

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEMSİTABİN VE CİSPLATİN ALAN AKCİĞER
KARSİNOMU OLAN HASTALARINDA ERCC1 İN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI BİTİRME TEZİ

**DR.ENGİN ATAMAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. HAKAN HARPUTLUOĞLU
MEDİKAL ONKOLOJİ BİLİMDALI**

MALATYA 2013

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. HASTALAR VE METOD.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Growth Factor
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCC1	: Enzyme repair cross- complementation group 1
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
FDT	: Fotodinamik tedavi
IASLC	: International Association for the Study Lung Cancer
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans görüntüleme
NER	: Nuclear Excision Repair
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PBS	: Phosphate Buffered Saline
RECIST	: Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	: Radyoterapi
SWOG	: South West Oncology Group
USG	: Ultrasonografisi
TBİA	: Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu
VATS	: Video-assisted Thoracoscopy
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group
VEGF	: Vascular Endothelial growth Factor
VCSS	: Vena Kava Superior Sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması.....	8
Tablo 2: Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri..	13
Tablo 3: Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı	16
Tablo 4: TNM Evrelemesi	27
Tablo 5: Genel hasta özellikleri	40
Tablo 6: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları	41

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım.....41
- Şekil 2:** ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım.....42

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akciğer kanseri tüm dünyada kadın ve erkeklerde kanserden ölümlerin en sık sebebidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde platin bazlı kemoterapiler standart tedavidir. Ancak her ilacın olduğu gibi platin bazlı kemoterapilerinde yararının yanında ciddi toksisite ve yan etkileri vardır. Hangi hastalarda hangi tür kemoterapi ajanlarının kullanılacağı, konusunda tedaviden maximum fayda ve minimum zarar elde etmek amacıyla bazı ipuçlarına ihtiyaç vardır. Enzyme repair cross- complementation group 1 (ERCC1) in akciğer kanserinde platin alan hastalarda prognoz üzerindeki etkisinin araştırılarak ileri dönemlerde yeni tedavi başlanacak hastalarda tedavi seçiminde etkili olup olmayacağı amacıyla bu çalışma hazırlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2008–2012 tarihleri arasında sisplatin-gemsitabin kombinasyonu ile tedavi edilen 26 akciğer kanserli hasta alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildikten sonra immünohistokimyasal inceleme için doku örnekleri uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Tümoral dokuda ERCC1 ekspresyonu immünohistokimyasal boyama tekniği ile değerlendirildi.

Bulgular: ERCC1 boyanma şiddeti ve dağılımına göre 4 gruba ayrıldı. 6 hastada 0, 8 hastada +1, 5 hastada +2, 7 hastada +3 bulundu. 0 ve +1 olanlar ERCC1 negatif kabul edilirken, +2 ve +3 olanlar ERCC1 pozitif kabul edildi. Medyan progresyonsuz sağkalım ERCC1 0 için ,+1 için, +2 için ,+3 için medyan genel sağkalım 0 için ,+1 için, +2 için ,+3 için bulundu. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 1 hastada iyi parsiyel cevap (%3,8) , 1 hastada parsiyel cevap (%7,7),5 hastada stabil hastalık (%19,2) ve 18 hastada progresyon (%69,2) gözlemlendi. Çalışmanın bittiği tarih itibarıyla 13(%50) hasta exitus olmuşken 13(%50) hasta yaşıyordu. Hastaların genel sağkalımı ortalama 15 (3–44) ay olarak bulundu. progresyonsuz sağ kalımı ise 9(2–25) ay olarak bulundu. Çalışmamızda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ERCC1 arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: : ERCC1 ile tedavi cevabı ve sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde genel olarak literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Hasta sayısı az olmakla birlikte çalışmalardaki sonuçlar arasındaki farklılıklar da dikkate alındığında ERCC1 negatif

ve pozitif gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmasını tek başına buna bağlamamak gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer karsinom, sisplatin-gemcitabin, ERCC-1

PREDICTIVE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ERCC1 IN PATIENTS WITH ADVANCED LUNG ADENOCARCINOMA TREATED WITH CISPLATIN AND GEMCITABIN COMBINATION

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common cause of cancer related death both men and women. Non-small cell lung cancer (NSCLC) platin based chemotherapy is the standart of care in advanced disease. Given the limited efficacy with toxicity, some clues are needed to determine who are the candidates for treatment. We aimed to determine predictive and prognostic significance of ERCC1

Patients and methods: Twenty six patients having advanced lung adenocarcinoma , treated with cisplatin-gemcitabine in medical oncology departments of İnönü University were included in the study. Medical records have been evaluated retrospectively and whom having tumoral tissue available for immunohistochemical staining were selected.

Results: ERCC1 were divided into 4 groups according to the severity and distribution of staining. 0 in 6 patients, 8 patients +1, 5 patients +2, +3 found in 7 patients. 0 and +1 values of ERCC1 were considered ERCC1 negative. +2 and +3 values of ERCC1 were considered ERCC1 positive. At the end of the study there were complete response in one (3,6%), partial response in two (7,7%), stable disease in five (19,2%), and progressive disease in 18 (69,2%) patients. Halve of the patients were died, and the other halve were still alive at the end of the study. Overall survival of patients were 15 (3-44) months. progression-free survival was 9 (2-25) months. In our study, there was no significant difference between ERCC1 with overall survival and disease-free survival.

Conclusion: Concordant with the literature ERCC1 negative patients did better than the negative ones in terms of response to treatment and survival. The difference was not statistically significant but this is not only a result of small number of patients, as conflicting results were reported also in the literature.

Key words: Lung adenocarcinoma, cisplatin- dosetaxel, ERCC1,

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, en sık görülen ve en çok ölümlere neden olan kanserlerin başında gelir(1).Akciğer kanseri görülme sıklığı ve buna bağlı ölümlerde ,sigara tüketimindeki artış ile beraber bir artış görülmektedir. 169.500 kişi Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1 yıl içerisinde akciğer kanserinden dolayı ölmüştür. Bu sayı erkeklerde görülen tüm kansere bağlı ölümlerin 1/3 den ve kadınlarda ise ¼ den fazladır (2).

Sigara içmek ve sigara dumanına maruz kalmak akciğer kanseri gelişmesinde rol alan en önemli risk faktörüdür. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski erkeklerde % 17,2 ve kadınlarda % 11,6 dır (3). Yaş,etnik yapı, cinsiyet, coğrafi yerleşim ve sosyoekonomik durum gibi faktörler de akciğer kanseri gelişmesinde rol olmaktadır (4).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) erken evrede cerrahi ile tam küratif elde edilebilmektedir.Ancak hastaların % 70 den fazlası ileri evrede tanı almaktadır. Tedavinin temelini ise kemoterapi oluşturmaktadır. Bin dokuz yüz doksanların başında platin içerikli kemoterapi ile kombine edilerek 3.jenerasyon kemoterapi ajanlarının kullanılması, vineralbin ve gemitabin ile taksanlara (dosetaksel ve paklitaksel) yüksek cevap oranı ve daha uzun sağkalım süresi sağlamış.İleri evre KHDAK olan hastalar için standart palyatif bir tedavi anlayışı ile iyi bir performans durumu oluşturmuştur (5,6).

Çalışmamızda gemitabin ve sisplatin kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda Enzyme repair cross- complementation group 1 (ERCC1) düzeyi ile prognoz arasındaki ilişkinin boyutu hedef alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanserinin insidansı giderek artmakta ve dünyadaki kanser kaynaklı ölümlerin başında yer almaktadır(7).

Akciğer kanseri, dünyadaki tüm kanser vakaları içerisinde % 12,8 oranında görülür. Kanserden ölümlerin %17,8den sorumludur. Beş yıllık sağkalım %10 'un altındadır. Akciğer kanseri % 90 oranında ölümlerle seyretmektedir (8).

1950' lilerde ABD, Britanya ve Almanya'da yapılan çalışmalarla akciğer kanserinin sigara ile ilişkisi ilk kez ortaya konmuştur (9–12). Sigara akciğer kanserinin en önemli önlenilebilir sebebidir, pasif sigara içiciliği de akciğer kanserine neden olabilmektedir.(13–14).

Başlarda akciğer kanseri sadece erkeklerde görülen bir hastalık ve ölüm sebebi iken, kadınlar arasındaki sigara içiciliğinin artışı ve kanserojen maddelerin bulunduğu ortamlarda kadınların da çalışmaya başlamasından dolayı, akciğer kanseri kadınlarda görülen ve ölüme yol açan kanserler içerisinde üst sıralara yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2025 yılına kadar üçüncü dünya ülkelerinde akciğer kanserinin sebep olduğu ölümler, tütün kullanımının artışı nedeniyle devam edecektir (17).

2.2. Risk faktörleri

2.2.1. Sigara

Akciğer kanseri ile ilişkisi açık bir şekilde tespit edilmiş, önlenilebilir en önemli risk faktörü sigaradır. Tütünün paketlenerek satışının yapılması, kolay ulaşılır olması ve kar payının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı hızlı ilerleyen bir sektör haline almıştır. Sigara kullanımı toplum içerisinde giderek yaygınlaşmış ve akciğer kanserinin insidansında da artış meydana gelmiştir (17–19). Akciğer kanseri ve sigara arasındaki ilişki ilk kez 1950 yılında Dr.Doll ve Dr.Hill (20), birkaç ay sonra da Dr.Wynder ve Dr.Graham tarafından ortaya konmuştur (21).

Sigara dumanı 6000 kadar kimyasal maddeden oluşur ve bunlardan yaklaşık 55 kadarı karsinogeniktir. Sigara dumanı ayrıca böcek ilaçları, katkı maddeleri, organik ve metal karışımlar da içermektedir. (22.23.25).

Sigara içenlerin hiç içmemişlere göre akciğer kanserinden ölüm riski 20 kat daha fazladır(24). Günlük 20 adet sigara tüketimi akciğer kanseri riskini 22 kat, 41 adet günlük sigara tüketiminin ise 45 kat artırır(26). Sigaraya başlama yaşı da akciğer kanseri insidansında önemli bir faktördür. Yirmi yaşından önce sigaraya başlamanın akciğer kanseri riskini 2 kat artırdığı bildirilmektedir (27–29).

Pasif içicilik bir diğer önemli etkidir. Hayatı boyunca hiç sigara içmemiş kadınlardaki en önemli risk faktörlerinden biri sigara içen eşleri ile beraber yaşamaktır. Eşi sigara içen ve pasif sigara maruziyeti olan kadınlarda akciğer kanseri riski, eşi sigara içmeyen kadınlara oranla %30 artmıştır(13,30).

Sigaranın filtreli veya filtresiz oluşu, derin nefesle sigara dumanının inhalasyonu, sigaranın mentollü oluşu gibi sigara içme davranışını etkileyen faktörlerde akciğer kanseri riskini artırmaktadır (26,31–34).

2.2.2. Cinsiyet

Akciğer kanseri 1950 den önce erkeklerin hastalığı olarak bilinirken sonrasında kadınlar arasında sigara içme oranındaki artış nedeniyle akciğer kanserinin kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık %600 oranında artmıştır(35).

Aynı sürede ve aynı miktarlarda sigara içen kadınların erkeklerden akciğer kanseri gelişmesine daha yatkın olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. (36). Endokrin nedenler veya cinsiyete bağlı genetik mutasyondaki farklılıklar ve karsinojenlerdeki aktivasyon ile detoksifikasyon farklılıkları bu durumda rol oynamaktadır. Adenokarsinomun , akciğer kanserinin kadınlarda en sık görülen tipi olması östrojen hormonunun akciğer kanserinde rolü olduğu düşündürmüştür. Ancak erken menopoza girmenin akciğer kanserinden koruduğu ifade edilmektedir (37).

2.2.3. Çevresel Faktörler: Akciğer kanseri çevresel etkenlerle maruziyet ilişkisi en çok araştırılan ve bu ilişkisi belirgin şekilde ortaya konan kanser türüdür. Solunum yolu ile bu maruziyet olmakta ve bu sürecin kanser gelişmesi açısından yeterli olduğu düşünülmektedir. (40). Çevresel faktörlere maruziyetten kaynaklı akciğer kanseri riskinin ortalama %9–15 olduğu saptanmıştır (41). Sigara da bu riski daha da artırmaktadır.(42).

Akciğer kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş kanserojenlerin başında asbest gelmektedir (43). İlk kez Dr.Doll 1955 yılında akciğer kanseri riskini 10 kat artırdığını ortaya koymuştur. (44).Asbestin iş yerlerinde kullanılan formları uzun süreli maruziyet nedeniyle bu riski artırmaktadır (45). Asbest direkt kanserojen etki ve kronik inflamasyon yolu ile akciğer kanseri gelişmesine yol açmaktadır (46,47).Asbest ve sigara ayrı ayrı etki gösteren kanserojenler olmakla beraber, sinerjistik etki göstererek birbirlerinin bu etkilerini artırır (48). Asbest akciğer kanseri riskini tek başına 6 kat artırırken, sigara ile beraber 59 kat artırmaktadır (49).

Radon gazı Uranyumun parçalanması ile ortaya çıkar. ve özellikle ABD de akciğer kanserinin önde gelen sebeplerinden biridir (50–52). Radon gazı da sigara ile beraber akciğer kanserine yönelik sinerjistik etki gösterir(52). Radonun yaptığı benzer etkiyi alfa partiküller ile iyonize radyasyon da yapmaktadır. İyonize radyasyonun düşük lineer ve yüksek lineer enerji transferi ile akciğer kanserine yol açtığı ortaya konmuştur (53,54).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının sınıflamasındaki diğer çevresel kanserojenler şu şekilde gruplandırılmıştır (59).

Bilinen karsinojenler:

Grup 1: Arsenik, Asbestos, Klorometileter, Kromyum, Hexavelent, Nikel ve nikel içerikleri, vinil klorit

Muhtemel Karsinojenler:

Grup 2A: Akronitril, Berilyum, Kadmiyum, Formaldehit

Grup 2B: Asetaldehit, Sentetik fiberler, Silika, Kaynak dumanı

Hava kirliliğinin de özellikle yakıt ürünlerinden kaynaklanan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel ve kromyum gibi metallere maruz kalındığında akciğer kanseri gelişmesi açısından etkili bulunmuştur (60,61) .

2.2.4. Diğer Akciğer Hastalıklarının Varlığı:

Birçok malign olmayan akciğer hastalığı, akciğer kanseri ile ilişkilidir. Bunlar Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), İdiopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), pnömokonyozlar ve tüberkülozdur(62).En kuvvetli ilişki KOAH ile ortaya

konmuştur (63–65). Skilrud ve arkadaşlarının yaptığı 113 hastalık çalışmada FEV1 değeri 1L altında olan veya FEV1 değeri beklenenin %70 inden az olan sigara öyküsü, yaş, cinsiyet, ve çevresel maruziyetleri benzer olan hastaların %9 unda 10 yıl içerisinde akciğer kanseri geliştiği ortaya konulmuştur (64).4395 hastanın katıldığı çok merkezli çalışmada ise FEV1 değerinin % 60' ın altına düşmesinin akciğer kanseri gelişmesi açısından yaş ve sigara içme düzeyinden daha kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (65). KOAH 'ın akciğer kanserine yol açmasının sebebinin, bronş epitelinin kronik inflamasyon ve bozulmuş hava yolu klirensi karsinojenlere yoğun maruziyeti olduğu söylenmektedir.

