

Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma **Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care**

Timuçin Alar¹, Erkan Melih Şahin²

¹ Yrd.Doç.Dr., Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

² Doç.Dr., Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Özet

Akciğer kanserleri tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanser tipidir. Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki kategoriye ayrılır. Bu ayrım tedavi seçimi ve prognozu belirler. Hastalar lokal, bölgesel, metastatik veya tümörün sistemik etkilerine bağlı semptomatiktir. Sigara içen hastaların öksürüğü belirti olarak değerlendirilmemesi sonucu, tanı çoğunlukla ileri evrelerde konulur. Tanı için toraks bilgisayarlı tomografisi tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Hastalarda en uygun tedavi modelinin uygulanabilmesi için hücre tipinin belirlenmesi ve doğru bir evreleme yapılması şarttır. Kesin ve radikal tedavisi cerrahidir. Opere olabilecek evredeki her kanser hastasında şartlar sonuna kadar zorlanmalıdır. Akciğer kanserini önlemenin en önemli yolu sigaranın bırakılmasıdır. Semptomsuz hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiş kitle tarama testi bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, evreleme, prognoz, tanı, tedavi.

Summary

Lung cancers are the leading cancer types that cause cancer deaths in the world. Cigarette smoking is the cause of lung cancers in 94% of the cases. It is more common among men than women. Lung cancers are divided into two categories as small cell and non-small cell cancers. This categorization determine treatment options and prognosis. Symptoms can be local, regional, metastatic or systemic due to tumor effects. They are mostly diagnosed in advanced stages because cough is not accepted as a symptom by smokers. Computed tomography of the thorax is the imaging method of choice. To decide the best treatment modality, cell type identification and valid staging is needed. Absolute and radical treatment of lung cancer is surgery. All options should be urged in lung cancer patients available for surgery. Best prevention of lung cancer is to quit smoking. There is not a screening test that decrease mortality in asymptomatic patients.

Key words: Lung cancer, staging, prognosis, diagnosis, treatment.

Kabul tarihi: 1 Temmuz 2012

Epidemiyoloji

Akciğer kanseri (AK) içinde bulunduğumuz yüzyılın başlangıcında nadir bir hastalık iken günümüzde sigara tüketiminin artması ile birlikte tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanser tipi olmuştur. Ülkemizde yıllık insidans erkeklerde yüz binde 61,6 kadınlarda yüz binde 5,1 olarak bulunmuştur (1). Mortalite ise her iki cinste de birinci sıradadır. Yapılan hesaplamalara göre 2030 yılında AK sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla olacaktır. Bu durum artan sigara alışkanlığı ve kadınların daha duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır.

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Diğer etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (2). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde sıklığı

daha azdır, 50 yaş altında %5-10 dolayındadır (3,4).

Etiyolojik faktörler

Sigara

Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönündeki ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (3). Birçok nedene bağlı olarak gelişmekle birlikte hastaların yaklaşık %85-90'ında sigara içimine rastlaması, önemini ortaya koymaktadır. Ancak bu hastalarda kanser gelişme riskini başlama yaşı, içme süresi, içilen sigara tipi (filtreli, filtreli, puro, düşük katran ve nikotin içeriği vb.) ve günlük tüketilen sigara miktarı etkilemektedir (2). Göreceli risk sigara içmeyenlere kıyasla 10-30'dur ve özellikle 20 paket/yıldan sonra belirgin olarak artmaktadır (Tablo 1) (5). Pasif sigara içiminde risk %3,5'tir. Sigara içimi kadınlarda %90 erkeklerde %79 oranında akciğer kanseri ile direkt ilişkili bulunmuştur (6).

Tablo 1. Sigara içimi ve akciğer kanseri gelişme ilişkisi (5,6)

	Rölatif risk
Hiç sigara içmeyen	1
1 paket/gün	17
1-2 paket/gün	42
>2 paket/gün	64
Sigarayı bırakmış	2-10

Sigaranın bırakılması kanser riskini tamamen ortadan kaldırmamakta, ancak riski azaltmaktadır. Sigara dışında puro içenlerde risk üç kat, pipo kullananlarda ise sekiz kat artmaktadır. Filtreli ya da düşük katran içeren “light” sigara içenlerde kanser riski azalmamakta, adenokanser insidansı artmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60’dır. Ülkemizde sigara içme oranları ortalama erkeklerde %63, kadınlarda %24’tür (7).

