

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKARSİNOM NEDENİYLE CERRAHİ
REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF
ADJUVAN TEDAVİ ZAMANLAMASININ SAĞ KALIMA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ OSMAN TAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. OZAN YAZICI

ANKARA
ARALIK 2023

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKARSİNOM NEDENİYLE CERRAHİ
REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF
ADJUVAN TEDAVİ ZAMANLAMASININ SAĞ KALIMA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ OSMAN TAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. OZAN YAZICI

ANKARA
ARALIK 2023

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı Soyadı	Ali Osman Taş
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Konya / 1995
Diploma Tarihi/Diploma No	30/06/2019 - 19130040080
Mezun Olduğu Fakülte	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Savunma Tarihi	26.12.23

UZMANLIK TEZİNİN ADI: “Akciğer adenokarsinom nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif adjuvan tedavi zamanlamasının sağ kalıma etkisi”

JÜRİ KARARI: “Akciğer adenokarsinom nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif adjuvan tedavi zamanlamasının sağ kalıma etkisi” isimli tezini 26.12.2023 tarihinde sunmuş, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluşturmamın her aşamasında yanımda olan, gösterdiği büyük ilgi, destekler için her daim minnettar olacağım, mesleğe olan özverisi ve kişiliği ile hayranlık duyduğum ve tez öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Ozan Yazıcı'ya,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin Erten'e olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri her konuda destek olan ve her zaman bilgisiyle, güler yüzüyle örnek aldığım Uzm. Dr. Osman Sütçüoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum öncelikle yakın arkadaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem Yaşer Altun ve kardeşim Havva Nur Dönmez'e,

Bana desteklerini hiç esirgemeyen eşimin ailesine,

Son olarak; hayatımın her anında yanımda olan, benimle gülen benimle ağlayan, her koşulda varlığı ile güç bulduğum, sevgisini daima kalbimde hissettiğim hayat arkadaşım canım eşim Dr. Sümeyye TAŞ'a ve hayatımıza katıldığı ilk andan itibaren bize yaşama sevinci veren mutluluk kaynağımız biricik oğlumuz Uras Mete TAŞ'a

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali Osman TAŞ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2.1 Sigara.....	5
2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet	6
2.1.2.3 Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Olası Nedenler.....	7
2.1.3 Akciğer Kanseri Histopatolojik Sınıflama.....	8
2.1.3.1 Adenokarsinom.....	10
2.1.3.2 Adeno-skuamöz karsinom	12
2.1.3.3Skuamöz hücreli karsinom	12
2.1.3.4 Büyük hücreli karsinom	12
2.1.3.5 Sarkomatoid karsinom.....	13
2.1.3.6 Küçük hücreli karsinom	13
2.1.4 Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi.....	14
2.1.5 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	18
2.1.5.1 Evre I ve Evre II KHDak tedavisi	18
2.1.5.2 Evre III KHDak tedavisi.....	20

2.1.5.3. Evre IV KHDAK Tedavisi	22
2.1.6 KHDAK cerrahi rezeksiyon ile adjuvan tedavi arasındaki süre.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hastaların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması.....	24
4. BULGULAR	26
4.1. Hastaların demografik ve patolojik özellikleri	26
4.2 Demografik ve histopatolojik özelliklerin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi	32
4.3 Demografik ve histopatolojik özelliklerin genel sağ kalım ile ilişkisi	35
5.TARTIŞMA	40
6.KAYNAKLAR	46
7. EKLER	57
Ek-1 Etik Kurul Onayar	57
ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR

TNM	: Tümör Nod Metastaz
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TTF-1	: Tiroit Transkripsiyon Faktörü 1
STAS	: Spread Through Air Spaces
CK	: Sitokeratin
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
cTNM	: Klinik Tümör Nod Metastaz
pTNM	: Patolojik Tümör Nod Metastaz
Tis	: Karsinoma İnsitu
RATS	: Robot Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
KRT	: Kemoradyoterapi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2021 DSÖ Akciğer Malign Epitelial Tümörler Sınıflandırılması(33)	9
Tablo 2. Adenokarsinomun Patolojik Sınıflandırması ve Tanımları (33, 42)	11
Tablo 3. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması T tanımlaması (53)	15
Tablo 4. 8. TNM Evreleme Sistemi/N-Bölgesel lenf bezleri (53)	16
Tablo 5. 8. TNM Evreleme Sistemi/M-Uzak metastaz (53)	17
Tablo 6. 8. TNM gruplarına göre evreleme(53, 54)	17
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve adjuvan tedavi zamanlamasına göre sınıflandırılması	27
Tablo 8. Hastaların histopatolojik verileri ve adjuvan tedavi zamanlamasına göre sınıflandırılması	30
Tablo 9. Adenokarsinom alt tipleri	31
Tablo 10. Demografik özelliklerin hastalıksız sağ kalım prognozunda tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi	32
Tablo 11. Patolojik verilerin hastalıksız sağ kalımın prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi	34
Tablo 12. Demografik özelliklerin genel sağ kalım prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi	36
Tablo 13. Patolojik verilerin genel sağ kalımın prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GLOBOCAN 2020 kanser insidans ve mortalite oranları	4
Şekil 2. Adjuvan tedavi başlangıcına kadar geçen süre ve hastalıksız sağ kalımla arasındaki ilişki.....	35
Şekil 3. Adjuvan tedavi başlangıcına kadar geçen süre ve genel sağ kalımla arasındaki ilişki.....	39



ÖZET

Akciğer kanseri, dünya genelinde kanser insidansının ve mortalitesinin yaygın nedenlerinden biridir. Akciğer adenokarsinomu, çoğu ülkede akciğer kanserinin en yaygın histolojik alt tipidir ve tüm akciğer kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır. Akciğer adenokarsinomu nüks potansiyeline sahip olup, bu tümörlerin doğru tanımlanması ve uygun adjuvan tedavinin seçilmesi postoperatif tedavi etkinliğini artıracaktır. Cerrahi, erken evre akciğer adenokarsinom tedavisi için birincil terapötik seçeneği oluşturur. Adjuvan kemoterapi erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan kötü prognozlu hastalarda sağ kalım üzerine önemli rol oynamaktadır. Adjuvan kemoterapi endikasyonları netleştirilmiş olsa da cerrahi rezeksiyondan sonraki uygun zamanlama tam olarak tanımlanmamıştır. Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapinin en uygun başlama zamanının belirlenmesi, hastaların tedaviye en iyi yanıtı vermelerini sağlamak ve nüks riskini azaltmak açısından kritik bir öneme sahiptir. Biz de bu çalışmada, akciğer kanseri nedeniyle opere edilen ve adjuvan tedavi alan hastaları değerlendirerek, adjuvan tedavi zamanının sağ kalım üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda son 10 yıl içerisinde 18 yaş ve üzeri, akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Histopatolojik tanısı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelemesine göre Evre I-II-IIIa olan, cerrahi geçirmiş ve sonrasında adjuvan kemoterapi veya kemo-radyoterapi alan hastalar seçildi. Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri kaydedilerek adjuvan tedavi verilme sürelerinin bu parametreler ile ilişkisi incelendi. Adjuvan tedavi ve cerrahi arasında geçen sürenin sağ kalım sürelerine olan etkileri Kaplan-Meier testi ve log-rank testi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analiz log-rank testi, çok değişkenli analiz için cox-regresyon modeli kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-

Square testi uygulandı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda histopatolojik bulgular ve adjuvan tedavi süresi ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde patolojik lenf nodu değerlendirilmesi ve adjuvan tedaviye ilk 28 gün içerisinde başlanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan bu iki parametre çok değişkenli analiz yapıldığında hem patolojik lenf nodu varlığının hem de adjuvan tedavi başlangıç süresinin prognostik olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0.07$ ve $p = 0.026$). Aynı şekilde histopatolojik bulgular ve adjuvan tedavi süresi ile genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde patolojik evre değerlendirmesi ile adjuvan tedaviye ilk 28 gün içerisinde başlanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olarak bulunan bu iki parametre ile çok değişkenli analiz yapıldığında hem patolojik evrede hem de adjuvan tedavi başlangıç süresinin prognostik olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0.020$ ve $p = 0.023$).

Sonuç olarak, çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalara cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapinin ilk 28 günlük süreçte verilmesinin hastalıksız sağ kalıma ve genel sağ kalıma olumlu etkisi olduğunu gösterdik. Çalışmamız adjuvan tedavinin zamanında başlatılmasının önemini vurgulamaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda erken tedavi verilmesinin prognoza etkisi ve cerrahiden kaynaklanan adjuvan tedavi gecikmesinin etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla sayıda hasta içeren araştırmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Lung cancer is a prevalent cause of cancer incidence and mortality worldwide. Lung adenocarcinoma is the most common histological subtype of lung cancer in many countries, constituting half of all lung cancers. Lung adenocarcinoma has the potential for recurrence, and accurate identification of these tumors and the selection of appropriate adjuvant therapy will enhance postoperative treatment effectiveness. Surgery represents the primary therapeutic option for early-stage lung adenocarcinoma. Adjuvant chemotherapy plays a significant role in improving survival in patients with poorly prognostic early-stage non-small cell lung carcinoma. Although the indications for adjuvant chemotherapy have been clarified, the optimal timing after surgical resection has not been precisely defined. Determining the most appropriate timing for starting adjuvant chemotherapy after surgical resection is critical for ensuring the best response to treatment and reducing the risk of recurrence.

In this study, we aimed to evaluate the impact of the timing of adjuvant treatment on survival by assessing patients who underwent surgery for lung cancer and received adjuvant therapy. All patients aged 18 and older diagnosed with lung cancer in the last 10 years in the Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Gazi University were included in the study. Patients with non-small cell lung carcinoma, stages I-II-IIIa according to tumor-node-metastasis (TNM) staging, who underwent surgery and subsequently received adjuvant chemotherapy or chemo-radiotherapy, were selected. The demographic and histopathological characteristics of patients were recorded, and the relationship between the timing of adjuvant treatment and disease-free survival and overall survival was examined. The effects of the time between adjuvant treatment and surgery on survival were evaluated using the Kaplan-Meier test and log-rank test. The log-rank test was used for univariate analysis, and the Cox regression model was employed for

multivariate analysis. The Chi-Square test was applied for the evaluation of categorical variables. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

In our study, when the relationship between histopathological findings and the duration of adjuvant treatment and disease-free survival was examined, a statistically significant relationship was found between the assessment of pathological lymph nodes and patient groups starting adjuvant treatment within the first 28 days. This relationship remained significant in multivariate analysis for both the presence of pathological lymph nodes and the timing of adjuvant treatment ($p = 0.07$ and $p = 0.026$, respectively). Similarly, when the relationship between histopathological findings and the duration of adjuvant treatment and overall survival was examined, a statistically significant relationship was found between the evaluation of pathological stage and patient groups starting adjuvant treatment within the first 28 days. In multivariate analysis, both pathological stage and the timing of adjuvant treatment were found to be prognostic ($p = 0.020$ and $p = 0.023$, respectively).

In conclusion, our study demonstrated a positive effect on disease-free survival and overall survival when adjuvant chemotherapy was administered within the first 28 days after surgery for non-small cell lung cancer. Our study emphasizes the importance of timely initiation of adjuvant treatment. Further research with a larger number of patients is needed to clarify the impact of early treatment in patients with non-small cell lung cancer and the effects of delays in adjuvant treatment due to surgery on prognosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın ortalarına kadar nadir bir hastalık olarak bilinirken sigara kullanımının artmasıyla birlikte son dönemde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uluslararası kanser araştırma ajansı (IARC) GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre, erkeklerdeki kanserler arasında en sık ve kadınlarda ise üçüncü sıklıkta görülen kanserdir (1, 2). Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu ile açıklanan 2018 yılı verilerine göre, ülkemizde erkeklerde görülen kanserler arasında akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken, kadınlarda akciğer kanseri beşinci sırada gelmektedir (3).

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK), akciğer kanserinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Akciğer adenokarsinomu ise çoğu ülkede akciğer kanserinin en yaygın histolojik alt tipidir ve tüm akciğer kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır (4). Akciğer adenokarsinomu nüks potansiyeline sahip olup, bu tümörlerin doğru tanımlanması ve uygun adjuvan tedavinin seçilmesi postoperatif tedavi etkinliğini artıracaktır.