İPF akciğer kanseri için belirgin bir risk taşımaktadır (66–68). Turner ve Warrickin 205 İPF hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların% 10unun 18 yıllık takipte akciğer kanserinden öldüğü ve İPF 'nin akciğer kanseri riskini 14 kat artırdığı saptanmıştır (68).Dr. Hubbard ve arkadaşları ise Galler ve İngiltere'de 890 İPF hastayla yapılan araştırmada akciğer kanseri insidansının normal popülasyona göre 14 kat artış gösterdiği ortaya koymuştur (66). İPF 'nin akciğer kanser yapmadaki mekanizması tam ortaya konamamıştır ancak pnömokonyoz ve KOAH da olduğu gibi kronik inflamasyon ile DNA hasarı sorumlu tutulmaktadır.

Pnömokonyozlardan asbestozisin akciğer kanseri ile ilişkisi ortaya konmuş (69,70) fakat silikozis ile ilişkisi henüz tam olarak ortaya konamamıştır(71–73).Dr.Katabami ve arkadaşlarının yaptığı 563 non-asbestozisli pnömokonyoz hastasında radyolojik olarak diffüz interstisyel fibrozis (DİF) saptanan 553 hastada daha yüksek oranda akciğer kanseri görüldüğü ve bu durumun akciğer kanseri riskini artırdığı ifade edilmiştir (74,75).

Tüberkülozun akciğer kanseri ile ilişkisi belirgin şekilde ortaya konulmuştur (76.77.78). Zheng ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında Shanghai'da daha önceden tüberküloz tanısı almış kişilerin % 9 nda akciğer kanseri geliştiği saptanmış (78). Bir diğer vaka kontrol çalışmasında ise Hawaii de daha önceden tbc geçirmiş kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat arttığı ortaya konmuştur (77). Çin'de yapılan bir çalışmada sigara ve sosyoekonomik durum dışlandığında, tüberkülozun yanında pnömoninin, bronşiyal astma ve KOAH ında akciğer kanseri gelişmesinde önemli rolü olduğu ifade edilmiştir (76). Bu hastalıkların hepsinde,kronik

inflamasyon ve serbest radikallerden kaynaklanan DNA hasarı ile mukosilyer aktivitenin bozulmasının rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.5. Diyet

Son yapılan çalışmalarda meyve ve sebze ağırlıklı diyetle beslenmenin akciğer kanseri riskini azalttığı söylenmektedir. (80). Mikrobelerin anti karsinojenik etkileri bu çalışmaların çıkış noktaları olmuştur. Sebzeler ve meyvelerin antioksidan oldukları, özellikle DNA hasarını onardığı böylelikle kansere karşı koruyucu etkilerinin olduğu savı birçok çalışmada dile getirilmiştir (79). Avrupa Kanserden Koruma ve Beslenme Çalışmasında sebzelerde bu koruyucu etkinin olmadığı sadece meyvelerde olduğu belirtilmiştir (81).

Beta karotenin kansere karşı koruyucu etkisi 1980li yıllardan bu yana araştırılmaktadır. Alpha- tocopherol Beta –Carotene(ATBC) çalışması ile, Beta carotene ve Retinol Efficacy(CARET) ve benzeri çoğu çalışmada, vitamin A, vitamin E ve beta karotenden zengin beslenmenin kanserden koruyucu etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (82–85). Bunun yanında ATBC çalışmasında günde 20 adet sigara içenlerde ve beta karoten ihtiyacı olanlarda kontrol grubuna göre akciğer kanseri gelişme riski % 18 artmış saptandı (82). CARET çalışmasında beta karoten ile vitamin A ihtiyacı olan, ağır sigara içen ve asbest maruziyeti mevcut kişilerde akciğer kanseri riskinin % 28 arttığı ortaya konmuştur (84). Havuç ve domateste bulunan alfa karoten ve lycopene ile ilgili çalışmalar son zamanlarda hız kazandı. Son dönemlerde yapılan iki çalışmada bu maddelerin akciğer kanserini ortalama % 20–25 oranında azalttığı iddia edilmektedir (86). İngiltere de yapılan 982 kişilik geniş bir vaka kontrol çalışmasında sigara dışlandığında havuç, domates suyu, balık yağı ve vitamin tabletlerinin akciğer kanseri riskini azalttığı, retinolün ise artırdığı dile getirilmekte(87). Elmada bulunan flavonoidler ve brokoli ile lahanada bulunan isosiyanatlar da akciğer kanseri riskini azalttığı söylenmekte. (88).

Yağdan zengin beslenme ve obezite de artmış akciğer kanseri riski ile birliktelik göstermektedir (89,90). Sigara kullanımına ek olarak alkol alımı ve düşük vücut kitle indeksi de akciğer kanseri açısından risk oluşturmaktadır. (91,92).

2.2.6. Genetik

Akciğer kanseri gelişimindeki en önemli risk faktörünün sigara olmasına rağmen, ağır sigara tiryakilerinin %20'sinden azında akciğer kanseri gelişmektedir. Bu durum hastaya ait bazı genetik özelliklerin de akciğer kanseri gelişiminde önemli rol aldığını göstermektedir (93). Moleküler epidemiyolojik çalışmalar ve akciğer kanserinin ailesel ilişkisine yönelik vaka kontrol çalışmaları da akciğer kanseri gelişmesinde genetik özelliklerin etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Ooi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 336 akciğer kanseri hastasının birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve çevresel etkenler kontrol edildikten sonra ortalama akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığı saptanmıştır(94). Samet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ebeveynlerden biri akciğer kanseri olan kişilerde de akciğer kanseri gelişmesinin 5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (95). Yaklaşık 1000 hastanın dahil edildiği Almanya'da yapılan bir çalışmada 51 yaşından daha genç kişilerde genetik özelliklerin diğer faktörlerden daha ön plana çıktığı ortaya konmuştur. Bu kişilerin birinci derece akrabalarında da akciğer kanser mevcut olup kontrol gruplarına göre 5 kat daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (96). Bu ve benzer çalışmalarda birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan genç hastaların genetik açıdan akciğer kanserine yatkın oldukları ifade edilmektedir.

Genetik olarak yukarıda da bahsedilen akciğer kanseri gelişimi açısından indirek etkilerin yanında direk olan genetik etkilerde söz konusudur. Birçok gen ürününde meydana gelen değişiklikler neticesinde tümör supresör genlerde ve onkogenlerdeki değişiklikler de akciğer kanseri gelişiminde etkilidir. Sitokrom P-450 enzimleri CYP gen ailesi tarafından kodlanmaktadır ve bunlar polimorfik, değişik enzimatik aktiviteye sahip ürünlerdir. Bu gen ürünlerinden biri olan CYP1A1 enziminin birçok epidemiyolojik çalışmayla, tütün ve akciğer kanseri ile ilişkisi kesin bir şekilde ortaya konmuştur (100,101). Tütündeki karsinojenler sitokrom P-450 enzimleri tarafından oksidasyona uğratılıp reaktif ara ürünleri de glutatyon S-transferaz enzimi ile atık ürünler haline getirilir. Bazen bu reaktif ara ürünler DNA ile birleşir ve DNA da hasar meydana getirir (98). Böyle bir durumda DNA onarımı bozulursa mutasyonlar oluşur, şayet kritik genler etkilenirse bu durum malign transformasyon ile sonuçlanır. Bir diğer önemli gen GSTM1 genidir. Bu gen reaktif karsinojen ara ürünlerinin detoksifikasyonunu yapan M veya μ sınıf glutatyon

transferazı kodlamaktadır(102).Birçok çalışma bu gen grubu ile akciğer kanseri arasında belirgin ilişki olduğunu ortaya koymuştur (102). CYP1A1 ve GSTM1 genlerindeki mutasyonlardan, yaş ile sigara öyküsünden bağımsız bir şekilde kadınların erkeklere oranla daha fazla etkilendikleri ve kadınlarda akciğer kanseri ile ilişkisinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur (103).

p53 tümör süpresör geni ve KRAS onkogenler gibi kanser gelişiminde kritik öneme sahip genlerdeki mutasyonlar birçok çalışmada akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiş ve akciğer kanserli vakaların %50 sinde p53 tümör süpresör gen mutasyonu saptanmıştır. Bunun yanında KRAS onkogenindeki mutasyonlar akciğer adenokarsinom tipinde %24–50 oranında saptanmıştır (98).

Sonuç olarak çevresel faktörlerle genom arasında sürekli bir etkileşim vardır. Bu etkileşim mutasyonlar neticesinde genetik yapıda meydana gelen değişikliklerle kanser gelişmesine yol açmaktadır. Bu açıdan yüksek riskli genotipteki kişilerin saptanması kanseri önleyici en önemli adımlardan biri olacaktır.

2.3. Akciğer Kanserlerinin Sınıflandırılması

Pulmoner karsinomlar, histopatolojik sınıflandırmaya göre 9 kategoriye ayrılmıştır. Bunlardan skuamöz karsinom (% 30–35), KHAK (% 10–15), adenokarsinom (% 40–45), büyük hücreli karsinom (% 10), ve adenoskuamöz karsinom (%1–2) bütün malign pulmoner epitelyal tümörlerin % 90'ından fazlasını oluşturur (104).

Tablo 1: Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması:

1.Skuamöz hücreli karsinom

- • Papiller
- • Berrak hücreli
- • Küçük hücreli
- • Bazaloid

2.Küçük hücreli karsinom

- Kombine küçük hücreli karsinom

3.Adenokarsinom

- • Adenokarsinom, mikst subtip
- • Asiner adenokarsinom
- • Papiller adenokarsinom
- • Bronkoalveoler karsinom
 - Müsinöz
 - Nonmüsinöz
 - Mikst
- Müsin salgılayan solid adenokarsinom
 - Fetal
 - Kolloid
 - Müsinöz kist adenokarsinom
 - Taşlı yüzük adenokarsinom
 - Berrak hücreli adenokarsinom

4. Büyük hücreli (BH) karsinom

- BH Nöroendokrin karsinom
- BH Kombine nöroendokrin karsinom
- Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Rabdoid fenotipinde
- BH karsinom

5. Adenoskuamöz karsinom

6. Sarkomatoid karsinom

- Pleomorfik karsinom
- İğ hücreli karsinom
- Dev hücreli karsinom
- Karsinosarkom
- Pulmoner blastom

7. Karsinoid tümör

- Tipik karsinoid
- Atipik karsinoid

8. Tükürük bezi tipindeki karsinomlar

- Mukoepidermoid karsinom
- Adenoidkistik karsinom
- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

9. Preinvaziv lezyonlar

- Skuamöz hücreli insitu karsinom
- Atipik adenomatöz hiperplazi
- Diffüz idiyopatik pulmoner
- Nöroendokrin hücre hiperplazisi

2.3.1. Skuamöz Hücreli Karsinom: Akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur ve santral yerleşimli ve 4 cm'den büyük lezyonlardır. Lobar veya segmental bronşlardan kaynaklanır ve %82'sinde kavite vardır (116). Kavite duvarı düzensizdir. 0,5–3 cm kalınlığındadır. Santral yerleşimleri oldukları için akciğer parankiminde segmental ya da total kollaps sık görülür. İyi farklılaşmış epidermoid karsinomun metastaz insidansı daha düşüktür. Bölgesel lenf nodu tutulumu yapmadan önce çıkarılırsa prognoz çok iyidir. Sigara kullanımı ile ilişkisi ispatlanmıştır. Pancoast ya da süperior sulkus tümörünü oluşturan en sık tiptir. (116).

2.3.2. Adenokarsinom: Bronkoalveolar karsinomun da içinde olduğu adenokarsinom akciğer kanserlerinin %31'ni oluşturur (116). Periferik yerleşimlidir ve 4 cm'den küçüktür. Yaklaşık 1/4'ü santrale yerleşir ve %4'ü kavite gösterir. Bronşiol ve alveol epitelinden çıkar. Histolojik olarak bez yapısı gösterir ve mucus salgılar. Bilgisayarlı Tomografide adenokarsinom yavaşça büyüyen lokalize buzlu cam, veya hızlı büyüyen solid kitle şeklindedir (118). Kalsifikasyon nadirdir, BT de %6 oranında eksantrik ya da amorf kalsifikasyon rapor edilmiştir (119).

Bronkoalveolar karsinom adenokarsinomun bir subtipidir ve tüm akciğer kanserlerinin %2-10'unu oluşturur (116). Çoğunlukla (%41) soliter pulmoner nodül şeklindedir. %36'sı multisentrik ya da diffüz, %22'si ise rezorbe olmayan konsolidasyon şeklinde görülür. Hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumu nadirdir (120). Adenoskuamöz karsinom akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur (116). Soliter pulmoner nodül şeklindedir, %50'si 1–3 cm boyutundadır ve %13'ü kaviteye sahiptir.

gösterir. Bu tümörlerin %50'sinde fibrozis veya parankimal skar ile birliktelik vardır (121).

2.3.3. Büyük Hücreli Karsinom: Kötü diferansiye olmuş adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır. (120). Tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Periferik yerleşimlidir ve 7 cm den büyüktürler. Hızlı büyürler. Erken evrede mediastinal ve beyin metastazı yaparlar (116).

2.3.4. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

Tüm akciğer kanserlerinin %18'ini oluşturur (116). Sigara ile güçlü bir ilişkisi vardır. Küçük, yuvarlak, yulaf tanesi biçiminde hücrelerden oluşur. Genellikle santral yerleşimlidir ve santral yerleşimli olanları ana bronş veya lob bronşlarındaki nöroendokrin hücrelerden çıkan en malign akciğer kanseridir. Olguların 1/3'ünde lezyonlarla birlikte akciğer parankiminde atelektazi, postobstrüktif pnömoni ve konsolidasyon izlenmektedir. Tanı sırasında hiler ve mediastinal lenfadenopati sık görülür (120). Kaviteasyon nadirdir ancak mediastinal invazyon siktir. Plevral efüzyon %5-50 oranında görülür. Semptom vermeden önce lenf nodları ve çevre damarları invaze eder ve hematogen yolla tüm vücuda hızla yayılır. Olguların %10-15'inde hastalık saptandığında metastaz tespit edilirken %50'sinde ise hastalığın seyrinde beyin metastazı görülür (122).