Çevre

Endüstriyel ve çevresel faktörler AK gelişimi açısından önem arz eder. Özellikle asbest minerali, gerek çevresel (ak toprak ve zeolit) gerekse endüstriyel (gemi ve otomatik sanayi, izolasyon) alanlarda kullanımı ile başta mezoteliyoma olmak üzere akciğer ve gastroentestinal sistem malignitelerine neden olur (8). Ak toprak ülkemizde birçok bölgede bulunur ve kırsal kesimde sıva ve boya amacıyla kullanılır. Zeolit Kapadokya’daki peri bacalarında yer alan mineraldir (9).

Son yıllarda, topraktan havaya geçen doğal bir radyoaktif gaz olan radon etkin bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gazın yoğunluğu toprakta bulunan uranyum konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Uranyum ise dünyadaki AK vakalarının %6-15’inin ana sebebidir. Radon gazı evlere bina çatlaklarından, zemindeki boşluklardan ve drenajdan girer. Bu yüzden radon seviyesi bodrum katlarda, kilerlerde ve toprakla temas eden zeminlerde daha fazladır (10).

Diğer endüstriyel etkenler arsenik, klormetil eter, nikel ve bileşenleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, radyasyon, krom, berilyum, kadmiyum ve formaldehittir (11,12).

Genetik

Kalıtsal etkenlerin AK gelişiminde etkili olduğu öne sürülmektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında, AK ve diğer sigara bağımsız kanser riski 2,4 kat artmaktadır (7). Çevresel faktörler ve sigara içiminin üzerine eklenmesi hastalığı tetikleyen diğer faktörler olarak değerlendirilmektedir. Kronik karsinojen maruziyeti sonucu onkogenler ve tümör baskılayıcı

genlerde mutasyon gelişmekte, böylece hücreyi kanserleşmeye götüren süreç başlamaktadır (13).

Patoloji

Akciğer kanseri küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) olarak ana iki tipe ayrılır (Tablo 2). KHDAK’nin adeno, skuamöz ve büyük hücreli gibi subtipleri mevcuttur. Bu iki kategorinin ayrılması tedavinin seçilmesi ve prognozun belirlenmesi için gereklidir.

Tablo 2. Akciğer Kanseri Patoloji Tiplerinin Yaygınlığı

AK tipleri	Sıklık
Adeno	%40
Skuamöz	%25
Küçük Hücreli	%20
Büyük Hücreli	%10
Adenoskuamöz	<%5
Karsinoid	<%5
Bronşial bez karsinomu	<%5

Adenokanserler heterojen periferik kitle ile ve erken metastaz yaparak kendini gösteren, sıklıkla da altta yatan bir akciğer hastalığına bağlı gelişirler (14). Skuamöz hücreli kanserler ise tipik olarak santral yerleşen endobronşial kitle sonucu hemoptizi, postobstrüktif pnömoni ve lobar kollaps ile kendini gösterir. Adenokanserlerin tersine skuamöz hücreli kanserler geç metastaz yaparlar (15). Küçük hücreli kanserler klinik olarak agresif, sıklıkla santral yerleşerek ileri derecede mediastinal invazyon yapan ve erken dönemde, paraneoplastik sendromun da dahil olduğu ekstratorasik metastazlarla seyrederek kemoterapiye cevap vermesine rağmen teşhis sırasında genellikle ileri evrede oldukları için hastaların prognozları kötüdür (16).

Semptom ve bulgular

AK olan hastaların %90’dan fazla kısmı başvuru sırasında lokal, bölgesel, metastatik veya tümörün sistemik etkilerine bağlı semptomatiktir. Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusundan yoksun olması ve genellikle ilk semptom olan öksürüğün sigara içen hastalar tara

findan bir belirti olarak değerlendirilmemesi sonucu, AK tanısı çoğunlukla ileri evrelerde konulmaktadır. Semptomlar kitlenin bölgesel büyümesi ile ilgili olabileceği gibi, metastaz ve paraneoplastik sendromlara da bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 3). Fizik mua

yenede supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu, plevral efüzyon, lokalize hışırtı (wheezing), hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik hassasiyeti, periferik motor veya sensöriyal nöropati saptanabilir.

