T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİNİN SEYRİNE SÜRRENAL BEZ METASTAZININ ETKİSİ

Dr. Sona HAJİYEVA

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİNİN SEYRİNE SÜRRENAL BEZ METASTAZININ ETKİSİ

Dr. Sona HAJİYEVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güntülü AK

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Akciğer Kanserinin Seyrine Sürrenal Bez Metastazinin Etkisi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21.09.2021 tarihinde, 26 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Sona HAJİYEVA
Tarih:
İmza

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sona HAJİYEVA'a ait "Akciğer Kanserinin Seyrine Sürrenal Bez Metastazının Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Güntülü AK
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Mehmet Sinan ERGİNEL
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ……..……..
Tarih ve ……/…… Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tezimin her aşamasında bana büyük sabırla yardımcı olan başta tez danışmanım ve aynı zamanda Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Güntülü AK, Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ ve Prof. Dr. Selma METİNTAŞ olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Sinan ERGİNEL, Prof. Dr. Emel KURT, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ, Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM, Doç. Dr. Şenay YILMAZ ve uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına, her daim yanımda olan ve bu süreçte her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Hajiyeva S. Akciğer Kanserinin Seyrine Sürrenal Bez Metastazının Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Bu tez çalışmasında, kliniğimizde tanı konulan, tedavi ve takip edilen akciğer kanserli hastalarda tespit edilen sürrenal bez metastazlarının sıklığı, özellikleri ve sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında tanı alan 1.253 akciğer kanserli hasta analiz edildi. Sürrenal bez lezyonları tanı anında < 1 cm ve ≥ 1 cm olarak gruplandırıldı. Bir cm altında sürrenal bez lezyonu saptanan hastaların %0.7 (7/971)'inde tanıda, %6 (59/971)'sında ise takipte sürrenal bez metastazı gelişti. Bir cm ve üzerinde sürrenal lezyonu olan hastaların %54.6 (154/282)'sında tanı anında sürrenal metastaz, %45.4 (128/282)'inde ise benign sürrenal lezyon tespit edildi. Hastaların sağ kalım süresi tanıda metastazı olmayan hastalarda 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) ay, sadece sürrenal bez metastazı olan hastalarda 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) ay, sürrenal bez ve diğer organ metastazı olan hastalarda ise 7.0 ± 0.6 (5.9- 8.1) ay olarak saptandı. Metastazı olmayan hastaların sağ kalım süresi sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı ile benzer iken (p=0.119), hem metastazı olmayan hastaların hem de sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı sürrenal ile birlikte diğer organlarda metastazı olanlara göre daha uzundu (sırasıyla p<0.001, p=0.002). Çok değişkenli analiz sonucuna göre tanıda sürrenal bez metastazının belirleyicileri sürrenal lezyonun nodüler yapıda olması (OR; %95GA: 4.97; 2.10-11.87), SUVmax değerinin ≥ 2.5 olması (5.57; 3.25-9.53), beyin (OR:3.24; 1.17-8.18), kemik (3.87; 1.59-9.43) ve plevra (2.55; 1.02-6.38) metastazının bulunmasıydı. Sürrenal bez lezyonlarının malign ya da benign olmalarını öngören değişkenler ise sürrenal lezyonun boyutu (2.98; 1.33-6.67) ve SUVmax değeri (8.25; 5.00-13.61) idi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, sürrenal bez, sürrenal bez metastazı, prognoz

ABSTRACT

Hajiyeva S. The Effect of Adrenal Gland Metastasis on the Course of Lung Cancer. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases. Specialist Thesis in Medicine, Eskişehir, 2024.

The aim of this study was to investigate the frequency, characteristics and impact on survival of adrenal metastases in lung cancer patients diagnosed, treated and followed up in our clinic. In the study 1,253 lung cancer patients were analyzed between January 1, 2011 and December 31, 2015. Adrenal lesions were categorized into the groups < 1 cm and ≥ 1 cm at diagnosis. Of the patients with an adrenal lesion of less than 1 cm, 0.7% (7/971) had adrenal metastases at diagnosis and 6% (59/971) during follow-up. Of the patients with an adrenal lesion of 1 cm or more, 54.6% (154/282) had an adrenal metastasis at diagnosis and 45.4% (128/282) had a benign adrenal lesion. The survival time was 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) months in patients without metastases at diagnosis, 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) months in patients with metastases only in the adrenal gland and 7.0 ± 0.6 (5.9 – 8.1) months in patients with metastases in the adrenal gland and other organs. While the survival time of patients without metastases was similar to the survival time of patients who only had metastases in the adrenal gland (p=0.119), the survival time of both patients without metastases and patients who only had metastases in the adrenal gland was longer than that of patients who had metastases in other organs in addition to the adrenal gland (sırasıyla p<0.001, p=0.002). On multivariate analysis, the determinants of adrenal metastases at diagnosis were nodular structure of the adrenal lesion (OR; 95%CI: 4.97; 2.10-11.87), SUVmax value ≥ 2.5 (5.57; 3.25-9.53), brain (OR: 3.24; 1.17-8.18), bone (3.87; 1.59-9.43) and pleural metastases (2.55; 1.02-6.38). The variables that predicted malignant or benign adrenal lesions were adrenal lesion size (2.98; 1.33-6.67) and SUVmax (8.25; 5.00-13.61).

Key Words: Lung cancer, adrenal gland, adrenal gland metastasis, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Akciğer Kanseri	3
2. 1. 1. Epidemiyoloji	3
2. 1. 2. Etiyoloji	4
2. 1. 3. Klinik Bulgular	6
2. 1. 4. Histopatoloji	7
2. 1. 5. Evreleme	8
2. 1. 6. Tarama yöntemleri	10
2. 1. 7. Tedavi	11
2. 1. 8. Prognoz	13
2. 2. Sürrenal bezler	13
2. 2. 1. Sürrenal Bez Anatomisi ve Fizyolojisi	13
2. 2. 2. Sürrenal Bez Kanlanması, Lenfatik Drenajı ve İnervasyonu	14
2. 2. 3 Sürrenal Bez Lezyonlarının Değerlendirmesi	15
2. 2. 4. Sürenal Bez Metastaz Yönetimi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3. 1. Çalışma Grubu	21
3. 2. Çalışma Değişkenlerinin Tanımı	22
3. 3. İstatistiksel Analizi	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
KAYNAKLAR 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADH	Antidiüretik hormon
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
APW	Absolute percentage washout
BT	Bilgisayarlı tomografi
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
EUS	Endoskopik ultrasonografi
FDG-PET	18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
GA	Güven aralığı
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
HU	Hounsfield unit
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
İİA	İnce iğne aspirasyonu
İPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPS	Karnofsky Performans skoru
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
MET	Mesenchymal-epithelial transition
MR	Manyetik rezonans
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
OR	Odds Ratio
PD-L1	Programmed death-ligand 1 receptor
PDGF	Platelet-derived growth factor

RET	Rearranged during transfection
ROS-1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase-1
RPW	Relative percentage washout
RT	Radyasyon tedavisi
SABR	Stereotaktik ablatif radyoterapi
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TBİA	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
TP 53	Tümör protein 53
US	Ultrasonografi
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery
VEGF	Vascular endothelial growth factor

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Akciğer kanserli hastalarda tesadüfen saptanan sürrenal lezyonlara yaklaşım 18

3.1. Çalışmada analiz edilen hastaların akış şeması 21

3.2. Normal sürrenal bez ve sürrenal hiperplazi BT görünümü 23

3.3. Sol sürrenal adenom dinamik sürrenal BT görünümü 24

3.4. Sol sürrenal metastaz BT görünümü 24

3.5. Bilateral sürrenal kitle BT görünümü 24

4.1. Hastaların evre dağılımları 28

4.2. Benign sürrenal lezyonların dağılımı 29

4.3. Tanı anında sürrenal bez metastazlarının yerleşim yerleri 31

4.4. Benign ve malign sürrenal lezyonların görünümlerine göre dağılımları 35

4.5. Benign ve malign sürrenal lezyonların boyuta göre dağılımları 35

4.6.Tanı sırasında sürrenal bez metastazı olan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri 36

TABLOLAR

Sayfa

4.1. Hastaların demografik ve özgeçmiş özellikleri. 26

4.2. Hastaların tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tipleri ve evreleri. 27

4.3. Hastaların tedavi şekli ve sağ kalım süreleri. 28

4.4 Hastaların sürrenal lezyon özellikleri, yerleşim yerleri ve PET-BT bulguları. 30

4.5 Tanı anında sürrenal bez metastazı gelişen hastaların demografik, tümör özellikleri ve sürrenal lezyon özelliklerinin karşılaştırılması. 31

4.6 Benign ve malign sürrenal lezyonların özelliklerinin karşılaştırılması. 33

4.7 Hastaların sürrenal bez metastaz durumuna göre sağ kalım süreleri. 37

4.8. Tanıda sürrenal bez metastazına etki eden değişkenlerin çok değişkenli analiz sonuçları. 37

4.9. Tanıda >1 cm sürrenal bez lezyonlarının malign ya da benign olmalarını öngören değişkenlerin çok değişkenli analiz sonuçları. 38

1. GİRİŞ

Dünya genelinde 10 yılı aşkın bir süredir kanser insidans ve mortalitesindeki düşüşe rağmen, akciğer kanseri kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri insidansı erkeklerde birinci, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almakta olup, yıllık kanser ölümlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (1). Son yıllarda hastalık biyolojisi, tedavi ve prognoza ilişkin öngörücü biyobelirteçlerin daha iyi bilinmesi ve yeni tedavi seçenekleri birçok hastada sağ kalım iyileşmesine yol açmıştır (2).

Akciğer kanseri gelişimi için en büyük risk faktörü tütün ve tütün ürünlerinin kullanımıdır. Aktif sigara içiciliğinin yanında pasif sigara içiminin de akciğer kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Akciğer kanseri için diğer risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, çeşitli kimyasallar ve karışımlar, mesleki maruziyetler, metaller, toz ve lifler, ailede akciğer kanseri öyküsü vb. durumlar yer almaktadır (3; 4). Tütünle mücadele ve diğer risk faktörlerinin en aza indirilmesi akciğer kanserinin önlenmesinde son derece önemlidir. Diğer taraftan hastaların önemli bir kısmının lokal ileri veya ileri evrede tanı aldığı düşünüldüğünde erken teşhis için yüksek riskli popülasyonların taranması da önem arzetmektedir.

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık yarısı tanı anında metastatik hastalığa sahiptir. Sürrenal bez akciğer kanserinin sık metastaz yaptığı bölgelerden biridir. Otopsi serilerinde akciğer kanserli hastaların %35-59'unda sürrenal bez metastazı saptandığı rapor edilmiştir (5). Sürrenal bez metastazının tanıda tespit edilmesi tedavi ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Akciğer kanserli hastalarda sürrenal bezleri değerlendirmek amaçlı ağırlıklı olarak bilgisayarlı tomografi (BT), dinamik sürrenal BT, 18 F - florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT, ultrasonografi (US) ve nadiren manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi farklı görüntüleme teknikleri kullanılabilmektedir (6).

Akciğer kanseri tanılı hastalarda sürrenal bez lezyonlarının belirlenmesi evreleme, en uygun tedavi şekli ve olası seyri tayin ederek, hastanın yönetimi ve prognozunu etkilemektedir. Bu noktada akciğer kanserli hastaların yönetiminde sürrenal metastazların tanı ve tedavisi hasta prognozuna katkı sağlayacak oldukça önemli bir durumdur.

Bu tez çalışmasında, beş yıllık bir sürede kliniğimizde tanı konulan, tedavi ve takip edilen akciğer kanserli hastalarda, tanı ve takipte saptanan sürrenal bez metastazlarının tespiti, klinik veriler ve prognozla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akciğer Kanseri

2. 1. 1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, artan morbidite ve mortalite oranlarıyla insanların yaşam ve sağlıkları için büyük bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Tüm kanser nedenli ölümlerin tahmini 1,8 milyonundan (%18) sorumlu olup, kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (7). Dünya genelinde akciğer kanseri erkeklerde görülme sıklığı ve mortalite oranları ile ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda hem görülme sıklığı hem de mortalite oranlarına göre meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Türkiye'de yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı sırasıyla erkekler ve kadınlar için 100,000'de 55.5 ve 10.9 olarak rapor edilmiş olup, 2018 yılında 30,078 yeni vaka tespit edilmiştir (8).

Akciğer kanserinin hem görülme sıklığı hem de ölüm oranları güçlü bir şekilde sigara içimi ile bağlantılıdır. Yıllar önce akciğer kanserinin ağırlıklı olarak sigara içen erkeklerde görülen bir hastalık olduğu düşüncesinin aksine kadınlarda da sigara içimine paralel olarak görülme sıklığının artık erkeklerle kıyaslanabilir olduğu görülmektedir. Bu artışta tütün ve diğer iyi bilinen risk faktörlerinin yanında östrojen ve farklı genetik düzenlenmeler gibi endojen maruziyetlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir (9).

Akciğer kanseri insidansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artmaktadır. Tüm risk faktörleri arasında, ileri yaş en önemli katkıyı sağlamaktadır. Nüfusun yaş ortalaması arttıkça sigara içmeyenler arasındaki akciğer kanseri ölümlerinin önümüzdeki on yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir (10). Bu nedenle, tütün kontrolü ve erken teşhisteki önemli gelişmelere rağmen, akciğer kanserinin tüm dünyada halk sağlığı açısından yük olmaya devam edeceği düşünülmektedir.

Irksal ve etnik farklılıklardan ziyade akciğer kanserinin insidans, mortalite ve sağ kalım sonuçlarının büyük ölçüde risk faktörleri, erken teşhis ve tedaviye bağlı olarak değiştiği görülmektedir.

2. 1. 2. Etiyoloji

Akciğer kanseri etiyolojisinde başta tütün ve tütün ürünleri kullanımı ile diğer çevresel ve mesleksel etmenler yer almaktadır (11).

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı akciğer kanseri için baskın risk faktörüdür. Akciğer kanserinin büyük çoğunluğu tütüne bağlıdır ve sigara içme süresi, içilen miktar önemlidir. Tütün dumanı yaklaşık dört bin kimyasal madde içerir ve bunların yaklaşık altmışının kanserojen olduğu raporlanmıştır. Nikotinin kendisinin tümör hücrelerinin oluşumunu indüklediğine dair bir kanıt yoktur, ancak başta akciğer, kolon ve mide kanserleri olmak üzere mevcut tümörlerin progresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Artan veriler, nikotinin temel fibroblast büyüme faktörü (*Fibroblast growth factor-FGF*), trombosit büyüme faktörü (*Platelet-derived growth factor-PDGF*) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (*Vascular endothelial growth factor-VEGF*) aktivasyonu ile proanjiyojenik bir etkisi olduğunu göstermektedir (12; 13).

Pasif sigara içiciliği akciğer kanseri gelişiminde önemli yer almaktadır. Çok sayıda araştırma, sigara içmeyen kişilerde görülen akciğer kanseri vakalarının % 15-35'inin ikinci el sigara dumanı maruziyetinden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Elli beş çalışmayı içeren bir meta-analizde, sigara içen biriyle evli olan kadınların akciğer kanseri riskinde %27 artış olduğu saptanmıştır (14; 15). Hiç sigara içmeyen hastalarda akciğer kanseri ve sigara içen akciğer kanseri hastaları arasında epidemiyolojik ve moleküler genetik farklılıklar bulunmuştur. Hiç sigara içmeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastaları genellikle kadın cinsiyet, genç yaş ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (*Epidermal growth factor receptor-EGFR*) pozitif adenokarsinom vakaları şeklinde görülmektedir (16; 17).

Mesleksel ve çevresel ortamda maruz kalınan asbestin tüm formlarının insanlarda kansere neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarla çevresel asbest, krom ve arsenik dahil olmak üzere bilinen bazı maruziyetlerin akciğer kanserinde risk faktörü olduğunu göstermiştir (18). Batı dünyasında asbestin endüstriyel kullanımı önemli ölçüde azaltılmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemiz gibi çevresel temasın ağırlıklı olduğu ülkelerde bu sorun devam etmektedir. Akciğer kanserinin asbeste bağlı olup olmadığını ayırt etmek için kesin bir kriter olmamakla birlikte, hastaların temas öyküsünün olması ve asbest temasına işaret eden radyolojik

bulguların olması etiyolojide asbest maruziyetinin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Asbest maruziyetinin tek başına akciğer kanserine neden olabileceği, sigarayla birlikte riskin belirgin arttığı bilinmektedir (19).

Radon, akciğer kanseri için kayda değer bir diğer çevresel risk faktörüdür. Radon mesleki maruziyetin ötesinde, toprakta, kayada ve yeraltı suyunda birikebilir ve bu nedenle hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri vakalarına potansiyel olarak katkıda bulunabilir (20). Yeraltı madencileri arasında yüksek düzeyde mesleki radona maruz kalma ile artan akciğer kanseri riski arasında güçlü ve tutarlı bir doz-yanıt ilişkisini gösteren önemli epidemiyolojik kanıtlara dayanan çalışmalar mevcuttur. Yaşam boyu hiç sigara içmeyenlerde radon maruziyeti ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizde radon maruziyeti olan hastalarda %15 oranında göreceli akciğer kanseri riski tespit edilmiştir (21; 22). Aynı zamanda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın da akciğer kanseri riskini artırdığı, radyoterapi ile tedavi edilen 100 cGy ve üzeri kümülatif maruziyeti olan hastalarda bu oranın arttığı bildirilmiştir (23).

Tüberküloz, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), silikozis, idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) dahil olmak üzere birçok akciğer hastalığı, akciğer kanseri için potansiyel risk faktörleri olarak incelenmiştir. Tüberküloz ve akciğer kanseri ilişkisi incelenmiş, düşük sosyoekonomik durum ve çevre kirliliğine veya mesleki kanserojenlere daha yüksek maruz kalma ile ilişkili olabileceği kanaatine ulaşılmıştır. Bir meta-analiz, düşük sosyoekonomik statünün, sigara içmeyen hastalarda akciğer kanseri gelişme riskini hafif derecede artırdığını bulmuştur (24).

KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu ve bunun sigaradan bağımsız olduğu öne sürülmüştür. Bu gözlemin ardındaki mekanizmalar açık olmasa da KOAH'ta karsinogenezin belirlenmiş etkenleri arasında oksidatif stres ve sürekli kronik inflamasyon yer almaktadır. Sigara içmenin her iki durum için de ortak bir risk faktörü olmasına bakılmaksızın, KOAH'ın başlı başına akciğer kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (25). İPF ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı dikkate alındığında İPF tanılı hastalarda akciğer kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (26).

Bazı hastaların germ hattında bulunan patojenik genetik varyantlar klinik olarak akciğer kanseri gelişmesinde anlamlı risk artışıyla ilişkilidir. Bu germ hattı

patojenik varyantları kalıtsaldır. EGFR, TP53 ve diğer kansere yatkınlık genlerindeki germ hattı varyantlarının akciğer kanseri gelişmesinde risk oluşturduğu bilinmektedir (27). Özellikle diğer risk faktörleri de eşlik ettiğinde riskin belirgin arttığı görülmektedir.