Bütün akciğer neoplazmalarının yaklaşık %2'sini oluşturan karsinoid tümörler, 1.5/100.000 oranında görülür ve akciğerin nöroendokrin tümörü olarak adlandırılırlar. Yüzde 90'ı santral, %10'u ise periferik yerleşimlidir. Tipik bronşiyal karsinoidler bronkopulmoner sistemin düşük gradlı neoplazmalarıdır. Tipik ve atipik karsinoid tümürlü hastaların %20-30'unda karsinoid sendrom gelişir. Karsinoid kalp hastalığı sıklıkla karsinoid sendromlu hastalarda gözlenir; triküspit ve pulmoner kapaklar tutulur, sıklıkla triküspit darlığı ve daha az oranda yetmezliği oluşur. Kalp yetmezliği %20 oranında primer semptomdur. Tipik karsinoid tümörlerde cerrahi sonrası tam kür sağlanır ve 10 yıllık sağkalım %87'dir (123,124.)

2.3.5. Pleomorfik, Sarkomatoid ve Sarkomatöz Elemanlı Karsinomlar

Sarkom ve sarkom benzeri hücreli elemanları içeren kötü diferansiye KHDAK grubudur. Sarkomatoid karsinoma, iğsi hücreli karsinom, karsinosarkom, Giant cell karsinom ve blastoma gibi varyantları mevcuttur. Tüm akciğer karsinomlarının % 0,1 ile % 0,4 ünü oluştururlar. Prognozu diğer KHDAK' dan daha kötüdür (115–117).

2.3.6.Preinvaziv Lezyonlar:

Artan teknolojik gelişmelerden dolayı akciğer kanserinin erken tanı alma oranı artmaktadır.. Özellikle flörosan bronkoskopi ve spiral BT ninde tanısal girişimlerde kullanılmaya başlanması ile preinvaziv lezyonların erken dönemde tespit edilebilmektedir (105).

Eskiden preinvaziv lezyonlar düşük, orta ve şiddetli displazi ile karsinoma in situ olarak tanımlanmaktaydı. 2001 yılında skuamöz displazi ve karsinoma in -situya ek olarak preinvaziv lezyonlara 2 tane daha yeni prekanseröz lezyon eklendi. Bunlar Adenokarsinom ve alt tiplerinin öncül lezyonu olan Atipik Adenomatöz Hiperplazi ile Tipik ve Atipik Nöroendokrin tümörün öncül lezyonu olan Diffüz İdiopatik Pulmoner Nöroendokrin Hiperplazi 'dir (106).

2.4. Klinik

Tablo 2. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri (51) özetlenmiştir.

Semptom	Sıklık %	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58–60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi,
Göğüs ağrısı	45–49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakial
Hemoptizi	29–35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç
Ateş	15–20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı,
Halsizlik	10	Periferal nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava süperior sendromu	4	Vena kava süperiorun tümör veya lenf bezleriyle bası
Disfaji	2	Özofagusa baskı veya infiltrasyon
Vizing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon Yapması

*(51) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir(55.)

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Akciğer kanserinin histolojik tipleri, yerleşim yeri, neoplazinin biyolojik aktivitesi ve hastanın ek hastalıkları , hastaların klinik durumlarını tanımlamaya yardımcı olur.

2.4.1. Primer lezyona bağlı Bağı Semptomlar ve Bulgular

Öksürük: Santral yerleşimli tümörlerde siktir. Yeni olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi şeklinde de görülebilir. Öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya hemoptizi ile birlikte olması bu tip hastalarda akciğer kanserinin habercisi olabilir(56). Öksürük reseptörleri havayollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden ziyade havayollarında yerleşenlerde öksürük daha çok görülür. Özellikle skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral havayollarında yerleştikleri için ilk öksürük ile ortaya çıkabilirler. Öksürük plevral effuzyon, postobstruktif pnömoni, tümörün mukozadaki ülserasyonları, , atelektazi gibi birçok intratorasik komplikasyondan kaynaklanabilir(57).

Hemoptizi: Hemoptizinin tek başına akciğer kanserini vurgulamada pozitif kestirim değeri (PKD) % 2,4 iken, eşlik eden diğer bir semptomla beraber PKD %17' ye çıkabilmektedir (58). Genellikle balgamla karışiktır ve ciddi boyutlarda değildir.Hastaların %30'undan fazlasında öksürük ve hemoptizi ilk belirti olarak görülür.Tümör içindeki damarların lokal nekroz ve inflamasyonu sorumludur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gelişen hemoptizi aşırı kavitasyon ve direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup mortal seyredebilir (57).

Göğüs Ağrısı: Primer tümörün göğüs duvarı penetrasyonu ve plevral invazyonu nedeni ile göğüs ağrısı yaygın olarak görülür. Hastalığın seyri sırasında hastaların yarısından fazlasında göğüs ağrısından görülür. Ağrı tipik olarak tümörle aynı taraftadır. Gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Mediastinal, plevral ya da göğüs duvarı tutulumuna ya da kosta metastazına bağlı olarak künt ağrı gelişebilir. Fizik muayenede kostalarda tutulum veya yumuşak doku kitlesi ele gelebilir. Plevra tutulumu, obstruktif pnömoni ve pulmoner emboliye bağlı olarak plöritik ağrı görülebilir (57).

Nefes Darlığı: Tanı konduğunda görülen sık semptomlardandır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effuzyon veya perikardial effuzyon ve/veya tamponad nefes darlığının sebeplerindendir. Nefes darlığı Kronik

Obstrüktif Akciğer Hastalığı veya Frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma paralizi ile de ilişkili olabilir. (57).

2.4.2. İntratorasik Yayılma Bağlı Semptom ve Etkiler

Ses Kısıklığı: Akciğer kanserinde rekurren laringeal sinir paralizi ses kısıklığına neden olur. Hastaların %2-18'inde görülür(57). Mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeni ile ve daha sık olarak da sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekurren laringeal sinir paralizi ve sol vokal kord paralizi meydana gelir. Bu durum cerrahi olarak annezektabiliteyi gösterir (57).

Frenik Sinir Paralizi: Perikard boyunca bilateral olarak uzanan frenik sinir tümörün kendisi veya lenfadenopatiler nedeniyle hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha sık tutulur. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizi görülür. Lokal ileri hastalık bulgusudur (67).

Disfaji: Hiler ve mediastinal lenfadenopatilerin özofagus basısı sonucu disfaji gelişir. Lenfadenopatiler sık olmasına rağmen çok yaygın görülmez.

Vena Kava Superior Sendromu (VCSS):Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstruksiyona neden olur. Hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri görülebilir. Fizik muayenede omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde de pletorik görünüm saptanır (57).

Superior Sulkus Tümörü (Pancoast Tümörü):Akciğer kanserlerinin % 3-5'ini oluşturur(57). Apekten orijini alan, 8. servikal ile 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği tabloya Pancoast sendromu, bu tümörlere de pancoast tümörü ya da superior sulkus tümörü denir. Semptom ve bulgular aylar öncesinde başlar ancak solunum semptomları olmadığından gözden kaçabilir ve tanı ve tedavi gecikebilir (57).

Plevra Tutulumu:% 8–15 oranında görülür(72). Başta plöretik ağrı olurken plevral sıvı geliştikten sonra ağrı kaybolabilir. Plevral sıvı gelişimi nefes darlığına sebep olur. Kansere bağlı atelektazi ya da ileri evrede protein kaybı nedeniyle transüda nitelikli sıvı birikebilir. Bu tip plevral sıvılara paramalign plevral sıvı adı verilir (72).

2.4.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Metastaz, genellikle karaciğer, surrenal bezler, kemik, beyin ve akciğere olur ama kadınlarda plasenta ve erkeklerde testis hariç her organa da metastaz gelişebilir. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı Tablo 3' te verilmektedir (83).

Tablo 3. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı*

Tutulan organ	Görülme sıklığı (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Surrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak doku	1-3

*83 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Karaciğer Metastazı: Öykü, fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikler karaciğer metastazını göstermeyebilir. Metastazların sayı ve büyüklüğünün artması ve hepatic kanalların tıkanması karaciğer fonksiyon testlerini yükseltebilir, batında dolgunluk şeklinde semptom verebilir. Halsizlik, kilo kaybı kötü prognoz işaretleridir ve karaciğer metastazını düşündürülebilir. Ancak karaciğer metastazı asemptomatik de olabilir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında BT ile karaciğer metastazı tespit etme oranı % 6 olarak saptanmış (97). Başka bir çalışmada PET/BT ile karaciğer ve surrenal metastaz sıklığı % 4 olarak saptanmış (99). Karaciğer metastazları saptamak için abdomen ultrasonografisi (USG) ve/veya abdomen BT kullanılmaktadır. Bazı vakalarda abdomen USG ile kist veya hemanjiyom ayırımları daha kolay yapılabilmektedir ve bazılarında ise dinamik MRG karar vermede gerekebilmektedir (107). PET/BT' nin de karaciğer metastazlarını değerlendirmede yeri vardır. Karaciğer metastazlarını saptamada abdomen BT nin duyarlılığı %93 , özgülüğü %75 iken PET' in duyarlılığı ve özgülüğü ise sırasıyla %75 ve %88 dir.PET ile değerlendirmede karaciğer abseleri yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (108). İlerleyen görüntüleme yöntemleri sayesinde perkütan biyopsi gereken hasta sayısı azalmaktadır.

Surrenal Metastazlar: Surrenal bezler sık metastaza uğrar fakat yerleşimi ve fonksiyonları nedeniyle nadiren semptom verirler. Ancak, büyük ve/veya çevre dokuları invaze eden metastazlarda abdominal ağrı, bilateral surrenallerin % 90'dan fazlasının tutulduğu nadir durumlarda ise surrenal yetmezlik görülebilir (109). Surrenal kitlelerinde metastaz olasılığı lezyonun boyutuyla da ilişkilidir. 3 cm'nin üstündeki lezyonlarda metastaz olasılığı artmaktadır (110.). Surrenal metastazları tespit etmek için abdomen USG ve/veya abdomen BT kullanılmaktadır. BT veya USG ile surrenal bezlerin normal bulunduğu bir çalışmada perkütan biyopsi ile %12 oranında metastaz saptanmıştır.(110). Şüpheli olgularda dinamik spiral BT tanıyı koyabilmektedir ve bu sayede biyopsi gereken hasta oranı da çok azalmıştır.

Surrenal metastazlarının saptanmasında PET-BT' nin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü ise %80–100 dir (107). Bu yöntemin yüksek negatif kestirim değerinin olması, adrenal kitleler için biyopsi gereksinimini azaltabilir (111).

Kemik Metastazı:Tanı sırasında kemik metastazı KHDAK'inde yaklaşık % 20, KHAK'inde ise %30–40 oranında görülmektedir (109). Osteolitik metastazlar osteoplastik metastazlara oranla daha sık görülmektedir. En sık tutulum yerleri vertebral korpuslar, kostalar ve uzun kemiklerdir. Kemik metastazı hastaların %25'inde semptom verir. Yaygın kemik metastazlarında serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa ileri inceleme önerilmemektedir. İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafi ile doğrulanmalıdır (112). Kemik sintigrafisinin metastatik tutulumu göstermede duyarlılığı yüksek (%90) ancak özgüllüğü düşüktür (%60). Kemik döngüsünün arttığı dejeneratif hastalıklar, posttravmatik durumlar ve inflamatuvar patolojilerde yanlış pozitiflik oranı artmaktadır. Eğer tutulum bölgesinde ağrı yoksa ek olarak direkt grafi, BT, MRG gibi tetkikler gerekli olmaktadır (107).

Kemik metastazı saptanmasında PET ile kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da 109 hastanın 37'sinde iki tetkik farklı sonuçlar vermiş ve 37 hastanın 35' inde PET doğru sonuç vermiştir (113). Benzer iki çalışmada da PET-BT'nin kemik sintigrafisinden belirgin olarak üstün olduğu öne sürülmüştür (114).

Santral Sinir Sistemi Metastazları:Beyin metastazlarında baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defisiti ve felç sık görülür. Santral sinir sistemi metastazlarında genellikle asimetric, soliter nörolojik defisitlere radyolojik

anormallikler eşlik eder. Primer akciğer kanserli beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %70'inde başlangıçta semptomatik beyin metastazı vardır (56).

Klinik değerlendirmenin negatif olduğu olgularda BT veya MRG ile % 10 oranına yaygın metastaz saptanabildiği belirtilmektedir (110.). Adenokarsinomlarda ve N2 hastalıkta, hasta asemptomatik olsa da beyin metastazı olasılığı artmaktadır (67).

MRG beyin metastazını saptamada BT' ye göre daha duyarlıdır (110). Beyin ve kalp kası hücreleri ile malign hücrelerin birçoğunda glukoz-6-fosfataz konsantrasyonu düşük olduğundan buralarda 18- FDG aktivitesi daha yoğun olmaktadır. Bu nedenle PET, şimdilik beyin metastazı görüntülemesinde uygun bir yöntem olarak yaygın kabul görmemektedir (111).

Plevra Metastazı:Plevra, akciğer kanserinde sık tutulan yerlerden birisidir.En çok adenokanser hücre tipinde olur.Tanı aşamasında hastaların %15 inde malign plevral sıvı vardır. Takipte bu oran %60'a çıkar. Akciğer kanserinde malign sıvı gelişim mekanizmaları şunlardır: Mediastinal lenfatik tutulum sonucu, akciğer periferinden doğrudan plevraya tümör yayılması, kan yoluyla plevraya yayılımı, lenfatik yolla plevraya yayılım.

Plevral tutulum olan bir hastada ağrı, nefes darlığı sık görülür. Plevral sıvı, muayene ve standart grafi ile kolaylıkla tanımlanabilir. Hemorajik plevral sıvı malign kabul edilir. Sitolojik inceleme sonuç vermezse, BT bulguları yararlı olabilir. Mezotelyoma ile periferik akciğer kanseri tutulumunu ayırmak için plevra biyopsisi gerekebilir. PET-BT'nin malign plevral tutulumu saptamada tanı – ayırıcı tanı için kullanımı sınırlıdır (72.).

2.4.4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar ve Bulgular

Paraneoplastik sendromlar, tümör hücresinden salınan polipeptit hormonlar, hormona benzer peptitler, antikorlar, immunkompleksler, prostoglandinler ve sitokinlerin sistemik etkileri sonucu oluşurlar. Bu primer veya metastatik olarak tümörün fiziksel anlamda yapmış olduğu invazyon, obstrüksiyon ve kitle etkisi dışında oluşan klinik durumlardır (126,127) .

En sık görülen paraneoplastik sendrom hiperkalsemidir. Akciğer kanseri %30–40 oranı ile hiperkalsemiye en sık neden olan tümördür. Hastalık boyunca % 10 – 20 oranında hiperkalsemi gelişir. Akciğer kanserinde hiperkalsemi tamamen

kemik metastazı sonucu oluşmaz. Asıl neden tümör hücresinin endokrin bir hücre gibi paratiroid hormonu benzeri peptid (PTHrP) salgılamasıdır(127).