Akciğer kanseri evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi tümörleri 3 parametre ile tanımlamaktadır. T parametresi primer tümöre ait özellikleri tanımlar. Tümörün lokal invazyonu, tümörün boyutu ve tümör ile ilişkili nodüller ile belirlenmektedir. N parametresi lenf nodlarına yayılımını, M parametresi ise tümörün uzak organ metastaz durumunu belirtmektedir. TNM evreleme sistemi ile hastalığın prognozu ve tedavisi açısından benzer özelliklere sahip akciğer kanseri olan hastalar gruplara ayrılmaktadırlar (5).

Akciğer kanseri tedavisi hastalık evresine, tümörün histopatolojisine ve hastanın prognostik faktörlerine (örneğin; hastanın komorbiditesine, yaşına ve

solunum fonksiyon kapasitesine) bağılıdır. Cerrahi tedavi, erken evre akciğer adenokarsinom tedavisi için birincil terapötik seçeneği oluşturur (6). Adjuvan tedavi erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan kötü prognozlu hastalarda sağ kalım üzerine önemli rol oynamaktadır (7).

Adjuvan kemoterapinin endikasyonları konusunda bir fikir birliği oluşturulmuş olsa da cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi için optimal zamanlama tam olarak tanımlanmamıştır. Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapinin en uygun başlama zamanının belirlenmesi, hastaların tedaviye en iyi yanıtı vermelerini sağlamak ve nüks riskini azaltmak açısından kritik bir öneme sahiptir. Biz de bu çalışmada, akciğer kanseri nedeniyle opere edilen ve adjuvan tedavi alan hastaları değerlendirerek, adjuvan tedavi zamanının sağ kalım üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri 20. yüzyıl ortalarına kadar nadir bir hastalık olarak bilinirken özellikle sigara kullanımının artmasıyla 20. yüzyılın ortalarından itibaren, önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (8). Günümüzde de sıklığı giderek artmaktadır.

GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre erkeklerdeki kanserler arasında en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir. Akciğer kanseri erkeklerde kansere bağlı mortalite oranında da ilk sıradadır. Gelişmiş ülkelerde kadınlarda meme kanseri ve kolo-rektal kanserden sonra akciğer kanseri görülme oranı ile üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerden farklı olarak kadınlarda kansere bağlı mortalitede birinci sırada meme kanseri yer alırken, ikinci sırada akciğer kanseri gelmektedir. Her iki cinsiyetin birlikte değerlendirildiği toplam mortalitede ise akciğer kanseri ilk sıradadır (1). (Grafik 1)

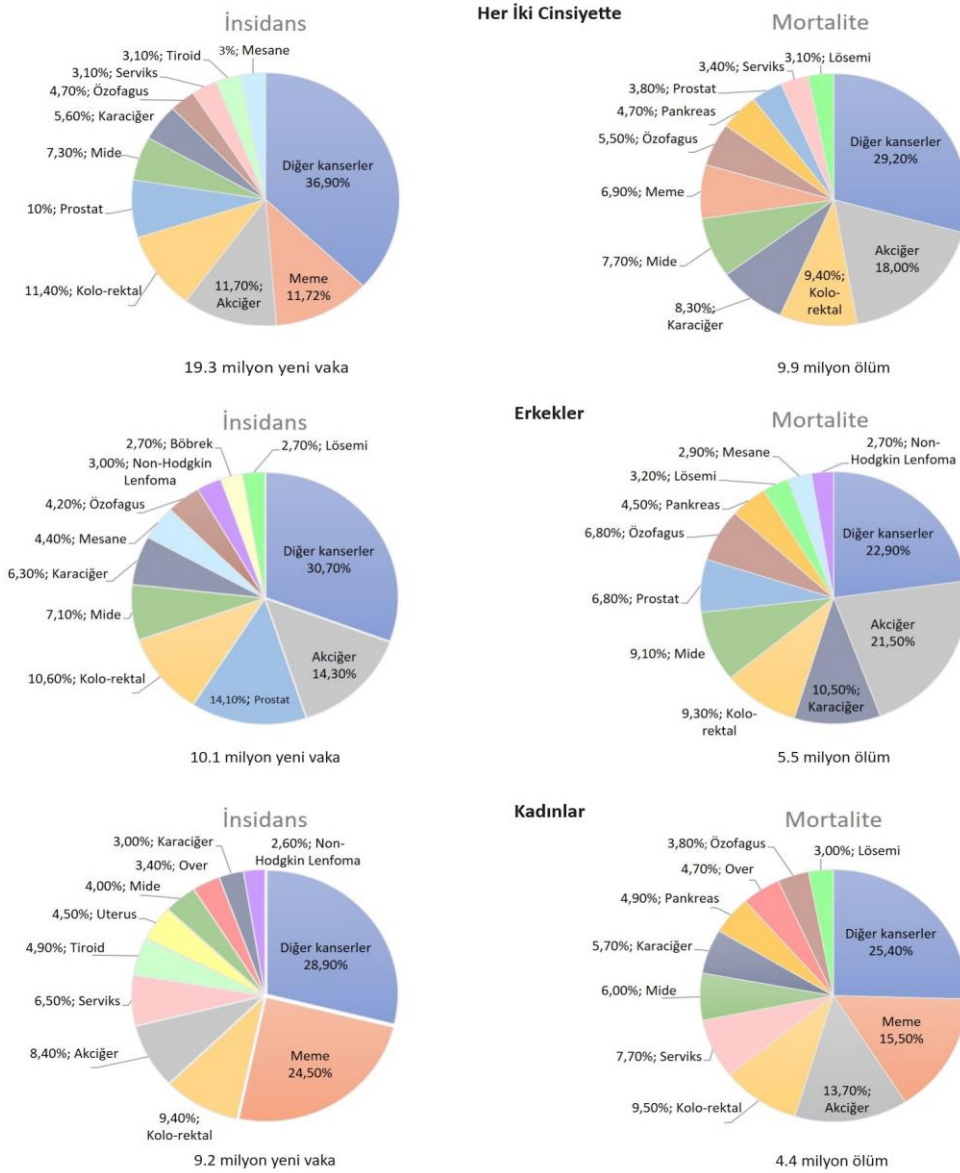
T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu ile açıklanan 2018 yılı verilerine göre, ülkemizde erkeklerde görülen kanserler arasında akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken, kadınlarda akciğer kanseri beşinci sırada gelmektedir. Akciğer kanseri yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100 000 kişi başına 55.5'tir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %21'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (3).

Türkiye ölüm ve ölüm nedeni istatistiklerinde TUİK verilerine göre 2021 yılı içerisinde en sık ölüm nedeni dolaşım sistemi hastalıkları olurken (%33,4) bunu %14'lük oranla iyi ve kötü huylu tümörler izlemektedir. Kansere bağlı ölümlerin

en büyük kısmını ise %29,7 ile akciğer ve solunum yolu kanserleri oluşturmaktadır (9).

Akciğer kanserinin tarama ve tedavisindeki yeni gelişmeler sonucu sağ kalımda iyileşmeler görülmüştür. Ayrıca, sigara içme oranlarını azaltmaya yönelik halk sağlığı önlemleri, yüksek gelirli ülkelerde akciğer kanseri insidansının azalmasına ve sağ kalımın iyileşmesine katkıda bulunmuştur (3)

Şekil 1. GLOBOCAN 2020 kanser insidans ve mortalite oranları (1)



2.1.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.2.1 Sigara

Akciğer kanserinde sigara kullanımı en önemli risk faktörüdür ve birinci sırada yer almaktadır (8). Sigara içenler ile yaşam boyu sigara içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenlerde akciğer kanseri riski 20 kat artmıştır. Yoğun sigara kullanımına bağlı olarak bu risk 30 kata kadar yükselmektedir. Yaşam boyu sigara kullanmamış olan bireylerde ise akciğer kanseri riski %1'in altındadır (10).

Akciğer kanseri gelişme riskinin hem günlük içilen sigara miktarı hem de yaşam boyu sigara kullanım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri gelişme riskini etkileyebilecek diğer faktörler arasında kullanılan sigaranın filtresiz olması, sigaraya başlama yaşı, sigaranın yüksek nikotin ve katran içeriği yer almaktadır (11). Sigara içme anamnezi paket-yıl olarak alınır. Yaklaşık 20 paket-yıldan sonra kanser gelişme riskinde belirgin artış görülmektedir. Günlük kullanılan sigara miktarı arttıkça risk daha fazla artmakta ve sigara kullanma alışkanlığının bırakılması ile risk tamamen ortadan kalkmamakla birlikte giderek azalmaktadır. Sigara bırakılmasından itibaren 10 yıllık süreçte, akciğer kanseri riskinin yarı yarıya azaldığı görülmüştür (12).

Sigara içmeyen bireylerin istemeden sigara dumanına maruz kalması pasif içicilik veya "ikinci el" sigara maruziyeti olarak adlandırılmaktadır. Yüz doksan iki ülkenin verilerinin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ikinci el duman maruziyetinin 2004 yılında 603.000 ölüme sebep olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, çocukların %40'ının, kadınların %35'inin ve erkeklerin %33'ünün düzenli olarak pasif sigara dumanına maruz kaldığı gösterilmiştir (13).

2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Çok sayıda mesleki ve çevresel kanserojen akciğer kanseri riskini artırmaktadır. En iyi bilinen kanserojen maddeler asbest ve radondur. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler arasında arsenik, klorometil, krom, formaldehit, iyonlaştırıcı radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür bulunmaktadır (14).

Asbest maruziyeti, akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Asbestoz ile interstisyel fibrozis gelişmiş olan komplike asbest maruziyeti bulunan hastalarda, tek başına asbeste maruz kalan hastalara göre akciğer kanseri gelişme riski çok daha fazladır. Asbestozda akciğer kanseri riski doza bağlıdır ve asbest lifinin türüne göre değişiklik göstermektedir (15). Asbest lifleri iki ana gruba ayrılır; birinci grup krizotilin de içinde bulunduğu serpentinlerdir. İkinci grup ise amfibiol formlarıdır. Krizotil formunun amfibiolle oranla daha az toksik olduğu kabul edilmektedir (16). Asbest maruziyeti olan ve sigara içicisi olan insanlarda akciğer kanseri riskinde belirgin bir artış meydana gelmektedir (17).

Radon; havada, suda, toprakta, bulunabilen doğal radyoaktif bir gazdır. Alfa parçacık emisyonu yoluyla solunum epiteline zarar verebilir. Radon, düşük konsantrasyonlarda da olsa inşaat malzemelerinde bulunabilir. Bu nedenle konutlarda radona maruziyet gerçekleşebilmektedir. Yapılan çalışmalarda; uranyum madencilerinin maruz kaldıkları radona bağlı olarak akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (18, 19).

Arsenik maruziyeti çeşitli mekanizmalarla, akciğer, cilt, mesane, böbrek ve karaciğer kanserine yol açtığı bilinen bir kanserojendir. Arseniğe bağlı ölümlerin büyük bir bölümünün ise akciğer kanserinden kaynaklandığını gösteren yayınlar mevcuttur (20). Küçük hücreli akciğer karsinomu ve skuamöz hücreli karsinom

arsenik maruziyeti ile ilişkili olduğu gösterilen akciğer kanseri alt tipleridir (21). Arsenik maruziyeti ve sigaranın birlikte kullanımının asbest maruziyetinde olduğu gibi akciğer kanseri riskini artırabileceği düşünülmektedir (22).

2.1.2.3 Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Olası Nedenler

Benign akciğer hastalıkları: Çeşitli benign hastalıklarla ilişkilendirilen durumlarda, akciğer kanseri riskinde bir artış gözlemlenmiştir. Kronik inflamasyonun, özellikle amfizem, kronik bronşit, pnömoni ve tüberküloz öyküsü olan hastalarda, akciğer kanseri gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Bu risk artışı, tüm histolojik alt tiplerde görülmüştür ve bu artışın en olası nedenin akciğer dokusunda meydana gelen inflamatuvar yanıt olarak düşünülmektedir (23, 24). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akciğer kanseri gelişmesi için sigara kullanımından sonra en çok görülen bağımsız risk faktörüdür ve akciğer kanseri riskini 2 ile 5 kat artırdığı görülmüştür (25-27).

