisayarda işlenerek istatistiksel çözümler yapıldı ve sonuçlar tablo ve grafikler halinde düzenlendi. Çalışma gruplarının sağkalım ortalamaları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalım süreleri aylarla ifade edilip Kaplan-Meier sağkalım grafikleri çizildi. Alt gruplar arasındaki farklılık log rank yöntemi ile test edildi. Araştırmada 0.05'den küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız boyunca; küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 80 hasta (tüm hastaların %72,7) ve küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış 30 hasta (tüm hastaların % 27,3) değerlendirildi. KHAK'li olguların 3'ü ve KHDAK'li olguların ise 7'si çalışmamız bittiğinde hayatta idi. Bu yüzden sağkalım analizi yapılırken 100 hasta baz alındı.

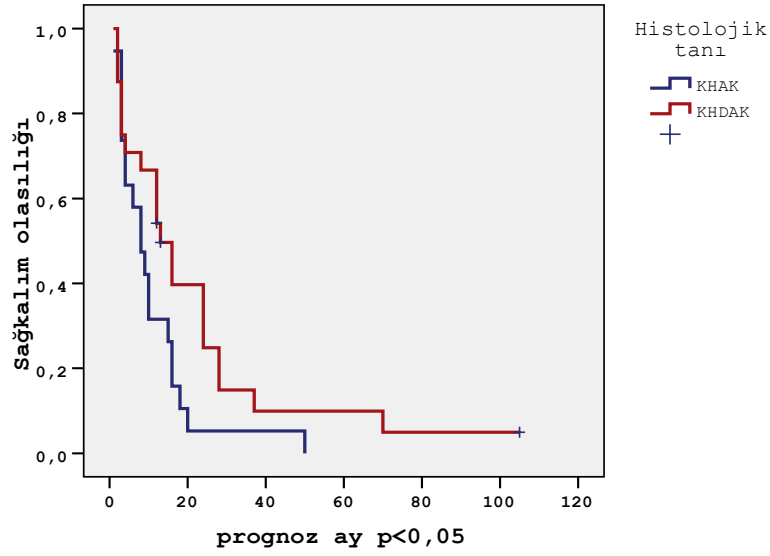
Hastaların değerlendirilmesi bittiğinde KHAK tanısı almış olan 27 hasta için ortalama yaşam süresi $11,58 \pm 2,29$ ay, ortanca yaşam süresi 8 ay ve KHDAK tanısı almış olan 73 hasta için ortalama yaşam süresi $16,73 \pm 2,33$ ay ve ortanca yaşam süresi 12 ay olarak bulundu.

Sigara öyküsüne bakıldığında toplam 110 hastanın; %60'ı (n=66) hiç sigara içmemiş, %11,8'i (n=13) içip bırakmış ve %28,2'i (n=31) ise tanı konulduğu anda aktif olarak sigara içmekte idi (grafik 4.1). KHAK tanısı almış olan olguların %66,6'ında (n=20) aktif olarak sigara maruziyeti mevcuttu. Bu oran KHDAK için %30 (n=24) idi. Sigara ile hücre tipi arasındaki ilişki KHAK lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p < 0.05$, $p = 0.002$).



Grafik 4. 1: Tüm olgularda sigara durumu

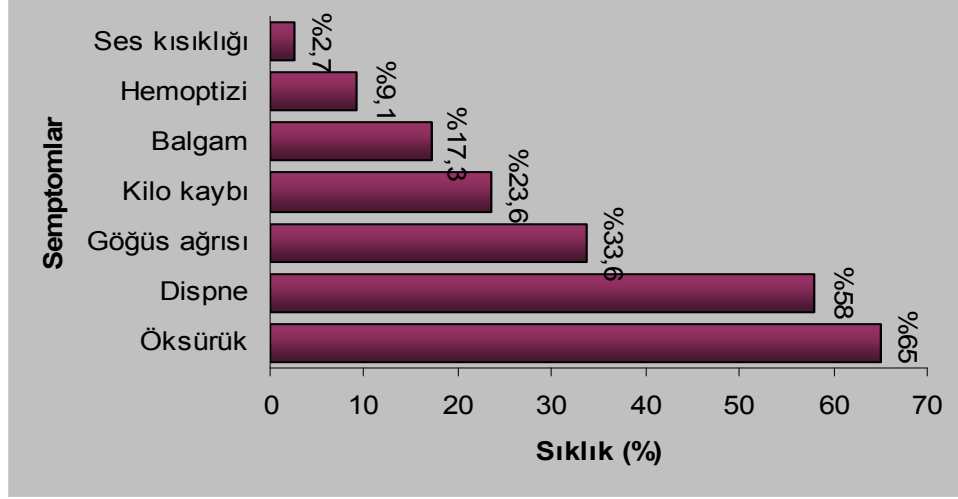
Sigara içen KHAK olgularında ortalama sağkalım süresi $8 \pm 2,1$ ay ve sigara içen KHDAK hastalarında ise ortalama sağkalım süresi 13 ± 3 ay olarak saptandı. Sigara içen KHAK hastalarında prognoz, sigara içen KHDAK hastalarından daha düşüktü. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$), ($p = 0,04$). (Grafik 4.2).



Grafik 4.2: Sigaranın KHAK ve KHDAK Olgularında Sağkalıma Etkisi

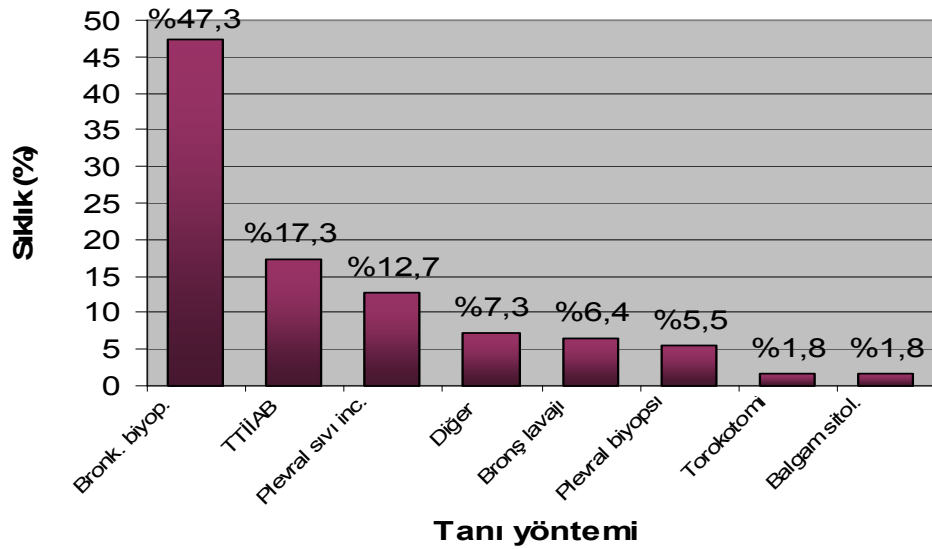
Asbest (beyaz toprak) maruziyetinin hücre tipi üzerine etkisinin olup olmadığına bakıldığında; KHAK olgularının %36,7'inde ($n=11$) ve KHDAK'li olguların %51,3'inde ($n=41$) maruziyet mevcuttu. Asbest maruziyeti ile hücre tipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$, $p = 0.172$).

Tanı anında 110 hastanın %98'i semptomatik idi. En sık görülen semptomlar; öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kilo kaybı olarak saptandı. Semptom sıklıkları grafik 4.3'de gösterilmiştir.



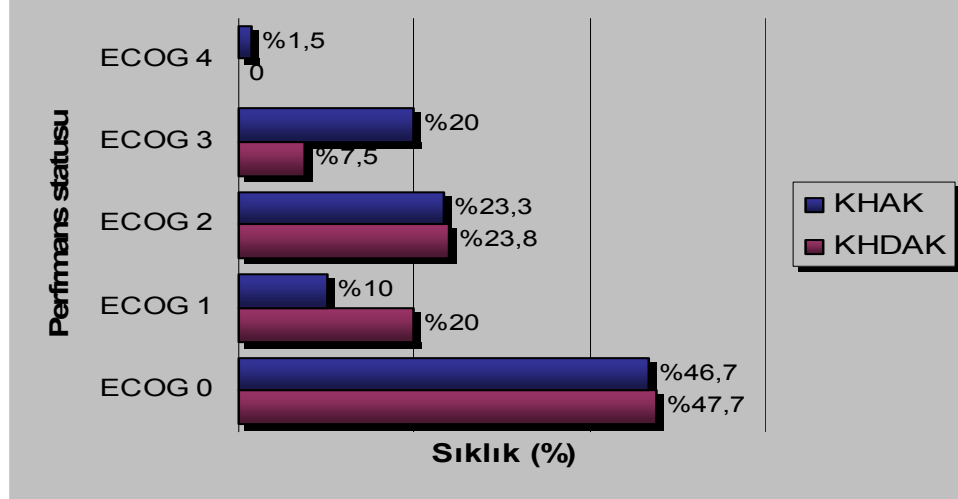
Grafik 4.3: Tanı anında görülen semptomlar ve sıklıkları

Hastalarda kullanılan tanı yöntemlerine bakıldığında; en sık yöntemin bronkoskopik forceps biyopsi olduğu bunu perkütan iğne biyopsisinin takip ettiği görüldü. Kullanılan tanısal yöntemlerin dağılımları grafik 4.4' de görülmektedir.



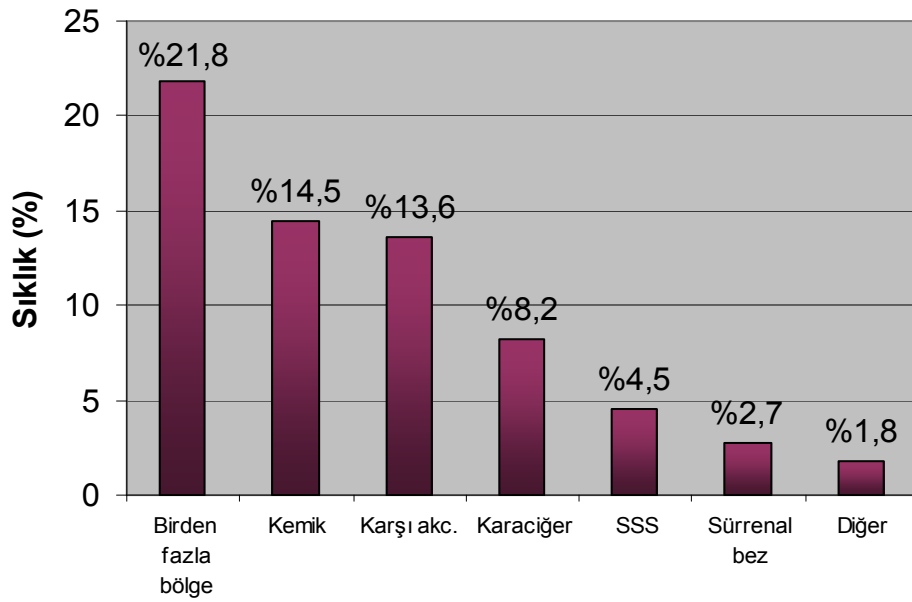
Grafik 4.4: Kullanılan tanı yöntemlerinin dağılımı

Tanı anında hastaların performans durumunun sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Performans statuslarına göre hastaların dağılımı grafik 4.5’de görülmektedir.



Grafik 4.5: Hücre Tipleri ve Performans Durumuna göre Hasta Dağılımı

Tanı konulduktan sonra yapılan metastaz taramalarında toplam 110 hastanın 75’inde (%68,1) uzak organ metastazı saptandı. KHAK olgularının %73,3’ünde (n=22) ve KHDAK hastalarının %66,3’ünde (n=53) uzak organ metastazı mevcuttu. Hastaların tanı anında metastaz durumları grafik 4.6’da görülmektedir.



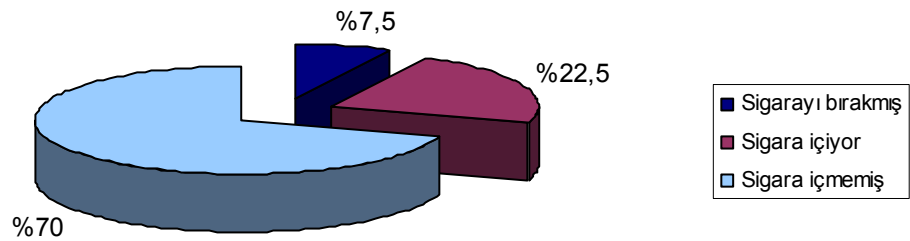
Grafik 4.6: Hastaların Tanı Anında Metastaz Durumları

4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Bulgular

Çalışmamıza küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı seksen hasta alındı. En genç hasta 41 yaşında ve en yaşlı hasta ise 86 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması $63,45 \pm 11,10$ yıl olarak hesaplandı. KHDAK'li hastaların özellikleri tablo 4,1'de verilmiştir.