Akciğer kanserleri en sık Cushing sendromuna neden olan kanserlerdir. Olguların büyük bir kısmını küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır. Prognozun kötü olduğuna dair bir bulgu olması ve fırsatçı enfeksiyonlar, hiperglisemi, hipertansiyon, ödem, kas güçsüzlüğü, elektrolit bozuklukları ve birçok sistemik sorunlara neden olması nedeniyle önemlidir. Hiponatremi küçük hücreli akciğer kanserinde sıkça ortaya çıkan paraneoplastik sendromlardan biridir. Tümör hücresi endokrin hücre gibi davranarak ektojik arjinin vazopressin (AVP) salgılamaktadır. Buna bağlı olan hiponatremi durumu, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu olarak bilinmektedir. Hastalarda hiponatremiye bağlı bilinç değişiklikleri, konfüzyon, letarji, ödem ve koma görülebilir(126).

Granülositoz, trombositoz ve tromboemboli gibi hematolojik paraneoplastik sendromlar endokrin kökenli paraneoplastik sendromlardan çok daha farklıdır. Çünkü sendromdan sorumlu ektojik hormon tümör dokusunda gösterilmemiştir. Granülositoz daha çok KHDAK görülmektedir. Bundan sorumlu tutulan sitokin ise granülosit koloni stimulan faktördür (129).

Ensefalomyelit, retinopati, opsoklonus ve myoklonus ile Eaton–Lambert sendromu gibi genellikle KHAK□inde görülmektedir. Nörolojik paraneoplastik sendromların nedeni tümör hücresi ile sinir hücrelerinin ortak antijenik yapıyı paylaşıyor olmalarıdır. Tümör hücrelerine karşı oluşturulan otoimmün yanıt, sinir hücrelerini de etkilemektedir(130).Çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, ateş, kaşeksi, anoreksi, hipertansiyon, jinekomasti paraneoplastik sendrom olarak akciğer kanserinde ortaya çıkabilir.

2.5.Radyoloji

İlk yapılan tetkik akciğer grafisidir. Nedeni ise hızlı ve ucuz oluşu ile tüm hekimlerce değerlendirilmesinin kolay olmasıdır. Akciğer grafisinde tümör birçok şekilde karşımıza çıkar. En kolay tanınan ve en sık görülen kitle şeklinde opasitelerdir. Akciğer grafisi mediastinal saha ile göğüs duvarı invazyonunu değerlendirmede yetersiz kalırsa BT kullanmak gerekir (128). Akciğer grafisi

posteroanterior (P-A) şeklindedir fakat bazı durumlarda lateral grafide önemli ipuçları verebilir. Bu sebeple ilk başvuruda hastalara iki yönlü akciğer grafisi çekilmelidir.

Akciğer grafisinde tümör çoğu zaman primer kitlenin görüntüsü ile veya kitlenin yapmış olduğu etki ve sonuçlar neticesindeki değişikliklerle karşımıza çıkmaktadır (132). Hiler dolgunluk özelliklede tek taraflı hiler dolgunluk akciğer kanserinin en erken bulgusu olabilir. Akciğer grafisinde primer kitlenin neden olduğu obstrüksiyon neticesinde ortaya çıkan radyografik bulgular atelektazi, postobstrüktif pnömonik konsolidasyon, diyafragma elevasyonu, hemitoraksta volüm kaybı, lokal hiperlüksensi şeklinde görülebilir. Bronşiyal karsinomlar başlangıçta soliter veya multipl nodüller şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Plevral efüzyon santral ve periferik kitlelerin sekonder bulgusu olarak görülebilir. Subplevral periferik kitlelerin plevral tutulumuna bağlı efüzyon e k s u d a t i f özellikte iken santraldeki kitlelerin yapmış olduğu kollaps ve atelektazi neticesinde ortaya çıkan plevral efüzyonlar ise transuda özelliğindedir.

Nodüller 3 cm den küçük yumuşak doku dansitesindeki opasitelerdir. Akciğer grafisinde 7–9 mm den büyük nodüller tespit edilebilir (133,134). Nodülün malign olduğunu düşündürecek sebepler çevresinin düzensiz olması, çapının 2 cm den büyük olması, içerisinde eksantrik kalsifikasyonların bulunması, kaviter lezyonun olması gibi özellikleridir(134). Nodülün boyutu ve büyüme hızı malign veya benign ayırımını yapmada önemli kriterlerdir. Nodülün çapı 3 cm den büyükse malign olma olasılığı % 80–95 dir(135). Nodülün çapının bir aydan daha kısa sürede ikiye katlanması ve 18 aydan daha uzun sürede büyüme göstermemesi nodülün benign özellikte olduğunu göstermektedir (136).

Kaviter görünüm daha çok skuamöz karsinomda görülür.Santral yerleşimli ve tümör çapının 4 cm den büyük olduğu kitlelerde de sık ortaya çıkmaktadır (137-139). Özellikle kitlelerin santralinde meydana gelen nekroz neticesinde kaviter görünüm oluşmaktadır.Nekrotik sahaların yüzünden, tanısal işlemlerle bazı durumlarda histolojik olarak tanı konamamaktadır.

Bazen konsolidasyon görüntüsünün altından akciğer kanseri çıkmaktadır. Santral yerleşimli tümörlerde bronş obstrüksiyonu neticesinde oluşan havalanmanın azalması pnömoni gelişmesini kolaylaştırıp, akciğer kanserinin sekonder bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Bronkoalveoler tip kanserlerde belirsiz sınırlı,

yamalı, segmenter veya non-segmenter alveoler konsolidasyon alanları şeklinde görünüm sıkça görülmektedir (132).

Tanı ve evreleme amacıyla tüm vücut değerlendirmesinde ilk tercih edilen ve en sık kullanılan tanı yöntemi BT'dir. BT ile akciğerdeki nodüllerin malign veya benign özellikleri tespit edilebilir. Akciğer kanserinin arteriovenöz fistül, round atelektazi, mantar topu, mukoid tıkaç ve infarkt gibi durumlarla ayırıcı tanısında yüksek çözünürlükte görüntüleme sağlayan en spesifik tanı yöntemidir(140). BT transtorakal ince iğne biyopsisi, cerrahi planlama, kansere bağlı intratorasik komplikasyonlar ve tümörün yayılımı ile evreleme amacıyla kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) BT kadar sık kullanılmamaktadır. MRG ile özellikle T1 ağırlıklı sekanslarda anatomik özellikler daha iyi gösterilirken T2 ağırlıklı sekanslarda kitleler ve diğer patolojiler daha iyi gösterilmektedir. Tümörün toraks duvarı ile plevra ve perikarda invazyonunun, mediasten ve kardiyovasküler yapılara invazyonun BT ile net biçimde değerlendirilemediği durumlarda, süperior sulkus tümörlerinde ve bazen şüpheli lenfadenopatilerde MRG ile değerlendirme büyük yarar sağlamaktadır. Primer KHDAK nın görüntülenmesinde MRG BT ye göre özellikle mediastinal ve/veya vasküler tutulumun gösterilmesi açısından daha üstündür. Bu açıdan tümörün evrelendirmesinde özellikle de evre IIIA ve evre IIIB ayırımında önem arz etmektedir(141).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) C-11 methionin, O-15 H₂O, N-13 aminoasit, F-18 deoxyglukoz gibi pozitron kaynağı izotoplarla işaretlenmiş, organizmanın kullandığı maddelerle yapılan bir tanısal yöntemdir. Akciğerdeki neoplastik hastalıklarda PET in sensitivitesinin % 83-100 ve spesifitesi %63-90 tür (142). Metabolik aktivitenin artmış olduğu akciğerin kronik ve enfeksiyon hastalıklarında da yanlış pozitif değerler verebilmektedir.

Radyonuklid kemik sintigrafisi erken metabolik değişiklikleri gösteren bir yöntem olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Aksiyel ve uzun kemikleri kapsayan, iskeletin anterior ve posterior planar görüntüleri elde edilir. Duyarlılığının yüksek ve ek radyasyon riski olmaması nedeniyle de klinik açıdan avantajlı bir yöntemdir. Ancak özgülüğünün düşüktür.

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1 Balgam Sitolojisi

Non-invaziv bir tanısal yöntemdir. Tanısal değeri örnek sayısına, balgam verme tekniğine, tümörün büyüklüğüne ve tümörün yerleşim yerine göre değişir. Sabahları derin öksürmekle verilen balgam sitolojik açıdan değerlendirmede kıymetlidir (145). Ayrıca santral yerleşimli, büyük tümörlerde ve hemoptizinin olduğu durumlarda üç gün süre ile verilen balgamda elde edilen sonuç yüzdesi artar (143). Balgam sayısı artırılırsa kümülatif sonuç % 56'dan % 85'e kadar çıkmaktadır. Bunun yanında santral yerleşimli tümörlerde ortalama sensitivite %71, periferik yerleşimli tümörlerde ise % 49dur. Balgam sitolojisinin ortalama sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 66 ve % 99dur (144).

2.7.2 Fiberoptik Bronkoskopi

Trakea ve bronş ağacının incelenmesinde en sık fiberoptik ve/veya rijid bronkoskopi yöntemleri kullanılır. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), poliklinik veya yatarak takip edilen hastalara göğüs hastalıkları kliniklerinde lokal anestezi altında uygulanan bir yöntemdir. Santral lezyonlar endoskopik olarak görülebilirken periferik lezyonlar tespit edilemeyebilir. Bu nedenle lezyon lokalizasyonu yöntemin değerini etkilemektedir.

Başlıca 4 bronkoskopik biyopsi tekniği vardır: (a) forseps biyopsi; (b) fırça biyopsi; (c) bronşiyal yıkama; (d) iğne aspirasyonu.

2.7.3 Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi

Wang iğne aspirasyonu olarak da bilinen bu yöntem primer olarak akciğer kanserinde mediastinal evrelemede kullanılır. Minimal invaziv, güvenli ve kısmen pahalı olmayan bir yöntemdir. Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu(TBİA) ile mediasten değerlendirilmesinde genellikle 4 ve 7 numaralı lenf nodlarına ulaşılabilir. Duyarlılığı %36–71, özgüllüğü %92–100 dür (33.). BT eşliğinde yapılması duyarlılığını artırır. İşlem sonrası %2,5 oranında hemoraji ve pnömotoraks gelişme riski bulunmaktadır (32).

Hemoraji biyopsi sırasında gelişen ana komplikasyon olup genellikle orta derecelidir. Majör hemoraji (>50 ml) %2 oranında görülür. Transbronşiyal biyopsi

sırasında pnömotoraks gelişebilir. TBİA; az sayıda pnömotoraks, pnömomediastinum, mediastinal hemoraji ve bakteriyemi görülmesi nedeniyle güvenlidir (38).

2.7.4 Plevral Sıvı Sitolojisi ve Kapalı Plevra Biyopsisi

Plevral effüzyonun eşlik ettiği akciğer kanserlerinde yapılabilen bir tanı yöntemidir. Torasentez yapılarak plevral aralıktan alınan mayi örneğinde malign hücre araştırılması esasına dayanır. Plevral sıvı sitolojisinin tanısal değeri ortalama %55 oranındadır. Kapalı plevra biyopsisinde ise abraham iğnesi ile plevral aralığa girilerek körlemesine alınan biyopsiler neticesinde tanıya ulaşılabilir. Kapalı plevra biyopsisinin genel olarak tanı koymadaki başarısı yaklaşık olarak % 60 tır. Tanı konabilmesi için akciğer kanserinin plevrayı tutmuş olması gereklidir. Plevral tutulumun olmadığı ve plevral effüzyonun eşlik ettiği diğer durumlardan (bronş obstrüksiyonu, atelettazi, kalp yetmezliği gibi) ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır(138).

2.7.5 Mediastinoskopi

KHDAK mediastinal lenf nodlarının evrelemede altın standart olarak kullanılmaktadır. Ameliyathane şartlarında ve genellikle genel anestezi altında yapılır. Yöntem, suprasternal çentiğin hemen üzerinde bir insizyon yapılması ve buradan trakeaya paralel şekilde bir mediastinoskop yerleştirilmesi ve mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınmasına dayanır(11). Başarılı bir girişim için mediastindeki önemli anatomik yapılar hakkında iyi bir bilgiye sahip olunmalıdır. Yöntemin morbidite ve mortalite oranı oldukça düşüktür. Bu yöntemle ulaşılabilen lenf nodları sağ ve sol üst ve alt paratrakeal (2R, 2L, 4R, 4L), pretrakeal ve subkarinal lenf nodlarıdır (16,18). Standart servikal yaklaşımla subaortik, paraaortik, paraözofagiyal ve pulmoner ligament lenf nodlarına ulaşamaz (11).

Mediastinoskopinin mediastinal lenf nodu tutulumundaki duyarlılığı %74–92, özgüllüğü %100 ve yanlış negatif oranı %10 dur (18,28). Servikal mediastinoskopide sol rekürren larengiyal sinir hasarlanması, hemoraji, pnömotoraks, pnömöni, azigos veni zedelenmesi, özofagus perforasyonu ve mediastinit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon oranı yaklaşık %2,5 olarak belirtilmektedir (15). Özellikle sol üst lob tümörlerinde subaortik ve paraaortik nodal tutulumun değerlendirilmesinde anterior mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, genişletilmiş servikal

mediastinoskopi veya VATS yapılması gereklidir (11). VATS uygulanan hastalarda hemotoraks, hava embolisi, akciğer veya vasküler yapılarda laserasyonlar gibi komplikasyonlar olabilir. Komplikasyon oranı %14'tür ve %1-3 olguda acil torakotomi gereksinimi olabilmektedir. Mortalitesi yaklaşık %4,5 olarak belirtilmektedir (15).

2.7.6 Konvansiyonel veya Video Eşliğinde Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Işıklı fiberoptik bir cihaz ile plevral efüzyonu olan akciğer kanserli veya radyolojik olarak plevral tutulumun saptandığı hastalarda uygulanan, plevradan direk görerek biyopsi alınmasına dayanan tanısal invaziv girişimdir. Direk plevral invazyonun bulunduğu bölgeden görerek biyopsi alınması nedeniyle kapalı plevra biyopsisine üstünlüğü vardır. Bunun yanında ameliyathane şartlarının gerekliliği ve postoperatif dönemde takip gibi işlemi zorlaştıran sebepler mevcuttur. 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 (131).

2.7.7 Torakotomi ve Açık Akciğer Biyopsisi

Torakotomi, soliter pulmoner nodülün tanı ve evrelemesinde diğer tanısal yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulmuş bir yöntemdir. Genel anestezi altında ve çift lümen entübasyonla yapılır. U ya da V şeklinde zımba aletiyle elektrokoter ya da lazer kullanılır (94). Eğer frozen biyopsi akciğer kanseri ile uyumlu ise, aynı seansda evrelemeyi takiben küratif cerrahi yapılmaya çalışılır. Erken evre akciğer kanserinde (Evre 1 ve 2), düşük pulmoner kapasite nedeniyle lobektomiye tolere edemeyeceklerde ve daha önce akciğer rezeksiyonu geçirenlerde küratif eksizyonel rezeksiyon yapılabilir.