Hava kirliliği: Odun ve kömür ateşine bağlı duman maruziyetinde akciğer kanseri risk artışı görülmüştür. Çin`de yapılan bir çalışmada evlerindeki sobalarda ziftli (dumanlı) kömür kullananlar ile antrasit (dumansız) kömür kullananlar karşılaştırıldığında akciğer kanseri riskinde 30-40 kat artış olduğu gözlemlenmiştir (28). Akciğer kanseri gelişme riskini arttıran bir diğer faktör dizel yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğidir. Dizel yakıt kullanımı ile yapılan çalışmalarda dizel motor egzoz dumanına maruz kalma süresi ile orantılı olarak akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Onyıldan uzun süre dizel motor egzoz dumanına maruz kalma ile daha fazla risk artmaktadır. Bunun altta yatan nedeni hem dizel egzoz dumanının içeriğinin yoğunluğu hem de partikül boyutlarının daha küçük olması nedeniyle yüksek oranda solunabilir olduğu görülmektedir (29).

Genetik faktörler: Akciğer kanserinde genetik faktörlerin rolü tam olarak netlik kazanmamıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin katkısını göstermektedir. Akciğer kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski daha yüksek olarak görülmüştür (30).

Radyasyon: Akciğer kanseri dışındaki malignitelerde örneğin Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi tedavisi gören hastalarda radyoterapiye sekonder akciğer kanseri riski artabilmektedir. Akciğer kanseri gelişmesinde artmış bu riskin en çok sigara kullanan hastalarda olduğu görülmüştür (31, 32).

2.1.3 Akciğer Kanserinde Histopatolojik Sınıflama

Akciğer karsinomlarının histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılması hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. En uygun tedavinin belirlenmesi için histopatolojik alt tipin bilinmesi gerekmektedir. Akciğer kanserinin sınıflandırması, teşhis ve tedavi yönetiminin önemli bir parçası olarak hücresel ve moleküler alt tiplere dayanarak yapılmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2021 yılında akciğer kanserini aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır (Tablo 1). Güncel histopatolojik sınıflandırma, immün histokimyasal bulgular ile ışık mikroskopi bulgularına dayanmaktadır (33).

Tablo 1. 2021 DSÖ Akciğer Malign Epitelyal Tümörler Sınıflandırılması(33)

Tümör Tipi	Alt Tipleri
Adenokarsinom	Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz olan ve müsinöz olmayan) Lepidik adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Asiner adenokarsinom Katı adenokarsinom Karışık invaziv adenokarsinom (müsinöz olan ve müsinöz olmayan) Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Adenokarsinom, enterik tip Adenokarsinom, NOS
Skvamöz Hücreli Karsinom	Keratinize olan ve olmayan Bazaolid tip
Büyük Hücreli Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik karsinom Dev hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Pulmoner blastom Karsinosarkom
Adenoskuamöz Karsinom	
Nöroendokrin Karsinom	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümör

2.1.3.1 Adenokarsinom

Akciğer kanseri alt tiplerinden en sık görüleni adenokarsinomdur. Adenokarsinom akciğer kanser vakalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Adenokarsinomun histopatolojik tanısını koymak için neoplastik bez formasyonu, pnömosit belirteç ekspresyonu (Tiroit transkripsiyon faktörü 1:TTF-1 +/-, NapsinA) veya intrasitoplazmik mûsin birikimlerinin gösterilmesi gerekmektedir (33, 34). Adenokarsinom, histolojik alt tiplendirme yapıldıktan sonra baskın paterne göre belirtilmektedir. İnvaziv adenokarsinomun histolojik alt tip paternleri lepidik, asiner, papiller, solid ve mikropapiller şeklindedir. Kolloid, fetal ve enterik tip varyantlar nadir görülen alt tiplerdir.(35). Lepidik paternde iyi prognoz gözlenirken, asiner patern ve papiller paternde orta derecede prognoz gözlenmektedir. Kribriform patern kötü prognoz ile ilişkili yüksek grade asiner patern olarak tanımlanmıştır (36). Solid patern ve mikro papiller paterne sahip olan adenokarsinom tanılı hastaların tam rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (37).

Spread through air spaces (STAS) mikropapiller topluluklar, solid adalar veya tek hücreler şeklinde ana tümör sınırından hava boşluklarına tümör yayılımını ifade eden yeni bir invazyon paterni tanımıdır. STAS'ın sınırlı rezeksiyon yapılmış erken evre adenokarsinomlarda yüksek nüks oranları ve kötü dereceli prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (33, 38).

Adenokarsinomu olan hastaların evrelendirmesi yapıldıktan sonra evre I/II/IIIA olan hastalar tümör rezeke edilebilirlik açısından değerlendirilir. Hasta opere edilebilirse lenf nodu örnekleme ile cerrahi rezeksiyon önerilir. Hasta operasyona uygun değilse, hastanın pozitif lenf nodları varsa veya yüksek risk taşıyorsa olası neoadjuvan kemoterapiyle birlikte radyoterapi uygulanabilmektedir (39, 40). Evre IIIB/IV olan hastalar mediastinal, subkarinal ve/veya kontralateral

lenf nodlarında tutulumu ve metastatik hastalığı içermektedir. Bu evreler rezeke edilemez olduğu kabul edilir ve kemoradyoterapi ile tedavi edilmektedir (41).

Tablo 2. Adenokarsinomun Patolojik Sınıflandırması ve Tanımları (33, 42)

Preinvaziv grandüler proliferasyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	Alveolar duvar etrafında prolifer olmuş Clara hücreleri ya da atipik pnömositlerden oluşan hücre kümeleri, ≤ 5 mm boyutundadır.
Adenokarsinom insitu	İnvazyon olmaksızın alveolar duvarı destrükte etmeyen ve invazyon oluşturmayan malign epitelyal hücre kümeleri, ≤ 3 cm boyutundadır
İnvaziv adenokarsinom alt tipleri	
Minimal invaziv	Lepidik büyüme paterni gösteren ≤ 5 mm invazyon oluřturun, ≤ 3 cm boyutunda olan hücre kümeleri
Lepidik	Lepidik büyüme paterni gösteren, >5 mm invazyon yapan hücre kümeleri
Asiner	Kribriform yapıda, asinüs şeklinde yapı oluşturun hücre kümeleri
Papiller	Santral fibrovasküler odak içeren, papilla şeklinde büyüme paternine sahip hücre kümeleri
Mikropapiller	Fibrovasküler odak içermeyen, papilla şeklinde büyüme paternine sahip alveolar boşluk içerisinde yer alan hücre kümeleri
Solid	Glandüler özellik ya da silindirik hücre morfolojisine sahip, nadiren invazyon yapan, bol müsin sentezleyen hücre kümeleri
İnvaziv müsinöz	Goblet hücre ya da silindirik hücre morfolojisine sahip, nadiren invazyon yapan, bol müsin sentezleyen hücre kümeleri
Kolloid	Bol ekstraselüler müsinin eşlik ettięi hücre kümeleri
Fetal	Fetal akciğer hücreleri ile benzerlik gösteren hücre kümeleri
Enterik tip	Kolorektal hücre ile benzer hücre kümeleri
Tařlı yüzük ve řeffaf hücreli	Çoęunlukla diğer tümör tiplerine özellikle solid tipe eşlik eden paternler

2.1.3.2 Adeno-skuamöz karsinom

Adenoskuamöz karsinom, skuamöz ve glandüler bileşenleri içeren heterojen bir karsinom olarak tiplendirilmektedir. Morfolojik olarak glandüler patern ve keratinizasyonun bir arada görülmesi ile tanı almaktadır. Diferansiyasyon anlaşılamamış ise immünohistokimyasal boyama yapılarak bir hücre topluluğunun TTF-1 pozitif boyanması, başka bir hücre topluluğunun p40 pozitif boyanması adenoskuamöz karsinom tanısına katkı sağlamaktadır (43). Klinik olarak agresif bir tümör olduğu bilinen adenoskuamöz karsinomlar, diğer adenokarsinomlardan ve skuamöz hücreli akciğer kanserlerinden daha agresif seyre sahiptir ve daha kötü prognozludur (44).

2.1.3.3 Skuamöz hücreli karsinom

Adenokarsinomdan sonra en sık görülen akciğer kanseri olan skuamöz hücreli karsinom son dönemlerde tütün kullanımındaki değişiklikler ile görülme sıklığı azalsa da halen önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Skuamöz hücre patolojisi, sitolojide keratin veya CK5, CK5/6, p63, p40 veya hücreler arası desmozomların varlığı veya desmoglein ekspresyonunun immünohistokimyada gösterilmesi ile tanı almaktadır. Skuamöz hücreli karsinomun alt tipleri arasında nonkeratinize, keratinize ve bazaloid karsinom bulunmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomun birinci basamak tedavisinde kemoterapi altın standarttır (45, 46).

2.1.3.4 Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli karsinom, ışık mikroskopisi ve immün-histokimyasal görüntüleme ile nöroendokrin, glandüler ve skuamöz diferansiyasyonun az olduğu,

küçük hücreli karsinoma benzer şekilde sitolojik özellikleri olmayan, malign epitelden kaynaklanan akciğer kanseri alt tipidir. Büyük hücreli karsinom patoloji örneği ışık mikroskopunda, büyük, atipik, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü , poligonal hücrelerden oluşan, yuvalar halinde düzenlenmiş ve spesifik farklılaşma belirtilerinin olmadığı orta miktarda sitoplazma içeren bir tümördür. Klinik olarak spesifik olmayıp sinsi başlangıçlı olduğu için erken tanı alma oranı düşüktür (47, 48).

2.1.3.5 Sarkomatoid karsinom

Sarkomatoid karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının çok az görülen heterojen yapıda olan bir grubunu temsil etmektedir. Bu tümörler özellikle malign epitelyal bileşene sahip olmalarının yanı sıra sarkomları düşündüren özellikler ile karakterize edilmektedir. Sarkomatoid karsinomların pleomorfik karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom olmak üzere 3 alt tipi bulunmaktadır. Sarkomatoid karsinom tüm akciğer kanserlerinin %1'den azını oluşturmaktadır ve kötü prognoza sahiptir (49).

2.1.3.6 Küçük hücreli karsinom

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %15' ini oluşturmaktadır. Hızlı proliferasyon, erken metastaz ve kötü prognoz ile karakterizedir (50). KHAK için sigara kullanımı önemli bir risk faktörüdür. KHAK olan vakaların %90'ından fazlasında sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Risk artışı sigara kullanım süresi ve miktarı ile bağlantılı olarak artmaktadır (51).

KHAK, histolojik olarak lenfositlerin iki katı büyüklüğünde küçük “mavi” malign hücreler ile karakterizedir. Sitoplazmaları seyrek ve nükleer özellikler, belirgin nükleoller olmaksızın ince dağılmış kromatin içermektedir. Mitotik hızlar yüksektir ve tek tek tümör hücrelerinin nekrozu yaygındır (52).

KHAK tedavisine yönelik mevcut klinik yaklaşım tanı anında daha tipik olarak erken evre veya lokal ileri evre olan hastalar eşzamanlı radyoterapi ve platin bazlı kemoterapiyle tedavi edilmektedir. Metastatik hastalığı olan hastalar immünoterapi ile birlikte veya immünoterapi olmaksızın sistemik kemoterapi ile tedavi edilir. Sitotoksik tedavilere son derece duyarlıdır; erken evre hastaların %25’e yakını eş zamanlı kemoradyoterapi ile hastalığın uzun süreli kontrolünü sağlamaktadır. Metastatik hastalığı olan hastalarda bile yanıt oranları %60’ın üzerindedir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda bu yanıtlar geçicidir. Ortalama sağ kalım süresi erken evre hastalığı olan hastalar için iki yıldan kısa ve metastatik hastalığı olan hastalarda yaklaşık bir yıl şeklinde sonuçlanmaktadır (50).