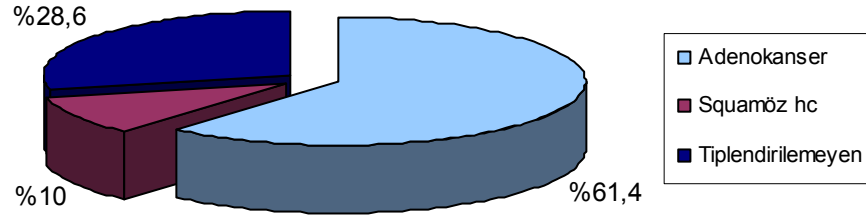
Tanı anında hastaların %40'ının (n=32) yaşı 60 yaşın altında ve %60'ının (n=48) ise yaşı 60 yaşın üstünde idi. 60 yaşın altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 13 ± 1 ay ve 60 yaşın üstünde olan hastalarda bu süre $8 \pm 1,2$ ay olarak bulundu. Genç yaş faktörünün; KHDAK olgularında sağkalım üzerine olan olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$).

Sigara öyküsüne bakıldığında toplam 80 hastanın %70'i (n=56) hiç sigara içmemişti. Tanı anında aktif olarak sigara içen hasta sayısı 18 olup bu tüm KHDAK'li olguların %22,5'ini oluşturuyordu. Hastaların %7,5'inin (n=6) ise tanı anından önce sigarayı bırakmış oldukları tespit edildi (Grafik 4.7). Sigara içmiş olan olgularda ortalama sağkalım süresi 13 ± 3 ay, sigara içmemiş olanlarda ise bu süre $10 \pm 1,0$ ay olarak görüldü. KHDAK'li olgularda sigaranın sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,13$)



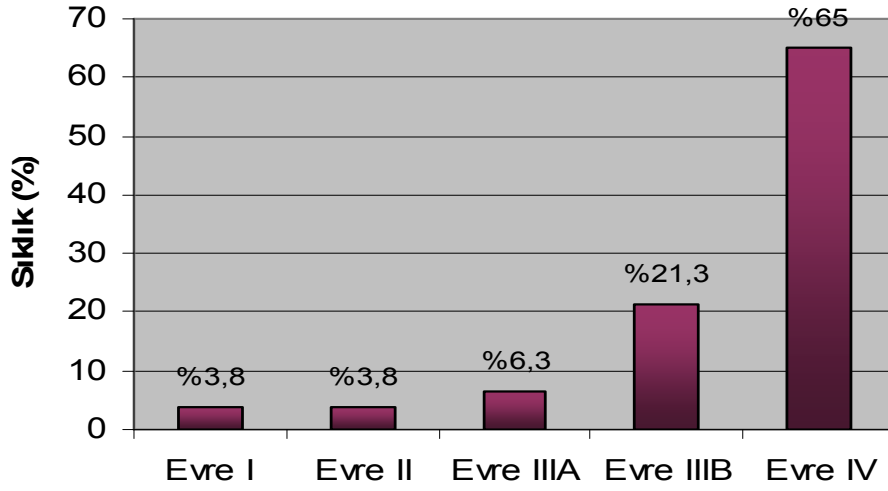
Grafik 4.7: KHDAK'li olgularda sigara durumu

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaların tanı anında histopatolojik tanıları şu şekilde idi. %10'u (n=9) yassı hücreli, %61.4'ü (n=48) adenokanser, %28.7 (n=23) olgu da ise histopatolojik olarak tümör tipi tayin edilemedi (Grafik 4.8). Adenokanser tanısı konulmuş olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $12 \pm 1,2$ ay, yassı hücreli ve tip tayini yapılamayan grupta ise sağkalım $12 \pm 2,1$ ay olarak saptandı. Bu durum iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel fark oluşturmuyordu ($p=0,07$).



Grafik 4.8: KHDAC olgularında Hücre subtipine göre hasta dağılımı

Evrelere göre hasta dağılımına bakıldığında; KHDAC'li hastalarının tanı anında %3.75'i (n=3) evre 1, %3.75'i (n=3) evre 2, %6.25'i (n=5) evre 3A, %21.75'i (n=17) evre 3B, %65'i (n=52) evre 4 olarak belirlendi. Sağkalım çalışması yapılırken evre 0,I,II,IIIA erken evre olması nedeni ile aynı grup içine alındı. Erken evre olarak sınıflandırılan (evre I,II,IIIA) hastalarda ortalama sağkalım süresi $24 \pm 0,48$ ay, evre IIIB'de $12 \pm 2,9$ ay ve evre IV'de ortalama sağkalım süresi 10 ± 1 ay olarak belirlendi. Erken evre (evre I,II,IIIA) olarak sınıflandırılan grupta sağkalım süresi; ileri evrede bulunan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeyde uzun bulundu ($p=0,011$). Hastaların evrelere göre dağılımı grafik 4.9'da görülmektedir.



Grafik 4.9: KHDAC Hastaların evrelere göre dağılımı

KHDAC olgularında; tümör boyutunun sağkalım üzerine etkisine bakıldı. Hasta sayısı yeterli olmadığından T1 ve T2 aynı grup içerisine alınarak gruplama yapıldı. T1 ve T2 gruplarında olan hasta sayısı 22 (%27,5), T3 olan hasta sayısı 17 (%21,2) ve T4 olan hasta sayısı 41 (%51,3) olarak bulundu. Ortalama yaşam süresi; T1+T2 hastalarda $13 \pm 2,8$ ay, T3 hastalarda $13 \pm 3,1$ ay ve T4 için $8 \pm 2,5$ ay saptandı. T belirleyicisi dikkate alındığında; KHDAC’de T4 grubuna dahil edilen hastalarda kısa olan sağkalım süresi; T1+T2 ve T3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde kısa bulundu ($p=0,009$).

Hastaların hepsinin tanı anında laboratuvar incelemeleri yapılmıştı. Kan hemoglobin, lökosit, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, serum AST, ALT, LDH, ALP değerlerine ulaşıldı. Her bir parametrenin prognoz üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelenildi. Bulgular tablo 4.2’de görülmektedir.

Tablo 4.2: KHDAK'li olguların kan parametreleri

	KHDAK Ortalama ± SD
Hemoglobin	12,21± 1,63
Lökosit	9,20 ± 3,56
Trombosit	349,58± 144,64
ESR	51,48 ± 31,04
AST	22,38± 12,96
ALT	21,97 ± 17,67
ALP	136,62 ± 106,02
LDH	475,57 ± 438,01

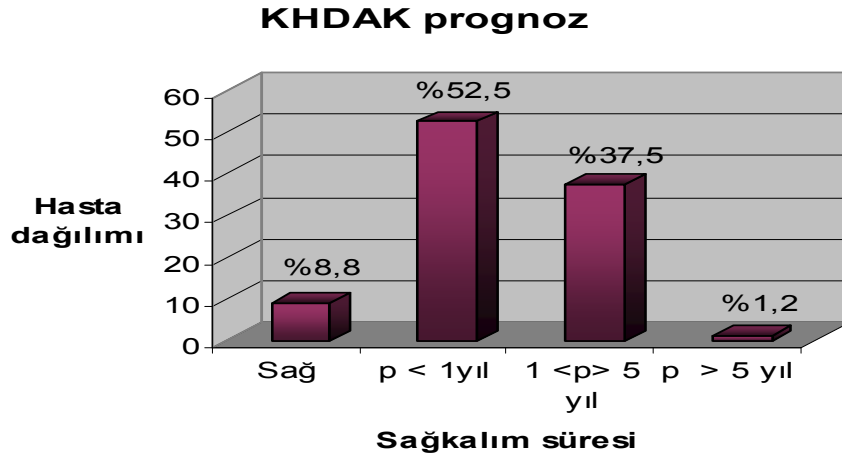
Tanı anında hastaların lökosit sayıları ile sağkalım süresi arasındaki ilişki araştırıldı. Kan lökosit düzeyi 4000/mm³–10000/mm³ aralığı normal kabul edildi. KHDAK'li hastalarının %6,3'ünde (n=5) lökosit değeri 4000/mm³ den düşük izlendi. Lökosit değeri normal olan hasta oranı %60 (n=48) ve 10000/mm³ üzeri lökosit değeri olan hasta oranı %33,8 (n=27) idi. Lökosit sayısı normalden düşük olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 12 ± 1,64 ay, normal olanlarda bu süre 14 ± 1,16 ay ve yüksek olan olgularda ise sağkalım süreleri 4 ± 1 ay olarak saptandı. Lökositoz saptanan olgularda ortalama sağkalım süresi; normal ve düşük lökosit değeri olan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,003).

KHDAK'li hastaların tanı esnasında performans durumunun sağkalım üzerine olan etkisine bakıldı. ECOG performans skoruna göre performans statusu 2 ve 2'nin altında olan olgu sayısı 73 (%91,6) ve performans statusu 2'nin üzerinde olan hasta sayısı ise 7 (%8,4) bulundu. Performans durumu 2 ve 2'nin altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 12,00 ± 0,75 ay ve performans skoru 2'nin üzerinde olan hastalarda ise bu süre 2,00 ± 0,65 ay olarak tespit edildi. Kötü performans durumunun KHDAK'li hastalarda sağkalım süresi üzerine olan olumsuz etkisi Long rank analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).

Tanı konulduktan sonra yapılan metastaz taramalarında KHDAK'li olguların %30,4'ünde (n=27) metastaz saptanmadı ve olguların %69,6'unda (n=53) uzak organ metastazı mevcuttu. Metastaz saptanan hastalarda ortalama sağkalım süresi $10,00 \pm 1,03$ ay iken metastaz olmayan grupta bu süre $14,00 \pm 1,60$ ay olarak bulundu. Metastaz varlığının sağkalım süresi üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,021$).

Tanı konulduktan sonra KHDAK'li hastaların %10,3 (n=11) hiçbir tedavi yöntemini kabul etmemiş ve tedavisiz izlenmişti. Olgularının %6,25'ine (n=5) yalnızca cerrahi uygulanmış, %73,7 (n=64) olguya ise KT ve/veya RT gibi diğer tedavi seçenekleri verilmiş idi. Cerrahi tedavi almış olan olgularda ortalama sağkalım süresi $70 \pm 36,6$ ay, cerrahi şansı olmayan grupta ise bu süre 11 ± 9 ay olarak bulundu. Cerrahi tedavi şansının sağkalım üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Çalışmamızın sonucunda prognoz tayini yapılırken hastalar yaşam sürelerine göre gruplandırıldı. Yaşam süresi ve hasta dağılımı grafik 4.10'da görülmektedir.



Grafik 4.10: KHDAK'li olgularda prognoz dağılımı

Tablo 4.1: Küçük Hücre Dışı Kadın Akciğer Kanserli Olguların Özellikleri

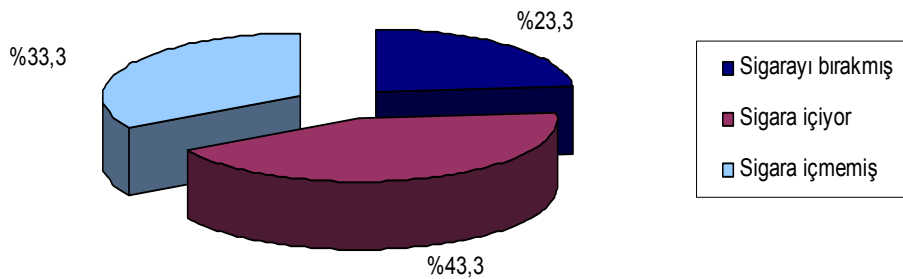
Hastaların özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Ortalama sağkalım süresi (ay)	P
Yaş 60 yaş altı 60 yaş üstü	32 48	% 40 % 60	13,00 ± 1,05 8,00 ± 1,29	0,002*
Histoloji Adeno Diğer	49 31	% 61,25 % 38,75	12,00 ± 1,24 12,00 ± 2,19	0,076
Evre 1 (EI+EII+EIII) 2 (EIIIB) 3 (EIV)	11 17 52	% 13,9 % 21,3 % 65,0	24,00 ± 0,48 12,00 ± 2,95 10,00 ± 1,02	0,011*
Tümör boyutu T1+T2 T3 T4	22 17 41	% 27,6 % 21,3 % 51,3	13,00 ± 280 13,00 ± 3,17 8,00 ± 2,56	0,009*
Metastaz Var Yok	53 27	% 66,2 % 33,8	10,00 ± 1,03 14,00 ± 1,60	0,021*
Beyazküre 4000/mm ³ ve altı 4000-10000/mm ³ 10000/mm ³ üstü	5 48 27	% 6,2 % 60 % 33,8	12,00 ± 1,60 14,00 ± 1,26 4,00 ± 1,03	0,003*
Hemoglobin 12 g/dl ve altı 12 g/dl üstü	35 45	% 43,8 % 56,3	9,00 ± 1,10 13,00 ± 0,80	0,095
Trombosit 450000 /mm ³ ve altı 450000/mm ³ üstü	63 17	% 78,8 % 21,3	12,00 ± 1,10 10,00 ± 1,11	0,35
AST 40 U/l ve altı 40 U/l üstü	70 10	% 87,5 % 12,5	12,00 ± 1,09 6,00 ± 3,95	0,84
ALT 40 U/l ve altı 40 U/l üstü	70 10	% 87,5 % 12,5	12,00 ± 0,95 9,00 ± 4,74	0,60
ALP 115 U/l ve altı 115 U/l üstü	48 32	% 60 % 40	12,00 ± 1,28 10,00 ± 2,24	0,50
LDH 200 U/l ve altı 200 U/l üstü	16 64	% 20 % 80	12,00 ± 1,98 12,00 ± 1,08	0,99
ESR Normal Yüksek	20 60	% 25 % 75	12,00 ± 2,87 11,00 ± 1,16	0,37
Performans status İyi Kötü	73 7	% 91,2 % 8,8	12,00 ± 0,75 2,00 ± 0,65	0,00*
KT Tedavi Almış Almamış	62 18	% 77,5 % 22,5	6,00 ± 3,12 12,00 ± 0,77	0,60
RT Tedavi Almış Almamış	15 65	% 18,3 % 81,3	8,00 ± 3,22 12,00 ± 0,77	0,18
Cerrahi Tedavi Almış Almamış	5 75	% 6,3 % 93,8	70,00 ± 36,60 11,00 ± 0,92	0,001*

4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Bulgular

Histopatolojik tanısı küçük hücreli akciğer kanseri olarak belirlenmiş otuz hastanın en genç olanı 43 yaşında ve en yaşlısı 79 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması $60,57 \pm 9,42$ yıl olarak bulundu. Küçük hücreli hastaların özellikleri tablo 4.3'de verilmiştir.