Erken postoperatif dönemde insizyon yerinde ağrı nedeniyle akciğer kapasitesi azalmakla birlikte bir ya da iki haftada geri döner. Diğer komplikasyonlar arasında, hava kaçağı, alveoloplevral ve bronkoplevral fistül, ampiyem, kalıcı plevral hava, diyafragma paralizisi ve atelektazi görülmekte olup bu komplikasyonlar nadirdir (10)

2.8. Evreleme(162)

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayımlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı. Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

1. T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

- T0 primer tümör kanıtı yok.

- Tis karsinoma in situ.

- T1 en büyük çapı ≤ 3 cm. olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn. ana bronşda invazyon yok)*.

- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.

- T1b tümörün en büyük çapı >2 cm. ancak ≤ 3 cm.

- T2 tümörün en büyük çapı >3 cm. ancak ≤ 7 cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

• Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.

• Visseral plevra invazyonu.

• Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.

- T2a tümörün en büyük çapı >3 cm. ancak ≤ 5 cm.

- T2b tümörün en büyük çapı >5 cm. ancak ≤ 7 cm.

-T3 tümörün en büyük çapı >7 cm. veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, 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 akciğeri kapsayan

atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).

- T4 tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

2. N (Bölgesel lenf bezleri):

- Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer 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.

3. M (Uzak metastaz):

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0 uzak metastaz yok.
- M1 uzak metastaz var.
- M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
- M1b uzak metastaz.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır.

Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanmaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda

özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Bu dağılıma göre N, T ve M dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 4: TNM Evrelemesi

N0	N1	N2	N3	
T1a (<2	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b (2-3	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a (3-5	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b (5-7	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3				
(7 cm.)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invazyon	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
Aynı lob	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4				
Yavgın	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
Diğer lob	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
Karsı	IV	IV	IV	IV
M1b(Uzak	IV	IV	IV	IV

Bu veriler sonucunda IASLC yeni evrelerin şu şekildedir:

Bu veriler sonucunda IASLC yeni evrelerin şu şekilde olmasını önermektedir:

- Gizli karsinom Tx N0 M0
- Evre 0 Tis N0 M0
- Evre IA T1a N0 M0
T1b N0 M0
- Evre IB T2a N0 M0
- Evre IIA T1a N1 M0
T1b N1 M0
T2a N1 M0
T2b N0 M0
- Evre IIB T2b N1 M0
T3N0 M0
- Evre IIIA T1 N2 M0
T2N2 M0
T3N1 M0

	T3N2 M0
	T4N0 M0
	T4N1 M0
- Evre IIIB	T4 N2 M0
	Herhangi T N3 M0
- Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1a
	Herhangi T Herhangi N M1b

2.9. Tedavi (161,162)

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ

Hastanın genel sağlık durumunun, komorbid (yan) koŐulların ve ilgili diğer sosyal faktörlerin yanı sıra küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi hastalığın evresine göre düzenlenir.

EVRE I VE II DE TEDAVİ

Hastalarının yaklaşık üçte biri evre I ve II dedir. Tercih edilen tedavi cerrahi müdahaledir. Tercih edilen cerrahi işlem ise lobektomidir. Geleneksel yüksek dozlu radyoterapi ile, tıbbi olarak cerrahiye uygun olmayan ya da solunum fonksiyonları yeterli olmayan hastaların %15-%35'nde iyileşme görülmüŐtür Cerrahi operasyon öncesi ve cerrahi operasyon sonrası destekleyici(adjuvan ve neoadjuvan) kemoterapi nin rolü evre I küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalar için inceleme altındadır.Postoperatif cerrahi sınırdaki tümör yoksa radyoterapiye gerek yoktur. . Cerrahi sınır pozitif inkomplet rezeksiyonda veya kuşkulu olgularda adjuvan radyoterapi eklenmelidir.

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası adjuvan vinorelbin artı sisplatin (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir. Medyan izlem dönemi 70 ayı geçmiŐtir. Evre I/II/IIIAda 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26 dır. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmıŐ, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiŐtir.

Pancoast Tümörü

Pancoast ya da superior sulkus tümörleri brakial damar ağına birleşiktir, üst lobdadırlar ve sık sık Horner sendromu veya omuz veya kol ağrısı ile kendini gösterebilirler. Sekizinci boyun omuruna ya da T-1 sinir köklerine ya da ikisine de bağlı kaburga tahribatına sebep olur. Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) superior sulkus tümörlerinden oluşan, sisplatin / etoposide ile tedavi edilen ve cerrahi rezeksiyon ardından eş zamanlı radyoterapi gören hastaların olduğu bir çalışmadan iyi sonuçlar rapor etmiştir. 2 yıllık sağkalım tüm uygun hastalar için %55 ve tam rezeksiyon yapılmış hastalarda %70 idi

Evre III

Lokal ileri evre KHDAK nin tedavisi akciğer kanseri tedavisinin en tartışmalı bölümüdür. Tedavi seçenekleri cerrahi veya radyoterapi ve akabinde mikrometastazları kontrol etmek için uygulan kemoterapiden oluşur. Değişen teşhis teknikleri farklı evreleme sistemleri ve nonbulky IIIA evresinden bulky N2 nodları ve açıkça inop IIIB evresine kadar değişen farklı tümörlere sahip heterojen bir hasta popülasyonunun olması gibi sorunlar ileri lokal hastalığı olan hastaları da kapsayan klinik deneylerin sonuçlarının yorumlanmasına gölge düşürmüştür.

Nonbulky IIIA Evresi Hastalığı

II ve IIIA(klinik NO) evrelerinin başlıca tedavisi cerrahi rezeksiyondur ve hastaların %25 ile %50 arasında başarılı olmuştur.

Göğüs Radyasyon Terapisi

Ameliyat sonrası radyoterapinin, evre II veya III NSCLC rezeksiyon sonrası lokal nüksetmeyi azaltığı gösterilmiştir fakat genel sağkalım süresini uzatmamıştır.

Adjuvan kemoterapi

Erken evrelerde küratif rezaksiyon geçirmiş hastalarda resmi olarak verilen yüksek nüksetme oranı göz önüne alındığında mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak için ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi verilir.

Kemoterapi

Sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi verilen 4.300 'ü aşkın hastayı kapsayan 1995 yılında yayınlanan bir meta-analiz ortaya koyduğu 5 yıllık sağkalımda % 5 lik artış bulunmuştur. (p = 0.08).Dört randomize çalışma ve iki meta-analiz postoperatif uygulanan kemoterapiden yarar sağlandığını ortaya koymuştur.

IALT'nde evre I ve IIIA rezeke hastalarda hastalık ya gözlem ya da kemoterapi ile karşılaştırıldı(sisplatin artı etoposid veya vinorelbin veya vinblastin veya vindesin).

Yavaş büyümeden dolayı çalışmanın erken bitirilmesine rağmen medyan sağkalım ve hastalısız sağkalımda ,5 yıllık sağkalım ve 5 yıl hastalısız sağkalımda kemoterapi kolunun lehine (HR= 0.86 sağkalım için) büyük gelişme olmuştur

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından postop ilaçsız izlenen ve viorelbin – sisplatin alan evre IA ve II 482 hastanın rastgele seçildiği bir randomize çalışma yayınlandı.Hastalısız sağkalım gözlem grubuyla karşılaştırıldığında, toplam sağkalım kemoterapi grubunda uzundu (94 ay 73 ay ; HR = 0.69; p « 0.04). , İki grubun 5 yıl hayatta kalma oranları %69 ve %54 idi.

Randomize edilmiş Fransız çalışması (Destekleyici Navelbin uluslararası Deneme Kuruluşu) post op evre I (T2, NO) , II ve IIIA aşamasındaki hastalar için uygulanan vinorelbine ve cisplatin kemoterapisini araştırdı. 840 hasta randomize edilerek seçildi.Medyan sağkalım tedavi kolu için 65,8 ay ve gözlem kolunda 43,7 ay idi.

1995 Lancet meta analizinde, bugün adjuvan kemoterapinin yararlarını destekleyen iki tane meta analiz mevcuttur. Bir çalışma 5 bin 716 hasta ile gerçekleştirilen 11 çalışma değerlendirildi.. Adjuvan kemoterapi , tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında, sağ kalım avantajı elde etti. (HR = 0.872).⁷⁶ İkinci meta analiz (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) 4 bin 500 hastanın katıldığı 5 adet randomize edilmiş çalışma incelendi.

Kemoterapi mikroskobik IIIA ve evre II aşamalarındaki hastalar için net bir şekilde önerilir. Bunun IB aşamasındaki hastalıklar için faydalı olup olmayacağı ve karboplatinin sisplatin ile yer değiştirip değiştiremeyeceği ya da

taksanların,gemcitabine ya da pemetreksed ile vinca alkaloidlerinin yer değiştirmesi bulunamamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi uygulaması;

Neoadjuvan kemoterapinin potansiyel faydaları şunlardır.

- cerrahi öncesi uyguladığında artmış tolerabite
- micrometastazlar daha önce tedavi edilmiş olur
- kemoterapi ile evrenin dūřürölmesi tam rezeksiyon saęlayabilir.

1994'te yayınlanan iki küçük çaplı randomize araştırma cerrahi öncesi kemoterapi uygulamasının önemine duyulan ilgiyi kayda değer şekilde arttırmıştır. Her biri 60 hasta içeren bu denemelerde, IIIA aşamasındaki hastalıklar için, yalnız ameliyat, ameliyat artı ameliyat öncesi kemoterapi ile kıyaslanmıştır. Her iki çalışma da cerrahi öncesi kemoterapi alan hastalarda artmış sağkalım sağlandığını tespit etmiştir.

Intergroup Trial(0139) çalışması 2 kür sisplatin etoposid tedavisi sonrası 45 Gy radyoterapi alan N2 evreli hastayla yapılan randomize bir çalışmadır. hastalar sonradan rastgele cerrahi uygulanan veya 2 kür cisplatin ve etoposid üzerine radyoterapi alanlardan seçildi.üçlü tedavi kolunda 5 yıllık sağkalımda önemli bir ilerleme sağlandı(%22 vs. %11 ;p=0.017).Cerrahi grubu ile kemoradyoterapi kolu arasında mortalitede % 8 e % 2 gibi bir oran bulundu. sonuçlarında kemoradyoterapi sonrası cerrahinin sadece kemoradyoterapi- den progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Eşzamanlı KT/RT sonrası cerrahide saę pnomenektomi yapıldığı takdirde mortalite oranı yük-sektir. Bu nedenle bu tedavi seçimi lobektomi yapılabilecek hastalarda tercih edilmelidir. Sol pnomonektomide mortalite sağdakine göre daha dūřüktür. Buna karşılık diğer bir çalışmada (EORTC 08941) evre IIIA "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve erken sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

şöyle denilebilir;eğer neoadjuvan kemoterapi verilecekse etkisinin sadece mikrometastazları kontrol etmek olduğu bilinmeli.Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapi alan N2 hastaların olumlu bir prognozu yoktur.Neoadjuvan kemoterapi inoperable olan hastaları operabl hale getirmek için kullanılmamalıdır.

IIIA (N2) aşamasındaki ağır hastalık ve IIIB aşamasındaki plevral efüzyonsuz hastalık

Hastalığın lokal kontrolüne yönelik ve mikrometastatik hastalıkların tedavi yöntemlerini içeren tedavilerdir. Evre IIIA da tedavi , operasyon öncesi veya operasyon sonrası kemoterapi artı ameliyat , ya da kemoterapi artı radyoterapidir.

Kemoterapi ve radyasyon tedavisi ağır ya da operasyon yapılamayan plevral efüzyonsuz evre IIIA ya da IIIB hastalar için tedavidir seçeneğidir.

Randomize çalışmalarda ; sadece radyoterapiye kıyasla kemoterapiyi takiben radyasyon tedavisi uygulanması ile orta veya uzun süreli sağ kalımda artış görüldüğünü ortaya koymuştur.

Biri Japon bir grup tarafından diğeri RTOG tarafından kurulan (RTOG) , çalışmaların sonuçları gösterdi ki, artan toksisiteye rağmen, eşzamanlı yapılan kemoradyasyon sağkalımda fayda sağlıyor.

Kemoterapi hem radyasyon terapisiyle tam sistemik dozlarla uygulanabilir hem de dozların radyoaktif etkisini haftalık olarak azaltarak uygulanabilir, ya da her ikisinin de kombinasyonu ile uygulanabilir.

Kemoterapi ve radyoterapinin belirlenen en iyi kombinasyonu halen bilinmemektedir. SWOG tarafından rapor edilen umut verici sonuçlar radyasyon terapisi ile eş zamanlı etoposid ve cisplatin i tam doz izleyen docataxel konsolidasyonu ile ilgilidir.

EVRE III N2 DE TEDAVİ

CT tarafından veya PET tarafından belirlenen klinik NO hastalığı - cerrahi anında numune alma veya klinik muayene sırasında yapılmalıdır. Eğer mikroskopik N2 hastalığı cerrahi sırasında tespit edilmiş ise operasyon sonrası kemoterapi uygulaması tavsiye edilir.

Bilgisayarlı Tomografi tarafından ve/veya Pozitron Emisyon Tomografisi tarafından bulky N2 (1 –2 cm ölçülerindeki bir yumru)- hastanın etkinlik durumu, yaş veya hastanın ek hastalığı dikkate alınmalıdır. Cerrahi sonrası kemoradyoterapi verilir.

Operasyon sonrası yeniden destekleyici kemoterapi olmaksızın ki bu durumda bazı cerrahlar iki indüksiyon terapisi döngüsü arasında hastadan yeniden örnek parça almayı tavsiye eder. Gerçek şudur ki N2 nodları kemoterapiyi izleyen sürede pozitif kalırsa belirli bir parça alınmanın denenmemesi gerekir .Ve hasta radyasyon ve kemoterapi ile kombine edilen veya belirli bir radyasyon terapisiyle devam

ettirilmelidir. Operasyon öncesi kombine edilen kemoradyoterapi dikkatli bir şekilde ve sadece son derece zayıf hastada uzman bir göğüs cerrahı tarafından parça alınması gerekir. (operasyon sonrası ölümlerin büyük çoğunluğu bu nedenle olur). Hasta için devam eden bir sağ ve sol pnömokoka özel bir dikkatle uygulanması gerekir. Eğer hasta sınırdaki bir cerrahi aday ise tedavi göğüs kemoterapisi ve büyük radyasyon terapisini içermelidir.

Bulky N2 nodları - kemoterapi artı radyoterapisi ile tedavi edilir. Patolojik olarak N2 nodlarının histolojik olarak tespit edilmiştir. Çünkü Bilgisayarlı Tomografi tarafından saptanan bulky nodlu hastaların yaklaşık olarak % 30 u patolojik olarak negatif olacaktır. Bununla birlikte standart dozdaki kemoterapinin üç döngüsünü izleyen radyoterapiyle aynı anda uygulanan doz verilmelidir.