Tablo 3. Akciğer kanserinde semptom ve bulguların görülme sıklığı ile nedenleri

Semptom ve bulgular	Sıklık (%)	Neden
Öksürük	75	Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyon, akciğer kompresyonu
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğer metastazı
Dispne	58-60	Büyük hava yolu obstrüksiyonu, plevral efüzyon, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-50	Toraks duvarı invazyonu, brakial pleksus tutulumu
Hemoptizi	29-35	Hava yolunun tümör ile invazyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Tırnak kökü ve uzun kemiklerde, periost reaksiyonu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, yeni kemik oluşumu
Ses kısıklığı	5-18	Rekürren larengeal sinir tutuluşu
Vena Kava Süperior sendromu	4	Vena Kava Süperior' a bası veya invazyon
Disfaji	2	Özefagus basısı
Stridor	2	Trakea obstrüksiyonu

Akciğer bol kanlanan bir doku olması nedeniyle kan yoluyla yayılımı sıktır ve oldukça değişik bölgeler etkilenebilir. Direkt veya lenfatik yayılım ile büyük damar ve sinir invazyonları yaparak klinik verebilir. Vena Kava Süperior Sendromu bunlardan biridir. Baş-boyun bölgesi ve üst ekstremitayı içine alan bu venöz dönüş anomalisi sonucu baş ağrısı, konjonktivalarda hiperemi, supraklaviküler şişlik, göğüs ön duvarında venöz yapıların belirginleşmesi izlenir (17,18).

Akciğerin üst kısmında (apex-kupula) yerleşen "Pancoast tümörü" genellikle bu bölgedeki yumuşak doku ve sinirlere invazyon gösterir. Sempatik pleksus tutulumu sonucu ipsilateral terleme kusuru, enoftalmi, pitozis ve miyozis izlenir (Horner Sendromu). Omuz ve kol ağrısı ile beraber, kas atrofisi ve güç kaybı da bulgular içindedir (19,20).

Mediastinal invazyon sonucu frenik sinir tutulumu gelişebilir. Hasta diğer bulgulara ek olarak solunum sıkıntısı ile başvurabilir. Tek taraflı diyafragma yüksekliği saptanırsa frenik sinir paralizisi düşünülmelidir (21).

Hasta her zaman primer kansere ait şikayetlerle değil, bazen de uzak organ metastazlarına ait semptomlar ile başvurabilir. AK'nde en sık metastaz izlenen bölgeler kemik, santral sinir sistemi, karaciğer, sürrenal bezler ve karşı akciğerdir (Tablo 4) (22). Şiddetli kemik ağrıları, epilepsi nöbeti gibi belirtiler hekimi ilgili sistemlere yöneltirken; karaciğer, sürrenal ve akciğer metastazları çoğu zaman sessiz seyredir. Ender olarak hasta karın ağrısı, bulantı ve hazımsızlık şikayetleri ile başvurabilir.

Paraneoplastik sendromlara ait bulgular da dikkat edilmesi gereken diğer bir durumdur. Ektopik ACTH salgılanması sonucu "Cushing Sendromu", ADH salgılanmasına bağlı Uygunsuz ADH Sendromu, jinekomasti, kemik metastazı olmadan gelişen hiperkalsemi bunlardan bir kaçıdır. Ayrıca hematolojik (lökomoid reaksiyon, trombositopeni) ve cilt lezyonları (akantozis, hipertrikozis) da saptanabilir [23].

Tablo 4. Akciğer kanserinde saptanan uzak metastazlar ve sıklığı (23)

Metastaz bölgesi	Sıklık (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp-perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri-yumuşak doku	1-3

Tanı

Akciğer kanserinde tanı tümörün görüntülenmesine dayalıdır. Hastanın anemnezinde sorgulanan semptomlar ile muayene bulguları bir araya gelince genel bir kanaat oluşur. Sonrasında bu semptom ve bulguları laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile desteklemek hastalık tanısının konması için gereklidir.

Direkt grafi

Akciğer grafisi ilk yapılması gereken radyolojik incelemedir. Soliter pulmoner nodül, pnömonik infiltrasyon, atelektazi, hiler dolgunluk, mediastinal genişleme, pleural sıvı, lokalize saydamlık artışı gibi görüntüler saptanabilir (24).

Bilgisayarlı tomografi

Günümüzde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer grafisinde kitle lezyonu saptanan her hastaya uygulanması gereken bir radyolojik yöntemdir. BT tümörün genel yapısı ve dağılımı, hiler bölge ve mediastinal tutulum ile bu bölgedeki lenfadenopatiler, büyük damar ve kalp invazyonu, göğüs duvarı tutulumu, pleural efüzyon gibi tümörün gerek evrelemede gerekse cerrahisi için gerekli önemli ipuçlarını gösterir (25).

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Son yıllarda kullanımı sıklaşan, bazı özellikli durumlarda BT'ye üstün bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokularda daha iyi görüntüye sahip olması, birçok planda kesit alması gibi özellikleri nedeniyle mediasteninin, süperior sulkusun, göğüs duvarının, kalp ve büyük damarların, diyafragma ve spinal kanalın daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak BT ile karşılaştırıldığında akciğer parenkimi hakkında daha az bilgi vermesi ve daha pahalı olması dezavantajlarıdır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Uzun yıllardır bilinen bir yöntem olmasına karşılık AK hastalarında 1990'lı yıllardan sonra kullanılmaya başlanmıştır. 2-[¹⁸F]Floro-2-deoksi-D-glukoz kullanılarak uygulanan pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) anormal kitle tespiti ve evreleme amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (26,27). Bu görüntüleme yönteminde yanlış pozitif (pnömoni, granuloma / sarkoidoz / tüberküloz / aspergilloz / histoplazmoz, inflamasyon, pulmoner hamartom veya bronşiektazi ve atelektazi gibi inflamatuvar cevaplar) ve yanlış negatif (atipik karsinoid, 1cm ve altındaki KHDAK, bronkoalveolar karsinom gibi) sonuçlar alınabileceği akılda tutulmalıdır. Bu radyolojik işlemin en önemli dezavantajı çok yaygın olmaması ve pahalı olmasıdır (28).

Bronkoskopi

AK tanısının histopatolojik olarak konmasına olanak veren endoskopik bir işlemdir. Fiberoptik ve rijid olmak üzere iki tipi mevcuttur. Santral yerleşen ve endobronşiyal komponenti olan tümörlerde tanı değeri %90'ın üzerindedir. Buna karşılık periferik lezyonlarda tanı değeri %40'a kadar düşmektedir. Lezyondan direkt biyopsi, bronş içi yıkama ve fırçalama ile hücre elde edilmesi, transbronşiyal biyopsi ile parenkim içi kitleden ince iğne ile doku alınması yapılabilen işlemlerdir. Günümüzde videobronkoskop ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan bronkoskopi (OFB), elektro manyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitleri de kullanılmaktadır (29).

Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de önemli bir tanı aracıdır. Ancak bu işlemin kanama, pnömotoraks gibi komplikasyonları olduğu unutulmamalıdır (30).

Mediastinoskopi

Bu cerrahi işlemden genel anestezi altında mediastinoskop ya da video-mediastinoskop adı verilen bir alet yardımıyla, mediastendeki lenf bezleri ve kitlelerden biyopsi alınır. Tanı ve evreleme amaçlı uygulanır (31).

Torakoskopi

Lokal anestezi altında ve sedoanaljezi ile hastanın toraks kavitesi içine girilerek lezyonlardan biyopsi almak, plevral sıvıyı boşaltmak gibi amaçlar için kullanılan bir cerrahi işlemdir (32,33).

Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)

Bu endoskopik cerrahi işlem genel anestezi altında uygulanan hem teşhis hem tedavi amacıyla kullanılabilen günümüzün popüler operasyon şeklidir. Bu teknikle lobektomi, pnömonektomi gibi açık cerrahide yapılan hemen hemen tüm işlemler rahatlıkla uygulanabilmektedir. Hasta konforu, postoperatif ağrı ve kozmetik açıdan mükemmel sonuçları vardır (34).