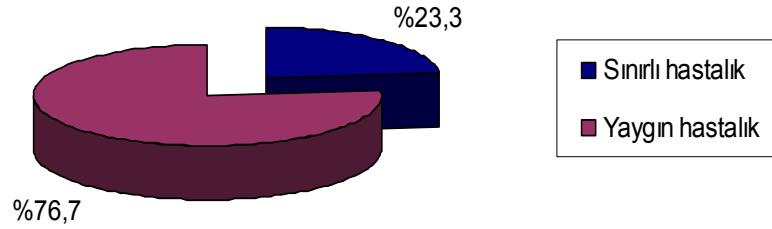
Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların yaş dağılımına bakıldığında; 15 hastanın tanı anındaki yaşı 60'ın altında ve 15 hastada ise yaş 60'ın üzerinde olduğu görüldü. 60 yaşın altındaki olgularda ortalama sağkalım süresi $8 \pm 1,7$ ay ve 60 yaşın üzerinde olan grupta ise bu süre $8 \pm 1,8$ ay olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analizde KHAK'li hastalarında yaş faktörünün prognoz üzerindeki etkisi anlamlı değildi ($p=0,44$).

Otuz hastanın sigara maruziyetine bakıldığında; hastaların %33,3'ü ($n=10$) hiç sigara içmemiş, %23,3'ü ($n=7$) içip bırakmış ve %43,3 hasta ($n=13$) tanı anına kadar sigara içmekte idi (Grafik 4. 11) . Sigara maruziyeti olan KHAK'li olgularda ortalama sağkalım süresi $8,00 \pm 1,2$ ay ve hiç sigara içmemiş olan hastalarda ise bu süre $8,00 \pm 1,1$ ay olarak tespit edildi. KHAK'li olgularda sigaranın sağkalım süresi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,91$).



Grafik 4.11: KHAK olgularında sigara durumu

Tanı anında küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının %23.3'ü (n=7) sınırlı hastalık, %76.7'si (n=23) yaygın hastalık evresinde idi. KHAK'de sınırlı hastalık evresi için ortalama sağkalım süresi $14 \pm 2,8$ ay ve yaygın hastalık için bu süre $8 \pm 2,1$ ay olarak saptandı. Sınırlı hastalık grubundaki olgularda saptanan uzun yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$). Evrelere göre hastaların dağılımı grafik 4.12'de görülmektedir.



Grafik 4.12: KHAK'li olguların tanı anında evrelere göre dağılımı

Hastaların hepsinin tanı anında laboratuvar incelemeleri yapılmıştı. Kan hemoglobin, lökosit, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, serum AST, ALT, LDH, ALP değerlerine ulaşıldı. Her bir parametrenin prognoz üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelendi. Bulgular tablo 4-4'de görülmektedir.

Tablo 4.4. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların kan parametreleri

	Ortalama ± SD
Hemoglobin	12,6 ± 1,41
Lökosit	8,20 ± 3,18
Trombosit	280,33 ± 123,36
ESR	39,50 ± 24,44
AST	47,20 ± 53,96
ALT	52,03 ± 73,53
ALP	135,93 ± 109,44
LDH	939,53 ± 1592,44

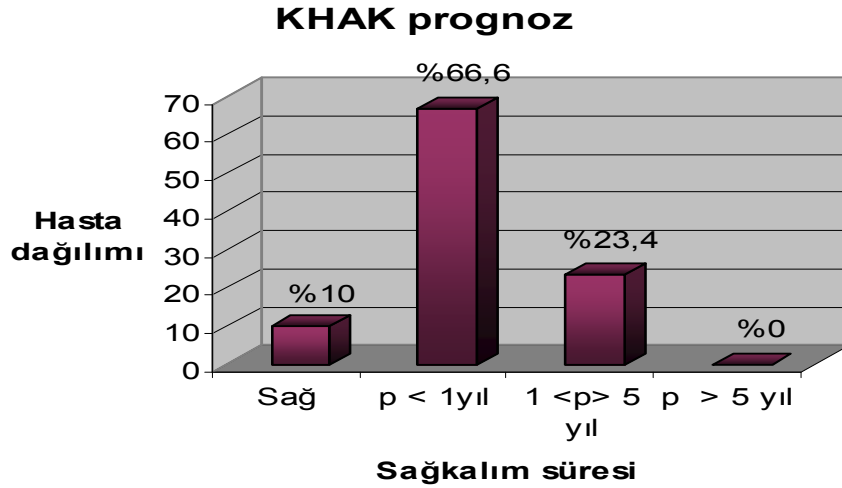
Küçük hücreli akciğer kanseri tanıli hastalarda trombosit sayısının ortalama değeri $280\ 000 \pm 0,123\ 000/ \text{mm}^3$ olarak bulundu. Trombosit değeri $450\ 000/ \text{mm}^3$ ve altı olan 26 (%86,7) hasta ve $450\ 000/ \text{mm}^3$ üstü olan 4 (%13,3) hasta mevcuttu. KHAK olgularında trombositozu olanlarda ortalama sağkalım süresi $4 \pm 1,5$ ay ve trombosit sayısı normal olan olgularda ise ortalama sağkalım süresi $9 \pm 1,2$ ay idi. Trombositoz varlığının KHAK olgularında sağkalım süresi üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,04$) .

Tanı anında KHAK'li hastaların performans durumlarının sağkalım süresi üzerine olan etkileri araştırıldı. ECOG performans skoruna göre performans durumu iki ve ikinin altında olan hasta sayısı 23 (%76,6) ve performans durumu ikinin üzerinde olan hasta sayısı ise 7 (% 23,4) idi. Performans durumu iyi olan grupta ortalama sağkalım süresi $10 \pm 1,14$ ay ve performans durumu kötü olan grupta ise bu süre $3,00 \pm 0,0$ ay olarak saptandı. İyi performans statusunun sağkalım süresi üzerine olan olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,000$) .

Küçük hücreli akciğer kanseri olgularında tanı konulduktan sonra yapılan metastaz taramalarında olguların %26,6'ında (n=8) metastaz saptanmadı. Hastaların %73,4'ünde (n=22) uzak organ metastazı izlendi. Metastatik olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $8,00 \pm 2,1$ ay ve metastaz saptanmayan grupta ise bu süre $14,0 \pm 2,8$ ay olarak saptandı. Uzak organ metastazının sağkalım süresi üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,014$).

Hastaların %10'u (n=3) herhangi bir tedavi seçeneğini kabul edemeyip tedavisiz izlenmişlerdi. Diğer hastalara ise tanı sonrası kemoterapi verilmişti. KT yönteminin sağkalım süresi üzerine olan etkisi, tedavi almayan grupta hasta sayısı yeterli olmadığı için incelenemedi.

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında tanı sonrası prognoz tayini yapılırken hastalar yaşam sürelerine göre gruplandırıldı. Prognoz sürelerine göre hastaların dağılımı grafik 4.13'de verilmiştir.

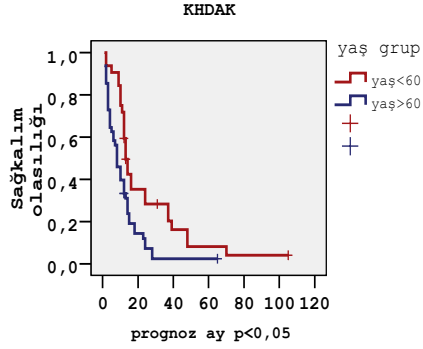


Grafik 4.13: KHAK'li olguların prognoz sürelerine göre dağılımı

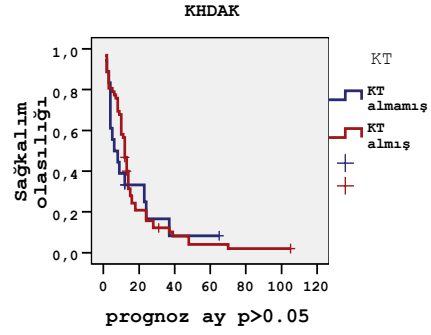
Tablo 4.3: KüçükHücreli Akciğer Kanseri Kadın Olguların Özellikleri

Hastaların özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Ortalama sağkalım süresi	P
Yaş 60 yaş altı 60 yaş üstü	15 15	% 50 % 50	8,00 ± 1,76 8,00 ± 1,80	0,44
Evre Sınırlı Yaygın	7 23	% 23,3 % 76,7	14,00 ± 2,82 8,00 ± 2,10	0,014*
Metastaz Var Yok	23 7	% 76,7 % 23,3	8,00 ± 2,10 14,00 ± 2,82	0,01*
Hemoglobin 12 g/dl ve altı 12 g/dl üstü	11 19	% 36,7 % 63,3	6,00 ± 2,20 8,00 ± 1,69	0,74
Trombosit 450000 /mm ³ ve altı 450000/mm ³ üstü	26 4	% 86,7 % 13,3	9,00 ± 1,20 4,00 ± 1,50	0,04*
AST 40 U/l ve altı 40 U/l üstü	22 8	% 73,3 % 26,7	10,00 ± 1,44 3,00 ± 0,00	0,24
ALT 40 U/l ve altı 40 U/l üstü	22 8	% 73,3 % 26,7	10,00 ± 1,44 3,00 ± 0,00	0,24
ALP 115 U/l ve altı 115 U/l üstü	20 10	% 66,7 % 33,7	8,00 ± 1,23 8,00 ± 3,95	0,23
LDH 200 U/l ve altı 200 U/l üstü	7 23	% 23,3 % 76,7	8,00 ± 3,20 8,00 ± 1,32	0,96
ESR Normal Yüksek	9 21	% 30 % 70	8,00 ± 1,60 9,00 ± 1,06	0,27
Performans status Erken Geç	24 6	% 80 % 20	10,00 ± 1,14 3,00 ± 0,00	0,000*
RT Tedavi Almış Almamış	6 24	% 20 % 80	8,00 ± 0,00 8,00 ± 1,6	0,89

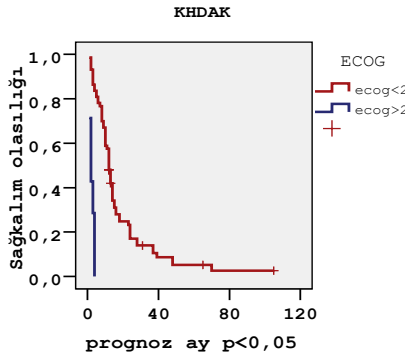
Grafik 4.14: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri



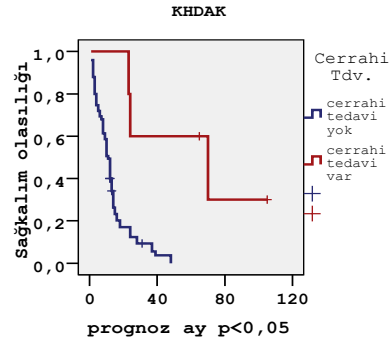
Yaş ile prognoz ilişkisi



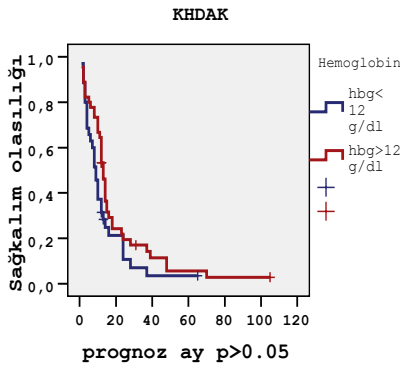
KT ile prognoz ilişkisi



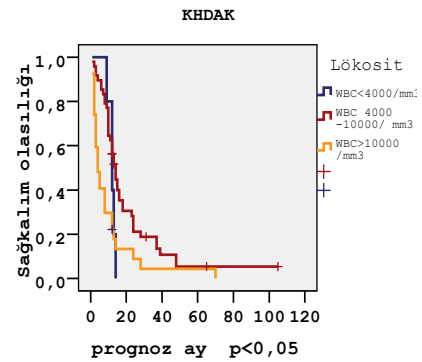
Performans durumu prognoz ilişkisi



Cerrahi tedavi prognoz ilişkisi

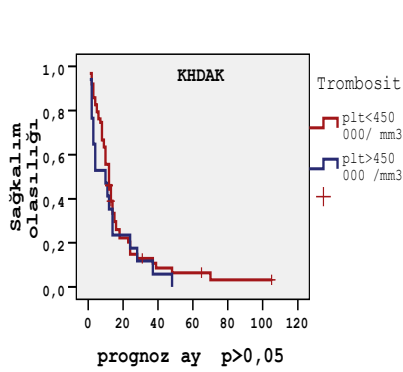


Hemoglobin düzeyi prognoz ilişkisi

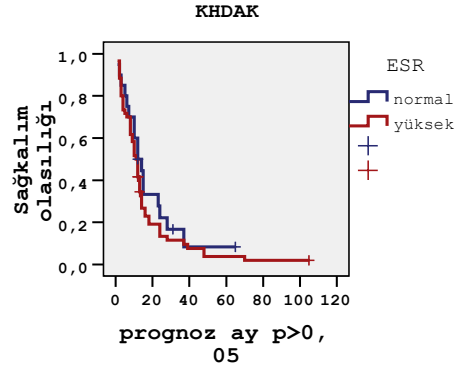


Lökosit sayısı prognoz ilişkisi

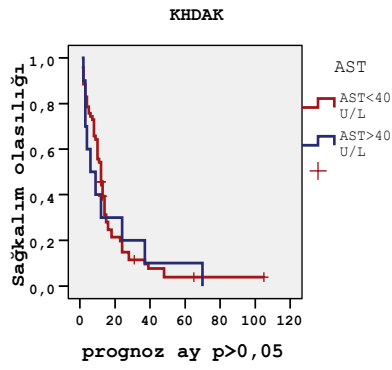
Grafik 4.14: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri (devam)



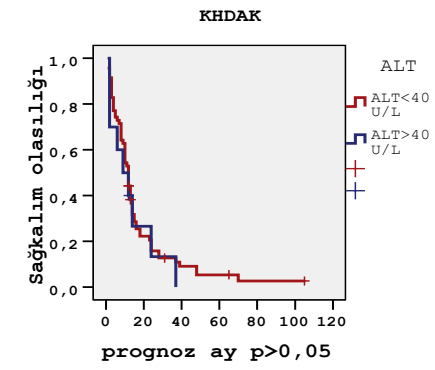
Trombosit düzeyi prognos ilişkisi



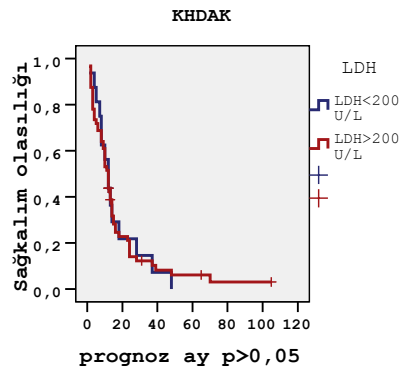
ESR değeri prognos ilişkisi



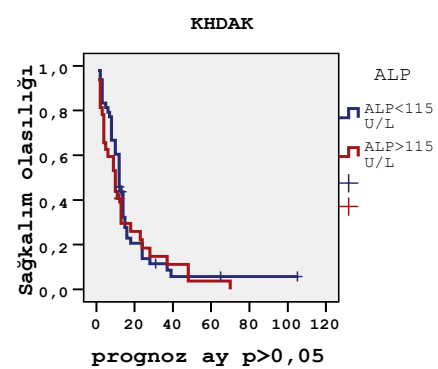
AST düzeyi prognos ilişkisi



ALT düzeyi prognos ilişkisi

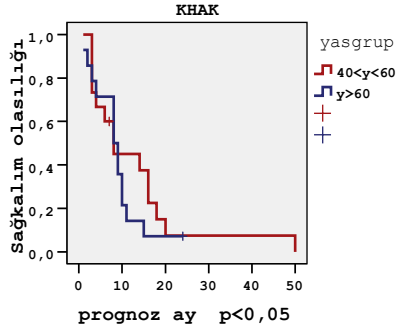


LDH düzeyi prognos ilişkisi

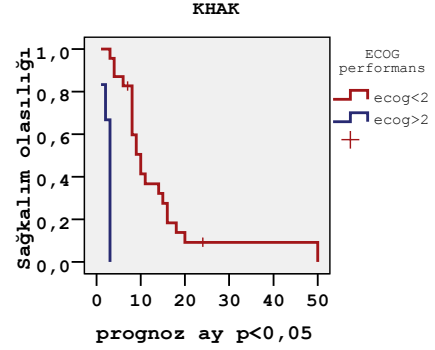


ALP düzeyi prognos ilişkisi

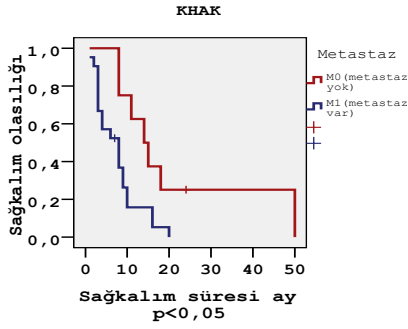
Grafik 4.15: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri



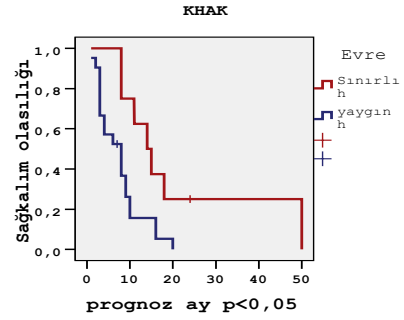
Yaş prognos ilişkisi



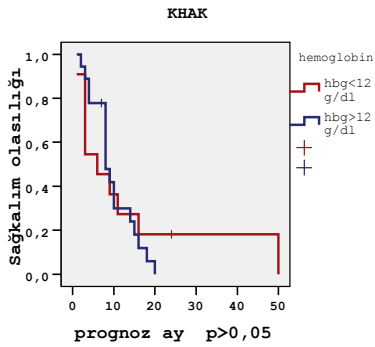
Performans durumu prognos ilişkisi



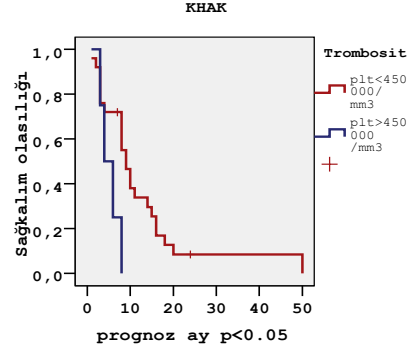
Metastaz durumu prognos ilişkisi



Hastalığın evresi prognos ilişkisi

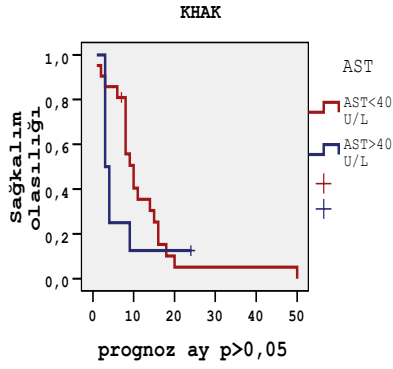


Hemoglobin düzeyi prognos ilişkisi

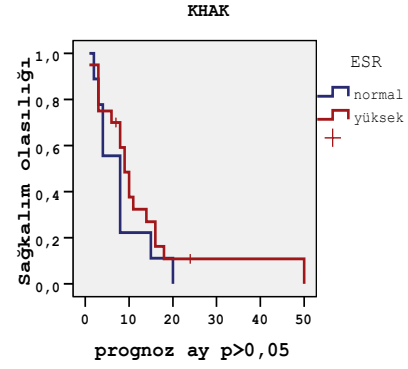


Trombosit düzeyi prognos ilişkisi

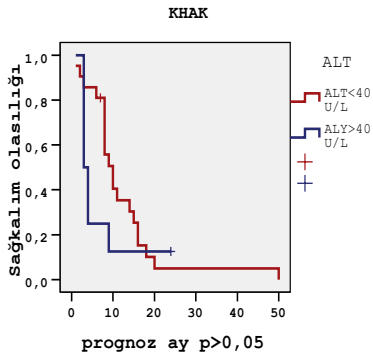
Grafik 4.15: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Sağkalım Eğrileri (devam)



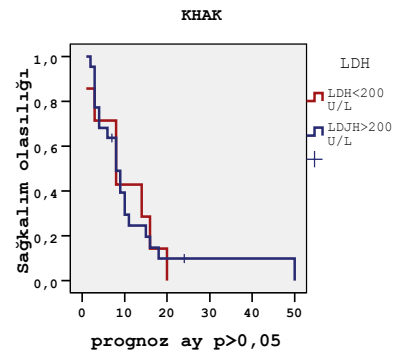
AST düzeyiprognoz ilişkisi



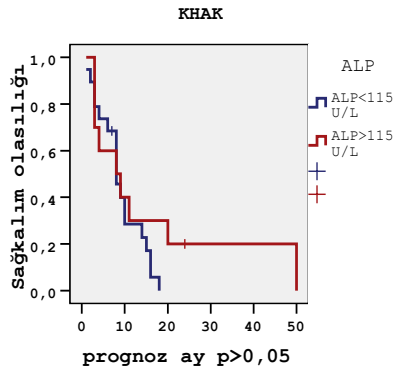
ESR değeri prognoz ilişkisi



ALT düzeyi prognoz ilişkisi



LDH düzeyi prognoz ilişkisi



ALP düzeyi prognoz ilişkisi

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri; yirminci yüzyılın başlarına kadar nadir görülen bir hastalık iken günümüzde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (81). Genel ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Amerikan kanser derneği 2007 verilerine göre erkeklerde prostat kanseri ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir. Aynı verilere göre erkeklerde %31 ve kadınlarda %26'lık bir oranla kansere bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (82).

Hastalığın insidansına tarihsel açıdan bakıldığında kadınlara nazaran erkeklerde daha yaygın görüldüğü bilinmektedir. Ancak hastalığın insidansında; erkek/kadın oranında zamanla daralma saptanmıştır. Öyleki 1975'lerde 3,6 olarak saptanan bu oran, 1999'da 1,65'e gerilemiştir. Bu artışın 1940'lı yıllardan itibaren kadınlarda artan sigara kullanımına bağlı olabileceği öngörülmektedir (83). Geçen 30 yılda kadın olgularda akciğer kanseri insidansı 4 kat artış göstermiş olup bu artışın 2010 yılında da kadar devam edeceği düşünülmektedir (84).

Çalışmamızda 5 yıllık bir süre içerisinde kliniğimizde tanıları konulup takipleri yapılan 110 kadın akciğer kanseri olgusu incelemeye alındı. Hastalığın prognozu üzerine etkili olabilecek faktörleri saptamayı hedef aldığımız bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 62 olarak saptandı. En genç hastanın 41 yaşında ve en yaşlı hastanın 86 yaşında olduğu çalışmamızda olguların %57,3'ü 60 yaşın üzerinde idi. 50 yaş baz alındığında hastalarımızın %86,4'ünün tanı anında 50 yaşından büyük olduğu görüldü. Bu oran; bu konuda bildirilmiş ve kadınlarda akciğer kanseri gelişme yaşının erkek olgulara göre daha ileri yaşlarda ortaya çıktığını belirten verilerle benzer özellik taşımakta idi. Jennifer Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın akciğer kanserli hastalar incelenmiş ve olguların %91'i tanı anında 50 yaş üzerinde saptanmıştı (83). E.Radzikowska ve arkadaşlarının yaptığı analizde kadın olguların %76'sı tanı anında 50 yaş üzerinde idi (10). Fransa'dan bildirilen 2000'e yakın kadın ve erkek hastayı kapsayan çalışmada tanı anında erkek ve kadın olguların yaş ortalaması benzer şekilde sırasıyla 63–62 yaş olarak bulunmuş.