2.1.4 Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi

Akciğer kanseri evrelemesinde otoriteler tarafından kabul görmüş olan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sisteminin 2017 yılında 8. Baskısı düzenlenmiştir. (Tablo 3-4-5-6)

TNM evreleme sistemi tümörleri 3 parametre ile tanımlamaktadır. T parametresi primer tümöre ait özellikleri tanımlar. Tümörün lokal invazyonu, tümörün boyutu ve tümör ile ilişkili nodüller ile belirlenmektedir. N parametresi lenf nodlarına yayılımını, M parametresi ise tümörün uzak organ metastaz

durumunu belirtmektedir. TNM evreleme sistemi ile hastalığın prognozu ve tedavisi açısından benzer özelliklere sahip akciğer kanseri olan hastalar gruplara ayrılmaktadırlar (5).

Akciğer kanseri tanısı alan her hastada semptomlar, fizik muayene, görüntüleme, biyopsiler dahil olmak üzere cerrahi rezeksiyon öncesinde mevcut olan tüm bilgilerle yapılan sınıflamaya klinik sınıflama cTNM adı verilmektedir. Tüm klinik evreleme bilgileriyle birlikte cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirme ile yapılan evreleme sistemine pTNM adı verilmektedir (53).

Tablo 3. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması T tanımlaması (53)

Tx	Histopatolojik olarak kanıtlanmış ancak değerlendirilemeyen veya radyolojik ve bronkoskopik olarak gösterilemeyen tümör.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Ana bronşa tutulum olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrelenmiş en geniş tümör çapı olarak ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lobar bronşun içinde veya daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümör çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümör çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümör çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör:

	-Karina invazyonu olmadan, karinaya olan mesafesine bakılmaksızın ana bronşa invazyon gösteren tümör -Visseral plevraya lokal invazyonu -Hiler bölgeye yayılan obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör çapı >3 cm, ≤4 cm
T2b	Tümör çapı >4 cm, ≤5 cm
T3	Primer tümörün bulunduğu aynı lobda metastatik nodül veya nodüller Tümör çapı >5cm ve ≤7 cm arasında veya aşağıdaki yapılardan herhangi birine lokal invazyon varlığında; - Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), parietal plevra, frenik sinir veya parietal perikard
T4	Tümör çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, Primer tümörün ipsilateralinde farklı lobunda nodül/nodüller

Tablo 4. 8. TNM Evreleme Sistemi/N-Bölgesel lenf bezleri (53)

Nx	Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodülü tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya İpsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına doğrudan yayılım
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral hiler, Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf ndolarına metastaz

Tablo 5. 8. TNM Evreleme Sistemi/M-Uzak metastaz (53)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Primer tümörün karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal nodüller veya malign efüzyonlu tümörler
M1b	Tek ekstrasitil bir organda bulunan tek metastaz
M1c	Bir veya daha fazla organda çoklu ekstrasitik metastaz

Tablo 6. 8. TNM gruplarına göre evreleme(53, 54)

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
EVRE 0		Tis	N0	M0
EVRE II	IA1	T1Mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
EVRE II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
EVRE III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0

		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
EVRE IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.1.5 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

2.1.5.1 Evre I ve Evre II KHDAK tedavisi

Akciğer kanseri tedavisi hastalık evresine, tümörün histopatolojisine ve hastanın prognostik faktörlerine (örneğin; hastanın komorbiditesine, yaşına ve solunum fonksiyon kapasitesine) bağlıdır. KHDAK tanısı alan hastaların yaklaşık %30'unu Evre I ve II hastalar oluşturmaktadır. TNM evreleme sisteminin 8. baskısına göre, tümör boyutu <5 cm ya da lenf nodu en fazla N1 olan hastalar ve T evresi T3 olup lenf noduna metastaz olmayan hastalar (N0) olup evre I ve evre II grubuna girmektedir (5).

KHDAK olan evre I ve evre II hastalarda cerrahi tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa evreleme ve tedavideki rolü düşünöldüğü takdirde cerrahi rezeksiyon primer tedavi olarak önerilmektedir. Bu hastalarda cerrahi tedaviyi, sadece radyoterapi, kemoterapi veya ablatif tedaviler ile karşılaştıran randomize çalışmalar ile cerrahinin rolü tam olarak doğrulanmamış olsa da, cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda bildirilen olumlu sonuçlar ve uzun dönem sağ kalım verileri cerrahi rezeksiyonun tercih edilen tedavi yöntemi olması gerektiğini göstermektedir (6).

Tek lobun cerrahi rezeksiyonu ile yapılan işlem olan lobektomi, genellikle evre I ve II KHDAK olan hastalar için en uygun cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir. Özellikle evre I KHDAK olan hastalarda, robot yardımcı torakoskopik cerrahi (RATS) veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile lobektomi yapılması minimal invaziv bir yaklaşım olmasından dolayı torakotomiye alternatiftir (6, 55). Sublobar (sınırlı) rezeksiyon, mümkün olduğunda anatomik segmentektomiyi içermelidir veya mümkün değil ise daha yaygın olarak anatomik olmayan wedge (kama) rezeksiyonu içermelidir. Hastaların wedge veya segmentektomi geçirmesine bakılmaksızın yeterli cerrahi sınıra ulaşılması önemlidir. Klinik olarak cerrahi rezeksiyona uygun evre I ve II KHDAK hastalarında sublobar rezeksiyon yerine lobektomi önerilmektedir. Sublobar rezeksiyon ileri yaş, bozulmuş pulmoner fonksiyon ve ek komorbiditeler nedeniyle lobektomiyi tolere edemeyen hastalarda bir seçenek olarak düşünölmelidir (56).

Lobektomiye veya segmentektomiye tolere edemeyen, opere olmak istemeyen veya cerrahi komplikasyon riski yüksek olan evre I ve II hastalar için stereotaktik vücut radyoterapisi önerilmektedir. Stereotaktik vücut radyoterapisinin radyoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek oranlarda hastalığın lokal kontrolünü sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (57). Evre I ve yüksek risk özellikleri taşıyan hastalarda ablatif tedaviler ön plana çıkmaktadır ve önemi

gün geçtikçe artmaktadır. Radyofrekans ablasyon, 3 cm'den küçük opere edilemeyen ve evre I periferik kitlesi bulunan hastalarda uygulanabilmektedir (6). İleri yaş, kötü performans durumu, bozulmuş pulmoner fonksiyon ve ek komorbiditeleri nedeniyle inoperabl kabul edilen veya cerrahiyi reddeden hastalarda konvansiyonel radyoterapi tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (58).

Tamamen cerrahi rezeksiyon yapılmış evre IA hastalar için postoperatif adjuvan sistemik tedavinin klinik araştırma hastaları hariç kullanılmaması önerilmektedir. Adjuvan tedavinin yararı tümör evresine göre değişiklik göstermiştir (59-62). Evre IIA ve IIB olan hastalarda tam rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi N1 lenf nodu tutulumu olduğunda uygun görülmektedir (63). Yapılan çalışmalar evre II hastalığın tamamen cerrahi rezeksiyonundan sonra adjuvan platin bazlı kemoterapi alan hastalarda sağ kalım oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (64). Bunun yanı sıra evre II hastalarda sisplatin-vinorelbin kombinasyonunun diğer ikililerle karşılaştırıldığında sağ kalım üzerine en iyi etkinliğe sahip olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (65). Evre II ve III hastalarda cerrahi rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapinin rolü net olmasına rağmen adjuvan kemoterapi zamanı ile ilgili belirsizlik halen devam etmektedir.

2.1.5.2 Evre III KHDAK tedavisi

8. baskı TNM evreleme sistemine göre metastaz olmadan; T4 tümörü mevcut olup N2 veya N3 olan hastalar Evre III olarak sınıflandırılmaktadır (5). Evre III hastalık oldukça karışık olduğu için tedavi çoğu yönden tartışmalıdır. Bu yüzden Evre III hastalar için tek tip bir tedavi planı önerilmemektedir. Evre III KHDAK'da tedavi seçenekleri; tümör özellikleri, tümör yükü, semptomların mevcudiyeti ve hastaya bağlı faktörlere göre değişmektedir. Evre III olan hastaların %30-50 kadarı lokal olarak ilerlemiş hastalık durumundadır ve tanı anında opere edilememektedir. Cerrahi tedavi ile rezeke edilebilir evre IIIA hastaların

tedavisinde önemli bir husus olsa bile tek başına cerrahi tedavi uygulanması kötü sonuçlara yol açmaya devam etmektedir.

Trimodalite olarak adlandırılan tedavi yaklaşımı tek nodlu mediastinel lenf nodu invazyonu olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapiden sonra cerrahi tedavi düşünülebilmektedir. Lenf nodu invazyonu çok fazla ise kemoterapi mutlaka tercih edilmesi gerekmektedir. Rezeke edilemeyen evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Eşzamanlı kemoradyoterapi herhangi bir nedenle vermek mümkün değil ise sırası ile kemoterapi ve ardından radyoterapi etkili bir alternatiftir. Rezeke edilebilen veya edilemeyen evre III hastalarda, sağ kalıma olumlu etki sağladığı için platin bazlı kemoterapiler tedavide önemli yer tutmaktadır. Sisplatin bazlı kombinasyonlar kontrendikasyon yoksa tercih edilen bir tedavi yöntemidir (7).

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında rezeksiyonun gerçekleştirilemediği durumlara un-rezektabl (rezeke edilemeyen) olarak tanımlanmaktadır. Un-rezektabl evre III KHDAK olan hastalar ile yapılan çalışmalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarının geliştirilmesine çalışılmıştır. Sağ kalım sürelerini arttırmak amacıyla kemoterapi döngü sayılarının çoğaltılması ve radyasyon dozlarının artırılması beklenen başarıyı gösterememiştir (66).

Trimodalite tedavisine rağmen un-rezektable evre III hastaların beş yıllık sağ kalım oranları yaklaşık %15 olup prognozu kötü seyretmektedir. Bu nedenle immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları gelişmektedir. Un-rezektable evre III hastalığı olup eş zamanlı platin bazlı kemoradyoterapi sonrası progrese olmayan hastalara, FDA tarafından endikasyon onayı almış PD-L1 antikoru durvalumab önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada; evre III Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarına neoadjuvan durvalumab immünoterapisi ve kemoterapi verilmiş sonrasında hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Çalışmada majör patolojik

yanıt cerrahi materyalinde %10'dan daha az tümör hücresi olması olarak tanımlanmıştır. Hastaların %62'sinde majör patolojik yanıt gözlemlenmiştir. Ayrıca %10 hastada komple patolojik yanıt gözlemlenmiştir (67).

2.1.5.3. Evre IV KHDAK Tedavisi

Evre IV KHDAK yeni tanı konulan hastalarının % 40'ını oluşturmaktadır. Evre IV hastalarda tedavi seçimi özellikle hastanın komorbiditesi, performans skoru, tümörün yaygınlığı gibi birçok faktör ile ilişkilidir. Bu hastalarda hastalık durumuna göre kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi gibi farklı tedavi yöntemleri arasından seçim yapılarak tedavi uygulanmaktadır (68, 69).

Günümüzde evre IV KHDAK tedavisinde temel sorular arasında tümörün hedeflenebilir bir mutasyon barındırıp barındırmadığının tanımlanması ve PD-L1 tümör oranının ne olduğunun belirlenmesi de yer almaktadır. Genel yaklaşım olarak hedeflenebilir temel mutasyonu olan hastalarda (EGFR, ALK, ROS1) daha az toksik ve daha etkili olan hedefe yönelik tedaviler tercih edilmektedir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu, yeni tanı alan hastalarda ALK, ROS-1 ve EGFR sürücü mutasyonları açısından test yapılmasını önermektedir. Son çıkan kılavuzlar; KRAS, MET, BRAF, NTRK ve RET mutasyon testlerinin de ek olarak yapılmasını önermektedir (70). Sürücü mutasyonu olmayan hastalar tek ajan immünoterapi, kombinasyon immünoterapileri ya da kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir.