ERE IV TEDAVİSİ

Kemoterapi küçük hücreli dışı metastatik akciğer kanserinde sağkalımı artırmalıdır. (Tedavi olan hastaların bir yıllık sağkalımı oranı % 35 -40 iken olmayanların sağkalım oranı % 10 dur). Buna ek olarak kemoterapi semptomları azaltır ve yaşam kalitesini de artırır. Kemoterapiye verilen yanıtı ve sağkalımı belirlemede kullanılan başlıca faktörler performans durumu ve hastalığın büyümesidir. prognostik faktörler kilo kaybetmeme, kadın cinsiyeti, serum laktat dehidrogenazın normal düzeyde olması ve kemik yada karaciğer metastazının olmayışı içerir.

Birinci Aşama Tedavi

Küçük hücreli dışı metastatik akciğer kanseri için kemoterapi geleneksel olarak platin bazlı rejim içerir. Ayrıca randomize çalışmalardan çıkan sonuçlar, en iyi destekleyici tedavi alan hastalara kıyasla sisplatin temelli tedavi gören hastaların sağkalımında, hastalık belirtilerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Orta vadeli ve bir yıllık sağkalım oranları, ikinci ve üçüncü nesil kemoterapi rejimlerinin kullanımıyla gitgide artmıştır.

Randomize çalışma sonucuna göre platin temelli eş rejimlerin klinik olarak önemli bir avantajı olduğunu göstermemiştir.

Daha önce kemoterapi almamış 1700'den fazla hastada pemtrekset-sisplatin ve gemitabin -sisplatin rejimlerini karşılaştıran faz 3 bir çalışmada Pemtrekset alan

kolda, genel sağkalım iki kol arasında aynıydı. Başka bir analizlerde, pemtrekset-sisplatin ve gemsitabin –sisplatin karşılaştırıldığında genel sağkalım ile ilgili adenokarsinomda (12,6 -10,9 ay) ve büyük hücreli karsinomda (10,4- 6,7 ay) istatistiksel bir fark saptandı.. Diğer taraftan, squamöz hücreli akciğer karsinomu tanılı hastalar da bu oran sisplatin/pemtrekset'e (9,4 - 10,8 ay) kıyasla sisplatin/gemsitabin ile daha iyi bir sağkalım tespit edilmiştir.

(ECOG), faz II-III klinik çalışmaların (ECOG 4599) sonuçlarına dayanılarak ileri evre yassı epitel dışı KHDAK'li seçilmiş hastalarda bevasizumabı paklitaksel karboplatin ile kombine olarak önermektedir. Erlotinib hiç sigara içmemiş ve bilinen aktif EGFR mutasyonu veya gen amplifikasyonu olan ileri evre veya metastatik KHDAK'i olan hastaların birinci seçim tedavisi olarak verilebilmektedir. Faz III randomize büyük bir çalışma (FLEX) ileri evre KHDAK (hastaların çoğu evre IV hastalığa sahipti)'li hastalarda setüksimab ile veya setüksimabsız sisplatin/vinorelbini değerlendirmiştir. Setüksimab eklemek genel sağ- kalımı çok az arttırmıştır (11,3 vs 10,1 ay, P=0.04).

Akciğer kanseri için birçok yeni aktif ilaç bulunmasına rağmen, ikinci seçenek kemoterapi ile bildirilen yanıt oranları genellikle %10'un altındadır. Doseetaksel, pemtrexed ve erlotinib, performans durumu (PS) 0-2 arasında olan ve ilk seçenek tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren hastalarda tek ajanlı ikinci seçenek kemoterapi rejimleri olarak önerilmektedir.

Evre IV hastalığın tedavisine ikinci seçenek kemoterapinin katkısı, ilk olarak, Doseetaksel ve en iyi destek tedavinin (BSC) karşılaştırıldığı, Shepherd ve arkadaşları tarafından yapılmış olan faz III bir çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, Taxotere tedavisi alan hastalarda daha yüksek sağkalım (7 ay – 4,6 ay) ve daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilmiştir.

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada (NCIC CTG çalışması), 731 hasta (evre IIIB veya IV, PS 0-3) İlk veya ikinci seçenek kemoterapinin başarısız olması üzerine erlotinib veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir (2:1). Yanıt oranı erlotinib grubunda %8,9 ve plasebo grubunda %1'in altındaydı (p<0.001).

Erlotinible tedavi edilen hastalarda genel sağkalım 6,7 ayken, plaseboyla 4,7 aydır (HR, 0.70; p<0.001).

K-ras mutasyonel durumu, EGFR-TKI'lerinin teröpatik etkinliği için de prediktiftir. Adenokarsinomun bronşioalvelolar varyantına sahip 101 hastadan oluşan bir retrospektif

bir çalışmada, hastaların % 23'ünde (18/80) K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur. Tüm hastalar birinci seçim tek ajan erlotinib ile tedavi edilmiştir. K-ras mutasyonlu hastaların hiçbirisinden yanıt alınamamıştır (0/18) Birinci seçim kemoterapi artı erlotinib veya kemoterapi artı plasebo ile tedavi edilen hastalarda (TRIBUTE çalışması) Bu çalışmada, kemoterapi artı erlotinib alan K-ras mutasyonlu hasta grubunda progresyona kadar geçen zaman ve toplam sağ kalım da en kısadır, bu da K-ras mutasyonlu hastalarda kemoterapiye erlotinib eklemenin kemoteröpatik etkinliği tam tersine engellemekte olduğunu gösterir

Eğer ikinci veya üçüncü seçenek kemoterapiden sonra hastalık progrese olursa, hastalar en iyi destek tedaviyi alabilir veya klinik çalışmalara katılabilirler. PS 3-4 progresif hastalıkta yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar toplam 4-6 kür daha kemoterapi almaya devam edebilir. Her ne kadar çoğu hasta hastalık progrese olana kadar tedavi ediliyor olsa da, bu yaklaşımın küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı uzattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kemoterapi 6 siklus verilebilir

Yaygın hastalıkta (evre IV) bir soliter metastazlı seçilmiş hastalarda, özellikle beyin metastazında, metastazın cerrahi olarak çıkarılması sağkalımı uzatabilir. Beyin dışındaki bölgelerde bulunan bir soliter metastazda cerrahi rezeksiyon henüz tartışmalıdır.

Soliter beyin metastazları bulunan hastalar cerrahi rezeksiyondan yarar görebilir. Böyle bir yaklaşımla 5 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasındadır. Tüm beyin radyoterapisiyle izlem yapılabilir, çünkü kombine tedavi yaşam süresini uzatmakta ve lokal reküransı önlemekte tek başına radyoterapiye göre üstündür. Tek başına veya tüm beyin radyoterapisini izleyen stereotaktik radyocerrahi, ek bir tedavi seçeneğidir. Böyle bir tedavi, cerrahi olarak ulaşılamayan beyin metastazları bulunan hastalarda ve multipl lezyonları bulunan bireylerde etkili olabilir. Bu koşullarda ek kemoterapi, verilebilir. Tüm bu hastalarda rezeke edilen M1 (evre IV) hastalık vardır ve primer akciğer tümörünün T ve N durumuna göre tedavi edilmesi önerilmektedir.

Akciğerde T4 tümör varsa beyin metastazına cerrahi önerilmez. Cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir. Radyocerrahi sonrası total kraniyal RT yapılabilir.

Metakron Beyin Metastazı: İzole beyin metastazlarında lokalizasyon uygunsa cerrahi ya da radyocerrahi uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir.

Beyin metastazı sayısı rezeksiyon için önemli değildir. Birden fazla metastazda (2 veya 3) metastazlar küçük çapta ise ve cerrahi olarak çıkarılmaları mümkünse cerrahi uygulanabilir. Cerrahi veya radyocerrahi arasında fark olmadığı öne sürülmektedir. Ancak, bu iki yöntemi karşılaştıran sonuçlanmış önemli bir randomize çalışma yoktur. Beyin metastazlarında cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir, ancak bunun sürviye katkısı tartışmalıdır.

- Rezeke edilen ve ardından ışınlama yapılan hastaların beyinlerinde tekrar nüks olduğunda iyi performanslı ise ve beyin dışında hastalığı yok ise, reoperasyon veya stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir.

Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri

Senkron nodülleri bulunan hastalarda (ya kontralateral akciğerde ya da ipsilateral akciğerde), kılavuz bu nodüllerin, iki tümörün histolojisi benzer olsa bile, iki primer akciğer tümörü gibi tedavi edilmesini önermektedir. Cerrahisi sonrasında kemoterapi önerilebilir.

Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri

- Primer tümör kontrol altında olan hastalarda ikincil oluşan primer tümör rezeke edilmelidir. Bu hastalarda başka sistemik metastaz olmamalı ve mediasten negatif olmalıdır (mediastinoskopi ile). Metakron ikinci primer tümör tanısı için yeni tümör farklı histolojide olmalıdır veya birinci tümörle arasındaki süre 4 yıldan fazla olmalıdır. Birincil tümörden sonra 2 yıl içinde ortaya çıkan soliter bir nodül farklı histolojisi yoksa birincil tümörün metastazı olarak kabul edilmelidir. 2-4 yıl arasında ortaya çıkan tümörlerde ise durum belirsizdir. İkinci primer tümör oluşan hastalarda 5 yıllık sürvi % 20'dir.

Kemik Metastazı

- Cerrahi gerektiren kemik metastazlarında (femur boynu kırığı, medulla basısı yapan vertebra metastazı gibi) 6 haftadan fazla yaşam beklentisi olan hastalar- da cerrahi yapılır.

- Kırık riski yüksek olan ve ağırlık taşıyan kemiklerde yaşam beklentisi 3 aydan fazla ise cerrahi yöntemle stabilizasyon sağlanır.

- Ağırlık taşıyan, ağırlı kemiklerin palyasyonunda RT yapılır.

İzole Adrenal Metastaz

Akciğer kanserinde adrenal metastazlar sık görülür, otopside hastaların yaklaşık olarak %33'ünde bu hastalık bulunmaktadır. Bununla birlikte, diğer açılardan rezektabl primer tümörleri bulunan hastalarda soliter adrenal kitlelerin önemli bir bölümü malign değildir. Bir akciğer kanseri hastasında preoperatif bir BT' de bulunan herhangi bir adrenal kitleden, benign adenomu dışlamak için biyopsi alınmalıdır• Akciğer kanseri rezektabil olan (T1-T3, N0-1) senkron tek sürrenal metastazlı hastalarda primer tümör ve adrenal metastaz çıkarılabilir

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2008–2012 tarihleri arasında tedavi edilen 26 akciğer kanserli hasta alındı. Hastaların tümü bronkoskopi ve ya transtorasik iğne biyopsileri ile elde edilmiş akciğer karsinom histopatolojik tanısına sahipti. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildikten sonra immünohistokimyasal inceleme için doku örnekleri uygun olanlar çalışmaya dâhil edildi. Tedavi rejimi 6 kür olarak planlanan hastalardan en az 2 kür almış olanlar çalışmaya dahil edildi. Kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde RECIST (Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. Hastaların patolojilerine ait parafin bloklardan uygun teknik ile kesit alındı. Lamlar etüvde 10–15 dk bekletildi. Barkodlar hazırlandı ve lamların üzerine yapıştırıldı. Hazırlanan protokole göre şu şekilde çalışıldı.

. Preparatlar 1- ERCC1 immün boyası ile Bond-maX (Leica Microsystems) otomatik immunohistokimya cihazı kullanılarak boyandı. Cihazda Bond Polymer Refine Detection Kits (Leica, DS9800) kullanılarak sırasıyla şu işlemler gerçekleştirildi:

1. Deparafinizasyon (Bond Dewax Solution, Leica Microsystems),
2. Rehidratasyon (alkol),
3. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
4. Antijenik maskelenmenin giderilmesi (Bond Epitop Retrieval Solution, Leica Microsystems),
5. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
6. Endojen peroksidaz aktivitesinin inhibe edilmesi (Peroxide Block, Leica Microsystems),
7. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
8. Primer antikör (anti-eNOS; Genetex Inc., Irvine, California, anti-iNOS; 1:100 dilusyon, Genetex Inc., Irvine, California),
9. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
10. Sekonder antikör (Post Primary, Leica Microsystems),
11. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
12. Polymer (Leica Microsystems),
13. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),

14. Yıkama (distile su),
15. DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride) ile renk reaksiyonu (Mixed DAB Refine, Leica Microsystems),
16. Yıkama (distile su),
17. Zıt boyama (Mayer hematoksilen),
18. Yıkama (distile su),
19. Yıkama (Bond Wash Solution, Leica Microsystems),
20. Yıkama (distile su) işlemleri cihaz içinde otomatik olarak gerçekleştirildi. Boyalı preparatlar su bazlı kapama jeli kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Daha sonra boyanan lamalar hastaların tedavi sonuçlarından habersiz bağımsız bir patolog tarafından değerlendirildi. K.Azuma et al/Lung Cancer (2009) 326–333 den yola çıkılarak sonuçlar 4 kategoride değerlendirildi.

0:boyama yok

+1:%10 un altında ve parsiyel nükleer boyanma

+2:%10 un üstünde zayıf-orta nükleer boyanma

+3:% 10 un üstünde güçlü nükleer boyanma

0 ve +1 olanlar ERCC1 negatif kabul edilirken +2 ve +3 olanlar ERCC1 pozitif kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21.0 bilgisayar için hazırlanmış paket program kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 23 (89) erkek 3 kadın (11) toplam 26 hasta alındı. Hastaların 22'si (%85) sigara içmişken 4 ü (%15) içmemiştir. Hasta özellikleri tablo7. De verilmiştir. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 1 hastada iyi parsiyel cevap (%3,8) , 2 hastada parsiyel cevap (%7,7),5 hastada stabil hastalık (%19,2) ve 18 hastada progresyon (%69,2) gözlemlendi. Çalışmanın bittiği tarih itibarıyla 13(%50) hasta exitus olmuşken 13(%50) hasta yaşıyordu. ERCC1 14 hastada (%53.8) pozitif olarak değerlendirilirken 12 hastada (%46.2) negatif bulundu. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 1 hastada iyi parsiyel cevap (%3.8) , 2 hastada parsiyel cevap (%7.7),5 hastada stabil hastalık (%19.2) ve 18 hastada progresyon (%69.2) gözlemlendi. Hastaların genel sağkalımı ortalama 15 (3–44) ay olarak bulundu. progresyonsuz sağ kalımı ise 9(2–25) ay olarak bulundu. Çalışmamızda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ERCC1 arasında anlamlı bir fark bulunamadı.Hastaların genel özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 5: Genel Hasta Özellikleri

	Hastalar (n) (%)
Hasta Sayısı	26
Kadın	3(11)
Erkek	26 (89)
Yaş (ortanca)	52 yr (32–74)
Evre (%)I	1(3,8)
II	3(11,5)
IIIA IIIB IV	2(7,7)
Metastaz Bölgesi	
Karşı Akciğer	1 (4)
Karaciğer	4 (15)
Kemik	2 (8)
Beyin	2 (8)
Çoklu metastaz	3 (12)
Sürrenal	3(12)
Metastaz gelişmeyen	9(35)

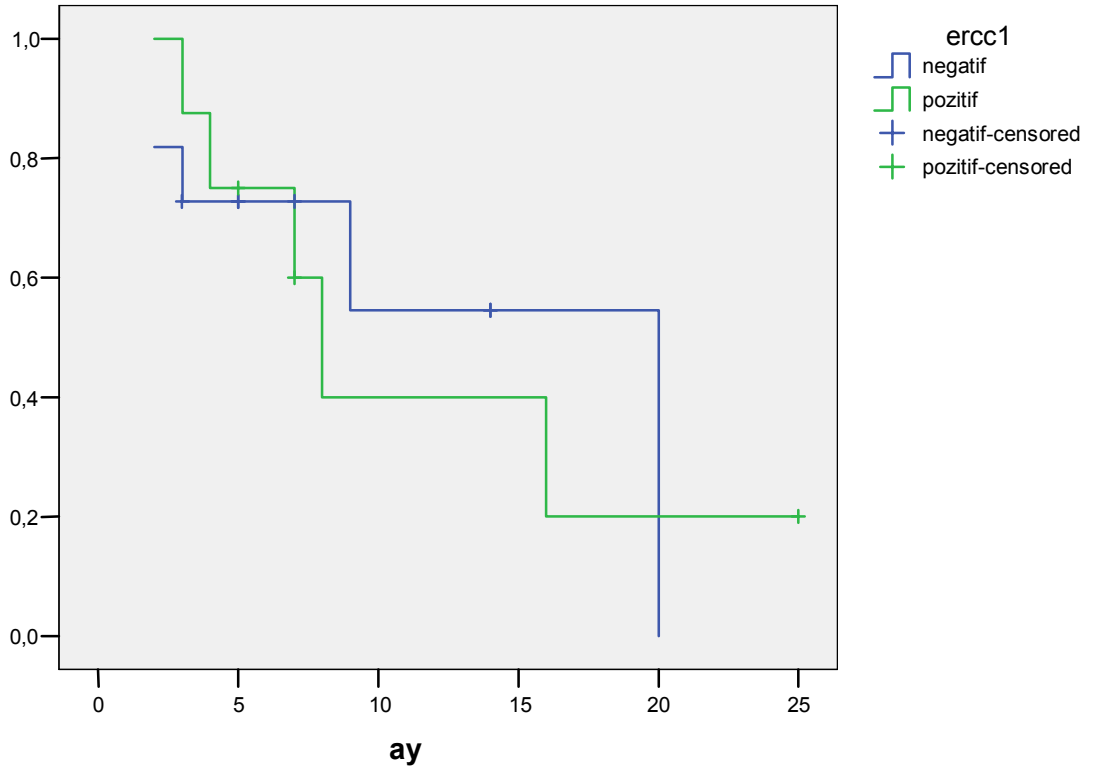
ERCC1 pozitif ve negatif gruplarda tedavi cevapları tablo.6'de gösterilmiştir. ERCC1 negatif grupta (%11.5) klinik fayda elde edilirken, (parsiyel cevap, iyi parsiyel cevap ve stabil hastalık) pozitif grupta (%19.2) hastada klinik fayda gözlemlendi. Tedavi cevabı

ERCC1 pozitif grupta daha yüksek ve progresyon ise ERCC1 negatif grupta daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6: ERCC1 Negatif ve Pozitif Hastalarda Tedavi Cevapları

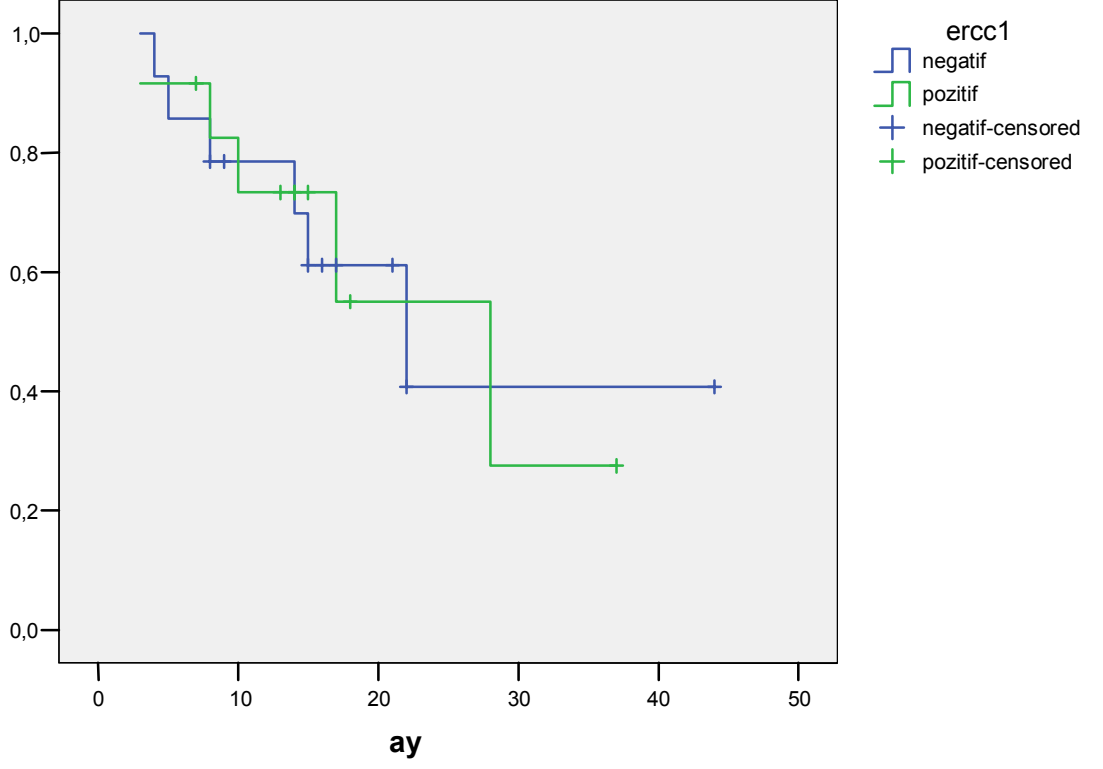
	taml cevap	Parsiyel yanıt	stabil hastalık	progresyon
ERCC1 negatif	0 (%0)	2 (%7.6)	1 (%3.8)	11 (%42.3)
ERCC1 pozitif	1 (%3.8)	0 (%0)	4 (%15.2)	7 (%26.9)

Genel sağkalım



Şekil 1-Tüm Hastalar ERCC1-Hastalısız Sağkalım İlişkisi

Progresyonsuz sağkalım



Şekil-2: Tüm Hastalar Genel Sağkalım ERCC1 İlişkisi

5. TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde platin bazlı tedavilerin kullanılmaya başlanması ile birlikte hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımlarında artma olmuştur. Bu tedavi seçeneklerinin kullanımı ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda artmanın yanında tedavi öncesi performansı iyi olmayan hastaların performansları düzelmekte performansı iyi olan hastalarında da yaşam kalitesini artırmaktadır. Günümüzde platin bazlı ajanlarla yeni nesil ajanların beraber kullanımı erken ve ileri evre akciğer kanserinin tedavisinde standart hale gelmiştir. İleri evre KHDAK inde platin bazlı kemoterapi ile elde edilen farklı tedavi cevap oranları ile beraber genel sağkalım bir yıl civarındadır. Tedavide bir plato değere ulaşılmıştıktan sonra tedavi alanına giren hedefe yönelik ajanlar da belli hasta alt grupları dışında genel hasta grubu için çok belirgin bir yarar sağlamamıştır. Ancak çoğu kemoterapi rejiminde olduğu gibi platin içeren kemoterapi rejimlerinde de istenen etkiler ve istenmeyen yan etkiler bir arada bulunmaktadır. Günlük yaşamının yarısından fazlasını yatakta geçiren hastalarda uygulanacak kemoterapiden fayda görmemekte hatta bu hastaların kemoterapi tedavisi sonrası yaşam kalitesinde bozulmalar gözlenebilmektedir. Bu durum hangi hastaların tedaviden fayda görebileceğini, bunun yanı sıra hangilerinin kemoterapinin toksik etkilerinden uzak tutulması gerektiğini öngörebilecek prediktif ve prognostik belirteçlerin belirlenmesine yönelik çalışmalara yön vermiştir. Akciğer kanseri tedavisinde platin bazlı tedavilere direnç oluşmasında DNA tamir mekanizmasının önemli rolü vardır. Platin bazlı ilaçlar DNA ya bağlanarak DNA'nın işlev görmemesine ve hücre ölümüne sebep olmaktadır. Ancak bu prosedür platin bağlı DNA'nın tanınıp hücre dışına atılmasını sağlayan ERCC1 tarafından engellenmektedir. Yüksek ERCC1 düzeyi düşük cevap oranı ve genel sağkalım arasındaki ilişki bazı yayınlarda belirtilmiştir. Bu çalışmalarda düşük ERCC1 düzeyi ile sağkalım arasında ilişki tespit edilmiştir. ERCC1 düzeyinin bakılma metodu PCR veya IHK şeklinde olabilmektedir. ERCC1, platin bazlı kemoterapiye cevap hakkında bilgi sağlayan en önemli prediktif bir belirteçtir. KHDAK dışında mesane kanseri, kolorektal kanser, safra yolları kanseri, over kanseri (147-148), mide kanseri (149), ve kolorektal kanserde de (150-151) platin bazlı tedavi cevabıyla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın amacı sisplatin bazlı kemoterapi alan KHDAK li olgularda tümör ERCC1 protein seviyelerinin, yaşam süresini tahmin etmedeki prognostik değeri ile tümör yanıtını tahmin etmedeki prediktif değerinin araştırmak idi.

The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) randomize çalışmasında (152) 1800 den fazla erken evre KHDAK li hastada adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulaması ile ölüm riskinde % 14 azalma, 5 yıl yaşam şansında %4,1 mutlak yarar sağlanmıştır. Ancak sisplatin bazlı kemoterapinin prediktif bir değeri bulunamamıştır. Bu hastaların 761'inin tümör örneklerinde yapılan ve ve IALT-bio olarak isimlendirilen çalışmada ise ERCC1 ekspresyonu İHK olarak değerlendirilmiştir. Düşük ERCC1 ekspresyonu olan olgularda, adjuvan kemoterapi alan hastalar gözlem grubuna göre daha uzun yaşamışlar (ölüm için Adjusted hazard ratio,0,65; %95 GA:0,50-0,86;P=0,002). Yüksek ERCC1 ekspresyonu olan olgularda ise adjuvan kemoterapinin bu etkisi görülmemiştir (ölüm için Adjusted hazard ratio, 1,14 ;%95 GA:0,84-1,55; P<0,40).

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Ufuk Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı 119 hastanın alındığı bir çalışmada sisplatin ve vineralbin alan 39 hastanın patolojileri uygun immünohistokimya ERCC1 yönünden analiz edilmiş. ERCC1 sunumu skor 0 ve 1 olanlar ERCC1 negatif kabul edilmiş ve skor 2 ile 3 olanlar ERCC1 pozitif kabul edilmiş. Bu çalışmada tümör örneklerinde ERCC1 negatif ve pozitif grup arasında kemoterapiye yanıt için prediktif, progresyonsuz ve genel sağkalım için prognostik bir faktör olmadığı bulunmuştur (153).

Reginald V.V ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 56 tane gemsitabin ve sisplatin kemoterapisi alan ileri evre KHDAK tanılı hasta değerlendirilmiş. Hastaların patoloji preparatlarından PCR tekniği ile mRNA çalışılarak ERCC1 düzeyleri hesaplanmış. Hastaların yarısının ERCC1 değeri ortalama olan 6,7 değerinin üstünde ve yarısında altında çıkmış. Düşük ERCC1 değeri olan hastaların ortalama yaşam süresi 61 hafta (%95 CI 42,4-80,7), yüksek olanların 20,4 hafta (%95 CI 6,9-33,9) saptanmış, p=0,009 bulunmuştur. ERCC1 ekspresyon düzeyleri ile sisplatin yanıtı ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Medyan toplam yaşam süresi düşük ERCC1 ekspresyonlu hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonlu hastalara göre daha uzun bulunmuştur (155)

Booton ve arkadaşları. (154) platin bazlı tedavi alan 66 KHDAK li hastada, ERCC1 mRNA ekspresyonu düzeylerinin, kemoterapiye yanıt ve yaşam süresi açısından prediktif ve prognostik olmadığını bildirmişlerdir.

Wathers ve arkadaşları (156) ile Isla ve arkadaşları (157) immünohistokimya ve PCR'ı kullandıkları çalışmalarında sonlanım noktaları olan sağkalım ve cevap oranları açısından düşük ve yüksek ERCC1 grupları arasında herhangi bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Cobo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış düşük ERCC1 düzeyi olanlar platin bazlı kemoterapi yüksek olan hastalar ise platin bazlı olmayan kemoterapi ile tedavi edilmişlerdir (158). ERCC1 gerçek zamanlı PCR tekniğini kullanmış ve sıisplatin bazlı kemoterapi alan 366 hastada ERCC1'in sağkalım ve tedavi cevabı ile olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada düşük ve yüksek ERCC1 ekspresyonuna sahip hastalar arasında hastalıksız ve genel sağkalım açısından herhangi bir fark saptanmazken cevap oranları açısından düşük ERCC1 ekspresyonuna sahip grup anlamlı olarak yüksek oranlara sahipti (%59 ve %39, $p=0.03$). Buna karşılık gene gerçek zamanlı PCR tekniğinin kullanıldığı diğer iki çalışma da Ceppi ve arkadaşları (159) ve Lord ve arkadaşları (151) düşük ERCC1 düzeylerine sahip hastalarda sağkalım avantajı ortaya koymuşlardır. İleri evre KHDAK'de karboplatinli kemoterapi rejimleri alan hastalarda ERCC1'in prediktif öneminin değerlendirildiği çalışmalarda ise Bepler ve arkadaşları (160) PCR tekniğini kullanarak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.