2. 1. 3. Klinik Bulgular

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 10'u asemptomatiktir ve akciğer grafilerinde tesadüfen saptanır. Hastalar primer tümörün intratorasik, ekstratorasik yayılımı veya paraneoplastik nedenli semptom ve bulgularla başvurabilir (28). Nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı ileri evre akciğer kanseri tanılı hastalarda en sık görülen semptomlar arasındadır. Akut bronşit hemoptizinin en yaygın nedeni olmasına rağmen, hemoptizi ile başvuran 40 yaşından büyük hastalarda akciğer kanserinden şüphelenilmelidir (29; 30)

Akciğer kanseri hastalarının büyük çoğunluğunun sigara içicisi ve KOAH'lı hastalar olduğunu düşünürsek akut alevlenmelerin daha sık görüldüğü hasta grubunda postobstrüktif pnömoni açısından neoplazm varlığı şüphesi artmaktadır. Endobronşiyal bir kitleye veya postobstrüktif pnömoniye ikincil öksürük hastaların %75'inde ortaya çıkabilir (31).

Hastalarda başvuru esnasında nörolojik bulgu olarak baş ağrısı, senkop, baş dönmesi, ekstremitelerde güçsüzlük, mental durum değişiklikleri görülebilir. Yaygın kas-iskelet ağrıları da sık görülen yakınmalar arasında yer almaktadır. Genel semptomlar olarak kilo kaybı, yorgunluk ve iştah kaybı da sık görülmektedir.

Hastalarda rekürren laringeal sinir, frenik sinir, brakiyal pleksus ve sempatik sinirler, göğüs duvarı ve plevranın, vasküler yapıların ve diğer organların tutulum bulguları görülebilir (32). Bu hastalarda tümör basısına bağlı ses kısıklığı, vena kava superior sendromu ve buna bağlı yüz ve boyun bölgesinde kızarıklık, şişlik görülebilir ve akciğer kanseri hastalarında bu bulgular vena kava superior sendromu şüphesini uyandırmalıdır (33). En erken ve en yaygın belirti bilateral juguler venöz dolgunluktur. Aynı zamanda periorbital ödem, konjonktiva ödemi, yüzde kızarıklık veya siyanoz görülebilmektedir. Hastalar özellikle göğüs bölgesinde kollateral damarların varlığı açısından kontrol edilmelidir (34; 35). Fizik muayenede tümörün rekürren laringeal sinire basısına bağlı ses kısıklığı, lenfadenopati, hepatomegali,

kemik hassasiyeti, yumuşak doku kitlesi gibi bazı bulgulara rastlanabilir. Laboratuvar bulgularında hemoglobin düşüklüğü, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hiponatremi, hiperkalsemi saptanabilir (33).

Az sayıda hasta grubu paraneoplastik sendromlarla başvurabilir. Bir grup hastada uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımına bağlı hiponatremi, hiperkalsemi gibi pek çok klinik durum görülebilmektedir. Paraneoplastik sendrom mekanizmaları arasında hormonlar, hormon benzeri peptitler, sitokinler ve antikorların anormal salınımı yer alır. Altta yatan kanseri tedavi etmek genellikle paraneoplastik sendromlar için en etkili tedavidir (36).

2. 1. 4. Histopatoloji

Akciğer kanserinin doğru teşhisi ve moleküler testler için uygun numune alınması son derece önemli unsurdur. Akciğer kanserlerinin %75-80'i KHDAK, %15-20'si küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), diğer %5'lik kısmı ise diğer hücre tiplerinden oluşur (37).

2020 yılında dünya genelinde erkeklerde, tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %39'u adenokarsinom, %25'i skuamöz hücreli karsinom, %11'i KHAK ve %8'i büyük hücreli karsinom olarak, kadınlarda ise yaklaşık %57'si adenokarsinom, %12'si skuamöz hücreli karsinom, %9'u KHAK ve %6'sı büyük hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir. Adenokarsinom görülme sıklığının, erkeklerde 185 ülkenin 150'sinde, kadınlarda 185 ülkenin tamamında skuamöz hücreli karsinomu geçtiği görülmektedir (38).

Histolojik alt tipe göre akciğer kanseri görülme sıklığının değişen küresel modelleri, sigara içme prevalansındaki değişiklikler, sigara ile çevresel kanserojenlere birlikte maruz kalma gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Son yıllarda dünya çapında sigara içme prevalansının azalması, sigarayı bırakmanın skuamöz hücreli karsinom, KHAK ve büyük hücreli karsinom insidansını azaltmada daha büyük bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adenokarsinom insidansının artması ile santral tümörlerden periferik tümörlere doğru bir geçiş olmuştur ve bunun sebebinin yüksek katranlı, filtresiz sigaralardan düşük katranlı filtreli sigaralara doğru küresel

geçiş ve üretilen sigaraların bileşimindeki değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmektedir (39; 40).

KHAK hızlı proliferasyon, erken metastaz eğilimi ve kötü prognozla ilişkili yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %13-15'ini oluşturmakta ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %5 olan en kötü seyirli tümör histopatolojik alt tipidir (41). KHAK'li hastaların neredeyse tümünde tümör baskılayıcı retinoblastoma geni olan RB1'de kayıp vardır ve p53 geninde KHDAK'li hastalara göre daha sık mutasyon görülmektedir. Bu mutasyonların, agresif büyümeyi teşvik etme ve karsinojenik hücrelerin hayatta kalma avantajını artırma etkisi mevcuttur (42).

Akciğer kanseri vakalarının %85'inden fazlasını KHDAK oluşturmaktadır (43). KHDAK'i başlıca adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom subgruplarına ayrılır. Bu subgruplar içerisinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli akciğer karsinomu en büyük alt grupları oluşturur. Adenokarsinom küçük hava yolu epitelinde bulunan alveolar hücrelerden, skuamöz hücreli karsinomu adenokarsinoma göre daha büyük hava yolu epitelinde bulunan hücrelerden köken almaktadır (44). Büyük hücreli akciğer kanseri ise tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır (45).

2. 1. 5. Evreleme

Evre, tümörün histolojik tipi ve hastanın performans durumu nüks oranlarını ve hayatta kalma sürelerini öngörmede önemli prognostik faktörlerdir. Evre hastalığın yaygınlığının kesin olarak belirlenmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi ve prognozun tahmin edilmesi açısından önemlidir. İdeal bir evreleme sistemi uygulanması kolay, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, hastanın gerçek klinik durumunu yansıtan doğru sonuçlar sağlamalıdır.

Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım tahminleri evre I hastalıkta %92 ile evre IV hastalıkta %0-3 arasında değişmektedir (46).

Akciğer kanserinin evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM sistemi periyodik olarak gözden geçirilmektedir. 8. TNM evreleme sistemi, *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) tarafından Ocak 2017 yılında kullanıma sunulmuş 2024 yılına değin kullanılması önerilmiştir.

Evreleme sisteminin bu versiyonu 1990-2010 yılları arasında toplam 16 ülkeden yaklaşık 77,000 hastanın (70,967 KHDAK; 6,189 KHAK) verileri analiz edilerek oluşturulmuştur. 2024 yılında ise 9. Evreleme sisteminin kullanılması planlanmıştır (47).

T kategorisi, birincil tümörün büyüklüğünü ve/veya yaygınlığını, N kategorisi bölgesel lenf nodlarının tutulumunu, M kategorisi ise uzak metastazların varlığını tanımlamaktadır.

KHAK'nin evrelemesinde TNM dışında ikili evreleme sistemi de kullanılabilmektedir. Buna göre hastalar sınırlı hastalık veya yaygın hastalık olarak evrelendirilmektedir.

Evreleme genel olarak klinik evreleme ve patolojik evreleme olarak ikiye ayrılır. Klinik evreleme klinik muayene ve görüntülemenin yanı sıra tümörün, lenf nodlarının veya metastazların tanısal örneklemesine dayanırken, patolojik evreleme, tümörün, lenf nodlarının veya metastazların cerrahi rezeksiyonuna dayanmaktadır (48).

Akciğer kanseri evrelemesinde BT, MR görüntüleme, PET-BT gibi non invaziv görüntüleme yöntemleri, Endobronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) gibi minimal invaziv yöntemler, mediastinoskopi veya *video–assisted thoracoscopic surgery* (VATS) gibi cerrahi işlemler kullanılabilir (49).

Akciğer kanseri evrelemesinde hem T hem de N faktörünü belirlemek için üst abdomeni de içine alan kontrastlı toraks BT yaygın olarak kullanılmaktadır (50). BT ile tümörün lokal yayılımını, göğüs duvarı veya mediastene invazyonunu belirlemek mümkündür. Üst abdomeni içine alan kontrastlı BT tetkiklerinde asemptomatik karaciğer ve sürrenal bez metastazlarının saptadığı rapor edilmiştir (51). Akciğer kanserini evrelemek için PET-BT invaziv olmayan bir teknik olarak geniş çapta kullanılmaktadır (52; 53). PET-BT akciğer kanseri evrelemesinde primer tümör, nodal tutulum ve metastatik bölgelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Görüntüleme yöntemleri erken evre hastalarda tek başına yetersiz olup nodal hastalığın doğrulanması, tümörün evresini belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek açısından doku örneklemesi gerekebilir. EBUS-TBİA mediastinal evreleme için ilk seçenek minimal invaziv bir tekniktir (54). EBUS tanısal olmadığında gereken hastalarda

mediastinoskopi yapılabilir. Endoskopik ultrasonografi – ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ile santral yerleşimli akciğer tümörleri, özofagus komşuluğunda yerleşen lezyonlardan, karaciğer ve sol sürrenal bezden biyopsi alınabilir.

2. 1. 6. Tarama yöntemleri

Hastaları daha erken evrede teşhis etmek için tarama programlarının uygulanması, akciğer kanserine bağlı ölümleri azaltmak ve sağ kalımı iyileştirmek için gereken önemli adımlardan biridir. Akciğer kanseri taraması bir test değil, bir süreçtir. Akciğer kanseri taramasının toplum düzeyinde uygulanması organize programlanmış yaklaşım gerektirir (55).

Son zamanlarda akciğer kanserinde tarama ve tedavi yöntemlerinde pek çok ilerleme kaydedilmiş ve 1990'dan 2020'ye kadar akciğer kanserinden ölüm oranı erkeklerde %58, 2002'den 2020'ye kadar kadınlarda ölüm oranının %36 azaldığı rapor edilmiştir (56).

Gereksiz testler, invaziv prosedürler psikolojik sıkıntı dahil olmak üzere birçok sıkıntılara yol açabileceğinden tarama testleri yüksek risk altındaki kişilerle sınırlandırılmalıdır (57). 2011 yılında ulusal akciğer taraması çalışması yayınlandı ve akciğer kanseri taramasının yararını belirlemek için dünya çapında düşük dozlu BT ile evre 1 kanserin tespiti gerçekleşti. Bu çalışmanın sonucunda genel nüfusun bir kısmında mortalite açısından azalma tespit edildi. Ağır sigara içenlerde veya yoğun sigara içme özgeçmişi olan kişilerde akciğer kanseri nedenli ölümde azalma olduğu gösterildi. Bu çalışma sonucuna göre düşük doz BT taraması kullanılan kişilerde 1000 kişi başına yaklaşık 3 daha az ölüm saptanmıştır. Düşük doz BT ile akciğer grafisi taramasını karşılaştıran diğer bir çalışmada düşük doz BT'nin akciğer kanserine bağlı ölümlerin %20 oranında azalmasına neden olduğu ortaya çıkarmıştır (58).

Mevcut tarama yöntemleri ile birlikte çeşitli risk faktörlerinin aradan kaldırılması akciğer kanserinin ortaya çıkmasını ve buna bağlı ölümleri azaltmada etkilidir (59). Yüksek tütün bağımlılığı, daha yüksek akciğer kanseri oranları, tüm nedenlere bağlı ölümler ve akciğer kanserine bağlı ölümler ile ilişkilendirilmiştir. Sigarayı bırakma ile birlikte hastalarda düşük doz BT taramasının akciğer kanseri nedenli ölümlerde %38'lik bir azalmayla sonuçlandığı tespit edilmiştir (60). Bu

nedenle sigarayı bırakma programlarının akciğer kanseri tarama programlarına entegre edilmesi zorunlu hale gelmiştir (61).

2. 1. 7. Tedavi

Akciğer kanseri tedavisi histopatolojik alt tipine, tümör evresine, hastalığın moleküler özelliklerine, hastanın fonksiyonel durumuna ve komorbiditelere göre değişmektedir. Akciğer kanserinin tedavi seçenekleri arasında genel olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve bu tedavilerin kombinasyonları yer almaktadır. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım ile mevcut tedavilerin uygun kombinasyonlarının dikkatli bir şekilde seçilmesiyle, günümüzde daha uzun sağ kalım ve daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilebilmektedir.

Erken evre hastalar mümkünse küratif amaçlı tedavi edilir. Evre IV, uzak metastazı olan hastalar veya ilk tedavi sonrası tekrar nüks eden hastalar için sistemik tedavi tercih edilmektedir.

KHDAK ve KHAK'nin tedavi yaklaşımları genel olarak farklıdır. KHDAK hastaları *NCCN (National Comprehensive Canser Network)* klinik uygulama kılavuzları önerilerine göre evre IA'da cerrahi sonrası izlem yeterli olurken, IB ve evre IIA'da cerrahi sonrası izlem veya adjuvan sistemik tedavi, evre IIB'de cerrahi ve adjuvan sistemik tedavi, evre IIIA ve IIIB'de cerrahi, neoadjuvan / adjuvan sistemik tedavi, ardışık veya eşzamanlı radyoterapi kombinasyonları önerilmektedir. Erken evre, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya medikal inoperabl hastalarda ise SBRT seçenektir. Lokal ileri olup kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalara adjuvan durvalumab, ileri evre hastalara önce moleküler testlerin (EGFR Ekzon 19, Ekzon 21, L858R mutasyoun, EGFR 768I, L861Q, ve/veya G719X mutasyonu, EGFR Ekzon 20 mutasyonu, ALK yeniden düzenlenme, ROS1 yeniden düzenlenme, BRAF V600E mutasyoun, NTRK 1/2/3 gen füzyonu, MET Ekzon 14 mutasyonu, RET yeniden düzenlenme, HER2 mutasyonu, KRAS G12C mutasyonu) çalışılması, pozitif test sonucuna göre hedefe yönelik tedavilerin uygulanması, negatif test sonucu durumunda ise kemoterapi ve / veya PD-L1 ifade durumuna göre immünoterapi kombinasyonları önerilmektedir. Her aşamada multidisipliner ve hasta bazlı değerlendirme uygun tedavinin belirlenmesinde son derece önemlidir (62; 63).

KHAK hastalarının büyük bir kısmı lokal ileri - ileri evre hastalıkla başvururken, küçük bir hasta grubu T1-2 N0 hastalıkla başvurabilir. Bu hastalar cerrahi tedaviye aday olabilirler. Cerrahide mediastinal lenf nodu tutulumu saptanırsa adjuvan kemoradyoterapi önerilir (64). Sınırlı evre (T1–4, N0–3, M0) hastalığı olan hastalara eşzamanlı kemoradyoterapi önerilir. Eş zamanlı kemoradyoterapiye uygun olmayan ancak kemoterapiye iyi yanıt veren sınırlı evre KHAK hastalarına radikal torasik radyoterapi uygulanabilir (65). İleri evre hastaların tedavisinin temel dayanağı sistemik kemoterapidir. Son yıllarda atezolizumab ile sağ kalımda 2 aylık uzama olduğu gösterildiğinden rehberlerde önerilmeye başlanmıştır (62). Tedaviye tam veya kısmi yanıt veren ve toraksa sınırlı hastalığı olan hastalar torasik radyoterapi için değerlendirilebilir. Bu tedavi genel sağ kalımda bir artışla ilişkilendirilmiştir ve genellikle iyi tolere edilir (66).

Metastaz yeri ve sayısının sağ kalıma etkisi dikkate alınarak son yıllarda oligometastaz kavramı gittikçe daha fazla tartışılmaya başlanmıştır. Son yıllarda bir dizi çalışmada oligometastatik hastalığı olan hastaların hem primer akciğer tümörünün hem de uzak organ metastazlarının küratif tedavi yaklaşımlarından fayda görebileceği gösterilmiştir (67). Oligometastaz tanımı, en fazla üç farklı organda beş lezyon olma durumunu ifade etmektedir. Bu yaklaşımla tedavi seçeneklerinin olabildiğince geniş uygulanması önerildiğinden metastatik hastaların antitümöral tedavi seçeneklerinden daha fazla faydalanabilmeleri ve sağ kalım sürelerinde uzama mümkün olabilmektedir (68).

Sınırlı metastatik yükü olan hastaların olumlu bir sağ kalıma sahip olduğunun gözlemlenmesi, lokal ablatif tedavi seçeneklerinin uygulanmasının yolunu açmıştır. Oligometastatik hastalığın tedavisi için pulmoner malign lezyonları olan ve fonksiyonel açıdan her iki akciğerin cerrahi tedavisine uygun olmayan hastalara cerrahi rezeksiyona alternatif olarak ablatif radyoterapi önerilmektedir (69).

Antitümöral tedavinin ötesinde palyatif tedavinin akciğer kanseri tedavisinde hayati bir rolü vardır ve bu açıdan pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada onkoloji polikliniğine başvuran metastatik KHDAK'li hastalarda erken palyatif tedavinin etkisi incelenmiş ve standart bakım grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında, palyatif tedavi uygulanan hastaların sağ kalım sürelerinde uzama ve yaşam kalitelerinde artış saptanmıştır (70; 71).

Akciğer kanserli hastaların multidisipliner platformda mükemmel bir evreleme, hasta odaklı değerlendirme ve bireysel tedavi yaklaşımları ile yönetilmeleri sağ kalım açısından önemli iyileşmelere yol açmaktadır.

2. 1. 8. Prognoz

TNM evresi nüks oranlarını ve hayatta kalma sürelerini öngörmede en önemli prognostik faktör olmaya devam etmektedir. Bunu tümörün histopatolojik alt tipi, tedavi şekli ve tedavi cevabı, yaş ve performans durumu gibi faktörler takip etmektedir (72).

Çeşitli klinikopatolojik faktörlerin prognostik önemini belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. 5 yıllık sağ kalım tahminleri klinik evre IA hastalıkta %82 ile evre IVB hastalıkta %7 arasında değişmektedir (73).

2. 2. Sürrenal Bezler

2. 2.1 Sürrenal Bez Anatomisi ve Fizyolojisi

Sürrenal bezler normal fizyolojik süreçler için gereklidir. İlk kez 1563 yılında Eustachius tarafından tanımlanmış, daha sonra 1855 yılında Thomas Addison ve 1856 yılında Brown-Sequard tarafından önemi anlaşılmıştır. Endokrin sistemin önemli bir parçası olan, stres hormonlarını üreten sürrenal bezler, ayrıca vücudun bağışıklık sistemini, vücut metabolizmasını, tuz ve su dengesini düzenlemede önemli rol oynayan çeşitli temel hormonları da salgılar (74).

Sürrenal bezler retroperitonealdir ve her böbreğin üst kutbunun medial bölümünde bulunur. Sağ sürrenal bez piramit şeklindedir ve sağ böbreğin üst kutbunun üzerinde, karaciğer ile diyafram arasında yer alır. Sol sürrenal bez, böbrek ile aort arasında, pankreasın kuyruğu ve dalak arterinin yakınında bulunur.

Sağ sürrenal bez piramidal, sol sürrenal bez ise hilal şeklindedir. Sürrenal bezler genişliği ≤ 8-10 mm olan gövdeden, ≤ 5 mm genişliğinde lateral ve medial bacaktan oluşur (75).

Sürrenal bezler, tek bir kapsül içinde yer alan, işlevsel olarak farklı iki endokrin birimden, sürrenal korteks ve medulladan oluşur. Bu iki yapı birbirinden farklı aynı zamanda da birbirine bağlı hücresel ve fonksiyonel özelliklere sahiptir.

Sürrenal korteks zona glomeruloza, zona fasikulata ve zona retikularisten oluşur ve sırasıyla mineralokortikoidler (aldosteron), glukokortikoidler ve androjenler üretir. Sürrenal medulla katekolaminler; epinefrin ve norepinefrinin biyosentezinden ve salgılanmasından sorumlu olan kromafin hücreleri içerir (74).

Zona glomerulazada üretilen mineralokortikoidler elektrolit dengesinden ve kan basıncının düzenlenmesinden sorumludur. Zona fasikulatada glukokortikoidler üretilir. Bu hormon glukoneogenez yoluyla kan şekerinin düzenlenmesinde rol oynar. Kortizol ayrıca bağışıklık sistemini, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Zona retikulariste androjen üretilir (76).

2. 2. 2. Sürrenal Bez Kanlanması, Lenfatik Drenajı ve İnervasyonu

Sürrenal bez üç ana arterden; superior adrenal arter, medial adrenal arter ve inferior adrenal arterden beslenir. Superior adrenal arter abdominal aortadan, daha nadir olarak interkostal arterden köken alır. Medial adrenal arter, alt frenik, renal veya süperior mezenterik arterlerden, inferior adrenal arterler aynı zamanda abdominal aortadan veya alt frenik arterden de köken alabilir. Sürrenal bezlerin venöz drenajı bezin anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Sol sürrenal bez anatomik olarak vena kava inferiordan uzakta olması nedenli sol adrenal ven sol renal vene drene olur. Sağ adrenal ven, vena kava inferiora yakın olup buraya drene olur. Sürrenal venöz drenajdaki değişiklikler özellikle sol tarafta daha yaygındır (77).

Sürrenal bezin biri medullada, diğeri sürrenal kapsülün derinliklerinde olmak üzere iki lenfatik pleksusu vardır. Sürrenal lenfatiklerin çoğu, lateral aortik lenf nodlarında ve diyafram krusuna ve renal arterin kökenine yakın paraaortik nodlarında sonlanır. Kalan lenfatikler diyaframı geçerek torasik kanala veya posterior mediastene doğru boşalır, böylece malign tümörlerin metastatik yayılım modelini açıklayabilir (78). Anatomik olarak akciğerden torasik kanala, çölyak ve paraaortik lenf nodlarına lenfatik kanallar mevcuttur. Torasik kanal akciğerin ana toplayıcı lenfatik damarıdır ve batın içi organlarından lenfatik drenaj sağlamaktadır.

Sürrenal medulla T5-T8 segmentlerinden kaynaklanan preganglionik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Bu sinir lifleri paravertebral sempatik ganglion zincirine girmeden büyük splanknik siniri oluşturur. Büyük splanknik sinirin bazı

lifleri çölyak ganglionun çevresini sarar ve kromafin hücrelerinin zarlarında sinaps yapmak üzere doğrudan sürrenal bezlere girer (79).

2. 2. 3. Sürrenal Bez Lezyonlarının Değerlendirilmesi

Tesadüfen saptanan sürrenal lezyonlar yaygındır ve yetişkinlerin yaklaşık %3 ila %7'sinde görüldüğü tahmin edilmektedir (80). Genel popülasyonda benign sürrenal lezyonların yüksek prevalansı göz önüne alındığında, malign hastalarda rastlantısal olarak saptanan sürrenal lezyonların çoğunun benign olduğu görülmüştür. En sık görülen benign lezyonlar adenomlardır. Bununla birlikte, sürrenal bezler aynı zamanda metastazların da sık görüldüğü organlardandır.

Tesadüfen saptanan sürrenal lezyonları yönetmenin temel zorluğu, malign lezyonları veya adenomu doğru bir şekilde ayırt etmek, benign, klinik olarak izlemi gerekmeyen sürrenal lezyonları olan hastaların büyük çoğunluğunu gereksiz klinik inceleme ve takip muayenelerinden kurtarmaktır. Gereksiz muayene yöntemleri hastalarda kaygı hissi oluşturmakta olup bu durum tanı ve tedavi sürecinden kaynaklanan bazı istenmeyen sonuçlara neden olabilir.

Akciğer kanserinde evreleme ve takip sırasında BT ve PET-BT'nin yaygın kullanımı, adrenal bez lezyonlarının saptanma oranını artırmıştır (81). Sürrenal lezyonların benign / metastaz ayırımının yapılması tedavi ve sağ kalım üzerine etkili olduğundan önem arzetmektedir. Sürrenal metastazlar oligometastatik hastalık olarak görülmekle birlikte genellikle çoklu organ metastazlarıyla birlikte de ortaya çıkabilir. KHDAK'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda izole sürrenal bez metastazı olan hastalarda rezeksiyonun uzun vadeli hastalıksız sağ kalım ile sonuçlandığı görülmüştür (82).

Benign lezyonları metastazlardan ayırmak için öncelikle BT veya MR gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. BT ile Hounsfield birimleri (HU) ölçümlerinin benign sürenal lezyonları malign sürrenal tümörlerden ayırmada yararlı olduğu gösterilmiştir. Sadece BT görüntüleme bazında benign ve malign lezyonlar arasında ayırım yapmak her zaman yeterince güvenilir değildir. BT ile bazen sürrenal kitleler yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara yol açabilecek tümör boyutu, atenüasyon değeri ve hızlı kontrast kaybı (washout) sergileyebilirler. Kontrastlı BT tetkiklerinde kontrast sonrası 10. dakika görüntülerde hızlı kontrast

kaybı, benign lezyonların saptanmasında önemli bir göstergedir. En sık benign sürrenal lezyon olan adenomlar sıklıkla < 4 cm, homojen, fazla miktarda intrasitoplazmik lipid içerir ve bu nedenle BT'de HU ölçerek kantitatif değerlendirme gerektirir. Kontrastsız BT'de 10 HU veya daha düşük bir sürrenal lezyon, intrasitoplazmik lipidin varlığını ve dolayısıyla %71 duyarlılık ve %98 özgüllük ile bir adenomu düşündürmektedir (83). Bununla birlikte, adenomların yaklaşık %30'u lipitten fakirdir ve 10 HU'dan daha yüksek zayıflama değerleri göstermektedir. Bu nedenle, tüm sürrenal adenomların kontrastsız BT kullanılarak tek başına değerlendirilmesi uygun yöntem olmadığı düşünülmektedir. Sürrenal adenom hormon üretmesi durumunda fonksiyonel adenom, hormon üretimi yoksa fonksiyonel olmayan adenom olarak adlandırılır. Sürrenal adenomların yaklaşık %85'i fonksiyonel değildir, dolayısıyla asemptomatik olarak tesadüfen teşhis edilirler. Myelolipomalar BT'de çok düşük yoğunluklu ve MR'da lipit içeriği fazla olup retroperiton lipit içeriğiyle benzer görünümdedir.

Sürrenal kalınlık artışı ve adenom prevalansının yaşla birlikte arttığı ve 70 yaşın üstünde %7'e kadar ulaştığı rapor edilmiştir (84). Akciğer kanserinin ileri yaş hastalığı olduğu düşünüldüğünde bu oran dikkate değerdir. Benzer şekilde adenomların ve bazı benign lezyonların yüksek FDG tutulumu gösterebileceği akılda tutulmalıdır. PET-BT tetkiki sürrenal lezyonların erken saptanmasında, doğru lokalizasyonunda ve metastatik nodüllerin benign lezyonlardan ayırt edilmesinde yararlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. PET-BT'nin adrenal lezyon için metastatik hastalığı saptamada duyarlılığının %97, özgüllüğünün %94 olduğu tespit edilmiştir (85; 86)

Ayrıca benign sürrenal lezyonlar malign bir lezyondan daha küçük olma eğilimindedir, ancak küçük boyutlu bir sürrenal lezyonun da malign olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri olan herhangi bir boyut eşiği henüz mevcut değildir. Bu nedenle hastalar bir bütün şeklinde değerlendirilmelidir. Lezyonun boyutu, şekli, atenüasyon değeri ile birlikte klinik bulgular ve primer lezyonun durumuna göre karar vermenin tanısal doğruluğu önemli ölçüde arttırdığı ve yanlış pozitif vakaların sayısında önemli azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (52).

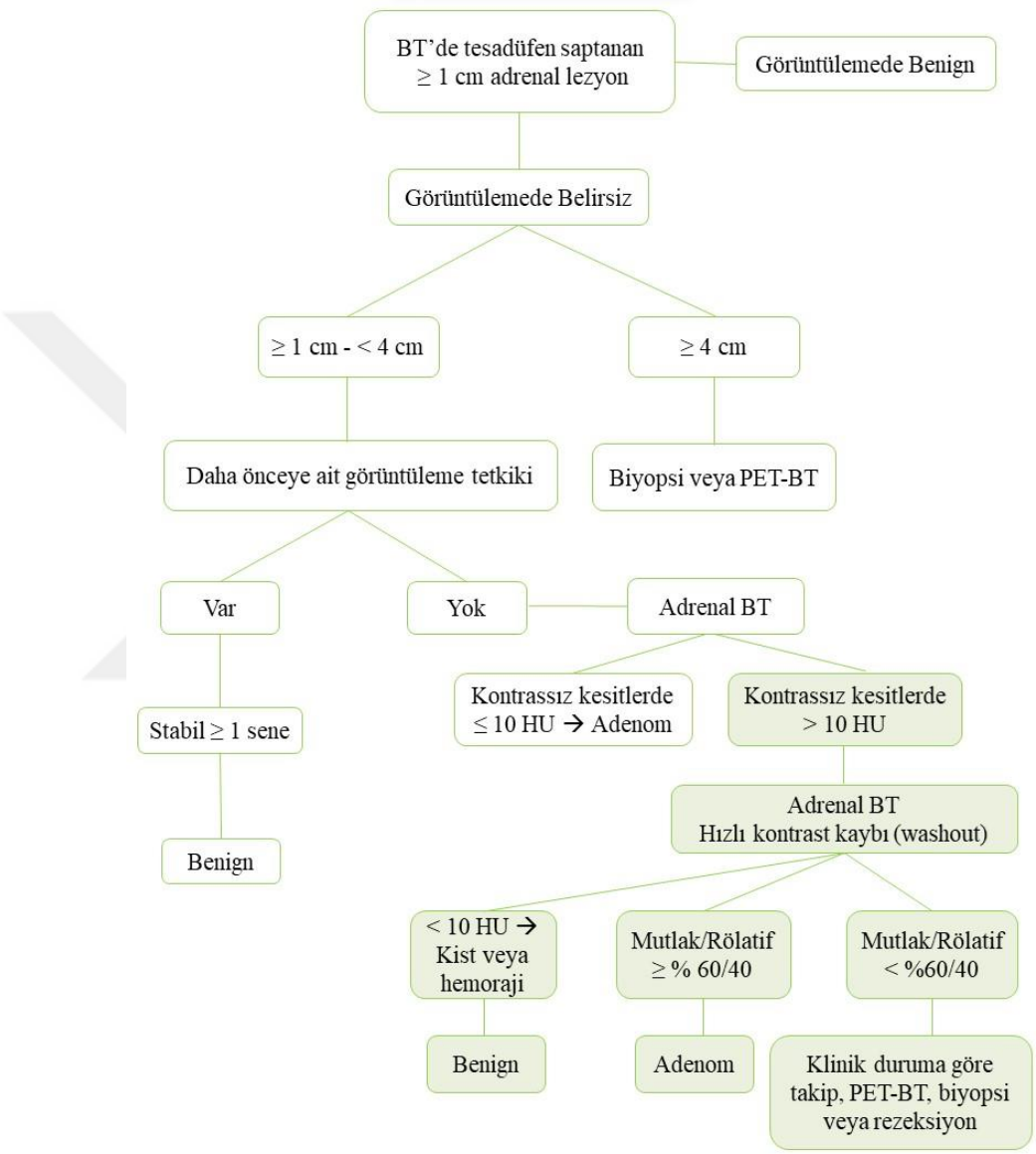
Görüntüleme yöntemleri dışında bazı invaziv yöntemler ile sürrenal bezler değerlendirilebilir. Bu açıdan multidisipliner değerlendirme ile biyopsi veya rezeksiyon kararı alınabilir. Sürrenal bez biyopsisi için kullanılan geleneksel teknikler arasında perkütan BT eşliğinde İİA ve açık veya laparoskopik adrenalektomi yer almaktadır. Bu işlemler sonrasında kanama gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunun dışında sol sürrenal bez EUS-İİA ile görüntülenebilmektedir. EUS işlemi mediastinoskopi ile kıyaslandığında daha güvenli ve minimal invaziv işlemdir (87). Mediastinal lenf nodu örneklemesinde kullanılan EBUS işleminin ardından özofagustan girilerek EUS işlemi gerçekleştirilebilir ve EBUS ile ulaşılamayan lenf nodlarının ve sol sürrenal bezin değerlendirilmesinde rahatlıkla kullanılabilir (88; 89)

Tesadüfen saptanan ≥ 1 cm sürrenal lezyonların yönetiminde benign bir sürrenal lezyonunu (hiperfonksiyone olmayan kitle, miyelolipom, kanama, kist) tedavi gerektiren bir kitleden (metastaz, adrenal kortikal karsinom, hiperfonksiyone adrenal tümör) ayırt etmek için Amerikan Radyoloji Koleji tarafından bir algoritma önerilmiştir (Şekil 2.1) (90). Bu algoritmada başlangıç değerlendirmesinde belirsiz olarak tanımlanan lezyonlar temelde boyut, önceki görüntüleme tetkiki ve kanser öyküsü dikkate alınarak değerlendirilmektedir. İlk olarak başlangıç görüntüleme yöntemleriyle ≥ 1 cm sürrenal lezyon tespit edilen hastalar genel olarak ≥ 1 cm - < 4 cm arası lezyonu olanlar ve ≥ 4 cm lezyonu olanlar olarak iki grupta değerlendirilmektedir (90).

Buna göre akciğer kanserli bir hastada ≥ 1 cm - < 4 cm arası sürrenal lezyon tespit edildiğinde öncelikle önceki görüntüleme tetkiki incelenir. Önceki görüntüleme tetkikleri ile kıyaslandığında bir yıl ve daha uzun süre benzer boyutta kalan ve benzer bulgular (BT'de < 10 HU, MR'da sinyal düşüşü) izlenen lezyonların benign olabileceği düşünülebilir. İzlem kararı hastaya göre bireyselleştirilmeli, hastanın klinik durumu, görüntüleme özelliklerine göre takip düşünülmelidir. Takipte 5 yıl malign özellik göstermeyen kitlelerin rutin takip devamlılığı önerilmemektedir. Önceki görüntüleme tetkiki ile kıyaslandığında yeni ortaya çıkan veya büyüyen sürrenal lezyon söz konusu olduğunda biyopsi veya PET-BT ile değerlendirme gerekir. Diğer taraftan daha öncesine ait görüntüleme tetkiki olmayan hastalarda ise

dinamik sürrenal BT çekilmesi, malignite açısından kuşkulu durumlar varsa klinik bulgular dikkate alınarak biyopsi, PET-BT, rezeksiyon veya takip yapılabilir (90).

Görüntüleme yöntemleri ile ≥ 4 cm üzerinde sürrenal lezyonu saptanan akciğer kanserli bir hastada biyopsi veya PET-BT incelemesi gerekir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Akciğer kanserli hastalarda tesadüfen saptanan sürrenal lezyonlara yaklaşım (*A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee*'den uyarlanmıştır) (90). PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi; HU: Hounsfield Unit.

2. 2. 4. Sürrenal Bez Metastaz Yönetimi

KHDAK'li hastaların yaklaşık %10'unda tanı anında sürrenal bez metastazı mevcuttur (91). Tek metastaz odağı olduğunda tedaviyi önemli ölçüde etkileyebileceğinden sürrenal bez metastazının belirlenmesi önem taşımaktadır. Adenokarsinom tanılı hastalarda sürrenal metastazın daha iyi sağ kalım ile sonuçlandığı görülmüştür (92).

Tedavi seçenekleri olarak cerrahi eksizyon, radyoterapi ve ablatif tedavi ve kemoterapi uygulanabilir (44). Sürrenal lezyonun metastatik olduğu kanaati oluşması sonrasında öncelikle tümörün hormonal olarak aktif olup olmaması açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Takip sırasında sürrenal lezyonun 1 cm ve daha fazla büyümesi durumunda veya hormonal olarak aktif hale geldiğinde adrenalektomi önerilmektedir (93). Majör komorbidite olmaksızın rezeke edilebilecek tek bir metastaz bölgesi olan hastalarda primer neoplastik bölge aynı zamanda küratif bir amaçla cerrahi olarak tedavi edilebiliyorsa bu metastazın rezeksiyonunun yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında izole sürrenal metastazın rezeksiyonundan sonra uzun süreli sağ kalım olasılığı doğrulanmış, ancak potansiyel tedaviye uygun hastaları belirlemek için klinik veya patolojik kriterler tespit edilememiştir (94). Benzer şekilde izole metastatik KHDAK için birkaç küçük adrenalektomi serisi yayınlanmış ve ortalama 5 yıllık sağ kalım %25 olarak sonuçlanmıştır (95). İzole sürrenal metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyonunun sistemik kemoterapi veya radyasyon tedavisiyle karşılaştırıldığında daha avantajlı olacağı düşünülmektedir (96). Soliter sürrenal metastaz genellikle küçük ve sürrenal bez içinde sınırlı olduğundan laparoskopik adrenalektominin kullanılması savunulmaktadır (97).

Akciğer kanserli hastada soliter sürrenal metastaz nedeniyle adrenalektomi yapılan hastalarda nüks ile ilişkili klinik risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Adrenalektomi yapılan hastalarda sağ kalımın belirleyicileri mediastinal lenf nodu invazyonunun olmaması, primer tümörün stabil olması ve hastalıksız dönemin daha uzun olması olarak bildirilmiştir (95). Aynı zamanda hastalarda primer akciğer kanseri saptanması ile sürrenal metastaz gelişimi arasındaki zaman aralığının önemli bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür. Ancak, senkron ve metakron

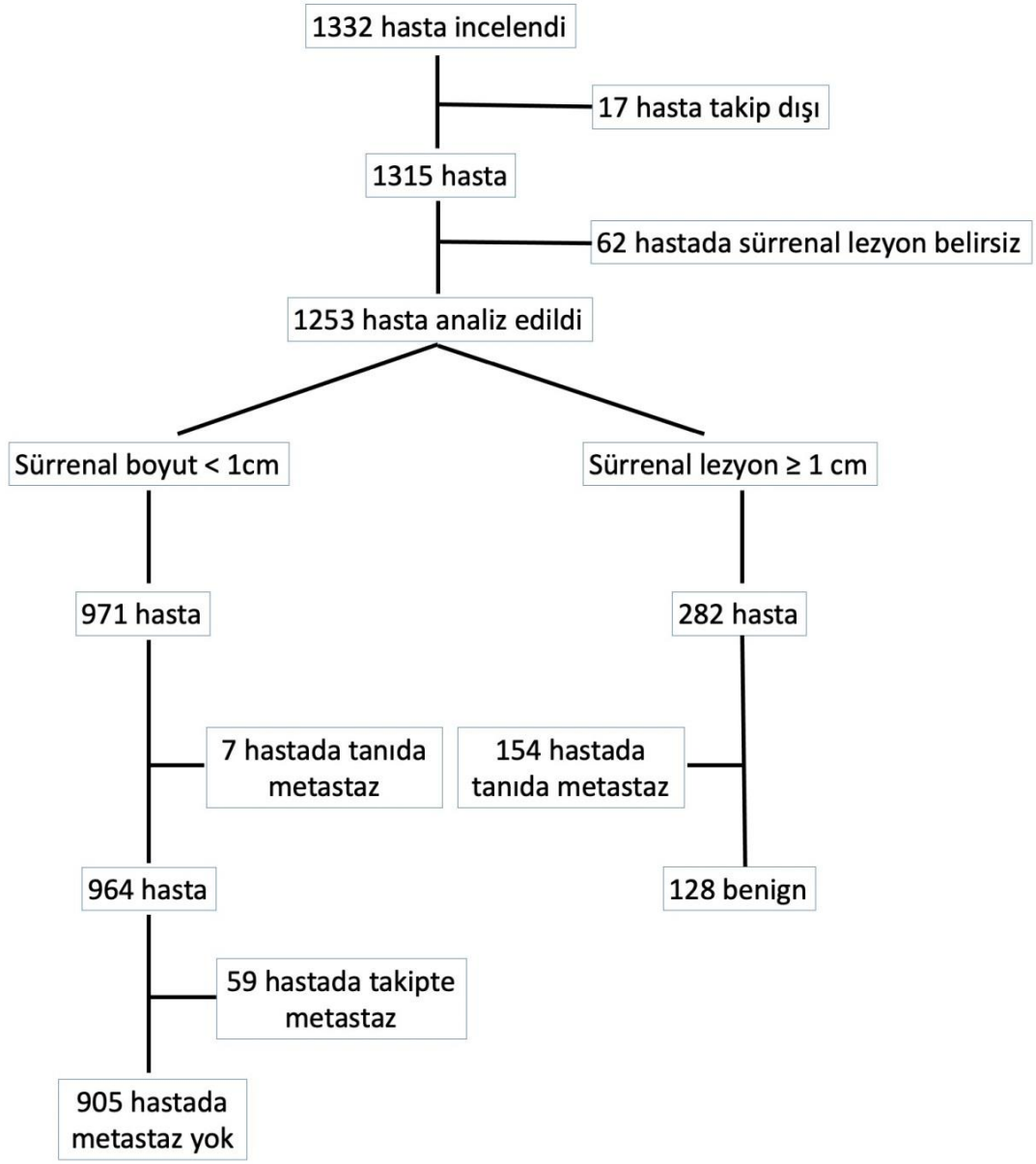
adrenalektomi yapılan sürrenal metastazları karşılaştırılan çalışmalarda sağ kalım açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (98).

Opere edilemeyen (ileri yaş, komorbiditeler, düşük solunum fonksiyon kapasitesi ve diğer nedenler) oligometastatik akciğer kanserli hastalara günümüzde SBRT önerilmektedir. Minimal invaziv ablasyon tedavisi ve tümöre odaklanmış ablatif doz radyoterapi çevredeki sağlıklı dokuları korumaktadır (99). SBRT ile tedavi edilen oligometastatik malign sürrenal lezyonu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama 18 aylık sağ kalım ile %74'lük kontrol oranı bildirilmiştir (100). İleri yaş, sürrenal metastaz dışında yaygın metastazları mevcut olan ve yaşam beklentisi düşük olan hastalara kemoterapi uygulanmaktadır. Akciğer kanseri olup histopatolojik olarak doğrulanmış geç ortaya çıkan sürrenal metastazı olan hastalarda adrenalektomi ve ardından kemoterapi ile sağ kalımın 19 ay olduğu saptanmıştır (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Grubu

Çalışmada 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tanı konulan ve Akciğer ve Plevra Tümörleri Polikliniğinde tedavi ve ölüme değin takip edilen 1.332 akciğer kanserli hasta incelendi.



Şekil 3.1. Çalışmada analiz edilen hastaların akış şeması. (Tanıda bir cm ve üzerinde lezyon saptanan hastalarda klinik seyirle uyumlu değişiklik dikkate alındı.)

Çalışma grubunun akış şeması Şekil 3.1'de verilmiştir. Çalışma ESOGÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih / karar no: 21.09.2021/26).

Çalışmada analiz edilen 1.315 hastanın prospektif kaydedilen demografik, klinik ve prognoz verileri Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi veri tabanından temin edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hayatta olan hastaların son veri kontrolü 15 Eylül 2023 tarihinde yapıldı. Hastaların yaş, cins, sigara içme durumu, asbest temas öyküsü, mesleksel risk faktörü, komorbid hastalıkları, eşlik eden akciğer hastalığı, kanser öyküsü, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik alt tipi, evre, hedeflenebilir mutasyon durumu, performans skoru, tedavi şekli, tanı ve ölüm tarihleri kaydedildi. Hastaların tanı ve tedavi takibi sırasında, ölüme değin elde edilen üst abdomeni içeren tüm toraks BT tetkikleri yeniden incelendi. Tanı ve takipte sürrenal metastazı olan hastalar ve takipte metastaz gelişene kadar geçen süre belirlendi. Sürrenal lezyonların boyutu, görünümü, yerleşim yeri, primer tümörün yerleşimiyle olan ilişkisi ve PET-BT *standardized uptake value* (SUV)max değerleri kaydedildi.

3. 2. Çalışma Değişkenlerinin Tanımı

Sigara içme durumu: Yaşamı boyunca 100'den az sigara içmiş hastalar "içmemiş", sigara içmiş ancak son 12 ay veya daha uzun zaman önce bırakmış hastalar "içip bırakmış", halen içmekte olan veya 12 aydan daha kısa süre içinde bırakanlar "aktif içici" olarak tanımlandı (102).

Mesleksel risk: Hastaların mesleksel riski *International Agency for Research on Cancer* (IARC)'in önerilerine göre belirlendi.

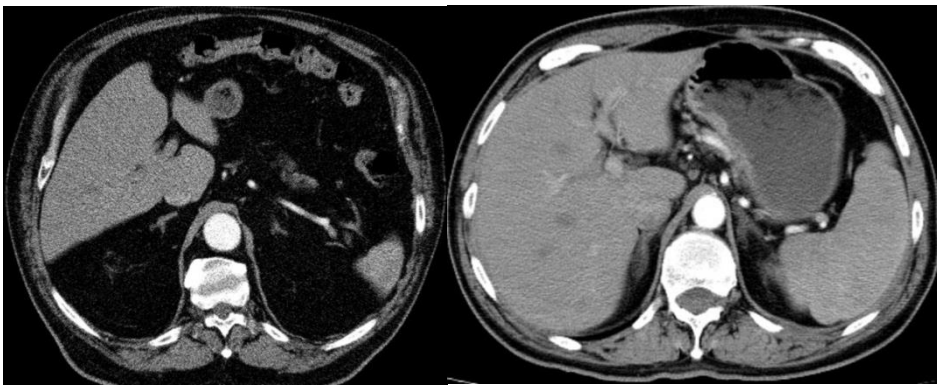
Tümörün yerleşim yeri: Tümör yerleşim yeri primer tümör esas alınarak BT ve bronkoskopik bulgulara göre sağ - sol, periferik - santral, üst - orta - alt lob yerleşimli olarak belirlendi. Hemitoraksın iç 2/3'lük kısmında yer alan tümörler santral yerleşimli olarak kaydedildi.

Evreleme: Hastaların evrelemesi 8. TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Performans durumu: Hastaların performans durumu Karnofsky performans skoru ile ifade edildi.

Sürrenal lezyonların değerlendirilmesi: Sürrenal lezyonlar Amerika Radyoloji Koleji'nin tesadüfen saptanan sürrenal lezyonlara yönelik önerileri doğrultusunda değerlendirildi (Şekil 2.1) (82). Buna göre başlangıç BT'sinde ≥ 1 cm olarak belirlenen sürrenal lezyonlar hiperplazi, nodül ve kitle olarak kaydedildi. Hiperplazi sürrenal bezlerin şeklini koruyarak düzgün kenarlı olacak şekilde > 10 mm sürrenal gövde kalınlığı ve > 5 mm bacak kalınlığı şeklinde genellikle iki taraflı belirginleşmesi olarak tanımlandı (103). Nodül yuvarlak veya oval yapıda, düzgün kenarlı, iyi tanımlanmış lezyonlar olarak tanımlandı. Kitle ≥ 4 cm, düzensiz şekilli, homojen olmayan yoğunluk gösteren lezyonlar olarak tanımlandı (104).

Tüm hastaların tanıdan ölüme değin tüm radyolojik (üst abdomeni içeren toraks BT, PET-BT, Dinamik Sürrenal BT) tetkikleri geriye dönük incelendi. Klinik ve radyolojik verilerin uyumu dikkate alınarak sürrenal lezyonlar benign veya malign olarak gruplandırıldı. Malign / benign ayırımında histopatolojik tanı veya hastalığın seyriyle uyumlu sürrenal lezyondaki değişiklik dikkate alındı. Buna göre toraks BT, üst abdomen BT, sürrenal BT veya PET-BT tetkikleriyle birlikte süreçte hastalığın seyrinden etkilenmeyen ve boyut değişikliği olmayan lezyonlar benign kabul edilirken, tedavi yanıtıyla / hastalık seyriyle uyumlu küçülme veya büyüme gösteren lezyonlar malign olarak kabul edildi.

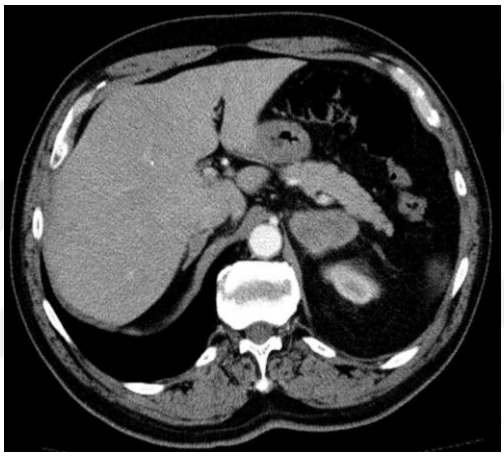


Şekil 3.2. Normal sürrenal bezler (sol) ve sürrenal hiperplazi (sağ) BT görünümü.

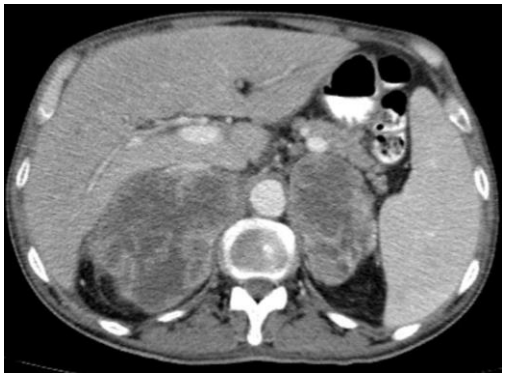
Bir cm üzerinde sürrenal lezyon saptanan, ancak ölüm nedeniyle 1 yıldan daha az takip süresine sahip olup bu sırada benign ve malign ayırımı yapılamayan hastalardaki sürrenal lezyonlar *belirsiz lezyon* olarak değerlendirildi.



Şekil 3.3 Sol sürrenal adenom dinamik sürrenal BT görünümü.



Şekil 3.4. Sol sürrenal metastaz BT görünümü.



Şekil 3.5. Bilateral sürrenal kitle BT görünümü.

3. 3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (version 15.0) programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Çalışmanın sürekli verileri ortalama ±

standard deviation (SD) ve ortanca (min – maks) değerleriyle verildi. Nitel verilerin kıyaslanmasında X^2 analizi yapıldı. Tanıda sürrenal bez metastazını ve sürrenal bez lezyonlarının malign veya benign olma durumunu öngören değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Sürrenal bez metastazı olan ve olmayan hastaların sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile belirlendi ve log-rank ile kıyaslandı.

4.BULGULAR

Çalışmada 1.253 akciğer kanserli hasta analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı ± SD 63.05 ± 9.54, ortanca yaşı (min - maks) 63 (33 - 90) yıl olup, %89.2'si erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu aktif sigara içicisiydi (%46.9). Yaklaşık yarısında (%49.6) ağırlıklı olarak çevresel temas olmak üzere asbest teması öyküsü vardı ve %24.3'ü akciğer kanseri için riskli olabilecek bir meslekte çalışmıştı. Eşlik eden hastalıklar ve malignitelere bakıldığında çalışmaya dahil edilen hastaların % 18.3'ünde KOAH mevcuttu. En sık eşlik eden diğer kanser öyküsü ise baş-boyun kanseri (% 2.) idi. Hastaların demografik, sigara içme, asbest teması, meslek riski ve özgeçmiş özellikleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve özgeçmiş özellikleri.

Değişkenler	**n=1253**
Yaş, yıl	
X±SD	63.05±9.54
Median (min-maks)	63 (33-90)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	118 (89.2)
Kadın	135 (10.8)
Sigara içme durumu, n (%)	
Hiç içmemiş	108 (8.6)
Aktif içici	588 (46.9)
Bırakmış	557 (44.5)
Asbest temas öyküsü, n (%)	
Yok	622 (49.6)
Var	631 (50.4)
Mesleksel risk faktörü, n (%)	
Yok	948 (75.7)
Var	305 (24.3)
Eşlik eden akciğer hastalığı öyküsü, n (%)	
Yok	976 (77.9)
Var	277 (22.1)
Eşlik eden diğer kanser öyküsü, n (%)	
Yok	1173 (93.6)
Var	80 (6.4)
Eşlik eden Ko-morbidite, n (%)	
Yok	719 (57.4)
Var	534 (42.6)

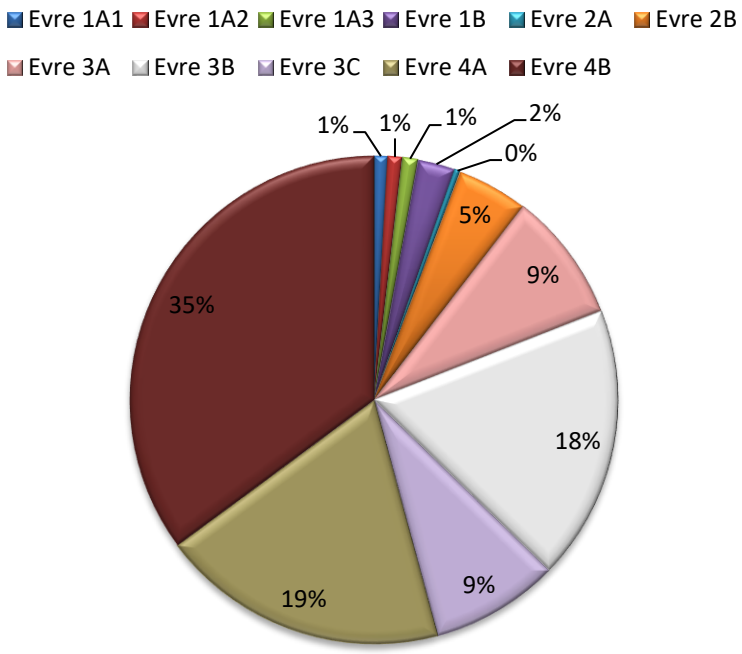
SD: standard deviation

Hastaların yarısından fazlasında tümör sağ hemitoraksta (%56.4), santral (%77.3) ve üst lob (%61.4) yerleşimliydi. En sık saptanan histopatolojik alt tip skuamöz hücreli karsinom olup bunu adenokarsinom ve KHAK izlemekteydi (sırasıyla %39.5, %33.9 ve %17.2). Tanı sırasında hastaların yarıdan fazlası metastatik hastalığa sahipti (%54.2). Hastaların tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tipleri ve evreleri Tablo 4.2.'de, evrelere göre dağılımları Şekil 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tipleri ve evreleri.

Değişkenler, n (%)	**n=1253**
Primer tümörün hemitoraksı	
Sağ	707 (56.4)
Sol	546 (43.6)
Primer tümörün lobu	
Üst lob	769 (61.4)
Orta lob	75 (6.0)
Alt lob	409 (32.6)
Primer tümörün yerleşimi	
Santral	968 (77.3)
Perifer	285 (22.7)
Histopatolojik alt tip	
Adenokarsinom	425 (33.9)
Skuamöz hücreli karsinom	495 (39.5)
Küçük hücreli karsinom	216 (17.2)
Büyük hücreli karsinom	15 (1.2)
Küçük hücreli dışı karsinom	61 (4.9)
Miks tip	7 (0.6)
Karsinoid tümör	5 (0.4)
Tiplendirilemeyen	14 (1.1)
Klinik-radyolojik tanı	15 (1.2)
Evre	
1A1	11 (0.9)
1A2	12 (1.0)
1A3	13 (1.0)
1B	31 (2.5)
2A	5 (0.4)
2B	59 (4.7)
3A	108 (8.6)
3B	228 (18.2)
3C	107 (8.5)
4A	239 (19.1)
4B	440 (35.1)

Hedeflenebilir mutasyon pozitifliği 35 hastada saptandı. Hastaların median KPS'si 90 (70-100) olup birinci seri tedavide en sık uygulanan tedavi kemoradyoterapiydi (%31.1). Progresyon nedeniyle 544 hastaya ikinci seri tedavi, 26 hastaya tirozin kinaz inhibitörü uygulanmıştı. Hastaların ortanca genel sağ kalımı ± SE (%95 GA) 11.0 ± 0.40 (10.22-11.78) ay olarak saptandı. Hayatta olan hasta sayısı 84 kişi, ortanca takip süresi ise 115 ay idi (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Hastaların evre dağılımları.

Tablo 4.3. Hastaların tedavi şekli ve sağ kalım süreleri.

Değişkenler	
Tedavi şekli*, n (%)	
Kemoradyoterapi	390 (31.1)
Kemoterapi	275 (21.9)
Cerrahi tedavi	47 (3.8)
Bir kür kemoterapi ve / veya palyatif radyoterapi	113 (9.0)
Cerrahi tedavi ve kemoradyoterapi	38 (3.0)
Destek tedavisi	97 (7.7)
Palyatif radyoterapi	17 (1.4)
Radyoterapi	8 (0.6)
Cerrahi ve kemoterapi	44 (3.5)
Cerrahi ve radyoterapi	2 (0.2)
Kemoterapi ve palyatif radyoterapi	210 (16.8)

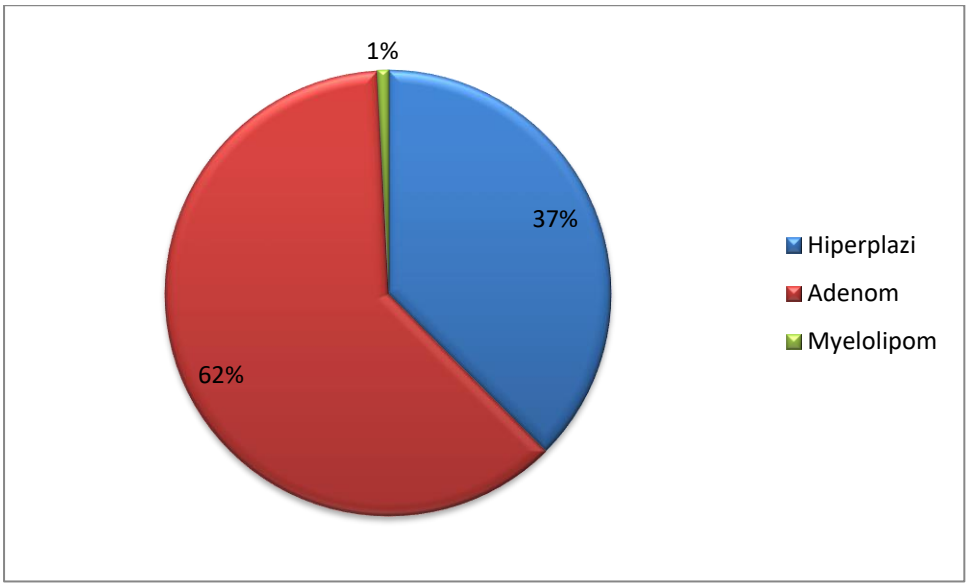
Tablo 4.3. .“Devam” Hastaların tedavi şekli ve sağ kalım süreleri.

Birinci seri kemoterapi, n (%)	531 (44.4)
İkinci seri kemoterapi, n (%)	544 (43.4)
Tirozin kinaz inhibitörü, n (%)	26 (2.1)
Sağ kalım süresi, ay Ortanca±SE Ortalama±SE	 11.0 ±0.40 (10.22-11.78) 17.56±0.61 (16.40-18.77)
Hayatta olan hasta sayısı, n (%) Ortanca takip süresi, ay Ortalama takip süresi, ay	84 (6.7) 115.0 (94-150) 115.61±14.15

SE: Standard error. *: 12 hastanın tedavi verisi eksik.

Hastaların sürrenal lezyonları değerlendirildiğinde çalışmada analiz edilen toplam 1.253 hastanın 971 (%77.4)’inde tanı aşamasında sürrenal bez boyutu 1 cm’nin altındaydı. Bu hastaların 7 (%0.7)’sinde tanı sırasında metastaz saptandı. Kalan 964 hastanın 59’unda takipte metastaz saptandı. Takipte sürrenal metastaz gelişme süresi ortalama 13.95 ± 9.78 ay, ortanca 11 (3-50) ay idi.

Tanı aşamasında 1.253 hastanın 282 (% 22.6)’sinde sürrenal bez boyutu ≥ 1 cm idi. Bu hastaların 128 (%45.4)’inde benign sürrenal lezyonu saptandı. Benign lezyonlar 48 (% 37.5) hastada hiperplazi, 79 (% 61.7) hastada adenom ve 1 (% 0.8) hastada myelolipom olarak belirlendi (Şekil 4.2). En sık saptanan benign sürrenal lezyon adenomdu ve çalışma grubunun % 6.3 (79/1253)’ünde saptandı. Sürrenal bez boyutu ≥ 1 olan 282 hastanın 154’ünde ise tanı sırasında metastaz saptandı (Şekil 3.1)



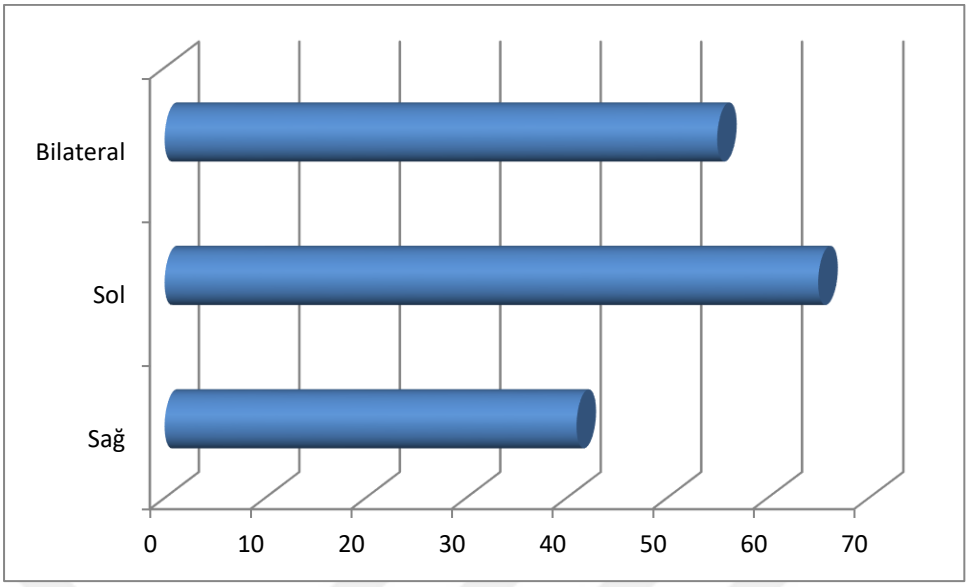
Şekil 4.2. Benign sürrenal lezyonların dağılımı.

Sürrenal metastazı olan toplam 220 hastanın 161 (%73.1)'inde metastaz tanı sırasında, 59 (26.9)'unda takip sırasında tespit edildi. Hem tanı hem de takip sırasında metastaz gelişen hastaların yaklaşık 2/3'ünde sürrenal lezyon boyutu 2 cm ve üstündeydi. Her iki grupta da nodüler metastaz oranı daha fazlaydı. Hem tanı (Şekil 4.3) hem de takipteki metastazların sol sürrenalde görülme oranı daha fazlaydı. Tanı sırasında metastaz saptanan 161 hastanın 9'unda PET-BT'de tutulum saptanmadı ve 4 hastada SUVmax değeri < 2.5'ti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Tanıda ve takipte metastaz gelişen hastaların sürrenal lezyon özellikleri.

Değişkenler, n (%)	**Sürrenal bez metastazı**	
	Tanıda (n=161)	**Takipde (n=59)**
Sürrenal lezyon boyutu		
< 1cm	7 (4.3)	0
≥ 1 cm - <2 cm	47 (29.2)	20 (33.9)
≥ 2 cm - <4 cm	65 (40.4)	26 (44.1)
≥ 4 cm	42 (26.1)	13 (22.0)
Sürrenal lezyonların görünümü		
Kalınlık artışı	9 (5.6)	5 (8.5)
Nodül	110 (68.3)	41 (69.5)
Kitle	42 (26.1)	13 (22.0)
Sürrenal lezyonların yerleşimi		
Sağ taraflı	41 (25.5)	19 (32.2)
Sol taraflı	65 (40.4)	25 (42.4)
Bilateral	55 (34.2)	15 (25.4)
Sürrenal bez PET-BT SUVmax* değeri		
Tutulum yok	9 (8.0)	0
SUVmax <2.5	4 (3.6)	1 (4.2)
SUVmax ≥2.5	99 (88.4)	23 (95.8)

*244 hastanın PET-BT tetkiki mevcut değil. PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bigisayarlı Tomografi; SUV: *standardized uptake value.*



Şekil 4.3. Tanı anında sürrenal bez metastazlarının yerleşim yerleri.

Tanı sırasında sürrenal bez metastazı gelişen hastalar arasında 65 yaş altı (p= 0.009), adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom alt tipleri olan (p<0.002), T ve N faktörü yüksek olan (p=0.037 ve p<0.001), beyin, karaciğer ve kemik metastazları olan (hepsi için p< 0.001), 2 cm ve üzerinde, kitlesel sürrenal lezyonu olan, PET-BT SUVmax değerleri 2.5 ve üzerinde olan hasta oranı daha yüksek saptandı (her üçü için de p<0.001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tanı anında sürrenal bez metastazı gelişen hastaların demografik, tümör ve sürrenal lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler, n (%)	**Tanıda sürrenal metastaz**		**p değeri**
	Var (n=161)	**Yok (n=1092)**	
Yaş			
<65	102 (63.4)	571 (52.3)	**0.009**
≥65	59 (36.6)	521 (47.7)	
Cinsiyet			
Erkek	143 (88.8)	975 (89.3)	0.859
Kadın	18 (11.2)	117 (10.7)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	13 (8.1)	95 (8.7)	0.951
Aktif içici	77 (47.8)	511 (46.8)	
Bırakmış	71 (44.1)	486 (44.5)	

Tablo 4.5. “Devam” Tanı anında sürrenal bez metastazı gelişen hastaların demografik, tümör ve sürrenal lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.

Histopatolojik alt tip*			
Adenokarsinom	65 (46.8)	360 (36.1)	**0.002**
Skuamöz hücreli karsinom	41 (29.5)	454 (45.5)	
Küçük Hücreli Karsinom	33 (23.7)	183 (18.4)	
Primer tümörün hemitoraksı			
Sağ taraf	89 (55.3)	618 (56.6)	0.754
Sol taraf	72 (44.7)	474 (43.4)	
Primer tümörün lobu			
Üst	102 (63.4)	667 (61.1)	0.815
Orta	10 (6.2)	65 (6.0)	
Alt	49 (30.4)	360 (33.0)	
Primer tümörün yerleşimi			
Santral	132 (82.0)	836 (76.6)	0.125
Periferik	29 (18.0)	256 (23.4)	
T faktörü			
T1a	1 (0.6)	28 (2.6)	**0.037**
T1b	2 (1.2)	39 (3.6)	
T1c	2 (1.2)	27 (2.5)	
T2a	10 (6.2)	115 (10.5)	
T2b	3 (1.9)	35 (3.2)	
T3	35 (21.7)	257 (23.5)	
T4	108 (67.1)	591 (54.1)	
N faktörü			
N0	10 (6.2)	159 (14.6)	
N1	4 (2.5)	87 (8.0)	**<0.001**
N2	64 (39.8)	486 (44.5)	
N3	83 (51.6)	360 (33.0)	
Diğer organ metastazları			
Beyin	53 (32.9)	138 (12.6)	**<0.001**
Karaciğer	40 (24.8)	113 (10.3)	**<0.001**
Kemik	67 (41.6)	218 (20.0)	**<0.001**
Karşı akciğer	21 (13.0)	123 (11.3)	0.509
Plevra/perikard	38 (23.6)	198 (18.1)	0.097
Sürrenal lezyon boyutu			
<1cm	7 (4.3)	905 (82.9)	
≥1 cm <2 cm	47 (29.2)	122 (11.2)	**<0.001**
≥2 cm <4 cm	65 (40.4)	51 (4.7)	
≥4 cm	42 (26.1)	14 (1.3)	
Sürrenal lezyon görünümü**			
Kalınlık artışı	9 (5.6)	44 (4.0)	**<0.001**
Nodül	110 (68.3)	129 (11.8)	
Kitle	42 (26.1)	14 (1.3)	

Tablo 4.5. “Devam” Tanı anında sürrenal bez metastazı gelişen hastaların demografik, tümör ve sürrenal lezyon özelliklerinin karşılaştırılması.

Sürrenal lezyon PET-BT SUVmax Tutulum yok <2.5 ≥2.5	 9 (8.0) 4 (3.6) 99 (88.4)	 848 (94.5) 14 (1.6) 35 (3.9)	**<0.001**

*: Analize 3 ana histopatolojik alt tip alındı. **: Bir cm’den küçük benign lezyonların görünümü belirlenmedi. PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bigisayarlı Tomografi; SUV: *standardized uptake value.*

Benign ve malign sürrenal lezyonu olan hastaların özellikleri kıyaslandığında malign lezyonların 65 yaş altı (p=0.002), adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom histopatolojisi (p=0.006), T ve N faktörü yüksek olan (her ikisi için p<0.012), beyin, karaciğer, kemik metastazı olan (p<0.001), sürrenal lezyonu sağda, bilateral (p=0.001), kitle görünümünde (p<0.001), ≥ 2 cm (p<0.001) ve SUVmax değeri ≥2.5 (p<0.001) olan hastalarda daha sık olduğu saptandı. Buna karşın benign lezyonların ise 65 yaş ve üstü, skuamöz hücreli karsinom histopatolojisi olan, sürrenal lezyonu sol tarafta, kalınlık artışı şeklinde (Şekil 4.4), boyutları 1 cm ila 2 cm arasında (Şekil 4.5), PET-BT’de tutulum olmayan veya SUVmax değeri < 2.5 cm olan hastalarda daha sık olduğu görüldü (Tablo 4.6).

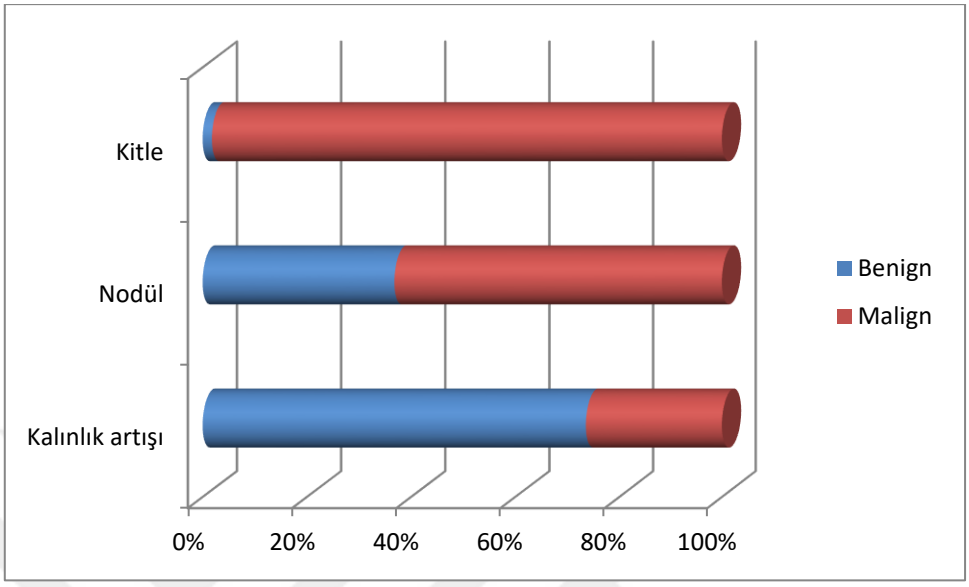
Tablo 4.6 Benign ve malign sürrenal lezyonların özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler, n (%)	**Benign (n=128)**	**Malign (n=220)**	**p değeri**
Yaş <65 ≥65	 63 (49.2) 65 (50.8)	 146 (66.4) 74 (33.6)	**0.002**
Cinsiyet Erkek Kadın	 114 (89.1) 14 (10.9)	 198 (90.0) 22 (10.0)	0.782
Sigara içme durumu Hiç içmemiş Aktif içici Bırakmış	 4 (3.1) 61 (47.7) 63 (49.2)	 13 (5.9) 110 (50.0) 97 (44.1)	0.399
Histopatolojik alt tip Adenokarsinom Skuamöz hücreli karsinom Küçük Hücreli Karsinom	 44 (36.1) 59 (48.4) 19 (15.6)	 87 (44.8) 60 (30.9) 47 (24.2)	**0.006**
Primer tümörün hemitoraksı Sağ Sol	 68 (53.1) 60 (46.9)	 117 (53.2) 103 (46.8)	0.992

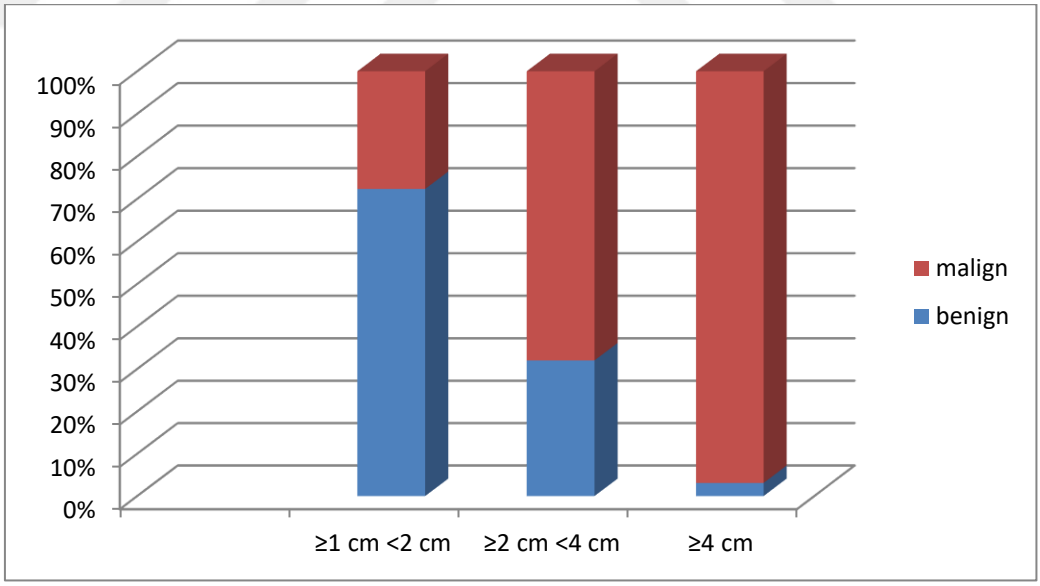
Tablo 4.6. "Devam" Benign ve malign sürrenal lezyonların özelliklerinin karşılaştırılması.

Primer tümörün lobu			
Üst	80 (62.5)	146 (66.4)	0.766
Orta	7 (5.5)	11 (5.0)	
Alt	41 (32.0)	63 (28.6)	
Primer tümörün yerleşimi			
Santral	97 (75.8)	177 (80.5)	0.304
Periferik	31 (24.2)	43 (19.1)	
T faktörü			
T1a	3 (2.3)	1 (0.5)	**0.012**
T1b	7 (5.5)	5 (2.3)	
T1c	4 (3.1)	3 (1.4)	
T2a	12 (9.4)	16 (7.3)	
T2b	8 (6.3)	3 (1.4)	
T3	31 (24.2)	49 (22.3)	
T4	63 (49.2)	143 (65.0)	
N faktörü			
N0	20 (15.6)	18 (8.2)	**0.012**
N1	6 (4.7)	7 (3.2)	
N2	63 (49.2)	92 (41.8)	
N3	39 (30.5)	103 (46.8)	
Diğer organ metastazları			
Beyin	12 (9.4)	64 (29.1)	**<0.001**
Karaciğer	5 (3.9)	44 (20.0)	**<0.001**
Kemik	14 (10.9)	76 (34.5)	**<0.001**
Karşı akciğer	11 (8.6)	28 (12.7)	0.239
Plevra/perikard	20 (15.6)	40 (18.2)	0.543
Sürrenal lezyon yerleşimi			
Sağ taraf	20 (15.6)	60 (27.3)	**0.001**
Sol taraf	78 (60.9)	90 (40.9)	
Bilateral	30 (23.4)	70 (31.8)	
Sürrenal lezyon görünümü			
Kalınlık artışı	39 (30.5)	14 (6.4)	**<0.001**
Nodül	88 (68.8)	151 (68.6)	
Kitle	1 (0.8)	55 (25.0)	
Sürrenal lezyon boyutu			
<1cm	-	7 (3.2)	**<0.001**
≥1 cm <2 cm	102 (79.7)	67 (30.5)	
≥2 cm <4 cm	25 (19.5)	91 (41.4)	
≥4 cm	1 (0.8)	55 (25.0)	
Sürrenal lezyon PET-BT SUVmax			
Tutulum yok	92 (79.3)	9 (6.6)	**<0.001**
<2.5	12 (10.3)	5 (3.7)	
≥2.5	12 (10.3)	122 (89.7)	

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi; SUV: *standardized uptake value.*

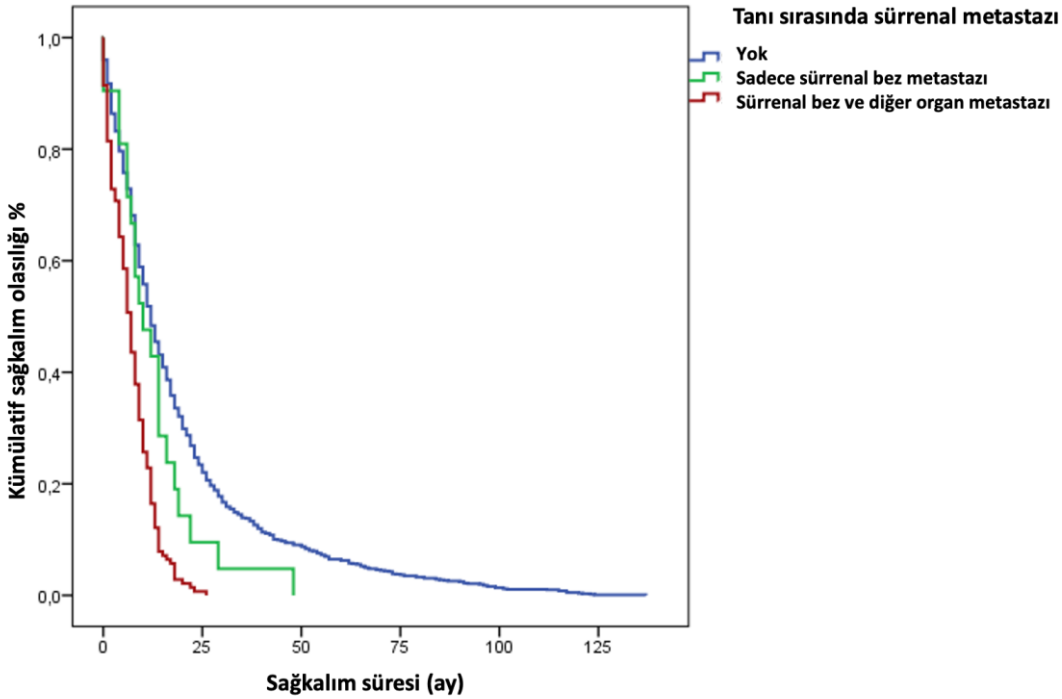


Şekil 4.4. Benign ve malign sürrenal lezyonların görünümlerine göre dağılımları.



Şekil 4.5. Benign ve malign sürrenal lezyonların boyuta göre dağılımları.

Sürrenal bez metastazı durumuna göre hastalarda sağ kalım süresi tanıda metastazı olmayan hastalarda 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) ay, sadece sürrenal bez metastazı olan hastalarda 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) ay, sürrenal bez ve diğer organ metastazı olan hastalarda ise 7.0 ± 0.6 (5.9- 8.1) aydı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Tanı sırasında sürrenal bez metastazı olan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.

Metastazı olmayan hastaların sağ kalım süresi sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı ile benzer iken (p=0.119), hem metastazı olmayan hastaların hem de sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı sürrenal ile birlikte diğer organlarda metastazı olanlara göre daha uzundu (sırasıyla p<0.001, p=0.002) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hastaların sürrenal bez metastaz durumuna göre sağ kalım süreleri.

Tanıda metastaz durumu	**Sağ kalım süresi±SE (GA), ay**
Yok	12.0±12.5 (11.0-13.0)
Sadece sürrenal bez metastazı	10.0±3.1 (4.0-16.0)
Sürrenal bez ve diğer organ metastazı	7.0±0.6 (5.9-8.1)

SE: Standard Error; GA: Güven Aralığı.

Çok değişkenli analiz sonucuna göre tanıda sürrenal bez metastazını belirleyen değişkenler sürrenal lezyonun nodüler yapıda olması (OR; %95 GA: 4.97; 2.10-11.87), SUVmax değerinin ≥ 2.5 olması (5.57; 3.25-9.53), beyin (OR:3.24; 1.17-8.18), kemik (3.87; 1.59-9.43) ve plevra (2.55; 1.02-6.38) metastazının bulunmasıydı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tanıda sürrenal bez metastazını belirleyen değişkenlerin çok değişkenli analiz sonuçları.

Değişkenler	**OR**	**% 95 GA**	**p**
Yaş	1.717	0.792-3.725	0.171
Histopatolojik alt tip	0.959	0.586-1.570	0.868
T faktörü	1.060	0.799-1.407	0.685
N faktörü	1.202	0.775-1.864	0.411
Sürrenal lezyon boyutu	0.917	0.445-1.892	0.815
Sürrenal lezyon görünümü	4.965	2.077-11.866	**0.001**
Sürrenal lezyon PET-BT SUVmax	5.566	3.250-9.532	**0.001**
Beyin metastazı	3.238	1.167-8.984	**0.024**
Karaciğer metastazı	2.972	0.970-9.108	0.057
Kemik metastazı	3.689	1.587-9.432	**0.003**
Plevra metastazı	2.548	1.018-6.377	**0.046**

OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi; SUV: *standardized uptake value.*

Çok değişkenli analiz sonucuna göre sürrenal bez lezyonlarının malign ya da benign olmalarını öngören değişkenler sürrenal lezyonun boyutu (2.98; 1.33-6.67) ve SUVmax değeri (8.25; 5.00-13.61) idi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Sürrenal bez lezyonlarının malign ya da benign olmalarını öngören d değişkenlerin çok değişkenli analiz sonuçları.

Değişkenler	**OR**	**%95 GA**	**p**
Yaş	0.894	0.372-2.146	0.802
Histopatolojik alt tip	0.958	0.528-1.740	0.889
T faktörü	1.092	0.810-1.474	0.563
N faktörü	1.384	0.857-2.233	0.184
Sürrenal lezyon boyutu	2.981	1.332-6.673	**0.008**
Sürrenal lezyon görünümü	1.035	0.325-3.301	0.953
Sürrenal lezyon PET-BT SUVmax	8.253	5.004-13.614	**0.001**
Sürrenal sağ/sol yerleşim yeri	0.976	0.871-1.094	0.680

OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı. PET-BT: pozitron emisyon tomografisi; SUV: *standardized uptake value.*

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında akciğer kanserli hastalarda sürrenal bez lezyonları değerlendirilmiş olup, 5 yıllık sürede ardışık toplam 1.253 hasta bu açıdan analiz edildi. Tanı sırasında 1 cm ve üstünde sürrenal lezyonu olan 282 hastanın 154 (%54.6)'ünde metastaz, 128 (%45.4)'inde ise benign lezyon saptandı. Tanı sırasında sürrenal bez boyutu 1 cm'nin altında olan 971 hastanın yalnızca 7'sinde tanı sırasında metastaz olduğu, kalan hastaların 59 (%6)'unda takipte metastaz geliştiği, ortalama metastaz gelişme süresinin 13.95 ± 9.78 ay, ortanca 11 (3-50) ay olduğu saptandı. Toplam 1.253 hastanın tanı ve takipte saptanan sürrenal bez metastazlarının klinik ve sağ kalım verileriyle ilişkisi araştırıldı. Çok değişkenli analiz sonucuna göre tanıda sürrenal bez metastazını belirleyen değişkenler sürrenal lezyonun nodüler yapıda olması (OR; %95 GA: 4.97; 2.10-11.87), SUVmax değerinin ≥ 2.5 olması (5.57; 3.25-9.53), beyin (OR:3.24; 1.17-8.18), kemik (3.87; 1.59-9.43) ve plevra (2.55; 1.02-6.38) metastazının bulunmasıydı. Sürrenal bez lezyonlarının malign ya da benign olmalarını öngören değişkenler ise sürrenal lezyonun boyutu (2.98; 1.33-6.67) ve SUVmax değeri (8.25; 5.00-13.61) idi. Sağ kalım süresi tanıda metastazı olmayan hastalarda 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) ay, sadece sürrenal bez metastazı olan hastalarda 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) ay, sürrenal bez ve diğer organ metastazı olan hastalarda ise 7.0 ± 0.6 (5.9- 8.1) aydı. Metastazı olmayan hastaların sağ kalım süresi sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı ile benzer iken (p=0.119), hem metastazı olmayan, hem de sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı sürrenal ile birlikte diğer organlarda metastazı olanlara göre daha uzundu (sırasıyla p<0.001, p=0.002).

Akciğer kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tüm dünyada akciğer kanseri vakalarının yaklaşık üçte ikisi 65 yaş üstü hastalarda teşhis edilmektedir (105). The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre tüm dünyada akciğer kanseri tanı yaşı ortalama 70 olarak rapor edilmiştir (106). Kanser tanı yaşını araştıran uluslararası bir çalışmada akciğer kanseri tanı yaşı en yaşlı ve en genç ortalama yaşlar arasındaki fark 12 yıl olarak sonuçlanmıştır. Kuveyt için ortalama yaş 71 yıl, Fransa'da 62 yıl, Peru ve Bahreyn'de ise ortalama yaş 70 yaş üzeri olarak gözlendi (107). Ülkemizde 6.446 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yaş ortalaması 62.82 ± 9.48 yıl olarak

saptanmıştır (108). Kliniğimizde akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %13.4'nün 50 yaşın altında olduğu, yaklaşık %30'nun 50-59 yaş, yaklaşık %40'nın 60-69 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda ise akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması 63.05 ± 9.54 olarak saptandı. Yaş ortalamasının diğer ülkeler ile kıyaslandığında ülkemizde hastaların daha genç yaşta tanı aldığı görülmektedir (110). Hastalarımızın tanı yaşı ile ilgili ortaya çıkan farklılıkların risk faktörleri ile bağlantılı olduğu, akciğer kanserinin etiyolojisinde önemli etkisi olan risk faktörlerine erken yaşta yoğun maruziyetin buna sebep olduğu düşünülebilir. Sigara içme alışkanlıklarının daha genç yaşta başlaması, mesleksel maruziyetteki farklılıklar ülkemizde akciğer kanseri tanı yaşının daha genç olduğunu ortaya koymaktadır.

GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkekler arasında akciğer kanseri 36 ülkede en sık teşhis edilen kanser, 93 ülkede ise kanser nedenli ölümlerin önde gelen nedenidir. En yüksek insidans oranları Doğu ve Güney Avrupa, Doğu Asya ve Batı Asya'da gözlenmekte olup, Türkiye erkekler arasında küresel olarak en yüksek orana sahiptir. Bu verilere göre Türkiye'de akciğer kanseri tanısı alan hastaların %74.8'i erkekti (111). Diğer taraftan Risch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kadınlarda erkeklere göre akciğer kanseri risk duyarlılığının daha yüksek olduğu yönünde hipotez ortaya atılmıştır (112). Kadınlarda sigara öyküsünün akciğer kanseri için temel risk faktörü olarak ön planda olmasına rağmen sigara içmeyen kadınlarda da bu oranın sigara içmeyen erkeklere göre daha yüksek olması, iki cinsiyet arasında farklı biyolojik özelliklerin varlığına şüphe uyandırmaktadır (113). Cinsiyetteki farklılıklar sadece çevresel ve hormonal faktörlere bağlı değil, aynı zamanda biyolojik ve bağışıklık sistemindeki farklılıklardan da kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda erkeklerde tümör mutasyon yükü ve PD-L1 ekspresyonu daha yüksek iken, kadınlarda PD-L1 negatif tümörler daha sık görülmektedir (114). Çalışmamızda ise hastaların %89.2'sinin erkek olduğu saptandı. Bunun nedeninin çalışmamızın zaman periyodu dikkate alındığında Anadolu'da erkeklerin kadınlara göre akciğer kanseri için riskli olabilecek mesleklerde daha fazla çalışmış olması ve yine sigara içme oranının daha fazla olması olabilir.

Günümüzde akciğer kanseri etiyolojisinde tütün ve tütün ürünlerinin kullanımının önde gelen risk faktörü olduğu ve tüm histolojik alt tiplerin tütün

kullanımıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki geniş kapsamlı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Akciğer kanseri nedenli ölümlerin %90'ının sigara içimi ile ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir. Aktif ve pasif sigara içiminin akciğer kanseri gelişme riskinin sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Son zamanlarda kadın popülasyonu arasında sigara içme oranlarının artması ve "*light*" sigara kullanımının skuamöz ve KHAK tipinden adenokarsinom alt tipine doğru yer değişimi dikkat çekmektedir. Akciğer kanseri patogenezinde rol alan CXCL ekspresyonunun KOAH'ta da aynı değişikliklere neden olduğu ve kronik inflamasyonun patogenenezde önemli rol aldığı kanıtlanmıştır (115). Hastalarımızın %91.4'ünün sigara içme öyküsü vardı.

Asbest maruziyeti akciğer kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Uzun süre çevresel ve mesleksel asbest maruziyeti özgeçmişi olan veya asbest maruziyeti devam eden kişilerin yaşam boyu gözetimi önerilmektedir. Amerikan Toraks Derneği, asbest maruziyeti olan hastaların üç ila beş yılda bir akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi yapılmasını önermektedir. Bu şekilde tarama yöntemlerinin erken evrede hastalık saptanmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (116). Sangani ve ark. tarafınca yapılan çalışmada vakaların %44'ünde radyolojik değerlendirmede plevral plaklar gözlendiği görülmüştür (117). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %49.6'sında çevresel veya mesleksel asbest maruziyeti öyküsü mevcuttu. Çalışmamızın yapıldığı bölgede çevresel asbest maruziyetine bağlı akciğer hastalıkları yaygın görülmektedir. Anadolu'nun bu bölgesi kırsal alanda çevresel asbest temasının yoğun olduğu bir bölgedir. Bu konu literatürde yer almaktadır (118).

International Agency for Research on Cancer (IARC) tarafından potansiyel akciğer kanserojenlerinin bir listesi tanımlanmıştır. Burada asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, silika, ağır metaller ve diğerleri yer almaktadır (119; 120). Çalışmamızda hastaların mesleksel riski *International Agency for Research on Cancer (IARC)*'in önerilerine göre belirlendi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 24.3'ünde mesleksel maruziyet mevcut idi.

KOAH sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Bu riskin altında yatan olay tam olarak belli olmasa da inflamasyonda artış, genetik nedenler, çevre kirliliği, bağışıklık sisteminin katkısının daha ön planda olduğu

düşünülmektedir (121). Rahman ve ark. ABD'de toplam 23.523 yetişkin katılımcının verilerini kullanarak yetişkin popülasyonunda astım, amfizem, kronik bronşit ve KOAH ile akciğer kanseri arasındaki korelasyonları araştırmış ve akciğer kanseri ile amfizem, kronik bronşit ve KOAH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit etmiştir (122). Akciğer kanseri tanılı hastaların büyük bir kısmının sigara içme öyküsü bulunmaktadır ve genel olarak düşük sosyoekonomik statüye sahip olan hastalarda KOAH ve iskemik kalp hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar daha sıktır. Nedensel ilişkinin ötesinde eşlik eden komorbiditeler, akciğer kanseri tedavisinde performans durumda azalma ve olumsuz etkiler yaratabilir ve tedavi seçenekleri ve hayatta kalma açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Komorbiditesi olan hastalarda yıllık ayaktan ve sistemik tedavi alma olasılığının azalması, yatan hasta başvuru sayısında artış gibi farklılıklar olduğu gösterilmiştir (123). Çalışmamızda hastaların %77.9'unda eşlik eden akciğer hastalığı öyküsü mevcut idi.

Eşlik eden komorbid hastalıkları akciğer kanserli hastaların tedavisini ve prognozunu etkileyebilir. Altta yatan mekanizmalar farklı olmakla birlikte kanser hastalarında eşlik eden komorbiditelerin hastaların sağ kalım süresinde olumsuz etkilere neden olabileceği çalışmalarda kanıtlanmıştır (124). Ding ve ark.'nın yaptığı çalışmada eşlik eden komorbiditeler değerlendirilmiş, 8655 hastanın %31,3'ünde en az bir komorbid durum olduğu tespit edilmiştir (125). Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 42.6'sında eşlik eden komorbid hastalığı mevcut idi.

Antitümöral tedavilerin aynı zamanda ikinci primer malignite ve özellikle ikinci primer akciğer kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. İyonlaştırıcı radyasyon, kemoterapi veya hematolojik patolojilerin neden olduğu immün yetmezlik ve sigara içiminin neden olduğu hasar ile bu durum açıklanabilir (126). İkinci primer kanserli hastaların prevalansı çeşitli kanser kayıtlarında %6,6 ile %9 arasında değişmektedir (127). Çalışmamızda eşlik eden diğer kanser öyküsü hastaların %6,2'sinde tespit edildi.

Akciğerin farklı lokalizasyonlarında ventilasyon perfüzyon dengesinin farklı olması ve hastaların maruz kaldığı çevresel ve mesleksel risk faktörleri dikkate alındığında akciğer kanseri hastalarında daha çok üst lob tutulumu görülmektedir. İnvaziv adenokarsinom vakaları üzerinde yapılan bir çalışmada vakaların %69'unun üst lob tutulumu görülmüştür (128). SEER veri tabanında alt loblarla

karşılaştırıldığında üst loblarda adenokarsinom prevalansının arttığı bildirilmiştir (129). Takamori ve ark.'nın yaptığı çalışmada pimer tümör %60.8 oranında üst lob yerleşimi göstermekteydi (130). Martin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında primer tümör hastaların %58'inde sağ hemitoraksta saptanmıştır (131). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yarısından fazlasında primer tümör üst lob kaynaklı (%61.4) ve sağ tarafta yerleşim (%56.4) göstermekteydi. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda santral tümör oranı %77.3 idi.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini KHDAK'leri, %15'ini ise KHAK oluşturmaktadır. IASLC'nin 9. TNM Evrelemesi için 2011 ile 2019 arasında akciğer kanseri tanısı alan 124.581 hastaya ilişkin veriler IASLC veri tabanında sunuldu. Adenokarsinom, cT ve pT tümörlerinin sırasıyla %70 ve %72'sinde bulunan en sık histopatolojik alt tipti (132). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda skuamöz hücreli karsinom oranı %39.5, adenokarsinom oranı %33.9, KHAK oranı %17.3, büyük hücreli karsinom oranı ise %1.2 idi. Çalışmamızda adenokarsinom ve sküamöz hücreli karsinom histopatolojik alt tipleri bir birine yakın oranda saptanmıştır. Bunun nedeninin en başta sigara kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar, yüksek katranlı sigaralardan düşük katranlı sigaralara geçiş yapan sigara içicilerinin aynı plazma nikotin ve tütün dumanı toksinleri konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Mentollü sigaralar, tütün şirketlerinin sigara dumanının sertliğini azaltmak için kullandığı başka bir yöntemi olmasına rağmen, bu sigaraların daha kanserojen olduğu ve derin nefes alma ile periferik akciğer bölgelerine daha fazla iletilmesi nedeniyle akciğer kanseri vakalarının artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (133).

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık yarısı tanı sırasında evre 4 hastalığa sahiptir (134). ABD'de 2004-2010 arası SEER verileri, akciğer kanseri hastalarının %79'unun teşhis sırasında evre III ve IV olduğu kaydedilmiştir (135). Özyavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer kanserli hastaların %36'sında evre III, %51.9'unda evre IV hastalık vardı (136). Serimizde hastalar 8. TNM'ye göre evrelendirilmiş ve buna göre %0.9'i evre IA1, %1.0'u evre IA2, %1.0'i evre IA3, %2.5'ü evre IB, %0.4'ü evre IIA, %4.7'i IIB, %8.6'ü evre IIIA, %18.2'i evre IIIB, %8.5'i evre IIIC, %19.1'i evre IVA, %35.1'sı evre IVB idi.

Performans durumu, kanser hastalarında yaygın olarak kullanılan bir prognostik değişkendir. Performans durumunu değerlendirmek için birkaç farklı ölçek kullanılmaktadır (137). Cassidy ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %67,8'inde KPS ≥75, 32,2'sinde KPS < 75 şeklindeydi (138). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama KPS değeri 90 (70-100) olarak bulundu.

Hesing ve ark.'nın yaptığı ileri evre KHDAK için ikinci basamak tedavi alma olasılığı ile ilişkili faktörleri araştıran çalışmada hastaların %44.0'ına ikinci basamak kemoterapi uygulandığı görülmekte olup ikinci basamak tedavi olasılığını artıran faktörler arasında yüksek performans durumu, kadın cinsiyet ve skuamöz hücreli olmayan histoloji yer aldığı sonucuna varılmıştır (139). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda birinci seri kemoterapi hastaların %44.4'sına, ikinci seri kemoterapi hastaların %43.4'sine, tirozin kinaz inhibitörü hastaların %2.1'ine uygulanmıştı.

Sürrenal bezler akciğer kanseri, lenfoma ve meme kanseri daha sık olmak üzere birçok malign hastalıkların sık metastaz yaptığı organlardandır. Sürrenal metastazlar, sürrenal bezi tutan en sık malign lezyonlar olup sürrenal bezin benign adenomlarından sonra ikinci sırada gelir (140). Metastazlar çoğunlukla malign hastalık nedeniyle yapılan takipler sırasında ortaya çıkmaktadır. Kanser hastalarında klinik olarak belirgin olmayan sürrenal kitlelerin büyük oranda metastaz olduğu ve genellikle tanı anında çoklu organ metastazı ile birlikte saptandığı rapor edilmiştir (141). Akciğer kanseri tanılı hastalarda ise sürrenal metastaz insidansı yaklaşık %35 olarak sonuçlanmıştır (142). Çalışmamızda analiz edilen akciğer kanserli hastaların %17.6'sında sürrenal metastaz geliştiği görüldü.

Kanserli hastalarda sürrenal lezyonların gelişiminde yer alan risk faktörleri içerisinde tütün ve tütün ürünlerinin kullanımının da olduğu düşünülmektedir. Yousaf ve ark'nın yaptığı çalışmada sigaranın sürrenal adenom ve karsinom ile ilişkisi değerlendirilmiş ve sigaranın sürrenal lezyonların gelişiminde risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (143). Çalışmamızda sigara öyküsü olan hasta oranı %91.4 olup bu oranın yeteri kadar yüksek olduğu görülmektedir.

Sürücü mutasyonlarının analizi, tümör genotipinin kapsamlı şekilde incelenmesi ile polimetastatik nüks durumunda moleküler hedefe yönelik ajanlara duyarlılığın test edilmesine olanak sağlamaktadır (144). Mazzella ve ark.'nın yaptığı, akciğer kanserinde izole sürrenal metastazların moleküler özelliklerini araştıran bir

çalışmada primer tümörde %61 oranda, metastatik sürrenal tümörlerde ise %85 oranda TP53 gen mutasyonu tespit edilmiştir (145).

Çalışmamızın önemli bir özelliği hastaların tanıdan ölüme değin sürrenal metastazı yönünden dikkatli değerlendirmesinin yapılmış olmasıdır. Literatürde sürrenal bez lezyonlarının yönetimlerine rehberlik edebilecek kısıtlı veri bulunmaktadır. Görüntülemede > 1 cm, kist benzeri lezyonlar için 1 senelik takip önerilmekte olup stabil seyretmesi halinde takip gerekmediği, ≥ 4 cm lezyonların ise malign lezyon olma olasılığı yüksek olması nedeniyle özel görüntüleme yöntemleriyle daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiği ve gerekirse histopatolojik analiz önerilmektedir. Uzun süreli takip çalışmalarında kanser öyküsü olmayan hastalarda 1-4 cm büyüklüğündeki sürrenal lezyonların bir kısmının genellikle stabil seyrettiği ve benign olduğu tespit edilmiştir (146; 147). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 971 (%73.8)'inde sürrenal bez lezyonlarının boyutu < 1cm idi. Bu hastaların 7'sinde tanı anında sürrenal metastaz tespit edildi. Bir cm'nin altında sürrenal lezyonu olan hastaların 59 (%6)'unun takipte progrese olduğu ve malign olduğu saptandı.

Sürrenal metastazlar çoğunlukla primer tümörün takibi esnasında tesadüfen saptanmakta olup bu oranın tanı anında ortaya çıkan sürrenal metastazlara göre düşük olduğu görülmüştür (104). Lam ve ark.'nın yaptığı çalışmada otopsi ve biyopsiler ile sürrenal metastaz tanısı almış kanser hastalarının %67'sinde primer tümörlerle eş zamanlı sürrenal metastaz tespit edildi (148). Çalışmamızda sürrenal metastaz tespit edilen 220 hastanın %73.1'inde metastazın tanı anında, %26.9'unda ise takip sırasında geliştiği görüldü.

Akciğer kanseri hastalarında oligometastatik hastalığın genellikle sınırlı metastaz bölgesi ve daha az agresif bir patoloji ile uzun süreli hastalık kontrolü ve daha iyi bir prognozu temsil ettiği düşünülmektedir. Hastaların takip süreci ve tedavisinde metastaz sayısı, metastaz gelişme süresi de önemli faktörlerdendir. Krumeich ve ark.'nın yaptığı çalışmada sürrenal metastaz gelişme süresi ortalama 11 ay olarak saptandı ve sürrenal lezyonların %41,8'i primer akciğer kanseriyle aynı tarafta lokalizasyon göstermekteydi (149). Çalışmamızda sürrenal metastaz gelişme süresi ortalama 13.95 ± 9.78 ay, ortanca 11 (3-50) ay olarak saptandı ve sürrenal lezyonların %34.7'si pirmer tümör ile aynı tarafta yerleşmekteydi.

Oligometastatik akciğer kanseri hastalarında prognozu belirleyen en önemli faktör metastazların senkron ve metakron saptanmasına bağlıdır (150). Akciğer kanserinin sürrenal bez metastazı açısından primer tümör ile sürrenal bez arasında anatomik bir bağlantının varlığının kanıtlanması gerektiği düşünülmektedir. Akciğer kanseri hastalarında genellikle primer tümör ile aynı tarafında bulunan sürrenal bezde tutulum görülmektedir (151). Eser ve ark.'nın tesadüfen saptanan sürrenal lezyonlu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada lezyonların %52.2'si sol tarafta yerleşim göstermekteydi (152). Çalışmamızda tanı sırasında sürrenal metastaz saptanan hastaların %40.4'ünde sol taraf, %25.5'inde sağ taraf, %34.2'sinde bilateral yerleşim saptandı. Takip sırasında tespit edilen sürrenal metastatik lezyonların %32.2'si sol taraflı, %42.4'ü sağ taraflı, %25.4'ü bilateral idi. Tümör hücrelerinin akciğer ve sürrenal bez arasında doğrudan yayılmasına neden olabilecek retroperitoneal lenfatik geçişlerin olduğuna dair kanıtlar vardır. İpsilateral sürrenal metastazların lenfatik yol ile yayıldığı ve bu hastaların hematojen yolla yayıldığı düşünülen kontralateral sürrenal metastaza göre daha sınırlı hastalık olduğu varsayımı mevcuttur (153). İpsilateral sürrenal metastazlı akciğer kanserli hastalarda, primer tümörü üst lobda yerleşen kontralateral sürrenal metastazlı hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun sağ kalım süresi olduğu bildirilmiştir (154). Çalışmamızda 220 malign sürrenal lezyonun %34.5'inde (76 hasta) ipsilateral metastaz saptandı.

Ebbehoj ve ark.'nın yaptığı 23 yıllık popülasyona dayalı sürrenal tümör epidemiyolojisini araştıran çalışmada sürrenal tümör saptanan hastaların ortalama yaşı 63 olarak ve erkeklerde daha sık saptanmıştır (155). Diğer bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda sürrenal metastaz görülme yaşı erkeklerde ortalama 62.6 yıl, kadınlarda 64.4 yıl olarak saptanmıştır (156). Çalışmamızda benign ve malign sürrenal lezyon özelliklerini kıyasladığımızda, benign sürrenal lezyonlar 65 yaş ve üzeri hastalarda, malign sürrenal lezyon ise 65 yaş altı hastalarda daha sık saptandı. Sürrenal bez lezyonlarının yaşla birlikte arttığı ve yaşlı popülyasyonda bu lezyonların daha çok benign olduğu saptanmıştır. Benign sürrenal lezyon prevalansının 70 yaşın üstünde %7'e ulaştığı rapor edilmiştir (84). Çalışmamızda benign sürrenal lezyonlar adenom, kalınlık artışı ve myelolipom olarak

değerlendirildi. Benign sürrenal lezyon saptanan hastaların %62'sinde lezyonun adenom olduğu tespit edildi.

Boyutu ≥ 4 cm ve şüpheli morfolojik özellikleri (heterojen, düzensiz kenarlı, vaskülerite artışı) olan sürrenal lezyonların malign olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (157). Çalışmamızda 4 cm ve üzerinde lezyonların %98.2'si malign idi. Benign sürrenal lezyonlar ile kıyaslandığında malign lezyonların %25'i kitlesel lezyonlar olup bu boyut anlamlı kabul edildi ($p<0.001$). Soliter sürrenal lezyonu olan hastalarda metastaz açısından risk faktörlerini araştıran diğer bir çalışmada, 4 cm üzerinde sürrenal lezyon, erkek cinsiyet, BT'de kontrast öncesi yüksek HU (> 36) ve takip sırasında yeni ortaya çıkan sürrenal lezyonların malignite açısından belirleyici faktörler olduğu tanımlandı (158).

Yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda sürrenal metastazlar daha çok adenokarsinom histopatolojik alt tipinde saptanmış olup, bu hastaların hayatta kalma oranı, diğer histolojik hücre tiplerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi olmuştur (159). Çalışmamızda malign sürrenal lezyonu olan hastaların %44.8'i adenokarsinom, benign sürrenal lezyonu olanların ise %48.4'ü sküamöz hücreli karsinom histopatolojik alt tipine sahipti.

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık üçte biri lokal ileri evre olgulardır. Bu evredeki olgular çok heterojen bir gruptur ve bu nedenle tedavi planlaması daha zordur. IASLC'nin 9. TNM Evrelemesine ilişkin veriler incelendiğinde T4 tümörlerin T3'e göre, N3 tümörlerin N2'e göre daha kötü sağ kalımı olduğu görülmektedir (132). Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada KHDAK hastalarında sağ kalımı kötü etkileyen prognostik faktörler arasında artan T durumu, N1 ile kıyaslandığında N2, N2 ile kıyasla N3 tutulumu yer almaktaydı (160). Çalışmamızda artan T ve N durumu malign sürrenal lezyonlarda benign sürrenal lezyonlara göre daha sık saptanmış olup anlamlı kabul edildi.

Akciğer kanseri nedenli sağ kalımın düşük olması genellikle uzak organ metastazları ve buna bağlı organ yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda izole sürrenal metastaz göz önüne alındığında, hem primer tümörler hem de senkron metastaz rezeke edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %30 olarak sonuçlanmıştır (161). Akciğer kanserli hastalarda metastatik odaklarla ilgili yapılan en büyük çalışmalardan birinde tanı anında hastalarda sırasıyla karşı akciğer

metastazı, kemik metastazı, beyin metastazı, karaciğer metastazı ve sürrenal bez metastaz saptanmıştır (162). Klikovits ve ark. akciğer adenokarsinomu hastalarında kemik metastazlarının sürrenal bez ve karaciğer metastazlarıyla birlikte görülme eğiliminde olduğunu bulmuştur (163). KHAK tanılı hastalarda metastaz gelişme süresi ve organ özgüllüğünü araştıran diğer bir çalışmada sürrenal bez metastazının beyin metastazı ile birlikte daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (164). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda malign sürrenal lezyonlar beyin, karaciğer ve kemik metastazlarıyla birlikte daha sık görülmekte idi ($p<0.001$).

Akciğer kanserli hastalarda sürrenal lezyonların değerlendirilmesinde PET-BT'nin rolünden bahseden bir çalışmada PET-BT'nin metastatik hastalığı saptamada duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %93, %90 ve %92 olarak bulunmuştur (165). Akciğer kanserli hastalarda sürrenal nodüllerin PET-BT SUVmax değerlerini inceleyen bir çalışmada > 2,5 SUVmax değeri sürrenal metastazı, yanlış pozitif sürrenal adenomlardan ayırmada eşik değer olarak bulunmuştur (166). Çalışmamızda tanıda meydana gelen malign sürrenal lezyonların %88.4'ünde, takipte meydana gelen malign sürrenal lezyonların %95.8'inde PET-BT SUVmax değerleri 2.5 ve üzerinde saptandı ($p<0.001$).

Akciğer kanserli hastalarda şüpheli sürrenal lezyonların tanısal değerlendirmesinde İİAB yardımcı olabilir. Ancak perkütan sürrenal biyopsilerinin kanama, enfeksiyon, pnömotoraks ve sedasyona bağlı komplikasyonları görülebilmektedir (167). Çalışmamıza dahil edilen akciğer kanserli hastalar klinik ve radyolojik takip edilmiş ve şüpheli sürrenal lezyonların tedaviye cevap verme durumu belirlenmiş olup şüpheli sürrenal lezyonların bir kısmına histopatolojik tanı konulmuştur.

İİAB'ne kıyasla tanı amaçlı yapılan laparoskopik adrenalektominin yanlış negatif sonuç verme olasılığı ve kanama gibi komplikasyon riski de düşüktür. Bu işlem hem tanı ve hem de tedavi fırsatı sağlamaktadır (168). Bazı çalışmalar şüpheli sürrenal lezyonu olan hastalara akciğer rezeksiyonu öncesinde sürrenal lezyonun histopatolojik olarak doğrulanmasını önermektedir (169).

Tanı sırasında akciğer kanserli hastaların yaklaşık %5'i senkron sürrenal metastaz ile başvurmakta olup lokal ablatif tedavilere uygun olabilirler. Raz ve ark'nın yaptığı çalışmada adrenalektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı

%34 iken, adrenalektomi yapılmayan hastalarda bu oran %0 olarak sonuçlanmış ve ipsilateral metastaz iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (95). SBRT sürrenal bez metastazlarının tedavisinde alternatif bir yaklaşımdır. Performans durumu düşük olan hastalarda tolere edilebilir düzeyde olması nedeniyle günümüzde sık uygulanmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda sürrenal metastaza yönelik küratif amaçlı cerrahi ve kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaları inceleyen çalışmada hastaların progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri sırasıyla 12 ve 23 ay olarak bildirilmiştir (170).

Riihimaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer kanseri tanılı hastaların ortalama sağ kalımı metastatik olmayanlar için 13 ay, metastatik olanlar için 5 aydı (171). Asahina ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların ortalama sağ kalım süresi 15.4 ay olarak bulunmuştur (172). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 17.56±0.61 ay olarak sonuçlandı.

Ekstratorasik organ metastazı olan hastaların sağ kalımının tanı anında uzak organ metastazı olmayanlara kıyasla belirgin şekilde kısa olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserli hastalarda küçük retrospektif vaka serisinde kemoterapi ile tedavi edilen ve ardından primer kitlenin ve soliter sürrenal metastazın cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilen hastalarda ortalama sağ kalım 31 ay, yalnızca kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda 8,5 ay olarak raporlanmıştır (173). Çalışmamızda tanıda metastazı olmayan hastalarda sağ kalım süresi 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) ay, sadece sürrenal bez metastazı olan hastalarda 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) ay, sürrenal bez ve diğer organ metastazı olan hastalarda ise 7.0 ± 0.6 (5.9- 8.1) aydı. Metastazı olmayan hastaların sağ kalım süresi sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı ile benzer iken, hem metastazı olmayan hastaların hem de sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı sürrenal ile birlikte diğer organlarda metastazı olanlara göre daha uzundu. Nitekim bu nedenle erken tespit edilen sürrenal bez metastazının tedavisi ile hastalık prognozunda olumlu sonuçların elde edilebileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 5 yıllık bir sürede ardışık 1.253 akciğer kanserli hastanın tanı ve takipte saptanan sürrenal lezyonları değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 63.05 ± 9.54 yıl, %89.2'si erkek olup hastaların büyük çoğunluğu aktif sigara içicisiydi (%46.9). Yaklaşık yarısında (%49.6) ağırlıklı olarak çevresel temas olmak üzere asbest teması öyküsü vardı ve %24.3'ü akciğer kanseri için riskli olabilecek bir meslekte çalışmıştı. Skuamöz hücreli karsinom oranı %39.5 ve lokal ileri-ileri evre hasta oranı %89.5 olarak saptandı. Bu bulgular genel olarak literatür verileriyle uyumludur. Hastalarımızın tanı yaşı ve histopatolojik alt tip ile ilgili ortaya çıkan farklılıkların risk faktörleri ile bağlantılı olduğu düşünülebilir. Sigara içme alışkanlıkları ve mesleksel maruziyetteki farklılıklar ülkemizde akciğer kanseri tanı yaşının daha genç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, sürrenal bez boyutu < 1cm olan hastaların % 0.7 (7/971)'sinde tanı anında, % 6 (59/971)'sında ise takipte sürrenal bez metastazı tespit edildi. Bir cm ve üzerinde sürrenal lezyonu olan hastaların %54.6 (154/282)'sında tanı anında sürrenal bez metastazı saptandı. Sürrenal metastaz tespit edilen hastaların %73.1 (161/220)'inde metastazın tanı anında geliştiği görüldü.

Çalışma grubunda çok değişkenli analiz sonucuna göre sürrenal lezyonun nodüler yapıda olması, SUVmax değerinin ≥ 2.5 olması, beyin, kemik, plevra metastazının bulunması tanıda sürrenal bez metastazına etki eden değişkenler olarak bulundu. Sürrenal lezyon boyutu ve PET-BT SUVmax değeri çok değişkenli analiz sonucuna göre benign ve malign sürrenal lezyon ayırımına etki eden değişkenler olarak bulundu.

Sürrenal bez metastazı durumuna göre hastalarda sağ kalım süresi tanıda metastazı olmayan hastalarda 12.0 ± 12.5 (11.0 – 13.0) ay, sadece sürrenal bez metastazı olan hastalarda 10.0 ± 3.1 (4.0 – 16.0) ay idi. Metastazı olmayan hastaların sağ kalım süresi sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı ile benzerdi ($p=0.119$). Buna karşın hem metastazı olmayan hem de sadece sürrenal bez metastazı olan hastaların sağ kalımı sürrenal ile birlikte diğer organlarda metastazı olan hastalara göre daha uzundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

KAYNAKLAR

1. Oliver AL. Lung Cancer: Epidemiology and Screening. Surg Clin North Am. 2022 Jun;102(3):335-344.
2. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. Lancet. 2021; 398: 535-554.
3. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 ; 28:1563-1579.
4. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Lung. 2020; 198 : 897-907.
5. Engelman R, McNamara N, Bronchıogenıc carcınoma: A Statistical Review op Two Hundred and Thirty-Four Autopsies. Journal of Thoracic Surgery, 1954; 27, 227-237.
6. Orzechowski S, Gnass M, Czyżewski D, et al. Ultrasound predictors of left adrenal metastasis in patients with lung cancer: a comparison of computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, and endoscopic ultrasound using ultrasound bronchoscope. Pol Arch Intern Med. 2022 ; 28;132(1)
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 ;68 :394-424.
8. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf. Erişim tarihi: 28.02.2024
9. Ragavan M, Manali I. Patel, The evolving landscape of sex-based differences in lung cancer: a distinct disease in women, European Respiratory Review 2022 31: 210100;
10. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res. 2009 ;15 :5626-45.
11. Helland A, Brustugun OT. Lung cancer in smokers and never-smokers. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009 ;129 :1859-62.

12. Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. Life Sci. 2012 ; 91 : 1058-64.
13. De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012; 50: 863-76.
14. California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Vol. 1. The Office, 1997.
15. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. Mo Med. 2020 117 :375-379.
16. Mack PC, Klein MI, Ayers KL, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Exceptionally High Rates of Molecular Driver Mutations in Never-Smokers With Lung Adenocarcinoma. Oncologist. 2022 ;27 :476-486.
17. Zhang X, Guo X, Gao Q, et al. Association between cigarette smoking history, metabolic phenotypes, and EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2023 ; 15 :568
18. Shankar A, Dubey A, Saini D, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2019 S31-S49.
19. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann N Y Acad Sci. 1979;330:473-90.
20. Leuraud K et al. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. Radiat Res 2011; 176:375–387
21. Elvin S. Cheng, Sam Egger et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. European Respiratory Review 2020; 30 ;200230
22. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. Phys Med Biol. 2008
23. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E et al. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. 2016 48 : 889-902.

24. Sanchez J., Cuba V, Vega V. et al. Lung cancer occurrence after an episode of tuberculosis: a systematic review and meta-ana European Respiratory Review 2022 31: 220025;
25. Kwong F, Andrew G. Nicholson, Celeste L. Harrison,et al. Is mitochondrial dysfunction a driving mechanism linking COPD to nonsmall cell lung carcinoma?, European Respiratory Review 2017 ;53 : R193-241.
26. Li J, Yang M, Li P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis will increase the risk of lung cancer. Chin Med J (Engl). 2014;127 : 3142-9.
27. Patrick R. Benusiglio, Fallet V, Sanchis-Borja M, et al. Lung cancer is also a hereditary disease. European Respiratory Review 30 ; 210045;
28. Lövgren M, Leveälahti H, Tishelman C, et al. Time spans from first symptom to treatment in patients with lung cancer--the influence of symptoms and demographic characteristics. Acta Oncol. 2008; 47 : 397-405.
29. Gershman E, Guthrie R, Swiatek K, et al. Management of hemoptysis in patients with lung cancer. Ann Transl Med. 2019 ;7:358.
30. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2007 ;75 : 56-63.
31. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. Ann Transl Med. 2019 ; 7 : 357.
32. Spiro, Stephen G., Michael K. Gould, and Gene L. Colice. "Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines." Chest 2007: 149S-160S.
33. Beckles, Michael A., et al. "Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes." Chest 2003: 97S-104S.
34. Cusimano RJ, Shamji FM. Superior Vena Cava Resection and Reconstruction with Resection of Primary Lung Cancer and Mediastinal Tumor. Thorac Surg Clin. 2021 ; 31 :463-468.
35. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med. 2007 ; 6, 356:1862-9.

36. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol. 2014 ; 5:197-223.
37. Jain D, Roy-Chowdhuri S. Advances in cytology of lung cancer. Semin Diagn Pathol. 2021; 38 : 109-115.
38. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, Manraj SS, Kamate B, Omonisi A, Bray F. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. Lancet Oncol. 2023
39. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J at al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer. 2014 84 : 13-22.
40. Song MA, Benowitz NL, Berman M et al. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst. 2017 ;109 : djx075.
41. Karachaliou N, Pilotto S, Lazzari C, et. al. Cellular and molecular biology of small cell lung cancer: an overview. Transl Lung Cancer Res 2016; 2-15.
42. Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. Genes Dev. 2015 ;29:1447-62.
43. Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database , J Clin Oncol. 2006; 24(18S) suppl:384S.
44. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer. 2014 ;14 :535-46.
45. Ooi, Ryunosuke, et al. A case of large-cell lung carcinoma successfully treated with pembrolizumab but complicated with cholangitis. Respiratory Medicine Case Reports, 2020, 31: 101197.
46. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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. J Thorac Oncol. 2016; 11:39-51.

47. Huang, James, et al. "The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 9th edition of the TNM classification for lung cancer." Journal of Thoracic Oncology (2023).
48. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. Surg Pathol Clin. 2020 ; 13 : 57-71.
49. Sihoe, Alan DL, and Anthony PC Yim. "Lung cancer staging." Journal of Surgical Research 2004:117; 92-106.
50. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Curr Radiopharm. 2020 ; 13 : 238-242.
51. Grondin, Sean C, and Michael J. Liptay. "Current concepts in the staging of non-small cell lung cancer." Surgical oncology 2002 :11.4; 181-190.
52. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. Curr Radiopharm. 2020;13:195-203.
53. Budak E, Çok G, Akgün A. The Contribution of Fluorine 18F-FDG PET/CT to Lung Cancer Diagnosis, Staging and Treatment Planning. Mol Imaging Radionucl Ther. 2018;27; 73-80.
54. Sehgal IS, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Role of EBUS TBNA in Staging of Lung Cancer: A Clinician's Perspective. J Cytol. 2019 ; 36 : 61-64.
55. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, et al. Lung cancer screening. Lancet. 2023 ; 401 : 390-408.
56. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73:17-48.
57. Babar L, Modi P, Anjum F. Lung Cancer Screening. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
58. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365 :395-409.
59. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. Med Clin North Am. 2017 ;101:769-785.

60. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The association between smoking abstinence and mortality in the National Lung Screening Trial. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 534–541.
61. Lam S., Tammemagi M., Contemporary issues in the implementation of lung cancer screening, European Respiratory Review 2021 30: 200288
62. Ettinger, David S, et al. "NCCN Guidelines® Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines." Journal of the National Comprehensive Cancer Network 21.4 (2023): 340-350.
63. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013 ;137; 828-60.
64. Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
65. Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jul 26.
66. Islam KM, Ganti AK, Ryan J, et al. How Do Preferences for Treatment Change After Patients With Lung Cancer Start Chemotherapy? [Internet]. Washington (DC): Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI); 2020 Feb.
67. Berzenji L, Debaenst S, Hendriks JMH, Yogeswaran SK, Lauwers P, Van Schil PE. The role of the surgeon in the management of oligometastatic non-small cell lung cancer: a literature review. Transl Lung Cancer Res. 2021 ;10 :3409-3419.
68. Isbell JM, Li BT, Gomez DR. The emerging role of local therapy in oligometastatic non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 ; 163. 819-825.
69. Florian Eichhorn, Hauke Winter, et al. How to handle oligometastatic disease in nonsmall cell lung cancer, European Respiratory Review 2020. 30 (159).

70. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363:733-42.
71. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. Clin Med (Lond). 2018 ;18(Suppl 2):s41-s46.
72. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 ;131:1014-20.
73. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol; (Basım aşamasında).
74. Nicolaides NC, Willenberg HS, Bornstein SR, et al. Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology. [Updated 2023 Jun 12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278945/
75. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol. 1998 ;171:201-4.
76. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands). 2022; S115-20.
77. Priya A, Narayan RK, Ghosh SK. Prevalence and clinical relevance of the anatomical variations of suprarenal arteries: a review. Anat Cell Biol. 2022 ; 55 : 28-39.
78. Merklin, RJ, Merklin R J. Suprarenal gland lymphatic drainage. American Journal of Anatomy, 1966; 119. 359–374.
79. Ehrhardt JD, Weber C, Carey FJ, et al. Anatomy, Thorax, Greater Splanchnic Nerves. [Updated 2023 Aug 7]. ttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500026/
80. Albano D, Agnello F, Midiri F, et al. Imaging features of adrenal masses. Insights Imaging. 2019 , 25;10:1
81. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995 ;16 : 460-84.

82. Spartalıs, Eleftherios, et al. Metastatic carcinomas of the adrenal glands: from diagnosis to treatment. Anticancer research, 2019, 39.6: 2699-2710.
83. Taffel, Myles, et al. Adrenal imaging: a comprehensive review. Radiologic Clinics, 2012, 50.2: 219-243.
84. Jun, Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. AJR Am J Roentgenol. 2017; 28225653, 208:1206-1217.
85. Cho AR, Lim I, Na II, et al. Evaluation of Adrenal Masses in Lung Cancer Patients Using F-18 FDG PET/CT. Nucl Med Mol Imaging. 2011
86. Lu Y, Xie D, Huang W, Gong H, Yu J. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in lung cancer patients. Neoplasma. 2010;57:129-34.
87. Schuurbiers OC, Tournoy KG, Schoppers HJ et al EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. Lung Cancer. 2011 ; 73
88. Crombag LM, Annema JT. Left Adrenal Gland Analysis in Lung Cancer Patients Using the Endobronchial Ultrasound Scope: A Feasibility Trial. Respiration. 2016;91 : 235-40.
89. Kocijancic I, Vidmar K, Zwitter M, Snoj M. The significance of adrenal metastases from lung carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2003 ; 29 :87-8.
90. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. J Am Coll Radiol. 2017;14 : 1038-1044.
91. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. Molecular and clinical oncology 2015, 3, 217-221.
92. Lo C, Y., et al. Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. British Journal of Surgery, 1996, 83.4: 528-531.
93. M.A. Zeiger, G.B. Thompson, Q.Y. Duh, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas Endocr Pract, 15 (Suppl 1) (2009), pp. 1-20

94. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg. 2001 Mar; PM, 71(3):981-5.
95. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg. 2011 ;92 : 1788-92.
96. Glenn, Jason A, et al. Management of suspected adrenal metastases at 2 academic medical centers. The American Journal of Surgery, 2016, 211.4: 664-670.
97. E. Kebebew, A.E. Siperstein, Q.-Y. Duh Laparoscopic adrenalectomy: the optimal surgical approach J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 11 (2001), 409-413
98. Gao XL, Zhang KW, Tang MB et al.. Pooled analysis for surgical treatment for isolated adrenal metastasis and non-small cell lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017; 24 :1-7.
99. Scouarnec C, Pasquier D, Luu J, le et al. Usefulness of Stereotactic Body Radiation Therapy for Treatment of Adrenal Gland Metastases. Front Oncol. 2019 ; 9: 732.
100. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83 : 878–886
101. Abdel-raheem, Majdi M., et al. Late Adrenal Metastasis in Operable Non–Small-Cell Lung Carcinoma. American journal of clinical oncology, 2002, 25.1: 81-83.
102. Asharani PV, Ling Seet VA, Abdin E, et al. Smoking and Mental Illness: Prevalence, Patterns and Correlates of Smoking and Smoking Cessation among Psychiatric Patients. Int J Environ Res Public Health. 2020 ; 17 : 5571.
103. Barzon, L, Sonino, N, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, 273–285.
104. Bracci B, De Santis D, Del Gaudio et al. Adrenal Lesions: A Review of Imaging. Diagnostics (Basel). 2022 ; 12 :2171.

105. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. Eur J Cancer. 2021 ; 157 : 308-347.
106. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al.. SEER cancer statistics review 1975–2016. National Cancer Institute, 2019.
107. Zahed H, Bray F, Ferlay J, et al. Age at diagnosis for lung, colon, breast and prostate cancers: An international comparative study. Int J Cancer. 2024 1;154 :28-40.
108. Ak G, Özyavuz S, Metintas S, Metintas M, Tek merkezde 1990-2022 yılları arasında akciğer kanserinin zaman seri analizi. Solunum 2023 s..68
109. Ak, Guntulu, et al. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. Lung, 2007, 185: 279-286.
110. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. Clin Geriatr Med. 2017., 33 : 563-577.
111. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 ; 71 : 209-249.
112. Risch HA, Howe GR, Jain M et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. Am J Epidemiol. 1993 ;138 : 281-93.
113. Vavalà T, Catino A, Pizzutilo P, et al. Gender Differences and Immunotherapy Outcome in Advanced Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2021 ; 22 :11942.
114. Kuśnierczyk P. Genetic differences between smokers and never-smokers with lung cancer. Front Immunol. 2023 ; 14:1063716.
115. Godtfredsen, Nina, Prescott,et al. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. Jama, 2005, 294.12: 1505-1510.
116. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. Arch Environ Occup Health. 2014; 69 : 191-206.

117. Sangani RG, Ghio AJ, Parker JE. Pleural plaques in smoking-associated fibrosis and pulmonary asbestosis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 ; 10: 869-70.
118. Metintas S, Metintas M, Ak G, Kalyoncu C. Environmental asbestos exposure in rural Turkey and risk of lung cancer. Int J Environ Health Res. 2012; 22 :468-79.
119. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021.
120. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Dec;88 : 494-503.
121. Forder A, Zhuang R, Souza VGP et al. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2023 ;24 :2859.
122. Rahman HH, Niemann D, Munson-McGee SH. Association between asthma, chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer in the US population. Environ Sci Pollut Res Int. 2023 ; 30: 20147-20158.
123. Grose D, Devereux G, Milroy R. Comorbidity in lung cancer: important but neglected. a review of the current literature. Clin Lung Cancer. 2011 ;12 :207-11.
124. Deleuran, Thomas, et al. Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000–2011: a population-based cohort study. Clinical epidemiology, 2013, 5.sup1: 31-38.
125. Ding R, Zhu D, He P et al. Comorbidity in lung cancer patients and its association with medical service cost and treatment choice in China. BMC Cancer. 2020;20 : 250.
126. Amadori D, Ronconi S. Secondary lung tumors in hematological patients. Semin Respir Crit Care Med. 2005 ;26 :520-6.
127. Grundmann RT, Meyer F. Second primary malignancy among cancer survivors - epidemiology, prognosis and clinical relevance. Zentralbl Chir. 2012;137 :565-74.
128. Kinsey CM, Estepar RS, Zhao Y et al. Invasive adenocarcinoma of the lung is associated with the upper lung regions. Lung Cancer. 2014 ;84:145-50.

129. Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. J Natl Cancer Inst. 1984 ;72 :1271-5.
130. Takamori S, Takada K, Shimokawa M, al. Predictive and prognostic impact of primary tumor-bearing lobe in nonsmall cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. Int J Cancer. 2020 ; 147 : 2327-2334.
131. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 2001, 72 : 1149-54.
132. Van Schil PE, Asamura H, Nishimura KK, Rami-Porta R, et al. Members of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T-Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2023 : S1556-0864. 02411-5.
133. Parascandola M. Tobacco harm reduction and the evolution of nicotine dependence. Am J Public Health. 2011 ; 101 : 632-41.
134. Gantı, Apar Kishor, et al. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non–small cell lung cancer in the US. JAMA oncology, 2021, 7.12: 1824-1832.
135. National Cancer Institute, SEER Program. (2014) SEER Stat Fact Sheet: lung and bronchus cancer. Available at: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html (accessed 19 October 2014).
136. Özyavuz S, Ak G, Metintas S, Metintas M. Akciğer kanserli hastalarda asbest temasıyla ilişkili demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerin belirlenmesi. Solunum 2023. s.. 109
137. Orr, S. T.; Aisner, J. Performance status assessment among oncology patients: a review. Cancer treatment reports, 1986, 70.12: 1423-1429.
138. Cassidy RJ, Patel PR, Zhang X, Press RH, Switchenko JM, Pillai RN, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Fernandez FG, Force SD, Curran WJ, Higgins KA. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-stage Non-small-cell

Lung Cancer in Patients 80 Years and Older: A Multi-center Analysis. Clin Lung Cancer. 2017 ; 18 : 551-558.e6.

139. Hensıng, Thomas A. et al. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2005: 47.2: 253-259.
140. Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB, et al. Primary malignant tumors of the adrenal glands. Clinics (Sao Paulo). 2018; 756: s73
141. Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. Surgery. 2001;130; 1060-7.
142. Abrams Hl, Spıro R, Goldsteın N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer. 1950 ; 3 : 74-85.
143. Yousaf A, Patterson J, Hobbs Get al. Smoking is associated with adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: a nationwide multicenter analysis. Cancer Treat Res Commun. 2020;25:100206.
144. Legras, antoine, et al. Validity of targeted next-generation sequencing in routine care for identifying clinically relevant molecular profiles in non–small-cell lung cancer: results of a 2-year experience on 1343 samples. The Journal of Molecular Diagnostics, 2018, 20.4: 550-564.
145. Mazzella, Antonio, et al. Clinical characteristics, molecular phenotyping, and management of isolated adrenal metastases from lung cancer. Clinical Lung Cancer, 2019, 20.6: 405-411.
146. Willatt JM, Francis IR. Radiologic evaluation of incidentally discovered adrenal masses. Am Fam Physician. 2010 1;81 : 1361-6.
147. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? World J Surg. 1998 ;22 :599-603.
148. Lam, K.-Y.; Lo, C.-Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clinical endocrinology, 2002, 56.1: 95-101.
149. Krumeıch, Lauren N., et al. Survival after adrenalectomy for metastatic lung cancer. Annals of Surgical Oncology, 2022, 29.4: 2571-2579.

150. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B et al. Definition of synchronous oligometastatic non–small cell lung cancer a consensus report. Journal of Thoracic Oncology 2019; 14 : 2109–2119.
151. Károlyı, Peter. Do adrenal metastases from lung cancer develop by lymphogenous or hematogenous route?. Journal of surgical oncology, 1990, 43.3: 154-156.
152. Eser, Gen, Mersin Univ Saglık Bilim Derg 2022;15:382-392
153. Bazhenova L, Newton P, Mason J, Bethel K, Nieva J, Kuhn P. Adrenal metastases in lung cancer: clinical implications of a mathematical model. J Thorac Oncol. 2014 ; 24736064, 9:442-6.
154. Jun, Meyer KK. Direct lymphatic connections from the lower lobes of the lung to the abdomen. J Thorac Surg. 1958; 13539913., 35(6):726-33.
155. Ebbehoj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 ;8 : 894-902.
156. Meehan, C.P, Fuqua, J.L., Reiner, A.S.; et al. Prognostic significance of adrenal gland morphology at CT in patients with three common malignancies. Br. J. Radiol. 2012, 85, 807–812.
157. Glazer DI, Corwin MT, Mayo-Smith WW. Incidental Adrenal Nodules. Radiol Clin North Am. 2021 ;59 : 591-601.
158. Byeon KH, Ha YS, Choi SH, et al. Predictive factors for adrenal metastasis in extra-adrenal malignancy patients with solitary adrenal mass. J Surg Oncol. 2018 ;118 : 1271-1276
159. Spartalıs, Eleftherios, et al. Metastatic carcinomas of the adrenal glands: from diagnosis to treatment. Anticancer research, 2019, 39.6: 2699-2710.
160. Yang CJ, Gu L, Shah SA, Yerokun BA, et al. Long-term outcomes of surgical resection for stage IV non-small-cell lung cancer: A national analysis. Lung Cancer. 2018 ;115:75-83
161. Suzuki H, Yoshino I. Approach for oligometastasis in non-small cell lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016 ;64 : 192-6.
162. Oıkawa, Akihiro, et al. Application of conditional probability analysis to distant metastases from lung cancer. Oncology Letters, 2012, 3.3: 629-634.

163. Klikovits T, Lohinai Z, Fábián K et al. New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study. Lung Cancer. 2018 ; 126:139-148.

164. Megyesfalvı, Zsolt, et al. The landscape of small cell lung cancer metastases: Organ specificity and timing. Thoracic Cancer, 2021, 12.6: 914-923.

165. Kumar, Rakesh, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2004, 45.12: 2058-2062.

166. Brady, Matthew J, et al. Adrenal nodules at FDG PET/CT in patients known to have or suspected of having lung cancer: a proposal for an efficient diagnostic algorithm. Radiology, 2009, 250.2: 523-530.

167. McDermott E, Kilcoyne A, O'Shea A, et al. The role of percutaneous CT-guided biopsy of an adrenal lesion in patients with known or suspected lung cancer. Abdom Radiol (NY). 2021 ;46 :1171-1178.

168. Felıcıottı, Francesco, et al. Laparoscopic anterior adrenalectomy for the treatment of adrenal metastases. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2003, 13.5: 328-333.

169. Kim HK, Choi YS, Kim K, Kim J, Shim YM. Preoperative evaluation of adrenal lesions based on imaging studies and laparoscopic adrenalectomy in patients with otherwise operable lung cancer. Lung Cancer. 2007 ; 58 : 342-7.

170. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, Eble MJ. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol. 2011 ; 187 : 245-51.

171. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer. 2014 ; 86: 78-84.

172. Asahina H, Oizumi S, Takamura K et al. Lung Cancer Clinical Study Group. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). Lung Cancer. 2019;138:65-71.

173. Luketıch, James D.; Burt, Michael E. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival?. The Annals of thoracic surgery, 1996, 62.6: 1614-1616.