Torakotomi

Minimal invazif yöntemler ile tanı konamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanır (35).

Evreleme

2002 yılındaki “Malign tümörlerin TNM sınıflaması” 1996’daki AK evreleme sisteminde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (36). Ancak günümüzde yapılan geniş serileri içeren çok merkezli çalışma sonuçları, bazı kriterlerde değişikliğe gidilmesini önermişlerdir. Bunlardan en önemlileri tümör büyüklüğü ve plevral efüzyondur. Son evrelemede 3 cm’den küçük ya da büyük olarak belirtilen tümör boyutu, sağkalım oranlarının incelenmesi ile 2 cm’den küçük ile 7 cm’den büyük olarak (2-3-5-7 cm ara değerli) tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (37). Aynı çalışmada plevral efüzyonun M kategorisine alınması da önerilmiştir.

Yeni evreleme 2009 yılında kabul edilmiştir (38). Tümör boyutlarına göre T değer değişikliklerinin dışında son evrelemedeki farklar şunlardır:

- 1- T3: Aynı lobağdaki satellit nodül (daha önce T4)
- 2- T4: Farklı lobağdaki nodül (daha önce M1)
- 3- Malign efüzyon, plevral nodül M1a (daha önce T4)
- 4- Uzak metastaz M1b

Tedavi

Hastalarda en uygun tedavi modelinin uygulanabilmesi için hücre tipinin belirlenmesi ve doğru bir evreleme yapılması şarttır. AK kesin ve radikal tedavisi cerrahidir. Opere olabilecek evredeki her kanser hastasında şartlar sonuna kadar zorlanmalıdır. Evresine göre kemoradyoterapi, cerrahi öncesi veya sonrasında tedaviye eklenir (39).

Neo-adjüvan adı verilen kemo-radyoterapiler operasyon öncesi uygulanan, tümörün kitlesini küçültmek ya da invaze olduğu dokudan geri çekilmesini sağlayarak ameliyat için bir imkan yaratmaktadır. Bu tedaviye yanıt tümör kitlesinin en az %50 oranında küçülmesi olarak kabul edilir (40,41).

Postoperatif kemoradyoterapiler radikal rezeksiyon mümkün olmayan, operasyon sonrasında rezidü kalan veya mediastinal pozitif lenf bezi saptanan, agresif seyreden, yüksek evreli tümörlerde uygulanmaktadır (42).

Prognoz

Akciğer kanserlerinde prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar yaş, hastanın performans durumu, cinsiyet, kilo kaybı, hücre tipi, genetik faktörler, tümörün ikiye katlanma süresi (doubling time) ve tümörün evresidir. Perioperatif morbidite yaş ile artar. Evre I den IV e gittikçe de prognoz kötüleşir (43).

Takip

Küratif olarak cerrahi ile tedavi edilmiş akciğer kanserli hastaların takibi için yapılmış birçok çalışma vardır. Cerrahi olarak rezekte edilen hastalarda önerilen takip yöntemi ilk iki yıl her altı ayda bir fizik muayene, direkt radyolojik inceleme ve sonraki her yıl aynı işlemin tekrar edilmesidir (44). Bazı gruplar ilk yıl üç ay arayla, ikinci yıl altı ay arayla ve sonrasında yılda bir fizik muayene, direkt radyolojik değerlendirme şeklinde takip önermektedirler (45). Bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopinin takipte rutin uygulama yeri yoktur. Ancak hastanın şikayeti var ise mutlaka o şikayete yönelik ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (46).

Küratif cerrahi şansını kaybeden veya operasyonu kabul etmeyen olgularda kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Ancak bu tedavilerin de ciddi yan etkileri ve hastanın sosyal yaşamını etkileyen bazı sıkıntıları vardır (44). Hastalığın bu tedavilere rağmen ilerlemesi ile birlikte ek komplikasyonların gelişmesi takip eden hekimi zor durumlara sokmaktadır. Bulantı-kusma,

medikal tedavilere dirençli ağrı, hemoptizi, iştahsızlık ve genel durum bozukluğu, lökopeni ve buna bağlı gelişen enfeksiyonlar gibi durumlar hasta-hekim ilişkisinde iki tarafı da mutsuz eden sonuçlar doğurur (47).