2.1.6 KHDAK cerrahi rezeksiyon ile adjuvan tedavi arasındaki süre

Adjuvan kemoterapinin endikasyonları konusunda bir fikir birliği oluşturulmuş olsa da cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi için optimal

zamanlama tam olarak tanımlanmamıştır. Birçok klinisyen kemoterapinin cerrahi rezeksiyondan sonraki erken dönemde başlatılması gerektiğini düşünmektedir.

Hastaların akciğer kanseri cerrahi rezeksiyonundan sonra iyileşirken adjuvan tedaviyi tolere edip edemeyeceği önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Hasta sağlığı, cerrahi rezeksiyonun kapsamı ve postoperatif komplikasyonların ortaya çıkışı gibi birçok faktör, hastanın perioperatif dönemde sistemik tedaviyi tolere etme yeteneğini etkilemektedir (71).

Son zamanlarda, adjuvan kemoterapinin uygulanmasında gecikmelerin yaşanmasının adjuvan tedavinin etkinliğini tehlikeye attığı konusunda endişelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kolorektal ve meme kanserinde yapılan birçok çalışma, ameliyattan adjuvan tedavinin başlatılmasına kadar geçen süre ile sağ kalım arasında bir ilişki bulmuştur. Kolorektal ve meme kanserinde yapılan meta-analizler, yakın zamanda adjuvan kemoterapiye kadar geçen sürenin, kansere özgü sağ kalım ve genel sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (72, 73).

Özellikle akciğer kanseri olan hastaların, ileri yaş, sigaraya bağlı akciğer hastalığı prevalansı ve postoperatif komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle ameliyat sonrası performans durumlarını ameliyattan sonra geri kazanmaları yavaş olabilmektedir (71, 74). Bu nedenle adjuvan kemoterapiye başlama zamanı ile tedavi etkinliği arasındaki ilişki oldukça önemlidir.

Çalışmamızda akciğer kanseri nedeniyle opere edilen ve adjuvan tedavi alan hastaları değerlendirerek, adjuvan tedavi zamanının sağ kalım üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda ocak 2011- haziran 2022 arasındaki 18 yaş ve üzeri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan tüm hastaların dosyaları değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif kohort olarak planlandı ve hasta verilerine hastane kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

Değerlendirilen hastalar içerisinde histopatolojik tanısı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, TNM evrelemesine göre Evre I-II-IIIa olan, cerrahi geçirmiş ve adjuvan kemoterapi veya kemo-radyoterapi alan hastalar seçildi. Patoloji materyalinde küçük hücreli karsinom komponenti olan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, evre I tanısı olup cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi almayan hastalar, metastatik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma KHDAK tanısı alan Evre I-II-IIIa hastaların cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi arasında geçen süre hastane veri işletim sisteminden incelenerek adjuvan tedavi zamanının sağ kalım sürelerine olan etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

Klinik bilgi olarak cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapinin ilk 28 günde başlanması önerilmektedir. Bu nedenle bizde hastaları iki gruba ayırmayı ve adjuvan tedavi başlanma zamanı ile onkolojik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik. Hastalar ilk 28 günde tedaviye başlayanlar ve 28 günden sonra tedaviye başlayanlar olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişleri, sigara öyküleri, cerrahi tarihleri, onkolojik geçmişleriyle ilgili bilgiler Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyaları incelenerek değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların dosyalarından tanı tarihi, tanı anında performans skorlamaları (ECOG), uygulanan

cerrahi yöntem çeşitleri, metastaz mevcudiyeti, nüks tarihi, nüks bölgesi, histolojik alt tipleri, verilen kemoterapi türleri, STAS varlığı, son muayene tarihleri ve exitus olan hastaların exitus tarihleri uygun veri tabanına kaydedildi. Hastaların cerrahi sonrası patolojik evrelemesi, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde 8. Baskı TNM sınıflamasının kriterlerine göre hesaplanmıştır.

Çalışmadan elde edilen istatistiksel veriler SPSS programı (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY) sürüm 22.0 ile analiz edildi. Adjuvan tedavi başlangıcından nükse/ölüme kadar geçen süre hastalıksız sağ kalım, adjuvan tedavi başlangıcından ölüme kadar geçen süre genel sağkalım olarak hesaplandı. Adjuvan tedavi ve cerrahi arasında geçen sürenin sağkalım sürelerine olan etkileri Kaplan-Meier testi ve log-rank testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square testi uygulandı. Tek değişkenli analiz log-rank testi, çok değişkenli analiz için cox-regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bu çalışma retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olup, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu tarafından 2022-1466 araştırma kod numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve patolojik özellikleri

Çalışmamızda 321 hasta tarandı ve çalışmamıza 155 hasta dahil edildi. Hastaların 130'u erkek ve 25'i kadındı. Hastaların yaşları 26-85 yıl aralığındaydı ve yaş ortalaması $61,2 \pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Hastaların 103'ü 65 yaş altında ve 52'si 65 yaş üzerindeydi. 65 yaş üzerindeki 52 hastanın sadece 20'sine ilk 28 gün içerisinde adjuvan tedavi başlandığı görüldü. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Sigara kullanımı açısından hastalar değerlendirildiğinde aktif içici 84 hasta, bırakmış 42 hasta, hiç içmemiş 29 hasta olarak kayıt altına alındı. KHDAK tanısı konulan hastaların %81,3'ünün sigara kullanma geçmişine sahip olduğu görüldü. Adjuvan tedavi başlama zamanı 28 günden önce olan hastaların %77,1'inde , 28 günden sonra olan hastaların %84,7'sinde sigara kullanma öyküsü olduğu görüldü.

Hastaların performans durumları için ECOG-PS ölçeği kullanıldı. ECOG-0 48 hasta, ECOG-1 96 hasta, ECOG- ≥ 2 11 hasta çalışmamızda yer aldı. Hastaların %92,9'unun performans skoru ECOG 0-1 olduğu gözlemlendi.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve adjuvan tedavi zamanlamasına göre sınıflandırılması

	Toplam		≤28 gün		>28 gün		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Toplam	155	100%	70	45,1%	85	54,9%	
Yaş							0.232
< 65 yaş	103	66,5%	50	71,4%	53	62,4%	
≥ 65 yaş	52	33,5%	20	28,6%	32	37,6%	
Cinsiyet							0.454
Kadın	25	16,1%	13	19,4%	12	14,1%	
Erkek	130	83,9%	57	81,6%	73	85,9%	
ECOG							0.142
0	48	31,0%	18	25,7%	30	35,3%	
1	96	61,9%	49	70%	47	55,3%	
≥ 2	11	7,1%	3	4,3%	8	9,4%	
Sigara öyküsü							0.453
Hiç içmemiş	29	18,7%	16	22,9%	13	15,3%	
Aktif içici	84	54,2%	35	50%	49	57,6%	
Eksmoker	42	27,1%	19	27,1%	23	27,1%	
Komorbidite Sayısı							0.091
0	53	40,6%	25	35,7%	38	44,7%	
1	42	27,1%	25	35,7%	17	20%	
≥ 2	50	32,3%	20	28,6	30	35,3%	
Operasyon Şekli							0.827
Vats	32	20,6%	15	21,4%	17	20%	
Açık Cerrahi	123	79,4%	55	78,6%	68	80%	
Operasyon tipi							0.618
Lobektomi	106	68,4%	51	73,9%	55	64,7%	
Bilobektomi	9	5,8%	3	4,3%	6	7,1%	
Pnöminektomi	24	15,5%	10	14,3%	14	16,5%	
Segmentektomi	3	1,9%	2	2,9%	1	1,2%	
Wedge rezeksiyon	13	8,4%	4	5,7%	9	10,6%	
Postop hastane yatış süresi							0.136
≤7 gün	46	29,7%	25	35,7%	21	24,7%	
>7 gün	109	70,3%	45	64,3%	64	75,3%	

Hastaların 63'ünde ek hastalık bulunmamaktaydı. Komorbiditelerinin bulunması göre değerlendirildiğinde tek komorbiditesi bulunan 42 hasta ve birden fazla komorbiditesi bulunan 50 hasta bulunmaktaydı.

Hastalar açık cerrahi ya da VATS şeklinde iki farklı şekilde opere edilmiştir. 32 hastanın VATS metodu ile , 123 hastanın açık cerrahi ile opere edildiği tespit edildi. Operasyon tipi olarak lobektomi 106 hasta, bilobektomi 9 hasta, pnömonektomi 24 hasta ve wedge rezeksiyon 13 hasta şeklinde olduğu gözlemlendi.

Operasyon sonrası hastane yatış süreleri değerlendirildiğinde hastaların $46'sı \leq 7$ gün hastane yatış süresi olup, 109 hastada 7 günden daha uzun süre hastane yatış süresi olduğu tespit edildi.

Demografik özellikler adjuvan tedavi zamanlamasına göre değerlendirildiğinde 28 günden önce tedavi alan hastalar ile 28 günden sonra tedavi alan hastalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarımızın tanı anı TNM evreleme sisteminden T parametresini değerlendirdiğimizde, 94 hastanın T1-T2, 61 hastanın T3-T4 evresinde olduğu görüldü. Adjuvan tedavi başlama zamanı 28 günden önce olan 45 hastanın T1-T2 evresinde, 25 hastanın T3-T4 evresinde ve 28 günden sonra tedavi alan 49 hastanın T1-T2 evresinde, 36 hastanın T3-T4 evresinde olduğu görüldü. T evresi ile adjuvan tedavi zamanlaması değerlendirildiğinde 28 günden önce tedavi alan hastalar ile 28 günden sonra tedavi alan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.399$).

Lenf nodu değerlendirmesinde 52 hasta N0, 103 hasta lenf nodu pozitif olduğu tespit edildi. Adjuvan tedavi başlama zamanı 28 günden önce olan 27 hastanın lenf nodu negatif, 43 hastanın pozitif olduğu görüldü. 28 günden sonra tedavi alan 27 hastanın lenf nodu negatif, 60 hastanın pozitif olduğu görüldü. Patolojik evrelerine göre değerlendirildiğinde evre 1-2 87 hasta, evre 3 68 hasta

olduğu tespit edildi. Lenf nodu ve patolojik evrelerine göre adjuvan tedavi zamanlaması değerlendirildiğinde 28 günden önce tedavi alan hastalar ile 28 günden sonra tedavi alan hastalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırası ile $p=0.229$ ve $p=0.578$).

STAS değerlendirildiğinde hastaların 61'inde STAS bilinmemekte, 50 hastada mevcut olup 44 hastada STAS mevcut olmadığı gözlemlendi. STAS ve adjuvan tedavi zamanlaması değerlendirildiğinde arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.979$).

Histopatolojik alt tipleri değerlendirildiğinde 77 hasta skuamöz hücreli karsinom ,70 hasta adenokarsinom mevcut olduğu görüldü. Adjuvan tedavi başlama zamanına göre değerlendirildiğinde, her iki histolojik alt tipteki hastaların %45,7'sinin ilk 28 günde adjuvan tedaviye başladığı tespit edildi Histopatolojik alt tip ve adjuvan tedavi zamanlamasında arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.370$). Hastaların histopatolojik verileri adjuvan tedavi başlama zamanı ile birlikte tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Hastaların histopatolojik verileri ve adjuvan tedavi zamanlamasına göre sınıflandırılması

	Toplam		≤28 gün		>28 gün		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Toplam	155	100%	70	45,1%	85	54,9%	
Tanı anı T evresi							0.399
T1-T2	94	60,6%	45	64,2%	49	57,6%	
T3-T4	61	39,4%	25	35,8%	36	42,4%	
Tanı anı N evresi							0.229
N0	52	33,5%	27	38,5%	25	29,4%	
pN pozitif	103	65,5%	43	61,5%	60	70,6%	
Patolojik Evre							0.578
Evre 1-2	87	56,1%	39	57,3%	48	55,1%	
Evre 3	68	43,9%	29	42,7%	39	44,9%	
Grade							0.093
1	11	7,1%	8	11,4%	3	3,5%	
2	74	47,7%	35	50%	39	45,9%	
3	70	45,2%	27	38,6%	43	50,6%	
Lenfovasküler İnvazyon							0.276
Yok	106	68,4%	51	72,9%	55	64,7%	
Var	49	31,6%	19	27,1%	30	35,3%	
Visseral plevra invazyonu							0.922
Yok	99	63,9%	45	64,3%	54	63,5%	
Var	56	36,1%	25	35,7%	31	36,5%	
STAS							0.979
Yok	44	28,4%	20	28,6%	24	28,2%	
Var	50	32,3%	22	31,4%	28	32,9%	
Bilinmiyor	61	39,4%	28	40%	33	38,8%	
Tümör Tipi							0.370
Adenokarsinom	69	44,5%	32	45,7%	37	43,5%	
Skuamöz hücreli karsinom	77	49,6%	32	45,7%	45	52,9%	
Büyük hücreli karsinom	7	4,5%	5	7,2%	2	2,4%	
NOS alttip ayırt edilememiş	2	1,3%	1	1,4%	1	1,2%	

Adenokarsinom alt tipleri değerlendirildiğinde ise 32 hastanın 28 günden önce tedavi aldığı, 37 hastanın 28 günden sonra tedavi aldığı görüldü. 40 hastanın asiner alt tipte olduğu görüldü. Bu hastalardan 12'sinin 28 günden önce tedavi alan hasta grubunda 28 hastanın ise 28 günden sonra tedavi alan hasta grubunda olduğu saptandı. Adjuvan tedavi zamanlaması ile asiner alt tipteki hasta grubu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$). Tablo 9'da ayrıntılı şekilde adenokarsinom alt tipleri belirtilmiştir.