Platin bazlı kemoterapi alan KHDAK hastalarda ERCC1 düzeyi ile ilgili 2010 yılında Chen ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanaliz bulunmaktadır. Bu metaanalizde düşük ERCC1 düzeyi ile cevap oranında genel sağkalımda artma arasında ilişki bulunmuş ayrıca PCR veya IHK yöntemleri arasında fark olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürdeki veriler dikkate alındığında farklı basamaklarda platin bazlı kemoterapi alan hastalarda ERCC1 ile çalışmalardaki primer sonlanım noktası olan sağkalım ve tedavi cevabı arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Kullanılan teknikler farklı olmakla birlikte (PCR veya immünohistokimya) aynı teknikle yapılan çalışmalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde dahi sonuçlar homojen değildir. Bununla birlikte literatürdeki çalışmalarda düşük ERCC1 düzeylerinin

sağkalım sonlanım noktaları ile pozitif ilişki gösterdiğini bildiren çalışmalar daha fazladır. Bizim çalışmamızda da ERRC1 pozitif veya negatif hasta grupları karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Adjuvan tedavi alan hastaların sağ kalımları tüm hasta grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi. Çalışmamızın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında hasta sayısının azlığının etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Daha fazla olguyu içeren çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak;

1-Çalışmamızda sisplatin- gemesitabin kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen ileri evre akciğer adenokarsinomlu hastalarda ERCC1'in prediktif ve prognostik önemi araştırılmıştır.

2-ERCC1 ile tedavi cevabı ve sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde genel olarak literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Hasta sayısı az olmakla birlikte çalışmalardaki sonuçlar arasındaki farklılıklar da dikkate alındığında ERCC1 negatif ve pozitif gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmasını tek başına buna bağlamamak gerekmektedir.

3-ERCC1 için siplatinle birlikte hedefe yönelik ajanların etkinliğini öngörebilecek diğer belirteçlerin değerlendirilmesi araştırılmaya değer yeni bir alan gibi gözükmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2006.
2. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23(1): 1-25.
3. Villeneuve PJ, Mao Y. Life time probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Can J Public Health. 1994; 85(6): 385-8.
4. Wright GS, Gruidl ME: early detection and prevention of lung cancer. Curr Opin Oncol 2000; 12: 143–148.
5. Proceedings of the European Consensus Conference on Medical Treatment of Non-Small Cell Lung cancer. Lung Cancer 2002; 38 (suppl 3): 1-85.
6. Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. Clin Cancer Res 1998; 4: 1087-1100.
7. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 83: 18–29.
8. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol 2008 Aug; 3(8): 819-831.
9. Proctor R. The Nazi war on cancer. Princeton, NJ: Princeton University Press 1999.
10. . Bogot NR, Shaham D. Semi-invasiv and invaziv procedures for the diagnosis and staging of lung cancer 2: Bronchoscopic and sugical procedurs. Radio Clin Am. 2000;38:535-544.
11. Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. Thorac Surg Clin. 2004;14:95-112.
12. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc 1950; 143: 329–336.

13. The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services 1986; 87: 8398.
14. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: US Government Printing Office, US Environmental Protection Agency 1992; publication EPA/600/600F.
15. Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non- small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:407-11.
16. Popp W, Rauscher H, Ritschka L, Redtenbacher S, Zwick H, Dutz W. et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer.* 1991;67:72-75.
17. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. American College of Chest Physicians. *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 29-55.
18. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL and Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group *Chest.* 1997;112:1487-1493.
19. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 131–142.
20. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *BrMed J* 1950; 2: 739–748.
21. Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005; 48: 1–9.
22. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12(4): 631-642.
23. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 461-9.

24. Doll R, Petro R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1525–1536.
25. Köktürk N, Öztürk C, Kırışoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum dergisi* 2003; 5: 139–145.
26. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health* 2003; 117: 149–156.
27. Benhamou S, Benhamou E. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1994; 5: 560.
28. Goldsmith SJ and Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radi Clin N Am.* 2000;38:511-524.
29. Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP, et al. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993; 4: 444–448.
30. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132(1): 185-92.
31. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 1984; 44: 5940–5958.
32. Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non- small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:407-11.
33. Farquhar TH, Llacer J, Sayre J, Tai YC, Hoffman EJ. ROC and LROC analyses of the effects of lesion contrast, size and signal-to-noise ratio on detectability in PET images. *J Nucl Med.* 2000;41:745-54.
34. Ferris Wayne G, Connolly GN. Application, function and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(suppl): S43–S5.
35. US Department of Health and Human Services: women and smoking: a report of the Surgeon General 2001. 193–209.
36. Tanoue LT: Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clin Chest Med* 2000; 21: 47–65.
37. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869–870.

38. . Bogot NR, Shaham D. Semi-invasiv and invaziv procedures for the diagnosis and staging of lung cancer 2: Bronchoscopic and sugical procedurs. *Radio Clin Am.* 2000;38:535-544.
39. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians.Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest.* 2007; 132:314-323.
40. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–1308.
41. Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the workplace. Boston, MA: CRC Press, 1991.
42. Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. *Air pollution and health.* San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841–864.
43. Coultas DB, Samet JM: Occupational lung cancer. *Clin Chest Med,* 1992; 13: 341–354.
44. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *British Journal of Internal Medicine* 1955; 43: 145–149.
45. O'Reilly KM, Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 2007; 75(5): 683-8
46. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666–1680.
47. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1–2.
48. Reif AE, Heeren T. Consensus on synergism between cigarette smoke and other environmental carcinogens in the causation of lung cancer. *Adv Cancer Res* 1999; 76: 161–186.
- 49 .Kabir Z, Bennett K, Clancy L. Lung cancer and urban air-pollution in Dublin: a temporal association; *Ir Med J* 2007; 100(2): 367-369.
50. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa radon lung cancer study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1091–1102.

51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:149-160
52. Lubin JH, Boice JD, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 817–827.
53. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. JAMA 1990; 264: 622–623.
54. Hendee WR. Estimation of radiation risks: BEIR V and its significance for medicine. JAMA 1992; 268: 620–624.
55. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, Kim SY, Ryu JS, Lee SY, Jeong ET, Lee SY, Yum HK, Lee CG, Kim WS, Zo JI, Kim H, Kim YW, Kim SK, Lee JC, Kim YC. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. Lung Cancer. 2009; 64:232-7
56. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129:147-153
57. Alfred PM, Mitchell LM. Nonsmall cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman HA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editor. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. p.1759-1781
58. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. Thorax. 2005; 60: 1059-65
59. Coultas DB, Samet JM: Occupational lung cancer. Clin Chest Med 1992; 13: 341–354.
60. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. Clin Occup Environ Med 2002; 2: 779–801.
61. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. Int J Cancer 2004; 111: 647–652.

62. Schottenfeld D. Epidemiology of lung cancer. In Pass HI, Mitchell HB, Johnson DH, et al (eds): Lung Cancer: Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 12: 305–321.
63. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: A 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289–298.
64. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503–507.
65. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512–518.
66. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 161:5–8.
67. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editör. Lung Cancer Principles and Practice. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2000. p.521-34.
68. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496–499.
69. Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers: preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 295–300.
70. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115: 536–549.
71. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 704–720.
72. Metintaş M. Plevra hastalıkları. İç: Metintaş M, editör. Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer. ASD Toraks Yayınları No:3, Eskişehir; 2004. s.725-778
73. Soutar CA, Robertson A, Miller BG, et al. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 3–14.

74. Warnock ML, Isenberg W: Asbestos burden and the pathology of lung cancer. *Chest* 1986; 89: 20–26.
75. Banks DE, Wang ML, Parker JE. Asbestos exposure, asbestosis, and lung cancer. *Chest* 1999; 115: 320–322.
76. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 118–124.
77. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN. Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 776–778.
78. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer* 1987; 56: 501–504.
79. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates. *Nature* 1981; 290: 201–208.
80. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Sadler MJ, Caballero B, Strain JJ, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. London, UK: academic press, 2005; 272–284.
81. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004; 108: 269–276.
82. Heinonen: The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers: The Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035.
83. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T (Editor). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi*, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008;15.
84. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155.
85. Cook NR, Le IM, Manson JE, et al. Effects of betacarotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians’ Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 617–626.
86. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in two prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 990–997.

87. Darby S, Whitley E, Doll R, et al. Diet, smoking, and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South west England. *Br J Cancer* 2001; 84: 728–735.
88. Goodman GE: Prevention of lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 33:187–197.
89. Mulder I, Jansen MC, Smit HA, et al. Role of smoking and diet in the cross-cultural variation in lung cancer mortality: the Seven Countries study. Seven Countries Study Research Group. *Int J Cancer* 2000; 88: 665–671.
90. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 506–513.
91. Knekt P, Heliovaara M, Rissanen A, et al. Leanness and lung-cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 49: 208–213.
92. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2006; 156: 606–615.
93. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14: 1–15.
94. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 217– 222.
95. Samet JM, Humble CG, Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *American Review of Respiratory Diseases* 1986; 134:466–470.
96. Broman K, Pohlabeln H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families: results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 497–505.
97. Bilgin S, Yılmaz A, Ozdemir F, Akaya E, Karakurt Z, Poluman A. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology*. 2002; 7:57-61
98. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194–1210.

99. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*.2007;29:995-1002
100. Garte S. The role of ethnicity in cancer susceptibility gene polymorphisms: the example of CYP1A1. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1329–1332.
101. McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, et al. Expression of CYP1A1 gene in patients with lung cancer: evidence for cigarette smoke–induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1333–1339.
102. Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow-up study. *Carcinogenesis* 1990; 11: 33–36.
103. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 153–160.
104. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2004; 10: 1-344.
105. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113(3): 696-702.
106. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for preinvasive squamous lesions of the bronchus: a study of interobserver and intra-observer variation. *Histopathology* 2001; 38: 202–208.
107. Schrevens L, Lorent N, Doods C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non- small cell lung cancer. *Oncologist* .2004; 9: 633-43.
108. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* .2003; 42: 27-37.
109. Kurt B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde klinik özellikler. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010.s 1387-1396

110. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non – small cell lung cancer, *Chest* .2003; 123:147-156.
111. Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. *Thorac Surg Clin* .2004; 14:95-112.
112. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, Oaks T, Harkness BA, Haponik EF. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* .2000; 118: 1610-15
113. Fischer MB B, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer:a systematic, quantitative review.*Lancet Oncol*.2001;2: 659-66.
114. Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2003;45: 49-59.
115. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 191–202.
116. Bedsmoore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radio*. 2003;45:8-17.
117. Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, Wick MR. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of "carcinosarcomas" and "spindle-cell carcinomas". *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 331–340.
118. . Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling times. *Am J Roentgenol*. 2000;174:763–768.
119. . Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Basic Pathology (çev. ed Çevikbaş U). Philadelphia W.B.S.C Saunders. 2000;393-438.
120. . Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, Polverosi R, Merlino B, Bellelli M, et al. Bronchoalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol*. 1998;8:996–1001.
121. . Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA and McCloud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *Am J Roentgenol*. 1994;163:301–330
122. Tuncel E. Klinik radyoloji. Bursa, Nobel ve Güneş, 2007:307-308
123. . Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:251-3.

124. Wee JO, Sepic JD, Mihaljevic T, Cohn LH. Metastatic carcinoid tumor of the heart. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1721-2.
125. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Derneği Kış Okulu Kitabı 2007; 58-73.
126. Bunn PA Jr: paraneoplastic syndromes. In De Vita VT Jr. Hellman S, Rosenberg S(eds). *Principles and Practice of Oncology Philadelphia: Lippincolt* 1993, 2026-2071.
127. Richardson GE, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes in thoracic malignancies. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 320-327.
128. Hyer JD. Silvestri R. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2000; 21: 95-106.
129. Olga Burzyantseva, Sanath Dharmasena, Suriya Jayawardena, Vijay ARupanagudi and Padmanabhan Krishnan. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome in a patient with cavitating squamous cell carcinoma of the lung. *Cases J.* 2009; 2:108.
130. Jérôme Honnorat and Jean-Christophe Antoine. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 22-28.
131. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW. *General Thoracic surgery, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins; 2005: 314–326.*
132. Osma E. *Solunum Sistemi Radyolojisi; 2. Baskı. İzmir 2004; 258.*
133. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ. Glossary of terms for CT of the lungs .recommendation of the Nomenclature Committee of Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-331.
134. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology. Recommendation of the Nomenclature Committee of Fleischner Society. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 509-517.
135. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirmesi. *RD* 1997: 249-257.
136. McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of the lung cancer. *Clin Chest Medicine* 2002; 36(3): 123-135.

137. Chaudri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax* 1973; 34: 354-366.
- 138.. . Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 1-37.
139. Berger M, Thompson JR. Cavitory carcinomatosis of the lungs. *Dis Chest* 1967; 52: 106-111.
140. Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *AJR* 1990; 154: 701-708.
141. Gefter WB. Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 73-84.
142. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1075-84.
143. Oswald NC, Hinson KF, Canti G, Miller AB. The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 1971; 26(6): 623-627.
144. Schreiber G, McCrory DC Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 115-128.
145. Ng AB, Horak GC. Factors significant in the diagnostic accuracy of the lung cytology in bronchial washings and sputum samples. *Acta Cytol* 1983; 27: 397- 402.
146. Watanabe S, Oda M, Go T. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1007-11.
147. DarcyK, TianC, ReedE. Agyneкологи concology group studyo fplatinum–DNA adduct sandexcision repaircros scomplementation group 1expressioninoptimal, stageIIIovariancancertreatedwithplatinum-taxanechemotherapy.*CancerRes*2007;67(9):4474–81.
- 148.CodegoniAM,BrogginiM,PitelliMR,PantarottoM,TorriV,MangioniC,etal.Expression ofgenesofpotentialimportanceintheresponsetochemotherapyandDNArepairinpatientswithovariancancer.*GynOncol*1997;65:130–7.

149. Kwon H, Roh M, Oh S, Oh Y, Kim SH, Kim MC, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007;18:504–9.
150. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247–54.
151. Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2004;91:344–54.
152. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983–91.
153. Yılmaz, U., Polat, G., Dinç, Z. A., & Kömürçüoğlu, B. Sisplatin-Bazlı Kemoterapi İle Tedavi Edilen İleri Evre Akciğer Kanserinde Ercc1 Ekspresyon Düzeyi İle Tedaviye Yanıt Ve Yaşam Süresi Arasında İlişki Var Mıdır?.
154. Park DJ, Lenz HJ. Determinants of chemosensitivity in gastric cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:337–44.
155. Lord, R. V., Brabender, J., Gandara, D., Alberola, V., Camps, C., Domine, M., & Rosell, R. (2002). Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 8(7), 2286–2291.
156. Watters FM, Wong LSM, Timens W, Kampinga HH, Groen HJM. ERCC1, hRAD51 and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;50:211–9.
157. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1194–203.

- 158.** Clin Cancer Res 2002;8:2286-2291. Reginald V. N. Lord, Jan Brabender, David Gandara, et al.12,CoboM, Isla D, MassutiB, MontesA, SanchezJM, ProvencioM, et al. Customizing cisplatinbasedonquantitativeexcisionrepaircross complementing 1mRNA expression: aphase III trialinnon-small-celllungcancer. JClinOncol2007; 25:2747–54.
- 159.** Ceppi P, VolanteM, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. Ann Oncol 2006;17:1818–25.
- 160.** Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non small cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24:4731–7.
- 161.** Asco Sep 2012 Edition
- 162.** Onkoloji Derneği Antakya Konsesusu