Önleme

Akciğer kanserini önlemenin en önemli yolu sigaranın bırakılmasıdır (5). Akciğer kanserine bağlı mortaliteyi azalttığına gösterilmemiş olması nedeniyle, semptomsuz hastalarda kitle tarama testi olarak seri posteroanterior akciğer radyografisi ya da balgam sitolojisi önerilmez (44). Randomize çalışmaların henüz tamamlanmamış olması nedeniyle spiral toraks BT taramasının net yararı kanıtlanmış değildir. Bu nedenle semptomsuz hastalarda tek kontrol çekimi yada seri olarak düşük doz toraks BT taraması önerilmez (48,49,50).

Kaynaklar

1. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37:83-92.
2. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürçüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
3. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1166-1196.
4. Radzikowska E, Raszowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001; 33:203-211.
5. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75(1):56-63.
6. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:1-25.
7. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir:Ege Üniversitesi Basımevi;2000:15-34.
8. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986; 70:51-56.
9. Altuntaş HD, Öztürk F, Yılmaz Sİ, Eröz R. Asbest ve erionite bağlı mezotelyomalı hastaların parafin bloklarında p53 tümör supressör ve ras onkogen mutasyonlarının araştırılması. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; 31(1):1-8.
10. Radzikowska E, Raszowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001; 33:203-211.
11. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990; 323(10):632-636.
12. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55(5):1039-1046.
13. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Ozyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35-8.
14. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75(1 suppl):191-202.
15. Patz EF Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117(4 suppl 1):90-5.
16. Midthun DE, Jett JR. Clinical presentation of lung cancer. In: *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven, 1996:421.
17. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000:1056-70.
18. Shaheen K, Alraies MC. Superior vena cava syndrome. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(6):410-2.
19. Paulson DL. Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:1095-1104.
20. Parissis H, Young V. Treatment of pancoast tumors from the surgeons prospective: re-appraisal of the anterior manubrial sternal approach. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5:102.
21. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 suppl):97-104.
22. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2006; 7(2):1-35.
23. Cildağ O, Zamani A, Celik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999;1:38-43.
24. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-135.
25. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-135.
26. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-536.
27. Pauls S, Buck AK, Hohl K, Halter G, Hetzel M, Blumstein NM, et al. Improved non-invasive T-staging in non-small cell lung cancer by integrated 18 F-FDG PET/CT. *Nuclearmedizin* 2007; 46(1):9-14.

28. Schimmer C, Neukam K, Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006; 5:418-423.
29. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(1):11-16.
30. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-16.
31. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:348-351.
32. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:271-276.
33. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:992-995.
34. Murthy S. Video assisted thoroscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(1):23-25.
35. Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for non-small cell lung cancer: differences in morbidity and mortality between thoracotomy and thoracoscopy. *Innovations (Phila)* 2012;7(1):15-22.
36. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
37. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tomours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:706-714.
38. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1):260-271.
39. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 2008; 135(2):247-254.
40. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trail of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(6):992-998.
41. Roth JA, Atkinson EN, Fosella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
42. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-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. *Lancet Oncol* 2006; 7(9):719-727.
43. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip. Antakya konsensusu. In: Aydın A, Ece T, Topuz E; eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010:61.
44. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2006; 7(2):1-35.
45. Ichinosa Y. Counterpoint. In: Johnson FE, Virgon KS; eds. *Cancer patient follow-up*. St.Louis: MO: Mosby; 1997: 230-232.
46. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, Milas M, Wong RS, Nesbitt JC, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6):1563-1572.
47. Senn HJ. Supportive and palliative care in cancer patients. 21st ESMO Congress, Vienna, Austria, November 1-5, 1996.
48. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, for the U.S. Preventive Services Task Force. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:740-753.
49. U.S. Preventive Services Task Force. Lung cancer screening: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:738-739.
50. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD001991.

İletişim:

Doç.Dr. Erkan Melih Şahin
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Terzioğlu Yerleşkesi, Çanakkale, Türkiye
Tel: +90.286.2180018 (2208)
e-mail:emsahin@yahoo.com