Tablo 9. Adenokarsinom alt tipleri

Tümör tipi	alt	Toplam		≤28 gün		>28 gün		P değeri
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Toplam		69	100%	32	46,3%	37	53,7%	
Papiller		6	8,7%	3	9,4%	3	8,1%	0.852
Mikropapiller		3	4,3%	2	6,3%	1	2,7%	0.469
Asiner		40	58%	12	37,5%	28	75,7%	0.001
Lepidik		4	5,8%	4	12,5%	0	0%	0.011
Solid		15	21,7%	10	31,2%	5	13,5%	0.074
Müsinöz		1	1,4%	1	3,1%	0	0%	0.213

4.2 Demografik ve histopatolojik özelliklerin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi

Tüm hasta gruplarında ortanca hastalıksız sağ kalım analizi yapıldığında yaş, cinsiyet, ECOG, sigara öyküsü, komorbidite sayısı, operasyon şekli, tümör tarafı ve hastane yatış süresinin hastalıksız sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Hastalıksız sağ kalıma etki eden demografik özellikler tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Demografik özelliklerin hastalıksız sağ kalım prognozunda tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi						
Özellikler	n, %	mDFS (ay)	Tek analizlerin 95% CI		Çok analizlerin 95% CI	
				P-değeri		P-değeri
Yaş						
<65y	103 (66,4%)	32.7	8.9-56.5			
≥65y	52 (33,6%)	70.3	29.5-		0.283	-
Cinsiyet						
Kadın	25 (16,1%)	34.1	22.4-			
Erkek	130 (83,9%)	55.3	22.6-88		0.676	-
ECOG						
0	48 (30,9%)	37,4	5.4-85.6			
1	96 (61,9)	48.1	3.9-92.1			
≥ 2	11 (7,2%)	32.7	3.7-63.5		0.884	-
Sigara Öyküsü						
Hiç içmemiş	29 (18,8%)	34.1	6.8-61.4			
Aktif içici	84 (54,2%)	37.4	1.5-73.3			
Eksmoker	42 (27,0%)	-			0.526	-
Komorbidite						
0	63(40,7%)	27.0	19.1-			
1	42(27,0%)	-				
≥ 2	50 (32,3%)	55.3	28.7-		0.248	-
Operasyon Şekli						
VATS	32 (20,6%)	29.5	22.4-			
Açık Cerrahi	123 (79,4%)	55.3	22.4-		0.465	-
Postop hastane yatış süresi						
≤7 gün	46 (29,6%)	34.1	1.4-78.5			
>7 gün	109 (70,4%)	44.0	21.4-		0.354	

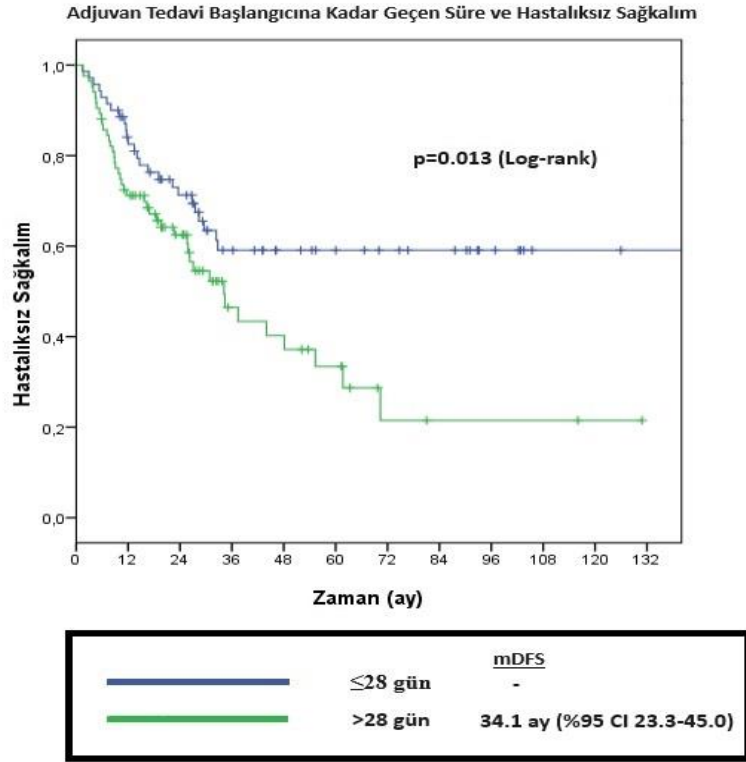
Tümör Taraf					
Sağ	83(53,5%)	32.3	13.5-		
Sol	72 (46,5%)	-		0.366	-

Histopatolojik bulgular ve adjuvan tedavi seçimleri ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo 12’de sunulmuştur. Patolojik değerlendirmede metastatik lenf nodu saptanmayan grupta ortalanca hastalıksız sağ kalım süresine ulaşamamışken, patolojik lenf nodu olan grupta ortalanca hastalıksız sağ kalım süresi 30.8 aydı (%95 CI 24.1-37.3 ay) ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.005$). Adjuvan kemoterapiye ilk 28 gün içerisinde başlanan hasta grubunda ortalanca hastalıksız sağ kalım süresine ulaşamamışken, ilk 28 günden sonra adjuvan tedavi verilen hasta grubunda bu süre 34.1 aydı (%95 CI 23.3-45.0 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.013$).

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olarak bulunan bu iki parametre ile çok değişkenli analiz yapıldığında hem patolojik lenf nodu varlığının hem de adjuvan tedavi başlangıç süresinin prognostik olduğu saptandı. 3 yıllık hastalıksız sağkalım değerlendirildiğinde 28 günden önce tedavi başlanan hastaların nüks etme oranı %36,8 ve 28 günden sonra tedavi başlanan hastaların oranı %63,2 olarak gözlemlendi. (sırasıyla $p = 0.07$ ve $p = 0.026$) (tablo 11)

Tablo 11. Patolojik verilerin hastalıksız sağ kalımın prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi

Özellikler	n, %	mDFS (ay)	Tek değişkenli analizlerin		Çok değişkenli analizlerin	
			95% CI	P- değeri	95% CI	P- değeri
Tanı anı T evresi						
T1-2	94 (61%)	37.4	20.7-	0,893		
T3-4	61 (39%)	61.7	11.5-			
Tanı anı N evresi						
N0	52 (34%)	-	-	0.005	24.1-	0.007
pN pozitif	103(66%)	30.8	24.1-			
Patolojik Evre						
Evre 1-2	87 (56%)	61.7	25.7-	0.080		-
Evre 3	68 (44%)	30.8	23.6-			
Grade						
1	11 (7,1%)	-	-	0.215		-
2	74 (47,8%)	48.1	5.4-			
3	70 (45,1%)	32.3	27.4-			
Lenfovasküler						
Yok	106 (68,3%)	48.1	5.7-	0.649	-	
Var	49 (31,7%)	61.7	17.1-			
Visseral plevra						
Yok	99 (63,8%)	61.7	23.8-	0.179	-	
Var	56 (36,2%)	29.5	18.3-			
STAS						
Yok	44 (28,3%)	34.1	13.4-	0.952	-	
Var	50 (32,2%)	37.4	14.5-			
Bilinmiyor	61 (39,5%)	48.1	17.6-			
Tümör Tipi						
Non skuamoz hücreli	78 (50.3%)	32.3	21.9- 12.7	0.167	-	
Skuamöz	77 (49,7%)	-				
Adjuvan KRT						
Yok	141(90,1%)	48.1	20.1-	0.190	-	
Var	13 (9,9%)	18.5	2.2-			
Adjuvan tedavi 28 gün içinde						
≤28 gün	70 (45,1%)	-	-	0.013	23.3-	0.026
>28 gün	85 (54,9%)	34.1	23.3-			



Şekil 2. Adjuvan tedavi başlangıcına kadar geçen süre ve hastalısız sağ kalımla arasındaki ilişki

4.3 Demografik ve histopatolojik özelliklerin genel sağ kalım ile ilişkisi

Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini sağ kalım analizleri ile değerlendirilerek genel sağ kalım üzerinde bulunan etkilerini inceledik. Çalışmaya dahil edilen 155 hastanın 46'sında istatistiksel analiz yapıldığında exitus olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, ECOG, sigara öyküsü, komorbidite sayısı, operasyon şekli, tümör tarafı ve hastane yatış süresinin genel sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı bulundu ($p>0.05$).

Genel sağ kalıma etki eden demografik özellikler tablo 12’te verilmiştir.

Tablo 12. Demografik özelliklerin genel sağ kalım prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi						
Özellikler	n, %	mOS (ay)	Tek değişkenli analizlerin		Çok değişkenli analizlerin	
			95% CI	P-değeri	95% CI	P-değeri
Yaş						
<65y	103	-	-			
≥65y	52 (33,6%)	87.5	63.0-	0.815		
Cinsiyet						
Kadın	25 (16,1%)	-	-			
Erkek	130	-	-	0.932	-	
ECOG						
0	48 (30,9%)	-	-			
1	96 (61,9)	-	-			
≥ 2	11 (7,2%)	76.8	-	0.927	-	
Sigara Öyküsü						
Hiç içmemiş	29 (18,8%)	-	-			
Aktif içici	84 (54,2%)	87.5	-			
Eksmoker	42 (27,0%)	-	-	0.175	-	
Komorbidite						
0	63(40,7%)	-	-			
1	42(27,0%)	-	-			
≥ 2	50 (32,3%)	87.5	-	0.256	-	
Operasyon						
VATS	32 (20,6%)	-	-			
Açık Cerrahi	123	-	-	0.976	-	
Postop hastane						
≤7 gün	46 (29,6%)	-	-			
>7 gün	109	-	-	0.053		
Tümör Taraf						
Sağ	83(53,5%)	87.5	-			
Sol	72 (46,5%)	-	-	0.639	-	

Histopatolojik bulgular ve adjuvan tedavi seçimleri ile sağ kalım arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo 14’te sunulmuştur. Patolojik değerlendirmede patolojik evre 1-2 olan hastalarda ortalama genel sağ kalım süresine

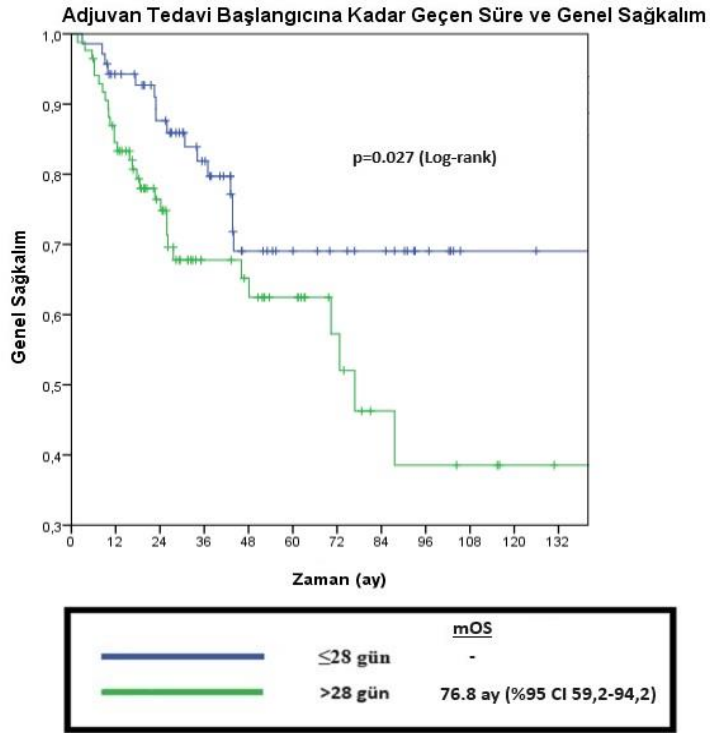
ulaşılamamışken, evre 3 olan grupta ortalanca genel sağ kalım süresi 69,6 ay (%95 CI 46.4-92.8ay) olarak saptanmıştır ($p = 0.027$). Adjuvan kemoterapiye ilk 28 gün içerisinde başlanan hasta grubunda ortalanca genel sağ kalım süresine ulaşılamamışken, ilk 28 günden sonra adjuvan tedavi verilen hasta grubunda bu süre 76.8 ay (%95 CI 54,2-94,2ay) olarak saptanmıştır ($p = 0.023$) (Tablo 14).

Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olarak bulunan bu iki parametre çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, hem patolojik evrenin hemde adjuvan tedavi başlangıç süresinin prognostik anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.02$ ve $p = 0.023$) (Tablo 14).

Tanı anında T evresi, N evresi, patolojik evre, grade, STAS, tümör tipi, adjuvan KRT, adjuvan tedavi 28 gün içinde başlamasının incelendiğinde; patolojik evre ve adjuvan tedavi 28 gün içinde başlamasının hastalıksız sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3 yıllık genel sağ kalım değerlendirildiğinde 28 günden önce tedavi başlanan hastaların ölüm oranı %40 ve 28 günden sonra tedavi başlanan hastaların ölüm oranı %60 olarak gözlemlendi. ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Patolojik verilerin genel sağ kalımın prognozu için tek değişkenli ve çok değişkenli faktörlerin analizi

Özellikler	n, %	mOS (ay)	Tek değişkenli analizlerin		Çok değişkenli analizlerin	
			95% CI	P- değeri	95% CI	P- değeri
Tanı anı T evresi						
T1-2	94 (61%)	-	-	0.182		
T3-4	61 (39%)	-	-			
Tanı anı N evresi						
N0	52 (34%)	-	-	0.243		
N pozitif	103(66%)	-	-			
Patolojik Evre						
Evre 1-2	87 (56%)	-	-	0.020		0.020
Evre 3	68 (44%)	69,6	46.4-			
Grade						
1	11 (7,1%)	-	-	0.263		
2	74 (47,8%)	-	-			
3	70 (45,1%)	69.7	-			
Lenfovasküler						
Yok	106(68,3%)	-	-	0.916		
Var	49 (31,7%)	-	-			
Visseral plevra						
Yok	99 (63,8%)	-	-	0.070		
Var	56 (36,2%)	-	-			
STAS						
Yok	44 (28,3%)	-	-	0.767		
Var	50 (32,2%)	72,6	43.0-			
Bilinmiyor	61 (39,5%)	-	-			
Tümör Tipi						
Non skuamöz hücreli karsinom	78 (50.3%)	-	-	0.918		
Skuamöz hücreli	77 (49,7%)	-	-			
Adjuvan KRT						
Yok	141(90,1%)	-	-	0.104		
Var	13 (9,9%)	30.8	-			
Adjuvan tedavi 28 gün içinde						
≤28 gün	70 (45,1%)	-	-	0.027	59,9-	0.023
>28 gün	85 (54,9%)	76,8	59,2-			



Şekil 3. Adjuvan tedavi başlangıcına kadar geçen süre ve genel sağ kalımla arasındaki ilişki

5.TARTIŞMA

Günümüzde KHDAK dünya genelinde sık görülen ve mortalitesi oldukça yüksek bir kanser türüdür (1). Çalışmamız KHDAK hastalarının tedavi planlarını belirlemede kritik bir faktör olarak öne çıkan adjuvan tedavinin zamanlamasına odaklanmaktadır.

Tedavi seçenekleri hastaların sağ kalımını artırmak amacıyla sürekli olarak araştırılmakta ve geliştirilmektedir. Erken evre KHDAK için cerrahi rezeksiyon birincil tedavidir, ancak rezeksiyon sonrasında yüksek oranda nüks görülmesi nedeniyle ek sistemik tedavi gerekmektedir. Randomize kontrol çalışmalarında ve meta-analizlerde adjuvan kemoterapinin endikasyonları konusunda bir fikir birliği oluşturulmuş olsa da cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi için optimal zamanlama tam olarak tanımlanmamıştır. Birçok klinisyen kemoterapinin cerrahi rezeksiyondan sonra en kısa süre içinde başlatılmasını önermektedir (75-78)

Özellikle akciğer kanseri olan hastaların, ileri yaş, sigaraya bağlı akciğer hastalığı prevalansı ve postoperatif komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle performans durumlarını ameliyattan sonra geri kazanmaları zaman alabilmektedir. (71, 74). Bu nedenle adjuvan kemoterapiye başlama zamanı ile tedavi etkinliği arasındaki ilişki, cerrahi ile adjuvan tedavi arasındaki geçen süre ile oldukça ilişkilidir.

Çalışmamızda cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapinin ilk 28 günlük süreçte verilmesinin hastalıksız sağ kalıma ve genel sağ kalıma olumlu etkisi olduğu gösterdik. Kolorektal kanser ve meme kanserinde yapılan çok sayıda çalışma ile operasyondan sonra adjuvan tedavinin başlamasına kadar geçen süre ile sağ kalım arasında bir ilişki bulunmuştur. Sun Z. ve arkadaşlarının yaptığı

retrospektif çalışmada cerrahi ile adjuvan tedavi arasındaki sürenin gecikmesi durumunda mortalite riskinin arttığını göstermişlerdir (72). Benzer şekilde Chavez-MacGregor M. ve arkadaşlarının 24843 hasta ile yaptıkları gözlemsel çalışmada meme kanseri olan hastaların cerrahiden 91 gün sonra adjuvan tedavi verilmesinin genel sağ kalım ve meme kanserine özgü sağ kalımda olumsuz sonuçlarını saptamışlardır (73).

İlk 28 gün dışında 4 aya kadar gecikmiş şekilde adjuvan kemoterapinin hastalıksız ve genel sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Retrospektif gözlemsel bir çalışma yapan Salazar MC ve arkadaşları; KHDAK için adjuvan kemoterapinin etkinliğini daha iyi anlamak amacıyla, sonuçları yalnızca ameliyatla tedavi edilen hastalarla karşılaştırarak postoperatif kemoterapi zamanlaması ile 5 yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Adjuvan kemoterapinin zamanlamasını referans aralığına (39-56 gün) ayırmışlardır. Hastalarının %41'i bu aralıkta tedavi almış olup, kohorttaki %32 hasta 56 günden sonra tedaviye almıştır. 57 gün-127 gün arasında alan hastaların ortalama sağ kalım özelliklerini 39 gün-56 gün arasında alan hastalarla kıyaslandığında sağ kalımı tehlikeye atmadığını göstermişlerdir (79).

Benzer şekilde adjuvan tedavi zamanlamasının sağ kalım üzerine etkisini inceleyen Booth ve arkadaşları yaptığı retrospektif gözlemsel çalışmada KHDAK için cerrahi rezeksiyon sonrasında popülasyondaki hastaların üçte birinin 10 hafta sonra adjuvan kemoterapiye başladığını belirtmişler ve gecikmiş adjuvan kemoterapi süresi ile genel sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (80).

Ramsden ve arkadaşlarının çalışmasında gecikmiş cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi arasındaki sürenin sağ kalım üzerine anlamlı farkı olmadığını

belirtmiştir (81). Liu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada adjuvan kemoterapi başlanmasına kadar geçen süreyi 35 gün olarak kabul ederek 925 hastayı değerlendirmişler ve hasta grupları arasında adjuvan tedaviye kadar geçen süredeki gecikmenin hastalıksız sağ kalım üzerine anlamlı bir farkı olmadığını göstermişlerdir (82).

Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi süresi olarak 28 günü seçtik. Belirlediğimiz uygun tedaviye başlama zamanı diğer çalışmalardaki adjuvan tedavi zamanlaması ile uyumlu idi (80, 83). En uygun tedaviye başlanma zamanı 28 günden önce olarak belirlenmesinin diğer çalışmalardan farklı olarak genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine olumlu etkisi olabilir.

KHDAK erkek hastalarda daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda erkek hasta sayısı %83,9 ile daha fazla sayıdaydı. Bu durum literatür ile uyumludur. Yapılan büyük merkezli çalışmalarda cerrahiden sonra adjuvan tedavi verilmesinin cinsiyetler arasında sağ kalım avantajı görülmemiştir (59, 84-86). Çalışmamızda da aynı şekilde cinsiyete bağlı tek değişkenli ve çok değişkenli analizde genel ve hastalıksız sağ kalımda anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yaş akciğer kanserinde prognostik belirteçlerinden biridir ve ileri yaş hasta olması kötü prognozu göstermektedir. Bu durumun hastalığın ileri evrede tespit edilmesi, daha uzun süre sigara maruziyeti ve ek komorbiditelere bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı 61,2 (26-85) olarak bulundu. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımın yaştan bağımsız olduğunu ve sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterdik. Bu durum yaşlı hastaların, uygun tedavi ve takip ile benzer sağkalım avantajına sahip olabileceklerini düşündürmektedir. LACE meta-analizi kemoterapinin sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği ve tedaviye bağlı mortalitenin yaşa göre farklılık göstermediği yönünde

bulguları bildirmişlerdir (87). Ying Gao ve arkadaşları ağustos 2015 yılında yayınladıkları çalışmada kemoradyoterapi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirmişler ve hastaları 70 yaşından büyük ve küçük olacak şekilde ayırarak yaşın sağ kalım üzerine ve prognoz üzerine etkisini incelediklerinde yaşın etkisinin olmadığını göstermişlerdir (88).

Sigara kullanımı akciğer kanseri insidansında artışın en önemli risk faktörlerinden biridir. Hastalarımızın %81,2'si sigara kullanımı öyküsü bulunmaktadır. Sigara kullanım öyküsünün olması hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Luke Nordquist ve arkadaşlarının akciğer adenokarsinomu olan hastalarda hiç sigara içmemiş ve sigara içmeye devam eden hastaların sağ kalımları üzerine yaptıkları çalışmada sağ kalımın sigara kullanmayan olgularda daha yüksek olduğunu doğrulamıştır (89). Ryo Maeda ve arkadaşları opere olan adenokarsinom tanılı hastalarda sigara kullanımı olanların kullanım sürelerini incelemişler ve 20 paket-yıldan daha fazla sigara kullanımı öyküsü olan olguların 20 paket-yıldan daha az sigara kullanımı olan olgulara oranla sağ kalımlarının daha düşük olduğu belirtmişlerdir (90). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı öyküsünün sağ kalıma anlamlı etkisi olmamasının nedeni ön planda metastatik hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olarak değerlendirildi. Literatürdeki sigara ve sağ kalım çalışmalarına bakıldığında metastatik hastalardaki sürücü mutasyon saptanma oranının sigara ile anlamlı oranda azalması ve buna bağlı olarak tedavi modalitelerinin değişmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda akciğer kanseri evrelemesinde 2017 yılından beri 8. baskısı düzenlenen TNM akciğer kanseri evreleme sistemini kullandık. N evresi opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan olgularda prognozda önemli bir faktördür. Belirli bir lenf nodu bölgesine metastaz bulunması hastanın evresini ve optimal tedavi yöntemini belirlemede önemli bir belirleyicidir. Rezeke edilen lenf nodlarında tümör görülmesi sağ kalım ve lokal nüks açısından önemli bir risk

oluşturmaktadır (91). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak N evresinin bölgesel lenf noduna göre N0 (lenf nodu tutulumu yok), N1 (peribronşiyal, interlobar veya hiler lenf nodu tutulumu), N2 (ipsilateral mediastinal lenf nodu tutulumu) veya N3 (kontralateral mediastinal, kontralateral hiler veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu) şeklinde incelendiğinde hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine prognostik etkisi olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan birçok çalışmada mediastinal lenf nodlarında tümör görülmesi olgularda genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine olumsuz etki göstermektedir (92, 93).