Ancak aynı çalışmada 70 yaş üzerindeki olgu sayısına bakıldığında kadın hasta sayısının bu yaş grubunda bulunan erkek hastalardan yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (85). Hiroya ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir başka çalışmada ise tanı anı için 60 yaş baz alınmış ve kadın olguların %70'i 60 yaşın üzerinde saptanmış idi (86). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış olan iki çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Utkaner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kadın olguların %90'ı tanı anında 50 yaş üzerinde saptanmış, Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadın olguların büyük bir kısmının 50–70 yaşları arasında tanı almış olduğu belirtilmiştir (87,88).

Kanser gelişmesinde en önemli belirleyicilerden biri olan yaş faktörünün prognoza etkisi pek çok çalışmada araştırma konusu olmuştur. Genel hasta popülasyonu dikkate alındığında çalışmamızda 60 yaşın üzerinde olan hastalarda ortalama yaşam süresi 8 ay ve 60 yaşın altında olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 13 ay olarak bulundu. Bu verinin prognoza etkisi istatistiksel olarak da anlamlı idi. Aynı zamanda yaş faktörünün her iki hücre tipine etkisi ayrı ayrı incelendiğinde ise; KHDAK olgularında 60 yaşın altında olan olgularda daha uzun sağkalım izlendi. Benzer çalışmalarda da kadın akciğer kanseri olgularında ileri olmayan yaş iyi prognostik faktör olarak bildirilmiştir (10,83,86). Amerika Kanser derneğinin 2007 yılında yayınladığı kanser istatistik sonuçlarına göre de 60 yaş üstü kadın hastalarda birincil ölüm nedeni olarak da akciğer kanseri vurgulanmaktadır (82).

Kadın cinsiyette, hastalığın insidansında görülen bu dramatik artışta birincil neden olarak sigara sorumlu tutulmaktadır. Akciğer kanserinin gelişiminde erkeklerde %85 oranında sigara sorumlu tutulmakta olup kadın olgularda bu oran %75 düzeyindedir (85). Günümüzde kadınlar arasında sigara kullanımının %22 dolayında olduğu bildirilmiştir (89). Ülkemizde ise bu oran %24 düzeyindedir (90). Bizim çalışmamızda ise kadın olgulardaki sigara kullanım oranı %40'larda tespit edilmiştir. Kadınların sigaranın karsinojenik etkilerine erkeklerden daha duyarlı olup olmadığı konusu ise tartışmalıdır. Zang ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin, sigara içen erkeklere oranla

ortalama 1,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (91). Risch ve arkadaşlarının 1993'de yaptığı ve 800'den fazla akciğer kanseri olgusu içeren çalışmada ise sigara içen ve içmeyen olgular karşılaştırılmış. Ortalama 40 p-yıl sigara içmiş kadın olgularda akciğer kanseri riski %27,9 erkek olgularda bu risk %9,6 olarak tespit edilmiştir (92).

Günümüzde Avrupa ülkelerinde en sık görülen akciğer kanseri tipi skuamöz hücreli karsinom iken Amerika Birleşik devletlerinde ve Japonya'da adenokarsinom birinci sıradadır (93). Sigara ile akciğer kanserlerinin histolojik tipleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise sigara içen erkeklerde en sık görülen histolojik tip; skuamöz hücreli karsinom iken, kadınlarda küçük hücreli akciğer kanseri daha sık bildirilmiştir (85,94). Adenokanser tipinin ise genellikle sigara içmeyen kadın olgularda daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır (91,93). Çalışmamızda KHAK tanısı olan hastaların %56,6'ında ve KHDAK olan hastaların ise %30'unda sigara maruziyeti saptandı. Sigara maruziyeti ile hücre tipi arasındaki ilişkiye bakıldığında literatür ile uyumlu olarak KHAK lehine istatistiksel anlamlılık görüldü. KHDAK tanısı almış olan hastaların %51,8'i adenokarsinom tanısı almış idi. Adenokarsinom tanısı konulmuş olan 49 hastanın ise yalnızca %22'inde sigara maruziyeti mevcuttu.

Çalışmamızda; sigara maruziyeti ile prognoz arasındaki ilişkiye bakıldığında sigara öyküsü olan KHAK'li olgularda ortalama sağkalım süresi 8 ay ve KHDAK'li olgularda bu süre 13 ay olarak saptandı. Sigara öyküsü olan KHAK'li hastalarda ortalama sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Hiç sigara içmemiş KHAK ile KHDAK olguları arasında prognoz açısından önemli fark saptanmadı.

Yıllar içerisinde filtreli sigara kullanımının artması ile birlikte küçük partiküllerin akciğer periferine kadar ulaşım, küçük hava yollarında birikmesi ile birlikte adenokarsinom sıklığının artmasına neden olduğu iddia edilmektedir (95). Ancak kadınlar arasında Adenokarsinom sıklığının artması başka faktörler ile de açıklanabilmektedir. Kişinin bağışıklık sisteminin özellikleri, ailede kanser öyküsü,

hormonlar gibi etkenlerin de rol oynayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca; pasif sigara içimi, diyet, radon, mesleksi maruziyet de etkili olabileceği düşünülmektedir (96). Günümüzde Avrupa ülkelerinde kadınlar arasında en sık bildirilen akciğer kanseri tipi adenokarsinom olarak bildirilmiştir. Kadınlarda Adenokarsinom sıklığı Danimarka'da %38, Fransa'da %36, İtalya'da %37, İspanya'da %55, İsviçre'de ise %42 oranında bildirilmiştir (97).

Kadınlara ait risk faktörü olarak önemle belirtilen hormonal faktörler pek çok çalışmada konu edilmiştir. Taioli ve Wynder; eksojen ve endojen östrojenin kadın akciğer kanserlerinde, özellikle adenokarsinom gelişiminde önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada erken yaşta menopoza giren kadınlarda adenokarsinom riskinin azaldığı, östrojen tedavisinin adenokarsinom riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca östrojen tedavisi ile sigara ve adenokarsinom gelişimi arasında pozitif bağlantı bulmuşlardır (27). Schabath ve arkadaşlarının yapmış oldukları ve 1108 kadın akciğer kanseri olgusu içeren çalışmada ise; ileri yaş, sigara kullanımı gibi pozitif risk faktörleri olan olgularda hormon replasman tedavisinin (HRT) kullanımı ile akciğer kanseri insidansında %34'lük bir risk artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Akciğer kanseri patogeneğinde östrojenin rolü tam anlaşılammış olmakla birlikte bu çalışmada sigara içen ve HRT almış olan olgularda artmış olan bu risk ise şu şekilde açıklanılmış. Normal akciğer dokusu ve kanserli dokuda bulunan östrojen reseptörlerine sigarayla birlikte alınan ve en önemli karsinojen maddelerden olan Polisiklik hidrokarbonlar bağlanılıp etkileri inhibe edilir. Ancak hormon replasman tedavisi ile alınan eksojen östrojen bu reseptörlere PAH'lara göre daha hızlı ve daha kolay bağlanılabileceğinden PAH'lar ise onların karsinojen etkilerini arttıran CYP450 sistemi enzimleri olan CYP1A1 ve CYP1B1'e bağlanırlar. Böylece sigaranın karsinojenik etkisi hormon replasman tedavisi altında artmış olur şeklinde yorumlanılmıştır. Aynı çalışmada HRT'nin sağkalım üzerine etkisine de bakılmış. Ancak anlamlılık saptanmamış (98). Bizim çalışmamızda taranılan dosya bilgilerinden hormon replasman tedavisi konusunda yeterince bilgi elde edilemediğinden hastalarımız bu yönden değerlendirilemedi.

Sigaradan bağımsız ele alındığında kadınlarda en sık görülen akciğer kanseri tipi çeşitli serilerde farklı bildirilmiştir. E.Radzikowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem kadın hem de erkeklerde en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olarak bildirilmiştir. Aynı seride kadınlarda adenokarsinom ikinci en sık görülen tip olarak sunulmuştur (10). Jennifer Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın olgularda en sık tespit edilen histolojik tip adenokarsinom iken ikinci sıklıkta küçük hücreli akciğer kanseri olarak belirlenmiştir (83). Konuyla ilgili üç önemli çalışmada daha yine adenokanser kadınlarda en sık rastlanan akciğer kanseri tipi olarak bildirilmiştir (86,91,85). Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada ise farklı sonuçlar izlenmiştir. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen tip adenokarsinom iken, Köktürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise küçük hücreli karsinom en sık görülen tip olarak bildirilmiştir (88,99). Bizim çalışmamızda ise adenokarsinom %51,8'lik bir oranla en sık görülen histolojik tip olup onu %27,3'lük oranla KHAK takip etmiştir.

Tanı anındaki laboratuvar değerlerinin prognostik faktör olarak kullanılabileceği ilk olarak 1981 yılında Cohen tarafından ortaya atılmış ve yaptıkları çalışmada düşük hemoglobin ile düşük kan albümin düzeyinin kısa sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (100). Osterlind ve Anderson ise yaptıkları çalışmada; serum yüksek LDH düzeyi, düşük kan hemoglobin düzeyi, ve hiperüriseminin negatif prognostik faktörler olduğunu saptamışlardır (101). Allan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yükselmiş LDH ve beyaz küre değerlerini negatif prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda laboratuvar değeri olarak bakılan serum LDH, AST, ALT, ALP, kalsiyum düzeyi, kan hemoglobin düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızının prognozla ilişkisi araştırıldığında; bu parametrelerin prognoz üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi. Ancak kan lökosit değeri ve trombosit sayısına bakıldığında ise literatür ile uyumlu sonuçlar bulunuldu.

Kanser hastalarında izlenen lökositoz; kanser tarafından ortaya çıkarılan doku hasarına karşı inflamatuvar bir cevap olabileceği gibi, kemik iliğinin direkt tutulumuna bağlı bir reaksiyona cevap şeklinde de olabilir. Nötrofili ve lokositoz

yine bronşlardaki obstrüksiyona bağlı gelişen bir enfeksiyonun da göstergesi olabilir (103).

Hiraki ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; lökositoz ve hiperkalseminin akciğer kanserli olgularda prognostik önemi araştırılmış; 1149 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmada ortalama sağkalım süresi 9,5 ay olarak bulunmuştur. Lökositozu (WBC >14 000/mm³) olan olgularda sağkalım süresi 1,9 ay, hiperkalsemi (Ca>10,2 mg/dl) olan olgularda bu süre 3,8 ay olarak bildirilmiştir. Hem kalsiyum hemde lökosit sayısı yüksek saptanan hastalarda ise sağkalım süresi 1,5 ay olarak saptanmıştır. Ayrıca lökositoz saptanan hastaların %92'si KHDAK tanıli olgular olup bu hastaların %44'ünün performans durumunun kötü olduğunu (ECOG 3-4) ve hastaların %92'sinin ileri evrede (evre III-IV) olduklarını bildirmişlerdir (104). Aynı konuda Hespanhel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise akciğer kanserli olgularda lökositoz kötü prognoz göstergesi olarak bulunulmuştur (105). Bizim çalışmamızda da KHDAK'li olgularda lokositozu olanlarda ortalama yaşam süresi 4 ay, lokositozu olmayanlarda ise bu süre 12 ay olarak saptandı. Lökositozun prognoz üzerindeki olumsuz etkisi literatür ile benzer idi. Ancak aynı anlamlılık KHAK için geçerli değildi.

Trombositoz; malignitelerde iyi bilinen bir fenomendir. Kan trombosit düzeyi; özellikle over kanseri, serviks kanseri gibi jinekolojik malignitelerde, kolon kanseri, mide kanseri gibi kanser türlerinde yüksek saptanabilmektedir. Akciğer kanserinde ise kemik iliğini sitümüle eden IL-1, IL-6, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi sitokinlerin erken evrelerde salınması sonucu trombositoz görülebilmektedir (106).

Hiroshi ve arkadaşlarının yaptıkları ve trombositozun akciğer kanseri üzerine prognostik önemini araştırdıkları 611 olgu içeren çalışmada yüksek trombositoz sayısı ($\geq 400.000/mm^3$) kısa sağkalım ile ilişkili bulunulmuştur. Bu hastaların çoğunun erken yaş grubunda, performans statusunun kötü olduğunu belirtmişler ve ayrıca kadın cinsiyette trombositozun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (107).

L. Moller ve arkadaşlarının yapmış oldukları benzer çalışmada da yüksek trombosit sayısı kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuş. Bu seride hastaların %78'inin histolojik tip olarak KHDAK oldukları vurgulanmış ve trombositoz ile kadın cinsiyet, ve ileri yaş arasında anlamlılık saptanmış. Ayrıca trombositozun ileri evre olgularda tümör yükünün bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (108). Ancak Paesmen ve arkadaşlarının yaptığı küçük hücreli akciğer kanseri olgularını içeren çalışmada trombositoz ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (109). Bizim çalışmamızda KHAK'li kadın olgularda trombositoz; kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulundu.

Akciğer kanserlerinde tanı anında olguların %90'ından fazlası tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeni ile semptomatiktir (110). Çeşitli serilerde öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve hemoptizi en sık bildirilen semptomlar olarak bildirilmiştir (85,110,41). Bir çalışmada tanı anında hastaların %27'inde primer tümöre bağlı semptomlar, %34'ünde kilo kaybı, anoreksiya gibi nonspesifik semptomlar ve %32'inde uzak metastazlara bağlı semptomlar izlenmiştir. Aynı çalışmada semptom şeklinin prognoz üzerindeki etkisine de bakılmış. Buna göre asemptomatik olgularda 5 yıllık sağkalım düzeyi %18, primer tümöre bağlı semptom görülen olgularda ise 5 yıllık sağkalım düzeyi %12, nonspesifik semptomları olan olgularda ise bu oran %6 olarak belirtilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda hastaların %98'i tanı anında semptomatik idi. Asemptomatik hasta sayısı çok düşük olduğundan çalışmamızda semptom ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakılamadı. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık saptanılan semptomlar; öksürük, dispne, kilo kaybı idi.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin evresi veya hastalığın yaygınlığı tedavi seçeneği ve tedaviye yanıtta en önemli prognostik faktördür. Mountain ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada beş yıllık yaşam oranları; evre IA için %61, evre IB için %38, evre IIA için %34, evre IIB için %24, evre IIIA için %9-13, evre IIIB için %3-7 ve evre IV için ise %1 olarak bildirilmiştir. Böylece KHDAK'de evreleme derecesi arttıkça sağkalım süresinin kısaldığını göstermişler (67).

Bu konuda yakın tarihte yapılmış başka bir çalışmada ise KHDAK tanılı 400 hasta incelenmiş. Hastaların evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları evre IA için %85, evre IB için %62, evre IIA için %57, evre IIB için %62, evre IIIA için %37, evre IIIB için %33 ve evre IV için ise %11 olarak saptanmıştır. KHDAK’de ileri evrede sağkalımın kısaldığı birkez daha ifade edilmiştir (112).

Jennifer FU ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hem KHDAK hem de KHAK tanılı olgular incelenmiştir. Hastalar; lokal hastalık, bölgesel yaygın hastalık ve metastatik hastalık olarak sınıflandırılmış olup lokal hastalık grubunda hem kadın hem de erkek olgularda sağkalım süresi, bölgesel yayılım gösteren grup ve/veya metastatik hastalık grubundaki olgulara göre anlamlı değerde yüksek saptanmış (83).

Çalışmamızda KHDAK’li olgularının evrelere göre dağılımı şu şekilde idi. Evre IB %3,8 (n=3), evre IIB %3,8 (n=3), evre IIIA %6,3 (n=5), evre IIIB % 21,3 (n=17), evreIV %65 (n=52) . Olgularımızın yaklaşık olarak %85 kadarının ileri evrede olması; çoğunlukla tümörün ileri evrelerinde ortaya çıkan semptomlar üzerine hastaların hekime başvurduğunu göstermiştir. Ayrıca bunun; hastanemizin ilgili konuda referans hastane niteliğinde olması ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Sağkalım analizi yapıldığında erken evre olarak sınıflandırılan evre I, evre II, evre IIIA’da ortalama sağkalım süresi literatür ile uyumlu şekilde; evre IIIB ve evre IV’den daha uzun saptandı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde erken evre hastalıkta temel tedavi yaklaşımı cerrahi tedavidir. Evre I ve Evre II hastalar rezektable hastalar olup Evre III ise heterojen gruptur. Bulky hastalık ve multinodal tutulumlu N2 hastalıkta cerrahi sonuçlar iyi olmamaktadır. Mediastinoskopisi negatif ancak torokotomide tek bir nodal mikrometastaz saptanan olgularda sadece cerrahi tedaviyle 5 yıllık sağkalım %25–30 civarındadır. Evre IIIB ve evre IV cerrahi rezeksiyon için uygun olmayıp diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir (113).

Pek çok çalışma; kadın akciğer kanserli olguların erkek hastalara göre daha fazla cerrahi şansının olduğunu ve cerrahi rezeksiyon yapılan kadın olgularda erkek

hastalara nazaran daha uzun sağkalım şansına sahip olduğu vurgulanmıştır (93,83,114,115). Ayrıca iki çalışmada kadın olgularda daha çok lobektomi erkek olgularda ise daha çok pnömonektominin tercih edilen cerrahi şekli olduğu bildirilmiştir (85,116). Bu aynı zamanda periferik yerleşimli adenokarsinom sıklığı ile de ilişkilendirilmiştir (116).

Jennifer FU ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lokal hastalık evresinde cerrahi tedavi kadın olgularda %63,7 ve erkek olgularda %56,4 oranında tercih edilmiştir. Cerrahi sonrası kadın olgularda iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırası ile %74,3 ve %56,8 , erkek hastalarda ise bu oranlar sırası ile %66 ve %48,3 olarak bildirilmiştir. Böylece kadın olgularda tanı anında hem cerrahi şansının daha fazla olabildiğini hemde cerrahi tedaviye yanıtın erkek hastalardan daha iyi olabildiğini ifade etmişlerdir. Ancak lokal hastalık evresinde kadın cinsiyete bağlı bu pozitif prognostik fark ilerlemiş hastalık için saptanmamıştır (83).

Quellette ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kadın ve erkek olgular cerrahi tedavi seçeneği açısından karşılaştırılmıştır. Erken evre hastalıkta cerrahi tedavi şansı erkek/kadın oranı 1,7/1,1 olarak saptanmıştır. Cerrahi sonrası ortalama yaşam süresi ise her iki cinsiyet için benzer düzeyde 72 ay olarak tespit edilmiştir (114).

İngiltere'den yapılan bir çalışmada ise 10 yıllık süre zarfında akciğer kanseri nedeni ile opere olmuş 833 hasta incelenmiş. Cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım kadınlar için %48 iken erkek hastalarda bu oran %36,5 olarak saptanmıştır. Ancak erkek hastalarda saptanmış olan yüksek kardiyovasküler hastalık insidansının da kısa sağkalım ile ilgili olabileceği ayrıca belirtilmiştir (115).

Çalışmamızda 80 KHDAK'li olgulardan 5'ine cerrahi tedavi uygulanmış olup bu hastalarda ortalama yaşam süresi $70,00 \pm 36,6$ ay, diğer tedavi yöntemleri ile tedavi olan hastalarda bu süre $11,0 \pm 0,98$ ay olarak saptanmıştır. Cerrahi tedavinin yaşam süresi üzerine olan olumlu etkisi belirgin düzeydeydi.

KHDAK evre I olgularda, cerrahi kararı vermede ve hastalığın prognozunun tespitinde tümörün boyutu önem kazanmaktadır. Newman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada evre IA KHDAK'li hastalarda tümör boyutunun prognoz üzerindeki etkisi araştırılmış. Çalışmada tümör boyutu 1,5 cm'den küçük olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %85,5, tümör boyutu 1,5cm ile 3 cm arasında olan olgularda ise bu oran %78,6 olarak tespit edilmiştir (117). Benzer bir başka çalışma da ise opere edilmiş olan evre IA KHDAK'li olgularda tümör boyutu ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmış. Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı, 2 cm'den büyük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir (118). Lyons ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Evre I ve N0 olan KHDAK'li olgularda tümör boyutunda sınır olarak yine 1,5 cm alınmış. Tümör boyutu 1,5 cm'den küçük olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %95 ve tümör büyüklüğü 1,5cm'den büyük olan grupta ise bu oran %65 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, tümör boyutundaki artışın büyük oranda mediastinal metastaz ve kısa sağkalım ile ilişkili olabileceğini vurgulamış (112). Bizim çalışmamızda T1 ve T2 aynı grup içerisine alınıp T3 ve T4 ile sağkalım açısından karşılaştırıldı. T1+T2 ve T3 gruplarında bulunan hastalarda ortalama sağkalım süresi T4 içerisine dahil edilen hastalardan belirgin düzeyde yüksek izlendi. Ancak çalışmamızda ulaşılan bu sonucun tümör boyutundan ziyade ilerlemiş hastalığın yaygınlığı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

İleri evre KHDAK'li kadın hastalarda uygulanan kemoterapi ve /veya radyoterapiye yanıtın, erkek olgulara nazaran daha yüksek olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır. SWOG çalışmasında, evre IIIA ve evre IIIB KHDAK'li olgulara cisplatin/etoposide içeren KT protokolü ve beraberinde toraksa RT verilmiş. Kadın hastalarda beklenen ortalama sağkalım süresi 21 ay iken erkek

olgular için bu süre 12 ay olarak belirtilmiştir (119). Albain ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise ileri evre ve benzer KT almış olan KHDAK'li olgular incelemeye alınmış ve kadın olmak tek başına iyi prognostik faktör olarak vurgulanmıştır. Bu çalışmada 1 yıllık sağkalım süresi kadın hastalar için %19, erkek hastalar için %14 olarak belirtilmiştir (120). Çalışmamızda KHDAK tanılı hastalarda KT alanlar ile almayanlar arasında sağkalım süresi açısından fark izlenmedi.

Küçük hücreli akciğer kanseri için hastalığın evresi önemli bir prognostik faktördür. Kadınlar arasında sıklığı giderek artmaktadır. Amerikan Kanser Derneğinin ulusal veri tabanına dayandırdığı rapora göre son 30 yılda KHAK'de kadın olgu sayısı yaklaşık 2 kat artmış ve kadın olgularda yaygın hastalık evresinde 1973'de 2 yıllık yaşam olasılığı %1,9 iken bu oran 2000 yılında %5,9 olarak belirtilmiştir. Sınırlı hastalık evresinde ise oran 1973'de %6,7 iken 1997'de %12,2'ye çıkmıştır. Kadınlarla erkek olgularda beklenen ortalama sağkalım kıyaslandığında kadınlarda anlamlı yükseklik saptanmıştır (121). Wolf ve arkadaşlarının yaptıkları 114'ü kadın toplam 766 KHAK'i olgusu içeren çalışmada kadın hastalarda ortalama yaşam süresi 12,1 ay ve erkek hastalarda ise bu süre 9,8 ay olarak belirtilmiştir. Çalışmada sınırlı hastalık evresinde olan kadın olgularda ortalama sağkalım süresi 15,2 ay ve yaygın hastalık evresinde ise 10,2 ay olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca; kötü performans durumu, ileri yaş (yaş>60), sigara öyküsü varlığı, kilo kaybı KHAK'i tanımlı kadın hastalar için kötü prognostik faktörler olarak verilmiştir (122). Kanada Kanser Enstitüsü klinik çalışmalar grubunun yapmış olduğu ve 4 çalışmanın sonuçlarını karşılaştırdıkları metaanalizde; KHAK'i tanımlı 358'i kadın olmak üzere toplam 1006 hasta incelenmiştir. Benzer kemoterapi protokolü (siklofosfomid, vincristin, doxorubicin ve etoposid, cisplatin) ile tedavi edilmiş kadın ve erkek olgularda KT'nin etkinliği-yan etkileri ve prognostik faktörler incelenmiştir. Kadın hastalarda ortalama sağkalım süresi 13 ay, erkek hastalarda ise bu sürenin 9ay olarak bildirildiği çalışmada kemoterapinin yan etkilerinin kadın olgularda daha belirgin ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, kadın cinsiyet genç yaş (yaş<65), tedavi öncesi normal LDH düzeyi, iyi performans durumu (PS =0-1-2) iyi prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (123).

Çalışmamızda KHAK tanımlı hastaların %27'si (n=8) sınırlı hastalık, %73'(n=22) yaygın hastalık evresinde idi. Sınırlı hastalık ile yaygın hastalığın prognoz üzerindeki etkisine bakıldığında sınırlı hastalık grubunda ortalama sağkalım süresi 14 ay, yaygın hastalık grubunda olan hastalarda bu süre 8 ay olarak saptandı. Yaygın hastalığın prognoz üzerindeki olumsuz etkisi literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da görüldü.

Akciğer kanserlerinde uzak metastaz önemli bir prognostik faktördür. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastaza bağlı semptomlar gösterir (124). KHAK olgularının üçte ikisinde ve KHDAK'li olgularda ise %11-36'ında metastaz saptanabilmektedir (125). KHAK'de en sık metastaz saptanan bölgeler; kemik ve karaciğer iken KHDAK'li olgularda ise; karaciğer, sürrenal ve beyindir (125,126).

Bizim çalışmamızda KHDAK'li olguların %66,2'i ve KHAK'li olguların ise %76,7'si tanı anında metastatik idi. Metastatik olan KHDAK'li olgularında en sık kemik ve KHAK'li olgularında ise en sık karaciğer metastazı saptandı. Metastaz oranı literatürden farklı olarak belirgin oranda yüksek saptandı. Metastatik hastalıkta ortalama sağkalım süresi ise literatür ile benzer şekilde metastatik olmayan gruba göre daha düşük izlendi.

KHDAK'inde tanı anında metastatik hastalık oranı pek çok çalışmada kadın hastalarda erkek hastalara oranla daha yüksek bildirilmiştir. Foegle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanı anında kadın hastaların %41,1'inde ve erkek hastaların ise %29,9'unda metastaz saptanmış (85). Radzikowska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kadın hastaların %20,3'ünde uzak organ metastazı mevcuttu. Aynı çalışmada erkek hastaların tanı esnasında metastaz sıklığı %13,9 olarak saptanmış (10). Buna karşılık Jennifer Fu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada erkek ve kadın olguların tanı anında metastatik hastalık oranı benzer şekilde %43 olarak saptanmıştır (83). Bir diğer çalışmada ise kadın olgular erkek olgulara göre daha erken evrede tanı almışlardı (127). Kadınlarda hastalığın tanısının sıklıkla ileri evrede konulması, en sık görülen histolojik subtip olan adenokarsinomun genellikle periferik yerleşimli olması nedeni ile hastalığa bağlı semptomların daha ileri evrede ortaya çıkması ve bu nedenle tanının gecikmesiyle açıklanmıştır (85).

Sonuç olarak; sigara kullanımının kadınlar arasında kullanımının gittikçe arttığı ülkemizde, akciğer kanseri önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Belirli bir süre zarfında hastalıkları ile ilgili bilgilere ulaştığımız kadın akciğer kanserli olgularımızın hastalık özelliklerini araştırdığımız çalışmamızda; tanı anında genç

yaş, iyi performans durumu, erken evrede tanı konulması, cerrahi tedavi şansına sahip olunması kadın akciğer kanseri hastaları için iyi prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Yine kadın hastalarda en sık görülen histopatolojik subtip adenokanser olarak saptanmış olup sigara maruziyeti olan hastalarda ise küçük hücreli akciğer kanseri hücre tipine daha yüksek oranda rastlanılmıştır. Bu konuda ülkemizde yapılmış olan çalışmaların kısıtlı olması nedeni ile bulgularımızın kadın akciğer kanserli olgularda hastalığa karşı önlemlerin alınması, beklenen yaşam süresi ve geleceğe yönelik tedavi planlanlarının yapılmasında yararlı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Akciğer kanseri günümüzde kadınlar için önemli bir sağlık sorunudur. Sıklığı giderek artmaya devam etmektedir.
- 2- Kadınlarda Akciğer kanseri daha ileri yaşlarda görülmektedir. Olgularımızın %57,3'ünün tanı anında yaşı 60'ın üzerinde idi. KHAK'li olguların %50'si ve KHDAK'li olguların ise %60'ı tanı anında 60 yaşın üzerinde tespit edildi.
- 3- Hastaların tanı anında buldukları yaş prognoz üzerinde önemli bir belirleyicidir. 60 yaşın üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 8 ay iken 60 yaşın altında olan hastalarda ise bu süre 13 ay olarak bulundu.
- 4- Akciğer kanserinin etyolojisinde en önemli faktör sigara olarak bilinmektedir. Ülkemizde kadınlar arasında sigara kullanım sıklığı %24 dolayındadır. Çalışmamıza alınan 110 kadın hastanın sigara kullanım oranı %30 civarında idi.
- 5- Sigara kullanımının histolojik tip üzerindeki etkisi belirgindir. Sigara maruziyeti olan kadın hastalarda en sık görülen histopatolojik tip küçük hücreli akciğer kanseridir. KHAK'li olgularımızda sigara kullanım oranı %66,6 düzeyinde idi.
- 6- Genel olarak kadın akciğer kanseri olgularında en sık görülen hücre tipi adenokanserdir. Hastalarımızda adenokanser subtipi %45'lik bir oranla en sık görülen tip olarak saptandı.
- 7- Sigara maruziyeti olan küçük hücreli akciğer kanseri ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında sağkalım süresi farklıdır. Sigara içmiş küçük hücreli akciğer kanseri olgularında beklenen yaşam süresi daha kısa bulunmuştur.
- 8- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında kan yüksek lökosit sayısı kısa sağkalım süresi ile uyumlu bulundu.

9. Küçük hücreli akciğer kanseri olgularında trombositoz varlığı ile kısa sağkalım arasında pozitif korelasyon saptandı.
10. Akciğer kanserlerine tanı en sık bronkoskopik inceleme özellikle forseps biyopsisi ile konulmaktadır. Son yıllarda geliştirilen transbronşiyal iğne aspirasyon ve perkütan biyopsi teknikleriyle hem santral hem de periferel tümörlere tanı konulma olasılıkları artmaktadır.
11. Tanı anında hastalığı metastatik olan KHDAK ve KHAK'li olgularda sağkalım süresi metastatik olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu.
12. Cerrahi tedavi şansına sahip olan KHDAK'li olgularda sağkalım süresi kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavi alan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi.
13. KHDAK'li olgularda tanı anında hastalığın erken evrede olması prognoz üzerinde olumlu etkide bulundu.
14. KHDAK'li olguların tümör boyutu açısından T4 olması; T1,T2,T3'e göre sağkalım açısından negatif faktör olduğu saptandı.
15. KHAK tanılı olgularda tanı anında hastalığın sınırlı evrede olması , yaygın evrede olmasına göre daha uzun bir sağkalım ile ilişkili izlendi.
16. Tanı anında hastaların performans durumlarının sağkalım süresi üzerine etkisi anlamlı idi. Hem KHDAK hemde KHAK'li hastalarda performans statusu ECOG 0-1-2 olan grupta sağkalım süresi ECOG 3-4'e göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi.

7. ÖZET

Akciğer kanseri sıklığı, 20. yüzyıl boyunca ve özellikle ikinci yarısında dramatik bir artış göstermiş olup, günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada her iki cinste en sık görülen tümörlerden biri haline gelmiştir. Kadınlarda sıklığı, 1960'lı yıllardan itibaren artış göstermiş ve günümüzde kadınlarda kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Son 30 yılda kadınlar arasında akciğer kanseri insidansında 4 kat artış izlenmiş olup bunun kadınlar arasında gittikçe artan sigara kullanımı ile ilgili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca pasif sigara maruziyeti, diyet, hava kirliliği, geçirilmiş akciğer hastalıkları, radon, asbest maruziyeti, hormonal faktörler, HPV enfeksiyonu da bilinen diğer etyolojik faktörlerdir. Hastalığın kadınlar arasında gittikçe artan sıklığına rağmen kadın akciğer kanseri ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Çalışmamızda kadın akciğer kanserinin genel özellikleri, epidemiyolojik veriler ve prognoz üzerinde etkili olabilecek faktörleri incelemeyi hedef aldık.

Çalışmamıza beş yıl boyunca Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran akciğer kanseri tanısı almış olan 110 kadın hasta dahil edildi. Başvuru şikayetleri, sigara, asbest maruziyeti, başvuru yaşı, başvuru esnasında hastaların performans durumu, laboratuvar incelemeleri, hücre tipi, hastalığın evresi ve verilen tedavi şeklinin sağkalım süresi üzerine olan etkileri araştırıldı.

Kadın hastalarda akciğer kanseri daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakta olup olgularımızın %56,4'ünün yaşı 60 yaşın üzerinde izlendi. Çalışmamıza dahil edilen olguların sigara maruziyeti %40 civarında saptandı ve sigara maruziyeti olan olgularda en sık görülen histopatolojik tip küçük hücreli akciğer kanseri olarak tespit edildi. Genel hasta populasyonu dikkate alındığında ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri %72,7'lik oranla en sık görülen histolojik tip olarak saptandı. KHDAK'li olgular arasında adenokanser subtipi en sık görülen hücre tipi idi. Başvuru esnasında hastaların %98'i semptomatik idi ve en sık saptanılan şikayetler; öksürük ve nefes darlığı olarak saptandı. Tanısal girişim olarak en çok tercih edilen ve en

sonuçlandırıcı olan yöntem bronkoskopik girişimler olarak belirlendi. Bunu ikinci sırada transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi takip etmekte idi.

Hastaların başvuru anında laboratuvar incelemeleri ayrı ayrı incelendi. KHDAK'li olgularda lökositoz (serum yüksek lökosit sayısı) ve KHAK'li olgularda ise trombositoz (yüksek kan trombosit sayısı) kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulundu. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan başvuru sırasında performans durumu iyi (ECOG 0-1-2) olanlarda ortalama sağkalım süresi daha yüksek saptandı. Tanı esnasında KHDAK'li olguların yaklaşık %86'sı rezektabil olmayan (Evre IIIB, Evre IV) evrede ve KHAK'li olguların ise %76,9'u yaygın hastalık evresinde idi. İleri evrede olan hastalarda sağkalım süresi erken evrede olan olgulara nazaran daha kısa saptandı. Tanı esnasında olguların %68'inde uzak metastaz görüldü ve metastaz varlığı kısa sağkalım süresi ile ilişkili izlendi. KHDAK'li olgularda cerrahi tedavi şansı olan grupta ortalama sağkalım süresi kemoterapi ve /veya radyoterapi alan gruba göre belirgin olarak uzun saptandı.

Sonuç olarak akciğer kanseri kadınlara arasında sıklığı gittikçe artan bir kanser türüdür. En sık görülen hücre tipi adenokanserdir. Prognoz üzerinde olumlu etkileri olabilecek faktörler genç yaş, iyi performans durumu, erken evre, cerrahi tedavi şansı, metastatik olmayan hastalık olarak söylenebilir.

8. SUMMARY

LUNG CANCER IN WOMEN; GENERAL FEATURES AND PROGNOSTIC FACTORS

The prevalence rate of lung cancer cases displayed a dramatic increase in the twentieth century, especially in the second half, and has today become one of the most encountered tumors in both sexes in our country and worldwide. Since 1960s, the incidence rate has exhibited an increase among women and ranks first as the leading cause of the deaths in women now. In the last three decades, fourfold higher of incidence rates have been witnessed in the lung cancer cases among women, and the alarming increase has been emphasized to be associated with elevating cigarette smoking among women. Moreover, among other known etiological factors are also second hand cigarette smoking, diet, air pollution, experienced lung diseases, exposure to radon and asbestos, hormonal changes and HPV infection. Despite the increasing number of the studies related to the disease in women, the number of the studies performed on lung cancers in women have yet to reach an satisfactory level. In the study, general characteristics of women lung cancer disease (WLCD), epidemiological data and the factors to be effective on prognosis were aimed to be investigated. Diagnosed with lung cancer, 110 women having applied to The Throacic Diseases Department of Medical School of Ankara University for five years were enrolled into the study. In our study, the effects of the complaints on admission, ciarette smoking, exposure to asbestos, age level and performance status of the patients on admission, laboratory examinations, types of cells, stages of the rdisease and type of the administered treatment were investigated on the survival rate.

In women patients, disease mostly occurs at an advanced age level, and the age level was also determined to be over 60 in 56,4 % of our subjects. The rate of exposure to cigarette smoking were detected to be around 40 % in the subjects included into our criteria, and the most commonly encountered histopathological type in the cases with smoking exposure was determined to be small cell lung cancer. However, considering the population of general patients, lung disease out of small cell was determined to be the most frequently seen histological type with the rate of 72,7%. Among the cases with non small cell lung cancer ; adenocancer subtype was the

most commonly seen. On admission, 98 % of the patients were symptomatic, and the most frequently detected complaints were coughing and shortness of breath. As diagnostic approach, the most preferred and conclusive method was determined to be bronchoscopic interventions. Transthoracic fine needle aspiration biopsy was the second to follow bronchoscopic interventions.

Laboratory findings of the cases were investigated separately. High serum leucocyte counts in the cases with non small cell lung cancer and high blood thrombosis counts in those with small cell lung cancer were found to be associated with decreased survival rate.

In those included into our criteria and displaying a good performance rate (ECOG 0,1,2) on admission, average survival rate was found to be higher. During the diagnosis, about 86 % of the cases with non small cell lung cancer were at unresectable stage (Stage III B, Stage IV), and nearly 76,9 % of the cases with small cell lung cancer were at the metastatic stage. Survival rates of the cases at advanced stage were determined to be shorter, compared to those of the cases at earlier stage. In diagnostic criteria, distant metastasis was encountered in 68 % of the cases, and the existence of metastasis was correlated with shorter survival rates. Average survival rates in non small cell lung cancer group with a chance of surgical treatment were markedly determined to be longer, compared to the group treated with chemotherapy and/or radiotherapy.

Consequently, lung cancer is a type, the incidence of which is getting more and more increased among women. The most commonly encountered cell type is adenocancer. Factors to have positive effects on the prognosis may be suggested to be young age, a good performance status, early stage, surgical treatment option and unmetastatic disease.

9. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 166: 1166–1196.
2. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291:1763–1768.
3. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians* 1999; 49: 33–64.
4. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill Companies; 1998: 1707–1719
5. Çelik İ, Engin K, Özyardımcı N .Akciğer kanserinde epidemiyoloji. *Akciğer kanserleri tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-56.
6. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993–1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
7. United States Surgeon General. *Reducing the health consequences: 25 years of progress*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989.
8. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. Epidemiyoloji. Akkoçlu A, Öztürk C. editörlüğünde *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım*. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17–22.
9. Shimosato Y. Pathology: Revised classification of epithelial tumours of the lung (WHO/IASLC). Hansen HH (ed) In: *Textbook of Lung Cancer*. United Kingdom in 2000: 125–141.

10. Radzikowska E, Giaz P, Roszkowski K et al. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1087–1093.
11. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest Pulmonary Carcinoma*. 4th edition. Philadelphia. 1999. 1070–1228.
12. M. Paesmans, JP Sculier, J. Lecomte. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 524–533.
13. Murren J, Glatstein E, Pass HI. Small cell cancer in DeVita, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles and practice of oncology* (6.edh) 2001; 983-1010.
14. New Comd, PA, Carbone, PP. The health consequences of smoking. *Cancer Medicine Clinical North American* 1992; 76:305.
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74–108.
16. ERS School Course Early-stage lung cancer. Review. *Breathe*. June 2006. Volume 2. No 4.
17. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A editörlüğünde. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15–34.
18. Heine H. Hansen Text book of lung cancer. Martin Dunitz Ltd: 2000, London.
19. Stephen S. Hecht. Cigarette smoking and lung cancer: Chemical mechanisms and approaches to prevention. *The Lancet Oncology*. August 2002; 3: 461–469.

20. Ramesh C. Gupta, Jamal M. Arif, C.Gary Gairola. Enhancement of pre-existing DNA adduct in rodents exposed to cigarette smoke. *Mutation Research*.1999; 24: 195–205.
21. Jiyoti D. Patel. Lung cancer in women. *Journal of clinical oncology*. 2005;23: 3212–3218.
22. Kristi Husgafvel-Pursiainne. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: A review. *Mutation Research*.2004; 567: 427–445.
23. Kure EH. p53 mutations in lung tumors: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201–2205.
24. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 2000; 119: 21–26.
25. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Non-small-cell lung cancer in a French department, (1982–1997): management and outcome. *British Journal Cancer* 2005; 92: 459–466.
26. Thomas, L.A. Doyle, M.J. Edelman. Lung cancer in women. *Chest* 2005; 128: 370-381.
27. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86: 869–870.
28. Smith JR, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Al-Delaimy WK. From the Department of Family and Preventive Medicine, School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA. *Menopause* 2009 Apr 21.

29. Steeland K, Loomis D, et al: Review of occupational lung carcinogenesis. *American Journal Industrial Medicine*. 1996; 29: 474–490.
30. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, matched, controlled study. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105: 503–507.
31. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN: Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125: 776–778.
32. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994–1998. *Respiration* 2002; 69: 207–210.
33. Chen YC, Chen JH, Richard K, Chen PY, Christiani DC. Lung adenocarcinoma and Human Papillomavirus infection. *Cancer*, 2004; 101: 1428–1436.
34. Köktürk N, Kirişoğlu CE, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum*, 2003; 5: 127–138.
35. Bohlymeyer T, Le TN, Shroyer AL, Markham N, Shroyer KR. Detection of Human Papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1998; 18: 265–268.
36. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1997; 16: 295–307.
37. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung Cancer*. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 367–388.

38. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; editörlüğünde 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu içinde. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35- 38.
39. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32: 109–112.
40. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus. USA, 2002; 35–50.
41. Stephan GS, Michael K, Gould and Gene LC. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2007; 132:149-160.
42. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th World Conference on Lung Cancer, September 11–15, Tokyo, Japan, 2000.
43. 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: 1056–1070.
44. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2000; 29: 521- 534.
45. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.

46. Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar.Çavdar T, Ekim N. editörlüğünde. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım içinde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 192–201.
47. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. *Radiology* 2000; 217-242.
48. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde .İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.
49. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie* 2005; 9: 223–229.
50. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. *JAMA*, 2001; 285: 914–924.
51. Becker HD. Bronchoscopy for airway lesions. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF, Flexiblebronchoscopy. 2nd ed. Oxford: Blackwell 2004: 71–88.
52. Topçu F, Özcan C, Işık R. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin değeri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 407–415.
53. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC et al: Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 137–158.

54. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2005 (SIGN Guideline no:80).
55. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 1997; 156: 320-332.
56. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi içinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57–76.
57. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 147: 430–434.
58. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 165–168
59. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. Shields TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW. *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 1534–1547.
60. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Annals Thoracic Surgery* 1994; 57: 992–995.
61. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
62. Albert AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21–49.

63. Zeren EH. Akciğer Kanserinde Patolojik Yaklaşım. In: Hastürk S.Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde. İstanbul: Bilmedya Grup 2000; 2: 29–45.
64. Hussain SP, Haris CC. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. Mutation Research 2000; 311–322.
65. Carr DT, holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. In Murrey JF. Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.
66. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirilmesi. In Göğüs cerrahisi içinde. İstanbul: Bilmedya Grup 2001; 161–202.
67. Mountain CF. Revision in the intertional system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710–1717.
68. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 281–286.
69. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal Thoracic Oncology 2007; 2: 593-602.
70. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. Journal Thoracic Oncology 2007; 2: 686–693.

71. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119–126.
72. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176–181.
73. 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: 682–693.
74. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628–638.
75. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal Clinical Oncology* 2002: 247–253.
76. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3–6.
77. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *British Medical Journal* 1995; 311: 899–909.
78. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P. Management of malignant pleural effusions. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 402–419.

79. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132: 15–19.
80. Matthew B Schabath, Xifeng Wu, Rena V. Vaporcian AA, Margaret RS. Hormone Replacement Therapy and Lung Cancer Risk: A Case-Control Analysis. *Clinical cancer Research* 2004; 10: 113-123.
81. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PO. Cancer Statistics, 2000. *Cancer Journal for Clinicians* 2000; 50: 7–33.
82. Ahmedin N, Rebecca S, Elizabeth W. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57: 43–66.
83. Fu JB, Kay TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung Cancer Women: Analysis of the national surveillance, epidemiology, and end result database. *Chest* 2005; 127: 768–777.
84. Patel JD, Bach Pb, Kris MG et al. Lung cancer in US women; a contemporary epidemic. *Journal American Medicine Association* 2004; 291:1763-1768.
85. Jacinthe F, Guy H, Marie-Paule L, Ashok P, Michel V, Elisabeth Q. Specific Features of Non small Cell Cancer in Women: A Retrospective Study of 1738 Cases Diagnosed in Bas-rhin between 1982 and 1997. *Journal of Thoracic oncology* 2007; 2: 466–474.
86. Hiroya M, Masahiro Y. Lung cancer in women: Sex-associated Differences in Survival of Patients Undergoing Resection for Lung Cancer. *Chest* 2000; 118: 1603–1609.
87. Utkaner G, Yılmaz Ü, Çelikten E, Gürsoy M. Primer akciğer kanserli 116 kadın olgunun analizi. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7: 1–9.

88. Yurdakul A,Çalışır H, Demirağ F. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 59–65.
89. A report of the surgeon general: Women and smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002. Available at:www.cdc.gov/mmwr. Accessed june 20,2005.
90. Turkish Health Ministry. Smoking habits and attitudes of Turkish population towards smoking and antismokings campaigns. Turkey: Turkish Health Minist, PIA, January 1988.
91. Zhang EA et al. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *Journal National Cancer Institute* 1996; 88: 183–192.
92. Risch HA, Howe GR, Jain M. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analisys by histological type. *American Journal Epidemiology* 1993; 138: 281–293.
93. Chandra P.B,Shery M,Joan S,Mark A.S.Women and Lung Cancer: Epidemilogy tumor biology, and emerging trends in Clinical Research. *Lung Cancer* 2007; 55: 15–23.
94. Ernster VL, Mustachhi P, Osann KE. Epidemiology of Lung Cancer. In *Texbook of Respiratory Medicine*. Murray JF, Nadel JA (eds). 2. editation. W.B. Saunders Co. Philedelphia 1994: 1504–1527.
95. Zheng T, Holford TR, Boyle P. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960–1989. *Cancer* 1994; 74: 1556–1567.

96. Trawis Wd, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends. *Cancer* 1996; 77: 2464–2470.
97. Parkin DM, Sankaranarayanan R. Overview on small cell lung cancer in the world: Industrialized Countries, Third World, Eastern Europe. *Anticancer Research* 1994; 14: 2777–2897.
98. M. B. Schabath, X. Wu, R. Vassilopoulou S, A. A. Vaporciyan, M. R. Spitz. Hormone Replacement Therapy and Lung Cancer Risk: A Case-Control Analysis. *Clinical cancer research* 2004; 10: 113–123.
99. Köktürk N, Öztürk C, Yeğın D. Akciğer kanserinde pidemiyolojik veriler zamanla değişim gösteriyormu? *Toraks dergisi*, 2004; 5(3): 137–142.
100. Cohen MH, Makuch R. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer treatment*. 1981; 65: 187–195.
101. Osterlind K, Anderson PK. Prognostic factors in small cell lung cancer. Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Respiratory*. 1986; 46: 4189–4194.
102. Allan SG, Stewart ME . Prognosis at presentation of small cell carcinoma of the lung. *European Journal Cancer* 1990; 26: 703–705.
103. T Engon, E Hannisdal, blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer . *Acta oncologica* 29. 1990; 2: 151–154.
104. A. Hiraki, H Ueoka. Hiperkalsemia-Leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 301–307.

105. Stevenson H, Gazdar A. Tumor cell lines established in vitro: An independent prognosis factor for survival in small cell lung cancer. *Annals International Medicine* 1990; 113: 764-770.
106. Alexandrakis MG, Passam FH. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respiratory Medicine*. 2002; 96: 553–558.
107. Hiroshi U, Katsuyuki K. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71: 170–173.
108. L Moller Pederson, N Milman. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *European Respiratory Journal*. 1996; 9: 1826–1830.
109. Paesmans. Prognostic factors and small cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 524–533.
110. *European Respiratory Monograph* 2001; 17: 86–98.
111. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung Cancer perspectives and prospect. *Annual International Medicine* 1970; 73: 1003–1024.
112. G Lyons, S Quadrelli, C Silva, K Vera, A Iotti, J Venditti, J Chertcoff, D Chimondeguy. Analysis of in 400 Surgically Resected Non small cell Lung carcinomas: Towards a Redefinition of the T factor. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3: 989–993.
113. Savaş İ. Akciğer Kanseri Tedavisinde Gelişmeler. *Toraks Derneği 2. Kış Okulu* 2003.

114. D. Quellettei, G. Desbiens, C. Emond, G. Beauchamp. Lung cancer in women compared with men: Stage, treatment and survival. *Annals Thoracic Surgery* 1998; 66: 1140–1143.
115. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *European Cardiothoracic Surgery*. 2002; 21: 319–325
116. Koyi H, Hillerdal G, Branden EA, A prospective study of a total material of lung cancer from a country in Sweden 1997–1999: Gender, symptoms, type, stage and smoking habits. *Lung cancer* 2002; 36: 9–14.
117. Ajeet Gajra, Nancy Newman, Gary P. Gamble, Naif Z. Abraham, Leslie J. Kohman, Stephen L. Graziano. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung cancer* 2003; 42: 51-57.
118. Jeffrey L. Port, Michael S. Kent, Robert J. Korst, Daniel Libby, Mark Pasmantier, Nasser K. Altorki. Tumor Size Predicts Survival Within Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer Study. *Chest* 2003; 124:1828–1833.
119. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ. Concurrent cisplatin / etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA(N2) and IIIB non small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *Journal clinical Oncology* 1995; 13: 1880–1992.
120. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *American Journal clinical oncology* 1991; 9: 1618–1626.
121. R. Govindan, N. Page, D. Morgensztern, W. Read, R. Tierney, A. Vlahiotis, E. L. Spitznagel, J. Piccirillo. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance,

Epidemiologic, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24: 4539–4544.

122. M. Wolf, R. Holle, K.Hans, P. Drings, K. Havemann. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer. The role of sex as a predictor for survival. *British Journal Cancer* 1991; 63: 986–992.
123. S.Singh, W. Parulaker, N. Murray, R. Feld, W.K. Evans, D.Tu, F.A. Shepherd. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2005; 23: 850–856.
124. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 121–37.
125. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non small cell lung cancer. *Annals Thoracic Surgery*. 1996; 62: 246–250
126. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A metaanalysis. *American Journal respiratory critical care medicine*. 1995; 152: 225–230.
127. Fergusen MK, Skosey C, Hoffmann PC, Golomb HM. Sex associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *Journal clinical oncology* 1990; 8: 1402–1407.