Patolojik evre, opere edilen KHDAK olan hastalarda sağ kalım üzerine etkili olduğu yapılan çalışmalar ile doğrulanmıştır (94, 95). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak patolojik evrelemenin genel sağ kalım üzerine etkili olduğunu gösterdik.

STAS pozitifliği olması daha düşük genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır (96). Bu şekilde olmasına rağmen yapılan alt grup analizlerinde farklı sonuçlarla da karşılaşılmaktadır. Jung ve arkadaşlarının 506 hasta ile yaptıkları çalışmada T1b ve T1c hastalarda STAS pozitifliğinin hastalıksız sağ kalım üzerine katkısı olmadığını saptamıştır (97). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada erken evre STAS pozitif olan hastaların adjuvan kemoterapi ile daha iyi sağ kalıma sahip olduklarını doğrulamıştır (98). Bizim çalışmamızda da STAS pozitifliğinin sağ kalım üzerine etkisi araştırdığımızda anlamlı olmadığı sonucuna ulaştık. Literatürde ileri evrelerde STAS pozitifliğinin sağ kalım üzerine daha etkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, erken evre KHDAK hastaları incelememiz ve hastaların çoğunluğunun STAS pozitif ya da negatifliğinin histopatolojik olarak belirlenmemiş olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması, tek merkezli olması ve sınırlı sayıda hasta bulunması, olguların farklı özelliklerde adjuvan tedavi verilmiş olması, çalışmamızdaki kısıtlılıkları oluşturan başlıca sebeplerdir. Çalışmamız hastanemizdeki hastalar için hastalık, tedavi ve sonucun genel yönlerini tanımlasada, kemoterapi uygulaması, tedavi toksisitesi, performans durumu ve hastalığın evresi ile ilgili ayrıntılı bilgiler tüm hastalar için mevcut olmaması kısıtlılıklarımız arasındadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda erken evre KHDAA olan hastalara cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapinin ilk 28 günlük süreçte verilmesinin hastalıksız sağ kalıma ve genel sağ kalıma prognostik etkisi olduğunu gösterdik. Çalışmamız adjuvan tedavinin erken dönemde başlatılmasının önemini vurgulamaktadır.

KHDAA olan hastalarda erken tedavi verilmesinin prognoza etkisini ve cerrahiden kaynaklanan adjuvan tedavi gecikmesinin etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla sayıda hasta içeren araştırmaya ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018;3(20):2019.
3. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 [cited 2023 sep 06]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. Journal of thoracic oncology. 2015;10(9):1243-60.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39-51.
6. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e278S-e313S.
7. Postmus P, Kerr K, Oudkerk M, Senan S, Waller D, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2017;28:iv1-iv21.
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1):21S-49S.
9. TUIK Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2021 [cited 2023 sep 06]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715>.

10. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clinics in chest medicine*. 1991;12(4):669-79.
11. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Bmj*. 2004;328(7431):72.
12. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):399-414.
13. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The lancet*. 2011;377(9760):139-46.
14. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 1993;14(1):1-15.
15. Baur X, Weitowitz HJ, Budnik LT, Egilman D, Oliver C, Frank A, et al. Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update. *American journal of industrial medicine*. 2017;60(5):411-21.
16. Sichletidis L, Chloros D, Spyrtos D, Haidich A-B, Fourkiotou I, Kakoura M, et al. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: a 39-year study. *Respiration*. 2009;78(1):63-8.
17. Baser S, Duzce O, Evyapan F, Akdag B, Ozkurt S, Kiter G. Occupational exposure and thoracic malignancies, is there a relationship? *Journal of occupational health*. 2013;55(4):301-6.
18. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. *International journal of radiation biology*. 2009;85(1):57-69.
19. Council NR. Health effects of exposure to radon: BEIR VI. 1999.
20. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):295-302.

21. Chen C-L, Chiou H-Y, Hsu L-I, Hsueh Y-M, Wu M-M, Chen C-J. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environmental research*. 2010;110(5):455-62.
22. Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PloS one*. 2011;6(10):e25886.
23. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboeller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *American journal of epidemiology*. 2012;176(7):573-85.
24. Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *Journal of inflammation research*. 2008;1-11.
25. Kuller LH, OCKENE J, Meilahn E, Svendsen KH, Group MRFITR. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *American journal of epidemiology*. 1990;132(2):265-74.
26. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, Greco EM, Gamble GD, Aberle D, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial–American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(3):392-402.
27. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and predicting factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(8):913-9.
28. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, He X, Hu W, Vermeulen R, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Bmj*. 2012;345.
29. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis

from case-control studies in Europe and Canada. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(7):941-8.

30. Matakidou A, Eisen T, Houlston R. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*. 2005;93(7):825-33.

31. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Aileen Clarke E, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(3):182-92.

32. Lin L, Wang D, Chen H. The characteristics and survival of second primary lung cancer after Hodgkin's lymphoma: A comparison with first primary lung cancer using the SEER database. *Plos one*. 2023;18(5):e0285766.

33. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3):362-87.

34. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-LA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):15-25.

35. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.

36. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Cribriform subtype is an independent predictor of recurrence and survival after adjustment for the eighth edition of TNM staging system in patients with resected lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(2):245-54.

37. Tsao M-S, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype classification of lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in patients undergoing complete resection. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(30):3439.

38. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread in

- pulmonary adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(6):793-801.
39. Jiang G, Chang C, Yuming Z, Dong X, Jie D, Kaiqi J, et al. Shanghai Pulmonary Hospital Experts Consensus on the Management of Ground-Glass Nodules Suspected as Lung Adenocarcinoma (Version 1). *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2018;21(3).
 40. Hong SR, Hur J, Moon YW, Han K, Chang S, Kim JY, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *European journal of radiology*. 2018;101:118-23.
 41. De Castro J, Tagliaferri P, De Lima V, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PI v OTAL study. *European journal of cancer care*. 2017;26(6):e12734.
 42. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
 43. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *OncoTargets and therapy*. 2018;4829-35.
 44. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung cancer*. 2011;74(1):25-9.
 45. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clinical cancer research*. 2012;18(9):2443-51.
 46. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The lancet oncology*. 2012;13(10):e418-e26.

47. Rajdev K, Siddiqui AH, Ibrahim U, Patibandla P, Khan T, El-Sayegh D, et al. An unusually aggressive large cell carcinoma of the lung: undiagnosed until autopsy. *Cureus*. 2018;10(2).
48. Pelosi G, Barbareschi M, Cavazza A, Graziano P, Rossi G, Papotti M. Large cell carcinoma of the lung: a tumor in search of an author. A clinically oriented critical reappraisal. *Lung Cancer*. 2015;87(3):226-31.
49. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1240-2.
50. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):3.
51. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(28):4539-44.
52. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(9):1184-97.
53. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
54. Lababede O, Meziane MA. The eighth edition of TNM staging of lung cancer: reference chart and diagrams. *The oncologist*. 2018;23(7):844-8.
55. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): quality-assessed reviews [Internet]*. 2009.
56. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Group LCS. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60(3):615-23.

57. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncologica*. 2013;52(7):1552-8.
58. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens V, Smeenk FW, Van Geffen H, Coebergh J. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59(7):602-7.
59. Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004;26(1):173-82.
60. Alam N, Shepherd FA, Winton T, Graham B, Johnson D, Livingston R, et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR. 10 and a review of the literature. *Lung Cancer*. 2005;47(3):385-94.
61. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(4):1048-54.
62. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(19):3138-45.
63. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(19):1453-61.
64. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008*.

65. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *Journal of thoracic oncology*. 2010;5(2):220-8.
66. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):706.
67. Rothschild S, Zippelius A, Eboulet E, Savic Prince S, Betticher D, Bettini A. Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer—a multicenter single-arm Phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:2872-80.
68. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2015;1856(2):189-210.
69. Miller M, Hanna N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer. *Bmj*. 2021;375.
70. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254-66.
71. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(3):875-83.
72. Sun Z, Adam MA, Kim J, Nussbaum DP, Benrashid E, Mantyh CR, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(2):87-93.
73. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA oncology*. 2016;2(3):322-9.

74. Rodrigues F, Grafino M, Faria I, da Mata JP, Papoila A, Felix F. Surgical risk evaluation of lung cancer in COPD patients—a cohort observational study. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016;22(5):266-72.
75. Tanaka F, Yoneda K. Adjuvant therapy following surgery in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Surgery today*. 2016;46:25-37.
76. Lim JU, Yeo CD. Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients. *Thoracic Cancer*. 2022;13(3):277-83.
77. Morgensztern D, Du L, Waqar SN, Patel A, Samson P, Devarakonda S, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with T2N0M0 NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(10):1729-35.
78. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(25):2589-97.
79. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA oncology*. 2017;3(5):610-9.
80. Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, Darling G, Li G, Kong W, et al. Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Cancer*. 2013;119(6):1243-50.
81. Ramsden K, Laskin J, Ho C. Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage II Non-small Cell Lung Cancer: Evaluating the Impact of Dose Intensity and Time to Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(7):394-400.
82. Liu Y, Zhai X, Li J, Li Z, Ma D, Wang Z. Is there an optimal time to initiate adjuvant chemotherapy to predict benefit of survival in non-small cell lung cancer? *Chin J Cancer Res*. 2017;29(3):263-71.
83. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043-51.

84. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(21):4285-91.
85. Arriagada R. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-60.
86. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2006;7(9):719-27.
87. Früh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3573-81.
88. Gao Y, Gao F, Ma JL, Zhang XZ, Li Y, Song LP, et al. Analysis of the characteristics and prognosis of advanced non-small-cell lung cancer in older patients. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1189-94.
89. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*. 2004;126(2):347-51.
90. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Influence of cigarette smoking on survival and tumor invasiveness in clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1626-32.
91. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675-84.
92. Tsuchiya T, Matsumoto K, Miyazaki T, Yamaguchi H, Yamazaki T, Sano I, et al. Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and S-1, followed by surgery

for stage II/IIIA non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(6):537-43.

93. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111(6):1718-23.

94. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*. 2006;130(6):1796-802.

95. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis. *Lung Cancer: Treatment and Research*. 2016:47-75.

96. Li J, Wang Y, Li J, Cao S, Che G. Meta-analysis of Lobectomy and Sublobar Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer With Spread Through Air Spaces. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(3):208-13.

97. Jung W, Chung JH, Yum S, Kim K, Lee CT, Jheon S, et al. The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(1):277-84.e1.

98. Chen D, Wang X, Zhang F, Han R, Ding Q, Xu X, et al. Could tumor spread through air spaces benefit from adjuvant chemotherapy in stage I lung adenocarcinoma? A multi-institutional study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12:1758835920978147.

7. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onay

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.12.2022-E.547335



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-302.08.01-547335
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

30.12.2022

Sayın Prof. Dr. Ozan YAZICI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Ozan YAZICI ve Ali Osman TAŞ'tan oluşan, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş.Gör.Ali Osman TAŞ'ın, Prof.Dr.Ozan YAZICI'nın danışmanlığında yürüttüğü uzmanlık tez çalışması olan "*Akciğer Adenokarsinom Nedeniyle Cerrahi Rezeksiyonun Yapılan Hastalarda Postoperatif Adjuvan Tedavi Zamanlamasının Sağ Kalma Etkisi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 27.12.2022 tarih ve 22 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2022 -1466

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS97402573

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>



Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hu01.kep.tr

Bölge için :Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 38 81



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ali Osman

Soyadı : TAŞ

Doğum Yeri ve Tarihi :

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Ocak 2020 –Halen: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2013-2019: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2009-2013: Enderun Fen Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce