T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN SEYRİNDE PLEVRAL SIVININ ETKİSİ

Dr. Nijat AGHAYEV

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN SEYRİNDE PLEVRAL SIVININ ETKİSİ

Dr. Nijat AGHAYEV

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güntülü AK

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nijat AGHAYEV'e ait "Akciğer Kanserli Hastaların Seyrinde Plevral Sıvının 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. Ülkü YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

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

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu bölümün bana verdiği fırsattan yararlanarak tez hazırlama sürecinde bana yol gösteren, mesai saati dışı, hafta sonu demeden destek ve emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Güntülü AK, Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ ve Prof. Dr. Selma METİNTAŞ'a derin minnettarlığımı iletmek istiyorum. Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana değerli katkılarda bulunan, koşulsuz öğretme duygusunu her zaman hissettiren, hem teorik hem pratik hem de akademik yönden kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Mehmet Sinan ERGİNEL, Prof. Dr. Emel KURT, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ, Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM, Doç. Dr. Şenay YILMAZ dahil olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline ve uzakta olsalar da hep yanımda olduklarını hissettiğim, sevgileri, fedakarlıkları ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme, dostlarıma teşekkür ediyorum.

ÖZET

Aghayev, N. Akciğer Kanserli Hastaların Seyrinde Plevral Sıvının Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Akciğer kanserli hastalarda tanı ve takipte saptanan plevral sıvıların sıklığı, nedenleri, klinik bulgular ve prognozla ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Bu tez çalışmasında, üç yıllık bir sürede kliniğimizde tanı konulan, tedavi ve takip edilen akciğer kanserli hastalarda, herhangi bir aşamada tespit edilen plevral sıvıların sıklığı, nedensel dağılımları, demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ve sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında tanı alan 895 akciğer kanserli hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve prognoz verileri ile tanı veya takipte plevral sıvı saptanma durumu ve nedenleri kaydedildi. Hastaların %32.1 (287/895)'inde tanıda, %27.6 (247/895)'sında ise sadece takipte plevral sıvı gelişti. Tanı sırasında malign plevral sıvı oranı (%47.7), takipte ise benign sıvı oranı (%45.4) daha fazlaydı (X^2=59.008; p<0.001). Plevral sıvı gelişen hastalarda sağ kalım süresi malign plevral sıvısı olanlarda 8 ay, plevral sıvı nedeni bilinmeyenlerde 10 ay, benign plevral sıvısı olanlarda ise 19 aydı (Log-rank=50.583; p<0.001). En kötü sağ kalım tanıda malign plevral sıvısı olan hastalarda, en iyi sağ kalım ise takipte benign plevral sıvısı olanlarda idi. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer alt tiplerin skuamöz hücreli karsinoma göre (sırasıyla p<0.001 ve p=0.002), ECOG ≥ 1'in 0'a göre (p=0.001), herhangi bir antitümöral tedavi almayanların alanlara göre (tümü için p<0.001) ve tanıda malign plevral sıvısı olanların diğerlerine göre (p=0.028) kötü şans değerinin daha yüksek olduğu saptandı. Sonuç olarak; plevral sıvı akciğer kanserli hastalarda sık karşılaşılan ve sonuçlara etki etmesi nedeniyle dikkate alınması gereken önemli bir klinik sorundur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, malign plevral sıvı, benign plevral sıvı, paramalign plevral sıvı, prognoz

ABSTRACT

Aghayev, N. The Effect of Pleural Effusion on the Course of Patients with Lung Cancer. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2022. There are few studies addressing the frequency, causes, clinical findings, and prognosis of pleural effusions detected during diagnosis and follow-up of patients with lung cancer. The aim of this thesis was to investigate the frequency, the causal distribution, the demographic, clinical, laboratory, and imaging findings of pleural effusions detected at any time point, and their impact on survival of patients with lung cancer diagnosed over a three-year period, treated, and followed up in our clinic. A total of 895 lung cancer patients diagnosed between January 1, 2014, and December 31, 2016, were included in the study. Patient demographic, clinical, and prognostic data, the status and causes of pleural effusion at the time of diagnosis or follow-up were collected. Pleural effusion developed in 32.1% (287/895) of the patients at diagnosis and 27.6% (247/895) only during follow-up. The rate of malignant pleural effusions at diagnosis (47.7%) and the rate of benign effusions at follow-up (45.3%) was higher (X^2=59.008; $p < 0.001$). Survival time in patients with malignant pleural effusion, effusion of unknown origin, and benign pleural effusion was 8, 10, and 19 months, respectively (log-rank=50.583; $p < 0.001$). Patients with malignant pleural effusion at diagnosis survived the worst, whereas patients with benign pleural effusion at follow-up survived the best. Multivariate Cox regression analysis showed that small cell lung cancer and other subtypes had a higher hazard ratio than squamous cell carcinoma ($p < 0.001$ and p=0.002), ECOG $\geq$ 1 had a higher hazard ratio than ECOG=0 (p=0,001), patients who did not receive antitumor therapy had a higher hazard ratio than those who did ($p < 0.001$ for all), and those with malignant pleural effusion at diagnosis had a higher hazard ratio than others (p=0.028). In conclusion; pleural effusion is a serious clinical problem that is frequently encountered in patients with lung cancer and should be considered as it affects outcomes.

Key Words: Lung cancer, malignant pleural effusion, benign pleural effusion, paramalignant pleural effusion, 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. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2. 1. 2. Etiyoloji	6
2. 1. 3. Önleme ve Tarama	7
2. 1. 4. Klinik Bulgular ve Tanı	8
2. 1. 5. Histopatoloji	9
2. 1. 6. Evreleme	9
2. 1. 7. Tedavi	11
2. 1. 8. Prognoz	14
2. 2. Plevral Sıvı	15
2. 2. 1. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi	15
2. 2. 2. Plevranın İnervasyonu, Kanlanması ve Lenfatik Drenajı	18
2. 2. 3. Plevral Sıvı Fizyolojisi	19
2. 2. 4. Plevra Sıvı Patofizyolojisi	19
2. 2. 5. Plevral Sıvılı Olguya Yaklaşım	20
2. 2. 6. Plevral Sıvı Sitolojisi	24
2. 2. 7. Malign Plevral Sıvıda Tanı	26
2. 2. 8. Malign Plevral Sıvıda Prognoz	28
2. 2. 9. Malign Plevral Sıvıda Tedavi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31

3. 1. Çalışma Grubu 31
3. 2. Çalışma Değişkenlerinin Tanımı 32
3. 3. İstatistiksel Analiz 33
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
KAYNAKLAR 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCI	*Age-adjusted Charlson comorbidity index*
ADH	Antidiüretik hormon
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTS	*British Thoracic Society*
CCI	*Charlson comorbidity index*
COVID-19	*Coronavirus disease 19*
CRP	C-reaktif protein
CTLA-4	*Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	*Epidermal growth factor receptor*
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FDA	*Food and Drug Administration*
FDG-PET	18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
GA	Güven aralığı
HIV	*Human immunodeficiency virus*
HR	*Hazard ratio*
HYT	Hedefe yönelik tedavi
IARC	*International Agency for Research on Cancer*
IASLC	*International Association for the Study of Lung Cancer*
ICD	*International Classification of Diseases*
IPC	*Indwelling pleural catheter*
İİA	İnce iğne aspirasyonu
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH	Laktat dehidrogenaz
MAC30	*Meningioma associate protein 30*
MET	*Mesenchymal-epithelial transition*
MPE	Malign plevral efüzyon
MR	Manyetik rezonans
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NELSON	*Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*
NLR	*Neutrophil lymphocyte ratio*
NLST	*National Lung Screening Trial*
NTRK	Nörotrofik tirozin reseptör kinaz
PD-1	*Programmed death-1 receptor*
PD-L1	*Programmed death-ligand 1 receptor*
PS	Performans skoru
RT	Radyasyon tedavisi
SABR	Stereotaktik ablatif radyoterapi
SD	*Standard deviation*
TBİA	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TIS	*The International System for Serous Fluid Cytopathology*
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
VATS	*Video-assisted thoracoscopic surgery*
VEGF	*Vascular endothelial growth factor*

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. 2020 yılında ülkelere göre erkekler (A) ve kadınlar (B) arasında akciğer kanseri insidansı 4

2.2. 2020 yılında ülkelere göre erkekler (A) ve kadınlar (B) arasında akciğer kanseri mortalitesi 5

2.3. Plevral sıvı yaymasında hücre topu yapısı (cell ball formation) örnekleri 23

3.1. Çalışma grubunun akış şeması 31

4.1. Hastaların Kaplan - Meier sağ kalım eğrisi 38

4.2. Hastaların plevral sıvı gelişme durumlarına göre Kaplan - Meier sağ kalım eğrileri 40

4.3. Hastaların tanı ve takipteki plevral sıvı nedenleri 43

4.4. Tanıda benign plevral sıvı nedenleri 44

4.5. Takipte benign plevral sıvı nedenleri 44

4.6. Plevral sıvısı olan hastaların malign olma durumlarına göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri 45

4.7. Plevral sıvının semptomatik tedavisi için yapılan müdahaleler 48

TABLOLAR

Sayfa

2.1. ECOG performans skoru skalası 12
2.2. Charlson komorbidite indeksi 16
2.3. Light kriterleri 23
4.1. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri 35
4.2. Hastaların tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tipi ve evreleri 36
4.3. Hastaların klinik özellikleri ile birinci ve ikinci seri tedavi şemaları 37
4.4. Hastaların plevral sıvı gelişme durumlarına göre demografik, klinik ve sağ kalım verilerinin karşılaştırılması 39
4.5. Tanıda ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların plevral sıvı özelliklerinin karşılaştırılması 41
4.6. Hastaların tanı ve takipteki plevral sıvı nedenlerinin karşılaştırılması 42
4.7. Hastalarda saptanan benign sıvı nedenleri 43
4.8. Tanı ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların malign olma durumlarına göre sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması 46
4.9. Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları 46

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir. Başta tütün ve tütün ürünleri olmak üzere risk faktörlerinin kontrol edilememiş olması nedeniyle görülme sıklığı artmaya devam etmektedir (1). Hastaların önemli bir kısmı lokal ileri / ileri evrede tanı almakta ve küratif tedavi imkanlarından mahrum kalmaktadır. Evreleme ve tedavi uygulamalarındaki gelişmelere rağmen lokal ileri / ileri evredeki hastaların (IIIB, IIIC, IVA ve IVB) prognozu kötü olup beş yıllık sağ kalım yüzdeleri %26 ile 0 arasında değişmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde bildirilen mortalite azalması esas olarak tütün ve tütün ürünlerinin kullanım sıklığındaki azalma ve mesleksel ortamların daha iyi rehabilite edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Plevral sıvı, göğüs hastalıkları kliniklerinde sık karşılaşılan klinik sorunlardan biridir. Göğüs hastalıkları kliniklerinin iş yükünün yaklaşık %20'sini plevral sıvılı hastalar oluşturmaktadır. Kliniklerde değerlendirilen plevral sıvıların en sık karşılaşılan nedenleri sırasıyla kalp yetmezliği, enfeksiyonlar ve malignitelerdir (3). Kliniklere göre değişmekle birlikte maligniteler içinde de akciğer kanseri ilk sıralarda gelmektedir. Akciğer kanserli hastalarda plevral sıvı, hastaların tanı veya tedavi - takibinde, herhangi bir aşamada gelişebilir. Bu hastalarda plevral sıvı doğrudan tümörün plevrayı infiltre etmesine bağlı "malign plevral sıvı", plevrada tümöral tutulum olmadan tümörün indirekt etkileri neticesinde gelişen "paramalign plevral sıvı", ya da tümörden bağımsız nedenlerle gelişen "benign plevral sıvı" şeklinde karşımıza gelebilir (4). Bazı hastalarda tüm tanısal çalışmalara rağmen, bazı hastalarda da istenilen tanısal çalışmalar kansere ikincil sorunlar nedeniyle tam yapılamadığından, akciğer kanseri olan hastaların bir kısmında plevral sıvı nedeni belirlenememektedir.

Akciğer kanserli hastalarda plevral sıvı sıklığı ve nedenlerinin belirlenmesi, problemin boyutunun tespit edilmesini sağlamanın ötesinde evreleme, en uygun tedavi şekli ve olası seyri tayin ederek, hastanın iyi yönetimi ve prognozunu etkileyebilecek olan plevraya yönelik palyatif tedavi girişimlerinin etkin ve doğru biçimde yapılması imkanını sağlayacaktır. Bu noktada akciğer kanserli hastaların yönetiminde plevral sıvı tanı ve tedavisi hasta prognozuna katkı sağlayacak oldukça önemli bir konudur.

Bu tez çalışmasında, üç yıllık bir sürede kliniğimizde tanı konulan, tedavi ve takip edilen akciğer kanserli hastalarda, tanıda ve tanıdan ölüme değin takipte herhangi bir anda tespit edilen plevral sıvıların; sıvı saptanma zamanına göre sıklığı, nedensel dağılımları, demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme bulgularının özellikleri ve sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akciğer Kanseri

2. 1. 1. Tanım ve Epidemiyoloji

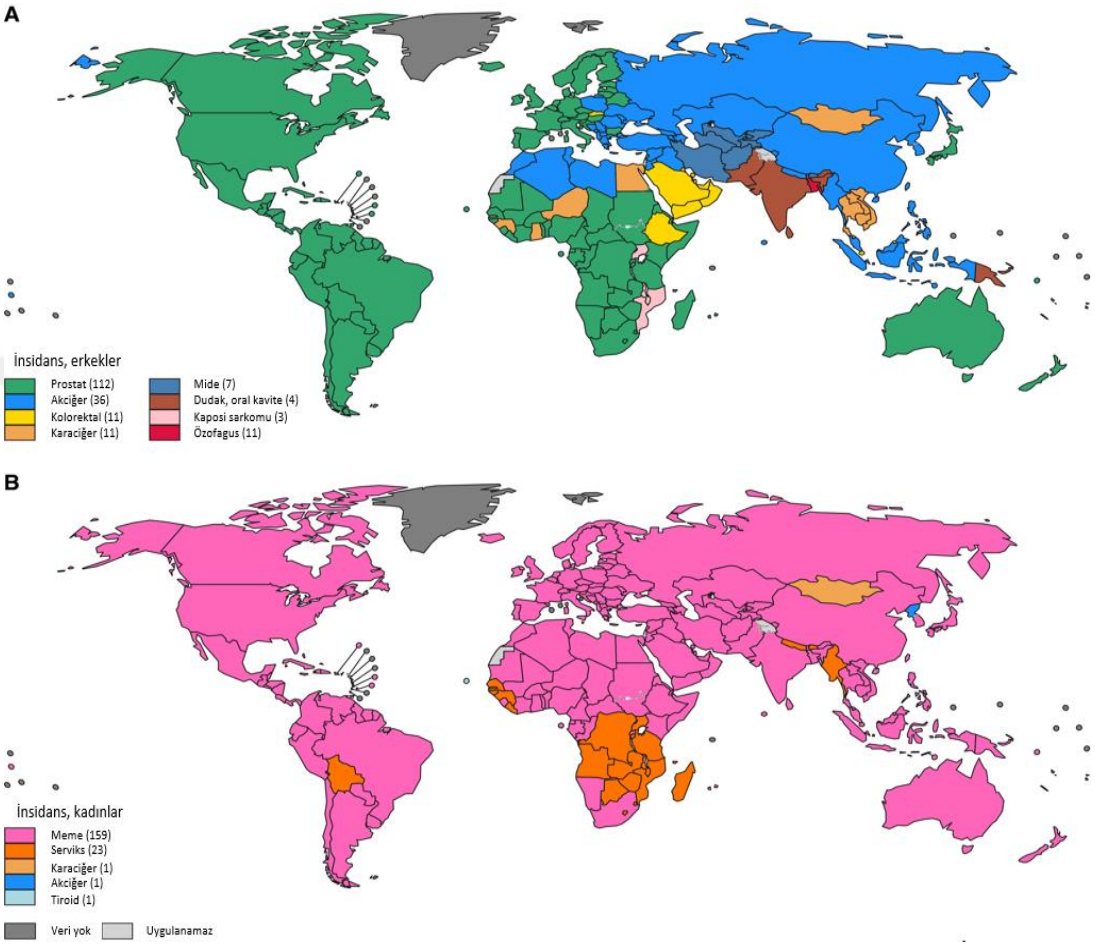
Akciğer kanseri hava yolları ve akciğer parankiminden köken alan malign tümörleri tanımlamaktadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i bronş epitel hücrelerinden, kalan %5'i de diğer hücrelerden köken almaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri ile bronş karsinomu çoğu zaman aynı anlamda kullanılmaktadır.

Akciğer kanseri kanser insidansının ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya genelinde tüm kanserler içinde yeni kanser olgularının %11.4'ünden ve tüm kanser nedenli ölümlerin %18'inden akciğer kanseri sorumludur. Dünyada yılda tahmini iki milyon kişi akciğer kanseri tanısı almakta ve bu hastalık nedeniyle 1.8 milyon hasta hayatını kaybetmektedir. Yapılan hesaplamalara göre 2035 yılında akciğer kanseri nedenli ölümün üç milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında akciğer kanseri insidansı 22.4/100,000 olarak bildirilmiş ve aynı yılda kanserler içinde 18/100,000 mortalite oranı ile en yüksek ölüm hızı akciğer kanserinde görülmüştür. Dünya genelinde akciğer kanseri erkeklerde görülme sıklığı ve mortalite oranları bakımından birinci sırada, kadınlarda görülme sıklığı bakımından meme ve kolorektal kanserden sonra üçüncü, mortalite oranlarına göre ise meme kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1). Ancak ülkelere göre bu oranlar değişebilmektedir (Şekil 2.1 ve 2.2).

Dünyada ülkelere göre akciğer kanseri insidansındaki değişim farklılık göstermektedir (1). Batı Avrupa ülkelerinde akciğer kanseri insidansı erkeklerde azalırken kadınlarda artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistiklerine göre hem erkekler hem de kadınlarda akciğer kanseri insidansında azalma görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise her iki cinste de görülme sıklığı artmaktadır (5).

Ülkemizde ise DSÖ'ye göre 2020 yılında yeni akciğer kanseri tanısı alan erkek ve kadın hasta sayısı sırasıyla 34,207 ve 7,057 olmuş ve aynı yılda 30,749 erkek, 6,321 kadın hasta akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Akciğer kanseri insidansı erkekler için 74.8/100,000, kadınlar için 12/100,000, ölüm hızı ise

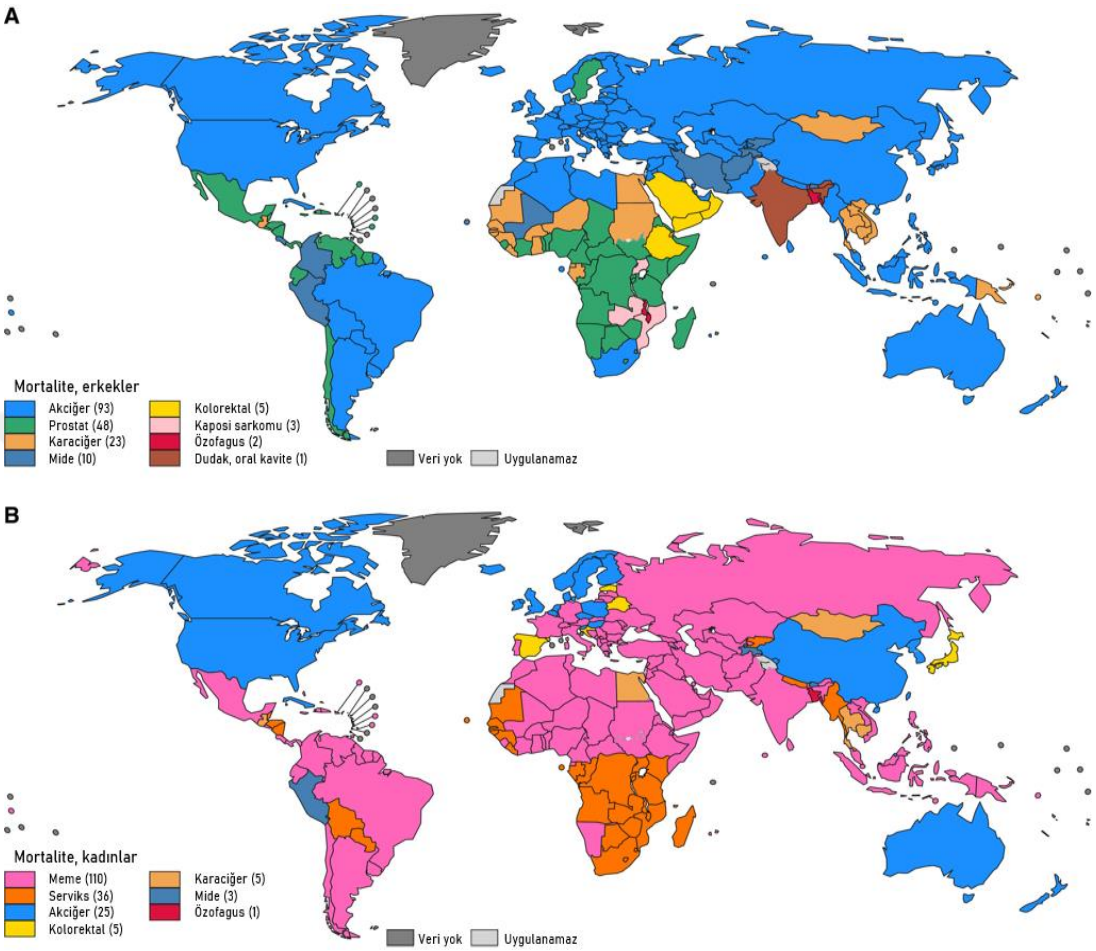
erkekler ve kadınlar için sırasıyla 67.5/100,000 ve 10.7/100,000 olarak verilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada dünyada erkeklerde akciğer kanseri için en yüksek insidans değerinin 69.3/100,000 ile Türkiye'de olduğu bildirilmiştir (1,5).



Şekil 2.1. 2020 yılında ülkelere göre erkekler (A) ve kadınlar (B) arasında akciğer kanseri insidansı (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

Dünyada coğrafyalar arasında akciğer kanseri insidansındaki farklılıklar daha çok bu coğrafyalardaki sigara içme prevalansı, kullanılan tütün türleri, sigara içme alışkanlıkları, toplumda sigara içmeye başlayan ve bırakanların sayısı gibi nedenlere bağlıdır (6). Tütün ve tütün ürünlerinin tüketilmesinin yanında pek çok faktör akciğer kanseri görülme sıklığını etkileyebilir. Ayrıca tüm dünyayı etkileyerek pandemiye neden olan *coronavirus disease 19* (COVID-19) nedeniyle 2019 yılını takiben akciğer kanseri teşhisi ve tedavisi yavaşlamıştır. Bazı sağlık hizmeti ortamlarının kapanması teşhis ve tedavide gecikmelere yol açarak yeni kanser vaka sayında kısa

süreli bir düşüşe ve ardından pandemi hızının yavaşlamasıyla ileri evre hastalıkta artışa ve bunun sonucu olarak mortalitede artışa neden olmuştur (7).



Şekil 2.2. 2020 yılında ülkelere göre erkekler (A) ve kadınlar (B) arasında akciğer kanseri mortalitesi (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

Akciğer kanseri insidansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artmakta ve 6 - 7. dekatlarda en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Ortalama tanı yaşı 70 olup, 50 yaşın altında olan hastaların tüm hastalar içindeki oranı %10 civarındadır.

Ülkelere göre değişmekle birlikte akciğer kanseri tanılı erkek hasta sayısı kadınlardan iki kat daha fazladır, bu da tütün kullanan erkek sayının daha çok olmasından kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde her iki cinste birbirine yakın insidans hızları görülmekle birlikte dünyanın tüm bölgelerinde akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ancak sigara kullanımına paralel

olarak tüm dünyada kadınlarda akciğer kanserinin görülme sıklığındaki artış dikkat çekicidir.

2. 1. 2. Etiyoloji

Akciğer kanseri nedenleri arasında ilk sırada %90 oranla tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı yer almaktadır. Bu nedenle önlenebilir en büyük ölüm nedenidir (8, 9). Akciğer kanseri ve tütün arasındaki ilişki yirminci asrın ortalarında tespit edilmiştir (10). Tütün ürünleri kullanıcılarında akciğer kanseri riski kullanmayanlara göre 15-30 kat daha fazladır ve tütün ürünü kullanımının durdurulmasıyla bu oran azalır (11). Tütünün yanmasıyla polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozaminler dahil olmak üzere altmıştan fazla bilinen kanserojen oluşmakta; bunlar da DNA hasarı ve mutasyonlara neden olarak karsinogenez riskini arttırmaktadır. Sadece tütün kullanımı değil, pasif içicilik de önemli bir risk faktörüdür. Tütün dumanındaki bazı kanserojenler sigaradaki filtreler nedeniyle sigara içen kişiye göre pasif içici tarafından daha yüksek konsantrasyonlarda solunur; örneğin benzopirene maruz kalma 4 kat daha fazladır. Sigara içicilerinin sigara içmeyen eşlerinde akciğer kanseri riskinin %20-30 arttığı bilinmektedir (12-15).

Tütünden sonra etiyolojide önde gelen faktörler arasında çevresel ve mesleksel etmenler yer almaktadır. Bunlardan kaya, toprak ve sudaki doğal uranyumun radyoaktif bozunması sonucunda oluşan radon önemli bir nedendir. Ayrıca, herhangi bir malignite nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda ikinci primer akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (16). Mesleksel ve/veya çevresel asbest maruziyeti de akciğer kanseri riskini arttırır ve akciğer kanseri nedenleri arasında %3-4'lük bir orana sahiptir (17). Bunlar dışında silika, hava kirliliği, eter, formaldehit, vinil klorid, arsenik ve nikelin de akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (18).

Bazı kronik seyirli veya sekelle iyileşen akciğer hastalıklarına sahip hastalarda akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömokonyozlar, idiyopatik pulmoner fibrozis bunlar arasında yer almaktadır. KOAH sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri riskini 4 kat arttırmaktadır (19). İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda

akciğer kanseri riskinin yedi kat arttığı gösterilmiştir (20). Alfa-1 antitripsin eksikliği taşıyıcılarında ise akciğer kanseri riski yaklaşık iki kat artmaktadır (21).

Bir diğer önemli risk faktörü de genetik yatkınlıktır. Birinci derece yakınları akciğer kanseri tanısı alanlarda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (22).

2. 1. 3. Önleme ve Tarama

Akciğer kanseri için risk faktörlerini bilmek bu risk faktörlerinin uzaklaştırılmasıyla hastalığın önlenmesine yardımcı olmaktadır. Şu an için bu risk faktörlerinin içinde en önemlisi sigara olduğundan akciğer kanserinin önlenmesinde gereken en önemli müdahale sigarayı bıraktırma programlarıdır (23).

Akciğer kanseri mortalitesinin azaltılmasında bir diğer strateji de tarama ve erken teşhis ile etkin tedavidir. Kanser taramasının amacı semptomların başlangıcından önce erken aşamada hastalığı tespit ederek küratif tedavi olasılığını arttırmaktır. Akciğer kanseri taramasında göz önünde bulundurulması gereken bazı temel ilkeler hastalığın doğal seyri, mevcut tarama testlerinin performans özellikleri ve erken evre hastalık için etkili tedavi stratejilerinin bilinmesini içermektedir (24). Erken teşhisle premalign lezyonun invaziv hastalığa ilerlemesi önlenebilir ancak akciğer karsinogenezi ile ilişkili erken moleküler olayların tam olarak anlaşılmaması, erken aşamada tanı için yeterince hassas, spesifik ve yaygın kullanılabilir yöntemlerin olmaması bunu zorlaştırmaktadır (25). Akciğer kanseri taraması ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. İlk olumlu sonuçlar 2011 yılında ABD'de yapılan, en büyük randomize akciğer kanseri taraması çalışması olan *National Lung Screening Trial (NLST)*'de yıllık akciğer filmine karşı yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama sonuçlarının değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada yıllık düşük doz BT ile taranan grupta akciğer kanseri mortalitesinde %20'lik bir azalma rapor edilmiştir (26). Bu sonuçtan sonra *United States Preventive Services Task Force* en az otuz paket yıl sigara içme öyküsü olan ve halen sigara içen veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakan 55-80 yaşında olanların yıllık düşük doz BT ile taranmasını önermiştir (27). Akciğer kanseri taramasıyla ilgili Avrupa'da yapılan en büyük çalışma ise 2020 yılında gerçekleştirilen *Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek* (NELSON) çalışması olup NLST çalışmasının sonuçlarını doğrulamıştır. Bilimsel topluluklar ve sağlık sistemleri bu olumlu sonuçlara

dayanarak akciğer kanseri taramasını nüfus düzeyinde uygulamak için çalışmakla birlikte ekonomik yük gibi nedenlerle tarama yapılmasına karşı olanlar da bulunmaktadır (28).

2. 1. 4. Klinik Bulgular ve Tanı

Akciğer kanseri tanılı hastaların %90'ından fazlasında tanı anında bir veya daha fazla semptom saptanabilmektedir (29). Semptomlar primer tümörün akciğer içindeki lokal etkilerine, toraks içindeki lokal yayım etkilerine, paraneoplastik veya metastatik etkilerine bağlı olabilir. Semptomların çoğunlukla nonspesifik olması tanının geç konulmasına neden olur. Görülen başlıca semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybıdır. En sık görülen semptomlardan biri olan öksürük hemoptizi ile birlikte olduğunda akciğer kanserini düşündürebilir (30). Tümörün rekürren laringeal sinire basısına ikincil oluşan vokal kord paralizisi nedeniyle ses kısıklığı olabilir (31). Tümör basısıyla ortaya çıkan durumlardan biri de vena kava superior sendromudur ve bu hastalarda boyun damarlarında dilatasyon, yüz ve boyun bölgesinde şişlik, pletore gibi semptomlar görülür (32). Paraneoplastik sendroma bağlı olarak başta hiperkalsemi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu olmak üzere pek çok klinik durum görülebilmektedir (33).

Akciğer kanserinden şüphelenilen bir hastada tanı süreci genellikle akciğer grafisi ile başlar ve patolojik görünüm saptanırsa veya akciğer kanseri olasılığı yüksekse BT çekilir. Sonraki aşama tümörün konumuna bağlıdır. Santral tümörlerde doğrudan görüntüleme ve aynı zamanda histolojik tanı için biyopsi örneği almak amacıyla bronkoskopi yapılır. Periferik tümörlerde BT veya ultrason eşliğinde transtorasik yaklaşımla biyopsi yapılabilir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), mediastinoskopi, torakoskopi, *Video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) ve torakotomi gibi diğer seçenekler de mevcuttur. Hangi işlem veya işlemlerin yapılmasına hastada küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) düşünülmesi, primer tümörün boyutu ve konumu, metastaz varlığı ve hastanın genel klinik durumuna göre karar verilir.

2. 1. 5. Histopatoloji

Akciğer kanserinin histopatolojik alt tipleri büyüme hızı, yayılım, metastaz yapma zamanı, kemoterapi ve radyoterapiye yanıt, mutasyon durumuna göre farklılık gösterir. Akciğer kanserlerinin %95'lik kısmı KHDAK ve KHAK olarak sınıflandırılır, geride kalan %5'lik kısmı ise diğer hücre tiplerinden oluşur. KHAK tüm akciğer kanserlerinin %15-20'lik kısmını oluşturmakta olup yüksek hızlı proliferasyon, erken metastaz eğilimi ve kötü prognozla karakterizedir. KHAK vakalarının büyük çoğunluğunda tümör baskılayıcıları olan p53 ve retinoblastom genlerinin eş zamanlı inaktivasyonu bulunur (34). Akciğer stromasındaki ve bağışıklık mikroçevresindeki değişiklikler de muhtemelen KHAK tümör oluşumuna katkıda bulunur (35). Bu faktörlerin hücre tipini nasıl etkilediği, tümörün nasıl büyüdüğü ve metastaz yaptığı, tedaviye nasıl yanıt alındığı tam olarak anlaşılamamıştır. KHDAK'i ise başlıca adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom subgruplarına ayrılır. Adenokarsinom Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yaygın KHDAK alt tipi olup akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur ve küçük hava yolu epitelinde bulunan alveolar hücrelerden kaynaklanır (36). Skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserlerinin %25-30'luk oranını temsil eder ve adenokarsinoma göre daha büyük hava yolu epitelinde bulunan hücrelerden köken almaktadır (37). Büyük hücreli akciğer kanseri ise tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Ülkemizde halen en sık görülen histopatolojik alt tip skuamöz hücreli akciğer kanseri olup bunu adenokarsinom takip etmektedir.

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırması tanı rutininde merkezi bir öneme sahiptir ve çoğu hastada tedaviyi belirler. DSÖ tümör sınıflandırma sistemi dünya çapında benimsenmiş olup ."DSÖ Torasik Tümörler Sınıflandırma" kitabının beşinci baskısı 2021 yılında yayınlanmıştır. Özellikle epidemiyoloji, histopatoloji, immünohistokimya, moleküler patoloji ve torasik tümörlerin tanısı ile ilgili yayınlanmış çok sayıda yeni veri ve güncelleme bu yeni baskıya dahil edilmiştir (38).

2. 1. 6. Evreleme

Akciğer kanserinin evrelemesi prognoz ve uygun tedavi verilmesi için büyük önem taşımaktadır. Yanlış veya eksik bir evreleme küratif ve palyatif tedavi

seçenekleri konusunda yanlış karar verilmesine neden olabilir. Evre IA, IB, IIA ve IIB KHDAK'li hastalar için küratif cerrahi rezeksiyon şansı varken, evre IIIA, IIIB ve IV hastalığı olanlar cerrahiden nadiren fayda görürler. KHAK tanılı hastalarda ise cerrahi tedavi nadiren uygulanır. Çoğunlukla bu hastalar sınırlı hastalık veya yaygın hastalık olarak evrelendirilir. Bu şekilde kemoradyoterapi veya sadece kemoterapi uygulanır (39-41).

Evrelemenin birbirini tamamlayıcı olarak kabul edildiği, klinik ve patolojik evreleme olarak isimlendirilen iki tipi vardır. Klinik evre tedaviden önce elde edilen tüm mevcut bilgilere dayanırken patolojik evre önceki bilgilere ek olarak ameliyattan sonra tümörün mikroskobik olarak incelenmesiyle elde edilen bilgileri de içerir.

Şu anda yaygın olarak kullanılan 8. TNM evreleme sistemi, *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) tarafınca Ocak 2017'de kullanıma sunulmuştur. TNM evreleme sistemi tümörün anatomik yayılımını tanımlamaktadır. T tanımlayıcısı primer tümörün boyutunu ve varsa invazyonunu, N tanımlayıcısı lenf nodu tutulumunu, M tanımlayıcısı ise uzak metastazı tanımlamaktadır (42).

Akciğer kanserini evrelemek için BT, manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve tüm vücut 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) gibi görüntüleme yöntemleri dışında EBUS-transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) gibi minimal invaziv işlemler bazen de mediastinoskopi, mediastinotomi veya VATS gibi cerrahi işlemler gerekebilir (40). BT diğerlerine göre nispeten daha kolay ulaşılabilir ve ucuz olduğundan evreleme için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. BT tümör lokalizasyonunu ve mediastinal lenf nodu tutulumunun varlığını belirlemede faydalıdır ancak benign ile malign pulmoner nodüller ve lenf nodlarını ayırt etmede katkısı sınırlıdır. Mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemede FDG-PET daha faydalıdır. Bu konuda yapılan 45 çalışmadan oluşan sistematik bir derlemede %80 duyarlılık, %88 özgüllük, %75 pozitif prediktif ve %91 negatif prediktif değer bildirilmiştir (40). FDG-PET ekstratorasik metastazları tespit etmek için de kullanılır ancak beyin korteksinin yüksek FDG tutulumu ve PET'in düşük uzamsal çözünürlüğü olduğundan beyinde özellikle de milimetrik metastazların saptanmasında katkısı sınırlıdır. Yapılan retrospektif karşılaştırmalı çalışmalarda tanı anında PET görüntülemenin MR görüntüleme ile saptanabilen beyin metastazlarının ancak %61'ini yakalayabildiği gösterilmiştir (43). EBUS-TBİA ile paratrakeal,

subkarinal, hiler lenf nodlarından, endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) ile de karaciğer, sol adrenal bez, özefagusa bitişik mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılabilmektedir. Deneyimli kişiler tarafından yapıldığında bu minimal invaziv işlemler mediastinoskopi kadar verimli olabilmekte ve cerrahi işlem ihtiyacını azaltabilmektedir (44, 45).

2. 1. 7. Tedavi

Akciğer kanserinin tedavisinde hastanın özellikleri, akciğer kanserinin tipi ve evresine göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi (HYT) gibi seçeneklerden bazıları ya da hepsi farklı sıralamalarla uygulanabilmektedir. Tedavide amaç hastalığı mümkünse yok etmek, mümkün değilse de sınırlamak, sağ kalımı uzatmak ve/veya yaşam kalitesini arttırmaktır. Akciğer kanserinin en iyi şekilde tedavi edilebilmesi için multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir.

KHDAK ve KHAK'nin tedavileri farklıdır. Rezektabl evre I ve II KHDAK'de uzun süreli sağ kalım için en iyi tedavi seçeneği cerrahidir (46, 47). Hastanın genel durumu cerrahi tedaviye uygun değilse, nonrezektabl tümörü varsa veya ameliyatı kabul etmiyorsa birinci basamak radyoterapi uygulanabilir. Adjuvan platin bazlı kemoterapinin evre II KHDAK hastaları için faydalı olduğu gösterilmiştir ve şu an için önerilen tedavi stratejisidir. Evre I KHDAK hastalarında ise adjuvan kemoterapinin yararı olup olmadığı net bilinmemektedir. Evre III KHDAK hastalarında tedavi tümörün yerleşimi, rezektabl olup olmaması, lenf nodu tutulumu durumuna göre belirlenir. Bu hasta popülasyonu heterojen olup cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, HYT ve immünoterapi gibi seçenekleri içeren tedavi stratejileri uygulanabilir. Rezektabl evre IIIA KHDAK hastalarında standart tedavi cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. Adjuvan kemoterapinin bu hasta grubunda genel sağ kalımı önemli derecede uzattığı gösterilmiştir (48-52). Rezektabl evre IIIA-N2 KHDAK hastalarında adjuvan radyoterapinin hastalığın kontrolünü iyileştirdiği bilinmektedir (53). Bu hasta grubunun tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışmanın meta-analizleri neoadjuvan kemoterapinin beş yıllık sağ kalımda %5-6'lık bir fayda sağladığını göstermiştir (54). Nonrezektabl evre IIIA KHDAK hastalarında standart tedavi kemoterapi ve radyoterapinin sıralı veya eş zamanlı kombinasyonu, kombine

tedavi verilemeyen hastalarda ise tek başına radyasyon tedavisidir. Bu konudaki çalışmaların meta-analizleri platin bazlı kemoradyoterapinin tek başına radyasyon tedavisine göre ölüm riskinde %10'luk bir azalma sağladığını göstermiştir (55-57). Evre IIIB KHDAK için tedavi seçenekleri ve sırası, tümör tutulumunun bulunduğu yere ve hastanın performans skoru (PS)'na göre belirlenir. Genellikle bu hastalar için standart tedavi kemoterapi ve radyoterapinin sıralı kombinasyonundan oluşmaktadır.

Bilindiği üzere kanser hastalarında tedavi seçenekleri ve sırasını etkileyen en önemli faktörlerden biri hastanın PS'sidir ve bu durumun değerlendirilmesi için en sık kullanılan skalalardan biri de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) PS skalasıdır (Tablo 2.1) (58). ECOG PS 0 ve 1 olan KHDAK tanılı hastalar kemoterapiyi iyi tolere etmektedir. Ancak ECOG PS 3 ve 4 olan hastalarda kemoterapi nadiren etkilidir ve bu hastalarda genellikle palyatif tedavi tercih edilir. ECOG PS 2 olan KHDAK tanılı hastalarda ise kemoterapi verilmesi tartışmalıdır. Metastatik KHDAK hastalarında kemoterapi bir yıllık genel sağ kalım oranını %10-20'den %30-50'ye kadar arttırır (46). ECOG PS'si 0 veya 1 olan evre IV KHDAK hastaları için önerilen birinci basamak tedavi iki sitotoksik ilacın kombinasyonudur. Platin bazlı (sisplatin veya karboplatin) kombinasyon tedavilerinin platinsiz kombinasyon tedavilerine göre daha iyi yanıt ve genel sağ kalım oranı verdiği bilinmektedir. Platin bazlı kombinasyon tedavisi taksanlar (paklitaksel, dosetaksel

Tablo 2.1. ECOG performans skoru skalası.

Puan	Hastanın durumu
0	Tamamen aktif ve tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Ayakta ve hafif işleri yapabiliyor ancak zorlu fizik aktivitede kısıtlama mevcut
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor ancak herhangi bir işte çalışamıyor ve gündüz saatlerinin yarısından çoğunu ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor ve gündüz saatlerinin yarısından çoğunu yatarak veya sandalyede oturarak geçiriyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tamamen sandalye veya yatağa bağımlı
5	Ölüm

veya vinorelbin), antimetabolitler (gemsitabin veya pemetreksed) veya vinka alkaloidleri (vinblastin) ile sisplatin veya karboplatini içerebilir (59).

Kemoterapinin olumsuz etkileri nedeniyle HYT geliştirme gereksinimi ortaya çıkmıştır. HYT'nin başlıca üstünlüğü hücrenin DNA'yı bölme veya sentezleme yeteneği üzerinde önemli bir etkisi olmadan onkojenik sürücüleri engellemesidir. HYT'de amaç hastalarda tümör hücresi büyümesini azaltmak için sinyal yolaklarını daraltmak ve protein aktivitesini bloke etmektir (60). KHDAK'lerde ilk tanımlanan sürücü genetik mutasyonlar *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonlarıdır.

Daha sonra bu sürücü mutasyonlara yenileri eklenmiş ve bahsi geçen moleküler testler KHDAK yönetiminin zorunlu bir bileşeni haline gelmiştir. EGFR, BRAF ve *mesenchymal-epithelial transition* (MET) mutasyonlarının tespiti ve ayrıca ALK, ROS1, RET ve nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) translokasyonlarının analizi tanı standartlarına dahil edilmiştir ve bu kinazların inhibitörleri klinikte rutin kullanıma girmiştir (61, 62) HYT'den fayda gören iki majör EGFR mutasyonu mevcuttur. Bunlar ekson 19 delesyonu ve ekson 21 L858R substitüsyonudur. Birinci nesil (gefitinib ve erlotinib), ikinci nesil (afatinib ve dakomitinib) ve üçüncü nesil (osimertinib) tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile L858R mutasyonlu KHDAK tanılı hastalara kıyasla ekson 19 delesyonu taşıyan hastalarda tedaviye daha iyi cevap alınmaktadır (63, 64). ALK-EML4 füzyonlu KHDAK'nin tedavisi için alektinib, brigatinib, lorlatinib ve seritinib kullanılmaktadır. ROS1 füzyon mutasyonu olanlarda da entrektinib veya krizotinib veya ceritinib bir seçenek olarak düşünülebilir (65-67). BRAF V600E mutasyonu saptanan KHDAK'leri dabrafenib ile trametinib veya vemurafenib tedavisine duyarlıdır. Yakın tarihte yapılan çalışmalarda MET mutasyonlu KHDAK'lerde kapmatinib, tepotinib veya krizotinibin yüksek klinik aktivite gösterdiği görülmüştür (68-70). RET translokasyonları skuamöz olmayan KHDAK tanılı hastalarda %1-2 oranında saptanmaktadır. RET füzyon pozitif evre IV KHDAK'lı hastalar için selperkatinib veya pralsetinib kullanılabilir (71).

Bir diğer tedavi seçeneği olan immünoterapi ile hastalarda sağ kalımın arttığı gösterilmiş ve kanserle savaşta yeni umut olmuştur (72). İmmünoterapide amaç tümörün ve tümör mikro ortamının neden olduğu immün baskılamanın üstesinden gelmek ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedef alması ve öldürmesini

sağlamaktır. Son yıllarda klinik onkolojide immünoterapi kullanımı giderek artmaktadır ve bu amaçla *Programmed death-1 receptor* (PD-1), *Programmed death-ligand 1 receptor* (PD-L1) ve *Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) hedefli farklı immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmaktadır. Bunlardan nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab ve durvalumab KHDAK ve KHAK tedavisi için *Food and Drug Administration* (FDA) onayı almıştır (73, 74).

KHAK tedavisi evre ve hastanın PS'sine göre değişir. Nadiren izole pulmoner nodüller (evre I) olarak saptanan KHAK vakalarında tedavi cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) ve adjuvan kemoterapi şeklinde uygulanabilir. Evre I-III KHAK vakaları genellikle eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilir, tedaviye yanıt alınanlarda profilaktik kraniyal ışınlama yapılır. Evre IV hastalarda PD-L1 inhibitörü kemoterapiye eklenebilir, ardından da bir yıla kadar idame PD-L1 tedavisi uygulanır (75). KHAK'de standart kemoterapi rejimi son otuz yıldır değişmeyen sisplatin-etoposiddir. Bu rejimin avantajları, eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda tam dozda uygulanabilmesi ve toksisite profilinin iyi bilinmesidir. Sisplatin için uygun olmayan hastalarda karboplatin-etoposid uygulanabilir (76). İrinotekan veya paklitaksel gibi diğer ilaçlar bu hastalarda aktiviteye sahiptir ancak üstünlükleri gösterilememiştir (77).

2. 1. 8. Prognoz

Akciğer kanserinin prognozunda en önemli iki faktör evre ve histopatolojik alt tiptir. Aynı TNM grubu içindeki hastaların prognozlarında farklılık olabilir ve bu heterojenlik, yeni klinik veya moleküler prognostik belirteçlerin bulunmasını, sınıflandırmanın yenilenmesini gerektirmektedir. Bu gibi nedenlerle TNM evreleme sistemi belirli aralıklarla güncellenmektedir. Bunların dışında yaş, cins, sigara içme durumu, PS, komorbiditeler, tedaviye cevap ve mutasyon durumu gibi pek çok diğer prognostik faktörler de mevcuttur (78). PS evreden sonra ikinci en önemli prognostik faktördür (79). Karnofsky, ECOG, DSÖ ve Zubrod gibi skalalar kullanılarak hastanın klinik ve günlük aktivitelerini gerçekleştirme durumu değerlendirilir (58, 80). ECOG ve DSÖ birbirine çok benzer olup bahsedilen skalalar içinde prognoz açısından en ayırt edici olanlarıdır (81). Özellikle ileri evrelerde (daha çok cerrahinin kontrendike

olduğu durumlarda) yaş bağımsız bir prognostik faktördür (79, 82). Cinsiyet de oldukça güvenilir bir prognostik faktör olarak kabul edilir. KHDAK tanılı hastalarda kadın cinsiyetin iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79, 82, 83). Sigara içme öyküsü tüm evrelerde bağımsız bir kötü prognostik faktördür.

Klinik ve tedaviyle ilişkili prognostik faktörler dışında laboratuvar parametrelerinin de prognostik etkisi gösterilmiştir. Anemi, lökositoz ve trombositozun kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bu üç patolojik kan değerinin aynı anda ortaya çıkması tümör agresifliğinin arttığını ve bu nedenle erken evreler de dahil olmak üzere kötü bir prognoz göstereceğini düşündürür (84). Hiperkalsemi genellikle kemik metastazı veya paraneoplastik sendromla ilişkili olup bağımsız bir kötü prognostik faktördür (85-87).

Komorbidite bir dizi kanserde kötü prognozun bir göstergesi olarak belirlenmiştir. Örneğin tanıda gecikmeye neden olarak ve/veya antineoplastik tedavi seçimini etkileyerek akciğer kanserli hastaların tedavi toleransını azaltır ve sonuç olarak prognozu kötü yönde etkileyebilir. Akciğer kanserinde en sık kullanılan iki komorbidite risk skoru *Charlson comorbidity index* (CCI) ve *Colinet cimplified comorbidity score* olup CCI'da total skor 0-37 arasında değişmekte ve 1-6 arasında puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermektedir (Tablo 2.2). İndekste ileri yaşın da komorbiditeye neden olabileceği düşünülerek *age-adjusted Charlson comorbidity index* (ACCI) geliştirilmiştir. ACCI'da 40 yaş üzeri her 10 yıl için 1 puan daha ekleme yapılarak komorbidite indeksi skoru oluşturulmaktadır (88-90).

2. 2. Plevral Sıvı

2. 2. 1. Plevranın Anatomisi ve Histolojisi

Göğüs kafesi içinde akciğerler göğüs duvarından visseral ve parietal plevra ile ayrılır. Bu iki seröz zar arasında tahminen 10-20 μm kalınlığında olan kapalı plevral boşluk mevcuttur. Sağlıklı bir bireyde bu boşluk içinde az miktarda sıvı bulunur. Sağ ve sol plevral boşluklar birbirinden perikardiyal boşlukla ayrılır. Akciğer parankimini örten plevra tabakası visseral plevra olarak adlandırılır ve kendi üzerine invajinasyon yaparak ve katlanarak farklı akciğer loblarını ve fissürleri

Tablo 2.2. Charlson komorbidite indeksi.

Komorbid durum	Skor
Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser Periferik vasküler hastalık Hafif düzeyde karaciğer hastalığı Serebrovasküler hastalık Konnektif doku hastalığı Hedef organ hasarı olmayan diabetes mellitus Demans	**1**
Hemipleji Orta veya ciddi böbrek hastalığı Hedef organ hasarı olan diabetes mellitus Son 5 yıl içinde tanı konulan ve metastaz yapmayan tümör Lösemi Lenfoma	**2**
Orta veya ciddi karaciğer hastalığı	**3**
Metastatik solid tümör AIDS	**6**

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

oluşturur. Visseral plevranın karşısında parietal plevra bulunur. Bu tabaka diyaframı ve göğüs duvarını kaplar. Parietal plevra yerleşim yerine göre alt kısımlara ayrılır. Servikal plevra boyun köküne kadar uzanır. Kostal plevra kostalara ve interkostal boşluklara bitişiktir. Mediastinal plevra mediasteni, diyafragmatik plevra ise diyaframı kaplar. Visseral ve parietal plevra akciğer hilusunda birbiriyle birleşir. Sağlıklı bir yetişkin erkekte tüm plevral yüzeyin 2000 cm^2 olduğu tahmin edilmektedir. Sakin solunum sırasında göğüs kafesi içinde akciğerlerin doldurmadığı yerlerde visseral ve parietal plevra ayrılarak plevral sinüsleri oluşturur. Kostomediastinal sinüs kostal ve mediastinal plevranın birleştiği yerde anteriorda

bulunur. Kostodiyafragmatik sinüs genellikle sıvının toplandığı yer olduğundan klinik olarak daha önemlidir (91).

Hem visseral hem de parietal plevra yaklaşık 40 μm kalınlığındadır. Her iki plevra zarı mikrovillüslerin oluşturduğu fırça benzeri mezotel hücre katmanı ve birkaç nonselüler katmandan oluşur. Toplam beş katmandan ibarettir:

1. Tek katlı mezotelyal hücre tabakası;
2. Bazal lamina ve ince bağ dokusu tabakası;
3. Genellikle ikinci katmanla birleşen ince yüzeysel elastik tabaka;
4. Sinirler, kan damarları ve lenfatikleri içeren gevşek bağ dokusu tabakası;
5. Genellikle alttaki dokuya kaynaşmış fibroelastik tabaka.

Hem mezotel hücre tabakasının hem de nonselüler katmanların yapısı alttaki dokuya ve göğüs duvarının hareketliliğine göre değişkenlik gösterir. Plevranın nispeten az hareketli olduğu apikal alanlarda mezotel hücrelerinin yüzeyinde daha az mikrovillus bulunur ve böylece plevra yüzeyi daha düz olur. Apikal alanlarda nonselüler katmanlar zayıf gelişmiştir ve bu nedenle bu alanda katmanların ayırt edilmesi zordur. Göğüs duvarının daha hareketli olduğu alt torasik bölgelerde ise mezotel hücreleri küboidaldir, alan başına daha fazla sayıdadır ve yüksek bir mikrovillus yoğunluğuna sahiptir. Bu alanda kalın kollajen ve elastik doku katmanları iyi gelişmiş olup kolayca ayırt edilebilir (92).

Parietal plevrada olan stomalar plevral boşluk ve bağ dokusunda olan lenfatik ağ arasında iletişimi, bu şekilde plevral sıvının emilimini, hücreler ve büyük moleküllerin parietal lenfatikler vasıtasıyla plevral boşluk ve dolaşım arasında geçişini sağlar. Visseral ve parietal plevra arasında olan plevral sıvı göğüs kafesi içinde akciğerlerin elastisite ve hareketini kolaylaştırır.

Plevrada baskın hücre tipi olan mezotel hücreleri hücre dışı matris sentezi, fagositoz, enflamatuar sitokin üretimi vb. fonksiyonlara sahip olup multipotenttir. Şekli (yassı, küboidal vb.) ve boyutu (çapı 10-50 mm, kalınlığı 1-4 mm aralığında) değişkenlik gösterir ve apikal yüzeyde birbirine sıkı bağlantılar ile yapışıktır. Elektron mikroskobu altında mezotelyal hücreler içinde salgılama ve absorpsiyon süreçleri anlamına gelen çoklu pinositik veziküller görülür. Poliribozom, glikojen granülü ve mitokondrilerin çok sayıda olması metabolik aktivite ile açıklanabilir. Her

hücrenin yüzeyi yaklaşık 0.1 mm çapında ve 3 mm uzunluğunda mikrovillüs dizisi ile kaplanmıştır (93).

2. 2. 2. Plevranın İnervasyonu, Kanlanması ve Lenfatik Drenajı

Parietal plevra interkostal sinirler (T1-T11) ve frenik sinir (C3-C5) olmakla iki farklı kaynaktan somatik afferent (duyusal) inervasyon alır. İnterkostal sinirler kostal plevra ve periferik diyafragmatik plevranın inervasyonunu sağlar. Mediastinal plevra ve diyafragmatik plevranın mediastinal ve orta kısmı frenik sinir tarafından inerve edilir. Parietal plevranın inervasyonu somatik olup ağrı açısından oldukça hassastır. Kostal plevra irritasyonu göğüs kafesini örten ciltte ağrı şeklinde hissedilir, servikal plevra ağırlıklı olarak birinci torasik spinal sinir tarafından inerve edildiğinden, bu sinir hasar gördüğünde ağrı üst ekstremitenin iç tarafında hissedilebilir. Diyafragmatik plevranın hem mediastinal hem de orta kısmı frenik sinir ile inerve edildiğinden bu kısımdan kaynaklanan ağrı aynı taraftaki omuzda, periferik kısmından kaynaklanan ağrı ise bu alan son altı torasik spinal sinirle inerve olduğundan karnın ön duvarında hissedilebilir. Kostal parietal plevra interkostal ve internal torasik arterlerden, mediastinal parietal plevra ise bronşiyal arterler, superior frenik arterler, internal torasik arterler ve mediastinal arterlerden beslenir. Parietal plevranın servikal kısmının vaskülarizasyonu subklavyen arter dalları ile, diyafragmatik kısmının vaskülarizasyonu ise diyafragmatik dolaşımın üst kısmındaki damarlar ile sağlanır. Parietal plevranın venöz drenajı interkostal damarlar yoluyla gerçekleşir. II-XI anterior interkostal venler internal torasik venlere, en üst interkostal ven brakiyosefalik vene, posterior interkostal venler ise azigos venöz sisteme drene olur. Parietal plevranın lenfatikleri interkostal, parasternal, diyafragmatik ve posterior mediastinal lenf nodlarına drene olur (94).

Visseral plevra pulmoner pleksus yoluyla visseral afferent sinirler tarafından inerve edilir. Genellikle visseral plevra kaynaklı ağrı hissedilmez ancak gerilme hissine duyarlıdır. Visseral plevranın arteriyel beslenme ve venöz drenajı akciğer parankimine benzer şekilde bronşiyal damarlarla sağlanır, lenfatikleri ise akciğerlerin lenf nodlarına doğru akar (94).

2. 2. 3. Plevral Sıvı Fizyolojisi

Plevral sıvı plevral boşluk içinde sürekli üretilir ve geri emilir. Tahminen 0.01 ml/kg/saat hızla sıvı üretilir ve aynı oranda emilir, bu döngü sırasında plevral boşluktaki sıvı hacmi sabit kalır (95). Sonuç olarak bir günde 60 kg'lık bir kişide ortalama 14.4 ml plevral sıvı döngüsü olur. Normal fizyolojik şartlarda plevral sıvı homeostazında parietal plevranın daha önemli bir rolü olduğu düşünülür. Parietal plevranın damarları plevral boşluğa 10–12 μm mesafede, visseral plevranın damarları ise 20-50 μm mesafededir ve parietal plevrada filtrasyon basınçlarının daha yüksek olması muhtemeldir. Parietal plevra aynı zamanda plevral sıvının emiliminden de sorumlu gibi görünmektedir; çünkü doğrudan plevral boşluğa açılan 1-6 μm çapında çok sayıda lenfatik stoma içerir ve bu stomalar sadece parietal plevrada mevcuttur. Plevranın emilim rezervi yüksek olup emilim hızını 0.01 ml/kg/saat'ten 0.28 ml/kg/saat'e kadar arttırabilir (96, 97).

2. 2. 4. Plevra Sıvı Patofizyolojisi

Plevral efüzyonlar plevral boşlukta çok fazla üretim veya çok az sıvı emilimi olduğunda meydana gelir, genellikle ise her ikisinin kombinasyonu ile oluşur. Bazı durumlarda sıvı diyaframdaki delikler yoluyla peritondan da gelebilir (98).

Plevral sıvı dengesini etkileyen kuvvetleri belirlemek için Starling denklemi uygulanabilir (99):

Akış = k × ([Pmv - Ppmv] - s [πmv - πpmv])

Burada

- *k* mikrovasküler bariyerin sıvı iletkenliğidir.
- *Pmv* mikrovasküler alandaki hidrostatik basınçtır.
- *Ppmv* perimikrovasküler alandaki hidrostatik basınçtır.
- *s* toplam protein için yansıma katsayısıdır (0-1 aralığında).
- *pmv* mikrovasküler alandaki protein ozmotik basıncıdır.
- *ppmv* perimikrovasküler alandaki protein ozmotik basıncıdır.

Yukarıdaki denklemden de görüldüğü üzere geçirgenliğin artması (artan k veya azalan s) eksudatif plevral efüzyona neden olur. Hidrostatik basıncın artması ve/veya onkotik basıncın azalması ise transudatif efüzyona neden olur (94).

Transudatif sıvıların nedenleri sistemik mikrovasküler basınç artışı, azalmış plevral basınç, düşük sistemik protein konsantrasyonu, artmış plevral sıvı proteini (klinik olarak önemli değil) olabilir.

2. 2. 5. Plevral Sıvılı Olguya Yaklaşım

Plevral efüzyonlu hastanın değerlendirilmesi zordur çünkü hem benign hem de malign durumlar dahil çok sayıda farklı nedenleri olabilir. Bilindiği gibi ilk kez sıvı saptandığında anamnezle net bir neden saptanmazsa (diüretik tedaviyle gerileyen bilateral efüzyonlu, kalp yetmezliği tanısı olan hasta gibi) ileri tetkikle etiyolojiyi araştırmak gerekir. Bazen de hastanın klinik durumu nedeniyle semptomatik tedavi öncelikli olabilir. Bu durumların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesiyle tanı ve tedaviye yönelik organize bir yaklaşım gerekir. *British Thoracic Society* (BTS) tarafından 2010 yılında yayınlanan tek taraflı plevral efüzyonların değerlendirilmesi için kanıta dayalı kılavuz yararlıdır ancak birçok alanda karar vermeye rehberlik edecek veri eksikliği mevcuttur (100).

Plevral sıvı hacmini değerlendirmek için akciğer filmi, BT ve ultrason kullanılmaktadır. Sıvı hacimlerinin tanımı, sınırları konusunda fikir birliği ve standart bir ölçüm sistemi mevcut olmamakla beraber "az, orta ve masif" terimlerinin kullanımı yaygındır. Bir çalışma hemitoraksın 1/3'ünden azını, 1/3-2/3'ünü ve 2/3'ünden fazlasını kapsayan efüzyonları sırasıyla az, orta ve masif olarak nitelendirmiştir (101). Başka bir çalışmada az, orta ve masif efüzyonlar sırasıyla 500 ml'nin altı, 500-1000 ml ve 1000 ml'nin üzerinde olan sıvılar olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada postero-anterior akciğer filminde kostofrenik sinüsten 1, 2-3, 4 ve 4'ün üzerinde interkostal aralık mesafesinde olan efüzyonlar sırasıyla az, orta ve masif olarak nitelendirilmiştir (102). Bir diğer çalışmada ise az, orta ve masif efüzyonlar için hemitoraksın sırasıyla %20'sinin altı, %20-40'ı ve %40'nın üstü eşik değerler olarak seçilmiştir. Aynı çalışmada az, orta ve masif efüzyonlarda ortalama sıvı hacmi ve BT'de midklaviküler hatta ölçülen maksimum antero-posterior efüzyon derinliğinin sırasıyla 195 ml, 662 ml, 1832 ml ve 3 cm'den az, 3-10 cm, 10 cm'den çok olduğu görülmüştür (103).

Plevral efüzyonların transuda ve eksuda olarak ayrımı yaygın kullanılmaktadır. Sistemik faktörler (hidrostatik ve onkotik basınçlar) değiştiğinde

transuda vasfında sıvı gelişir (örneğin kalp yetmezliği). Plevral yüzeyler veya plevraya yakın akciğer alanı artmış vasküler geçirgenlik gösterdiğinde eksuda vasfında efüzyon oluşur (örneğin malign plevral hastalık). Transudalar için özel bir yaklaşım gerekmez, altta yatan hastalık ve onun tedavisine odaklanılmalıdır. Eksudalar için birçok ciddi neden olduğundan sebebini belirlemek ve spesifik tedavi uygulamak için genellikle daha fazla ileri tetkik gerekir. Bir üniversite hastanesinde 19 yılda tanısal torasentez uygulanan 3077 plevral efüzyonlu ardışık hastanın retrospektif analizi yapılmış, bu hastalar arasında efüzyon nedenlerinin sıklık sırasına göre kanser (%27), kalp yetmezliği (%21), pnömoni (%19), tüberküloz (%9), abdomen cerrahisi (%4), perikardiyal hastalıklar (%4) ve siroz (%3) olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde 34 yaşın altındakilerde tüberküloz en sık görülen neden iken 80 yaş üzeri vakalarda kalp yetmezliği daha sık bildirilmiştir (104).

Mevcut literatüre göre tüm popülasyonda plevral efüzyonun en sık nedenleri kalp yetmezliği, parapnömonik efüzyonlar ve kanserdir (105, 106). Plevral efüzyonlar genellikle nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkar. Öykü, fizik muayene, radyolojik, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde acilen efüzyon drenajı gereken hastaların belirlenmesi önceliklidir. Örneğin son günlerde gittikçe artan nefes darlığı şikayeti olan ve muayene sırasında desatüre olan hastanın akciğer filminde mediastinal şift yapan masif plevral efüzyon saptanması durumunda ilk müdahale drenaj olmalıdır. Drenaj aciliyeti olmayan durumlarda ise tanıya yönelik ileri tetkikler yapılmalı ve sonuca göre tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla ilk aşamada hastaya tanısal torasentez ve hastanın dispnesi varsa hafifletmek amaçlı boşaltıcı torasentez yapılır (107). Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom veya asitli sirozu olan hastalarda eksudayı düşündürecek bulgu yoksa önce diüretik tedavisi denenebilir. Efüzyona doğru mediastinal veya trakeal kayma endobronşiyal obstrüksiyonu düşündürür, bu durumda da enfeksiyon belirtileri yoksa torasentez ertelenebilir ve tanısal çabalar endobronşiyal obstrüksiyon yönünde yapılır (100).

Hastanın özgeçmişi sıvı etiyolojisini belirlemede önemlidir. İlaçlar, tüberküloz (TB) için risk faktörleri, solunum yolu enfeksiyonu, malign hastalık ve otoimmün hastalıklar, kalp, karaciğer ve böbrek hastalıkları olup olmadığı

öğrenilmelidir. Örneğin dasatinib kullanan kronik miyeloid lösemi tanılı hastada eksuda vasfında plevral efüzyon saptandığında ilaç ilişkili plevral efüzyon etiyoloji açısından ilk sıralarda düşünülebilir (108). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu grup hastaların %28-33'ünde ilaca bağlı plevral efüzyon geliştiği görülmüştür (109, 110). Genellikle tek taraflı olarak ortaya çıkmakla beraber bilateral sıvısı olan vakalar da bildirilmiştir (111). Asbest maruziyeti (çevresel ve/veya mesleksel) öyküsü çok önemlidir. Asbeste minimum düzeyde maruz kalmak bile birkaç dekat sonra ortaya çıkacak olan mezotelyomaya neden olabilir (112).

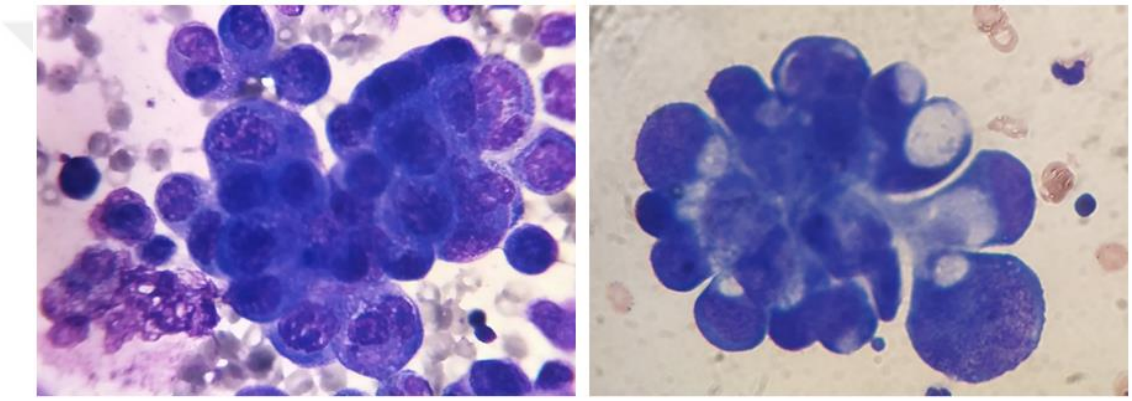
Plevral efüzyon tanı algoritmasında torasentez ilk prosedürdür (100). BTS kılavuzu hem komplikasyon hem de başarısızlık oranını azalttığı için torasentezin ultrason eşliğinde yapılmasını önermektedir (100). Güvenli torasentez için plevral sıvı derinliğinin en az 10-15 mm olması önerilir ancak karşılaştırmalı çalışma ve veri mevcut değildir (113, 114).

Plevral sıvının normal görünümü açık sarı renkli, berrak ve kokusuzdur. Sıvı örneğinin rengi, kokusu ve karakteri ile etiyolojiye yönelik yorum yapılabilir. Örneğin; sıvı seröz vasıftaysa kalp yetmezliği, püy şeklindeyse ampiyem, hemorajik vasıftaysa malignite, pulmoner emboli ve benign asbest plörezisi düşünülebilir (115). Hemorajik görünümde sıvı saptandığında plevra/serum hematokrit oranı çalışılmalıdır. Bu oran %50'nin üzerinde ise hemotoraks, %1-50 arasında ise hemorajik sıvı ve %1'den azsa torasentez yapılan bölgenin işleme bağlı travmatize olduğu düşünülebilir (106). Sıvının kokusu da birtakım ipuçları vermektedir. Örneğin; kötü kokulu sıvı anaerobik ampiyemi, amonyak kokusu ise ürinotoraksı düşündürebilir.

Plevral sıvı hücre sayımı ve ayrımı da ön tanıyı daraltmaya yardımcı olabilir. Örneğin; kanser ve tüberküloza bağlı efüzyonlarda lenfositik baskınlık görülürken, parapnömonik efüzyonlarda nötrofilik profil görülür. Malign sıvı yaymasında plevral sıvıdaki doğal hücrelerden farklı, malign özelliklere sahip atipik hücre popülasyonu görülebilir. Örneğin metastatik adenokarsinomlu hastanın malign plevral sıvı yaymasında genellikle papiller ve asiner yapılar oluşturan, düzgün topluluk sınırlarına sahip "hücre topları" (Şekil 2.3) görülür.

Eksudaları transudalardan ayırmak için Light kriterleri (Tablo 2.3) son kırk yıldır standart yöntem olmuştur (116). Genellikle diüretik alan kalp yetmezliği veya

sirozu olan hastaların (hastaların üçte biri kadar) transudatif plevral sıvısı Light kriterleri ile yanlışlıkla eksudatif olarak laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin yükselebileceği ve Light kriterlerine göre sınırda eksuda olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (117, 118). Bu hastalarda karar vermeye rehberlik edecek iyi bir kanıt yoktur. Plevra sıvı değerlendirilmesinde altın standart klinik değerlendirme ve tedaviye yanıt olup bu vakalarda da eksudatif sıvıya işaret eden bir bulgu yoksa altta yatan hastalığı tedavi etmek ve efüzyon gerilmezse veya artarsa daha fazla ileri tetkik gerekip gerekmediğine karar vermek mantıklı olabilir (107).



Şekil 1.3. Plevral sıvı yaymasında hücre topu yapısı (*cell ball formation*) örnekleri.

Tablo 2.3. Light kriterleri.

	Transudatif	**Eksudatif**
Sıvı protein / Serum protein	**≤ 0.5**	**> 0.5**
Sıvı LDH / Serum LDH	**≤ 0.6**	**> 0.6**
Sıvı LDH	Normal serum LDH üst sınırının 2/3'ünden **az**	Normal serum LDH üst sınırının 2/3'ünden **çok**

LDH: Laktat dehidrogenaz

Bazı radyolojik bulgular da sıvı etiyolojisi hakkında fikir verebilir. Örneğin, BT'de plevral nodülarite, 1 cm veya daha fazla plevral kalınlaşma, mediastinal plevral kalınlaşma ve çepeçevre plevral kalınlaşma malign hastalığı düşündürür

ancak bu özelliklerin yokluğu malign hastalığı dışlamaz (119). PET'in rolü ile ilgili yapılan üç farklı meta-analiz farklı sonuçlar vermiştir (120-122). Bu sonuçlar eşliğinde şu an için PET plevral efüzyonlu hastanın rutin değerlendirmesinde yer almamaktadır (100).

Nedeni bilinmeyen, tekrarlayan eksuda ile karşılaşıldığında ön tanı olarak malign plevral hastalık düşünülmesi gereken önemli bir durumdur. Yapılan çalışmalar malign plevral hastalık için sıvı sitolojisinin duyarlılığının %60-70 olduğunu göstermiştir ve sonuçlardan da görüldüğü gibi sıvı sitoloji sonucunun negatif olması malign hastalığı dışlamaz (100, 123). Ne yazık ki şu anda klinik kullanımda malign hastalık için hiçbir kesin plevral sıvı belirteci mevcut değildir. Nedeni bilinmeyen, tekrarlayan eksudatif sitoloji negatif plevral sıvılı hastalarda plevral biyopsi yapılması gerekir (100). Bunun için BT veya ultrason eşliğinde perkütan biyopsi, medikal torakoskopi veya VATS tercih edilebilir.

2. 2. 6. Plevral Sıvı Sitolojisi

Sitolojik inceleme patoloji uzmanlarının mikroskopla örneklerdeki her bir hücreyi görsel olarak incelediği, bir hücredeki herhangi bir anormalliği tespit ettiği ve sonunda bir karar verdiği manuel bir prosedürdür (124). Vücut boşluğu efüzyonları sitolojik tanıda en sık incelenen örnekler arasındadır (125). Örnek alınması için yapılan işlem kolay, az riskli, ucuz olduğundan ve efüzyon sitoloji sonucu değerli bilgi verdiğinden yaygın uygulanmaktadır (126). Vücut boşluğu efüzyonlarının sitolojisi için en yeni sistem olan *The International System for Serous Fluid Cytopathology* (TIS) 2020'nin sonunda yayınlandı (127). TIS vücut boşluğu efüzyonlarının sitolojisi için aşağıdaki sınıflandırmayı önermektedir:

- "tanısal olmayan": %17 malignite riski
- "malignite negatif" : %21 malignite riski
- "önemi belirsiz atipi": %66 malignite riski
- "malignite şüpheli": %82 malignite riski
- "malign": %99 malignite riski

Sitolojinin duyarlılılığı %22-81 (ortalama %58,2), özgüllüğü %91-100 (ortalama %97) olup malign hastalık tanısının konulmasında hastalığın dışlanmasına göre daha verimlidir (128). Duyarlılık ve özgüllük için örnek hazırlama ve patoloji

uzmanının deneyimi önemli faktörlerdir. Sitoloji numunesi en kısa sürede laboratuvara gönderilmelidir. Bir gecikme bekleniyorsa numuneler 4°C'de soğutularak bekletilebilir ve bu şekilde 4 gün kadar bekletildiğinde tanı veriminde önemli bir değişiklik olmaz (129). Plevral metastazlar visseral plevrada daha sıktır ve parietal plevrada daha çok fokal olur, bu nedenle plevral sıvı sitolojisi kapalı perkütan plevral biyopsiden daha duyarlı bir tanı testidir (130). Duyarlılık ve gönderilen sıvı örneği hacmi arasındaki ilişki, gönderilmesi gereken minimum sıvı hacmi birçok çalışmaya konu olmuştur. Literatürde plevral sıvı hacmi için bildirilen optimal aralık 25 ila 75 ml arasındadır (131). TIS efüzyon sitolojisi için minimum sıvı hacminin 50 ila 75 ml olmasını önerir ancak sınırlı çalışma bulguları nedeniyle, nihai kararın ilgili laboratuvarlar tarafından verilmesi önerilmiştir. Malignite teşhisi için 1.5 ml kadar düşük hacimlerin de yeterli olabileceği gösterilmiştir (132). Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi malign hastalığın teşhis edilemediği en az hacim sınırı yoktur. Gönderilmesi gereken sıvı örneği sayısına gelince, ilk çalışılan örneğin sitoloji sonucu malignite negatif olan vakalarda ikinci ve üçüncü kez gönderilen numunede malignite pozitif sonuç oranı sırasıyla %27 ve %5'tir (133).

Malign plevral efüzyon (MPE)'lar malign hastalıklar içinde en çok akciğer ve meme kanseri hastalarında görülür. Akciğer kanseri tanılı hastalarda sitoloji duyarlılığı adenokarsinomda ve KHAK'nde mezotelyoma ve skuamöz hücreli karsinoma göre daha yüksektir. Yakın zamanda toplam 6057 hastayı kapsayan 36 çalışmanın meta-analizinde MPE için sitoloji duyarlılığının %58.2 olduğu gösterilmiştir. Çalışmada akciğer adenokarsinomunda %83.6, akciğer skuamöz hücreli karsinomda %24.2, mezotelyomada ise %28.9 duyarlılık görülmüştür. Ekstratorasik malignitelerden yumurtalık kanseri için duyarlılık %85.2, meme kanseri için %65.3 olmuştur (134). İngilterede yapılan geniş bir prospektif kohort çalışmasında 8 yıl boyunca teşhis edilmemiş tek taraflı plevral efüzyon ile başvuran ardışık 921 hasta değerlendirilmiş ve 515'inde MPE saptanmıştır. Bu çalışmada sıvı sitolojisinin maligniteyi teşhis etmedeki duyarlılığı tüm hastalarda %46, akciğer kanseri tanılı hastalarda %56 olmuştur. Akciğer kanseri hastalarından adenokarsinomlar, KHAK ve skuamöz hücreli karsinomlarda duyarlılık sırasıyla %82, %43.8 ve %14.3 olmuştur. Mezotelyoma tanılı hastalarda ise %6.1 duyarlılık görülmüştür (135). KHDAK hastalarından alınan sıvı örneklerinin diğer bir avantajı

EGFR ve ALK gibi mutasyon analizlerinin yapılabilmesi ve HYT'ye yanıtın tahmin edilebilmesidir (136, 137).

2. 2. 7. Malign Plevral Sıvıda Tanı

MPE plevral aralıkta malign hücrelerin veya tümör dokusunun varlığı ile birlikte sıvı birikmesi olarak tanımlanır (138). Plevral sıvıda veya biyopsi ile plevral dokuda malign hücrelerin gösterilmesi ile MPE tanısı konur. Eksudatif plevral efüzyonun en yaygın nedenlerinden biridir ve hem artan kanser prevalansı hem de sağ kalımı uzatan daha etkili kanser tedavilerinin ortaya çıkması nedeniyle görülme sıklığı artmaktadır. Tek taraflı masif plevral efüzyonun en sık nedenidir ancak %10 ila %13'ü bilateral olabilir (139). Genellikle primer tümörün plevraya metastaz yaptığını ve hastalığın ilerlediğini gösterir (140). Akciğer kanserinde malign plevral sıvı varlığı evreyi IV'e yükseltir ve daha kötü bir prognoza işaret eder (2). MPE tanısından sonra median sağ kalım altta yatan maligniteye ve tanı anındaki evreye bağlı olup 3 ile 12 ay arasında değişir (141).

MPE ile paramalign efüzyonu ayırmak önemlidir. Paramalign plevral efüzyon bir tümörün plevral boşluk üzerindeki indirekt etkisiyle oluşur ve plevral sıvıda kanser hücreleri bulunmaz. Tümörün bronşiyal obstrüksiyonu ile birlikte atelektazi ve ipsilateral plevral efüzyon gelişimi, pulmoner emboli, mediastinal lenfatik obstrüksiyon, superior vena cava obstrüksiyonu, torasik kanal obstrüksiyonu (şilotoraks), malign perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad, hipoalbüminemi nedeniyle ve radyoterapi veya kemoterapinin yan etkileri olarak oluşan efüzyonlar paramalign plevral efüzyon olarak adlandırılır.

MPE nedenli başvuran hastalarda ortalama yaş 65'tir. Genellikle semptomatiktir ancak %15-25 kadarı asemptomatik olabilir (142). En sık görülen semptom dispne olmakla beraber öksürük, göğüs ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalarla da başvurabilirler (140). Plevral efüzyon fizik muayenede solunum seslerinde azalma, perküsyonda matite ve palpasyonda azalmış vokal fremitus ile saptanabilir. Postero-anterior akciğer filminde 200 ml veya daha büyük, lateral akciğer filminde ise 50 ml veya daha büyük hacimli efüzyonlar rahatlıkla görülür. Posterior kostofrenik sinüsün küntleşmesinin 26 ml kadar az bir plevral sıvı ile korele olduğu bildirilmiştir.

MPE'ler genellikle tek taraflı ve masiftir. Masif MPE'ye mediastinal şift de eşlik edebilir, şiftin olmaması sıvı ile birlikte atelektazi olması veya mediastenin malign lenf nodu kitlesi ile sabitlenmesine bağlı olabilir. Ultrason tanı aşamasında başarılı torasentez oranını yükseltmek ve komplikasyon riskini azaltmak dışında efüzyonun boyutu ve derinliği, ekojenite, septasyonlar, loküle sıvı, plevral kalınlaşma ve nodülarite, diyafram pozisyonu ve hareketi hakkında değerli bilgiler verir. Daha iyi değerlendirme için plevral faz kontrastlı BT sıvının tam drenajından önce yapılmalıdır (139). Parietal, mediastinal veya çepeçevre plevral kalınlaşma ve plevral nodülarite olması yüksek özgüllük (%88-94) ve düşük duyarlılık (%36-51) ile olası bir MPE'yi gösterir (119, 143). Bir çalışmada difüzyon ağırlıklı MR'nin %71.4 duyarlılık ve %87.1 özgüllük ile benign sıvıları MPE'lerden ayırdığı ve dinamik kontrastlı MR kullanımı ile veriminin daha da arttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde PET-BT'nin %81'lik bir duyarlılığa ve %74'lük bir özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. PET-BT malign ve benign efüzyonları ayırt etmede orta düzeyde doğruluk gösterdiğinden bu amaçla rutin kullanılmamaktadır (122).

Plevral sıvının görünümü ve rutin tetkik sonuçları da malign olasılığı ve malign yük ile ilgili fikir verebilir:

- Yaklaşık %50 kadarı hemorajiktir.
- %95'i eksudadır (144, 145).
- Genellikle lenfositiktir (146, 147).
- Yaklaşık %10 kadarında glikoz 3.3 mmol/l'den az olabilir.
- pH 7.3'ün altında olabilir. Düşük olması plevranın malign yükünün arttığını gösterir ve plöredez başarı olasılığının düşük olması ile ilişkilidir (148).

Malign sıvı düşünülen hastada sitoloji sonucu negatif gelirse plevral biyopsi yapılır. Bu amaçla yapılan kör plevral biyopsiler tanısal verimi %7 ila %27 oranında arttırır (100). Kliniğimizde sitoloji negatif eksudatif plevral efüzyonlu 150 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada BT eşliğinde Abrams iğnesi kullanılarak alınan plevral biyopsilerin %82.4 gibi yüksek bir duyarlılıkla sonuçlandığı gösterilmiştir (149). Sitoloji negatif plevral efüzyonlu hastaların dahil edildiği, gerçek zamanlı olmayan ultrason destekli teknikler kullanılan çalışmalarda Tru-Cut iğnesi ile plevra

biyopsileri için %66.7'lik bir duyarlılık rapor edilmiştir (149). Medikal torakoskopinin MPE'de duyarlılığı %90'ın üstündedir (150).

Çoğu MPE'ye sitoloji ve/veya plevral biyopsi ile tanı konulur, bununla birlikte sitoloji negatif eksudalı hastaların %15'ine bu işlemlerden sonra hala teşhis konulamamaktadır. Bu hastalar yaklaşık 1 veya 2 yıl klinik ve radyolojik olarak yakından takip edilmelidir çünkü bu vakaların %8.3 kadarının ileride malign olduğu gösterilmiştir (151).

2. 2. 8. Malign Plevral Sıvıda Prognoz

MPE'li hastalarda uygulanan tedavinin yan etkileri olabilir ve/veya hastanede yatmayı gerektirebilir. Bu nedenle gereksiz müdahaleleri ve hasta rahatsızlığını en aza indirmek amacıyla en kötü prognoza sahip hastaları tanımlamak önem arz etmektedir. Primer kanser tipi, histolojik alt tipler, hastalığın yaygınlığı, performans durumu ve komorbiditeler dahil olmak üzere birçok faktör MPE'si olan hastaların sağ kalımını öngörebilir. Çok az çalışma MPE'li hastaların prognostik faktörlerini tanımlamıştır. Kasapoğlu ve ark. yüksek serum C-reaktif protein (CRP), düşük serum albümin, düşük plevral protein ve uzak metastazın MPE'li KHDAK hastalarında daha kısa sağ kalımı öngördüğünü bulmuştur (152). Birkaç çalışmada akciğer kanseri hastalarında plevral LDH ve *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR)'nin prognoz için klinik biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (153, 154). Plevral efüzyonda plevral *meningioma associate protein 30* (MAC30) ve *vascular endothelial growth factor* (VEGF) gibi biyolojik parametrelerin MPE'li akciğer kanseri hastalarının sağ kalımı için öngörücü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (155, 156). Çalışma sonuçlarından da anlaşıldığı üzere tek başına klinik değerlendirme MPE'li hastalarda sağ kalım tahmini için yeterli değildir. Bu nedenle MPE'li akciğer kanseri hastalarının sağ kalımını tahmin etmek için öngörücü bir model geliştirmek mantıklı olabilir. Bu amaçla kan ve/veya plevral sıvı biyobelirteçleriyle birlikte klinik bilgileri kullanan bir prognostik model yardımcı olabilir (157). Bu skorlama sistemlerinden biri olan LENT'te LDH, ECOG PS, serum NLR ve tümör tipi olmak üzere dört değişken kullanılmaktadır (Tablo 2). Akciğer kanseri LENT skorlama sisteminde tümör tipleri içinde en yüksek risk kategorisindedir. Bu durum, skorlama sisteminin doğrulama kohort çalışmasında akciğer kanseri hastalarının 74 (60-92) gün gibi kısa

median sağ kalımı olmasından kaynaklanmaktadır (158). LENT dışında modifiye LENT, PROMISE, RECLS, RECLSAM skorlama sistemleri de mevcuttur (159-161).

2. 2. 9. Malign Plevral Sıvıda Tedavi

MPE'nin tedavisi mümkün olduğunca semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla yapılır. Tedavi beklenen sağ kalım, PS, tümör tipi ve hastanın tercihine göre uygulanır. Tüm hastalarda ilk önce efüzyonun nefes darlığı üzerinde ne kadar etkili olduğunu, nüks hızını ve akciğerin genişleyip genişleyemediğini öğrenmek için boşaltıcı torasentez yapılmalıdır (162). Tekrarlayan efüzyonlarda diğer seçenekler düşünülebilir.

Hastalığı çok ilerlemiş ve performans durumu kötü olan hastalarda seri boşaltıcı torasentez yapılabilir. Ultrason eşliğinde komplikasyon oranı düşüktür ve ayaktan uygulanabilir (163). Tartışmalı olmakla beraber reekspansiyon pulmoner ödemden kaçınmak için bir seferde en fazla 1-1,5 litre sıvı boşaltmak önerilir. Plevral manometri eşliğinde yapılırsa plevral basıncın -20 cmH_2O üzerinde tutulmasıyla güvenli bir şekilde 1,5 litre üzerinde sıvı boşaltılabilir (164). Manometri olmadığında öksürük gibi plevral basınçla ilgili semptomlar klinisyene boşaltılacak sıvı miktarı konusunda rehberlik edebilir (165). Drenaj yer çekimi etkisi veya aktif aspirasyonla yapılabilir, hasta semptomları açısından bu iki yöntem arasında fark yoktur (166).

Bir diğer yöntem olan plöredezis pariteal ve visseral plevra arasında yapışıklıklar oluşturup plevral boşluğun kapatılması ve böylece plevral efüzyon birikiminin önlenmesi amacıyla yapılır. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak *Transforming growth factor β1* yoluyla inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (167). Başarılı olması için visseral ve parietal plevranın yan yana olması gerekir. Genişleyemeyen akciğer söz konusu ise bu şart sağlanamadığından başarısızlık olasılığı yüksektir. Plörodezisin başarısını tahmin etmede hasta semptomları, radyografik görüntüleme ve plevral manometri kullanımına ilişkin sonuçlar vardır ancak hepsi aslında torasentez sonrası genişleyemeyen ve genişleyebilen akciğeri göstermede yarar sağlar (168, 169). Plörodezis kimyasal sklerozan ajan verilerek veya mekanik yolla yapılabilir ancak genellikle birincisi tercih edilir. Bu amaçla talk, bleomisin, *corynebacterium parvum*,

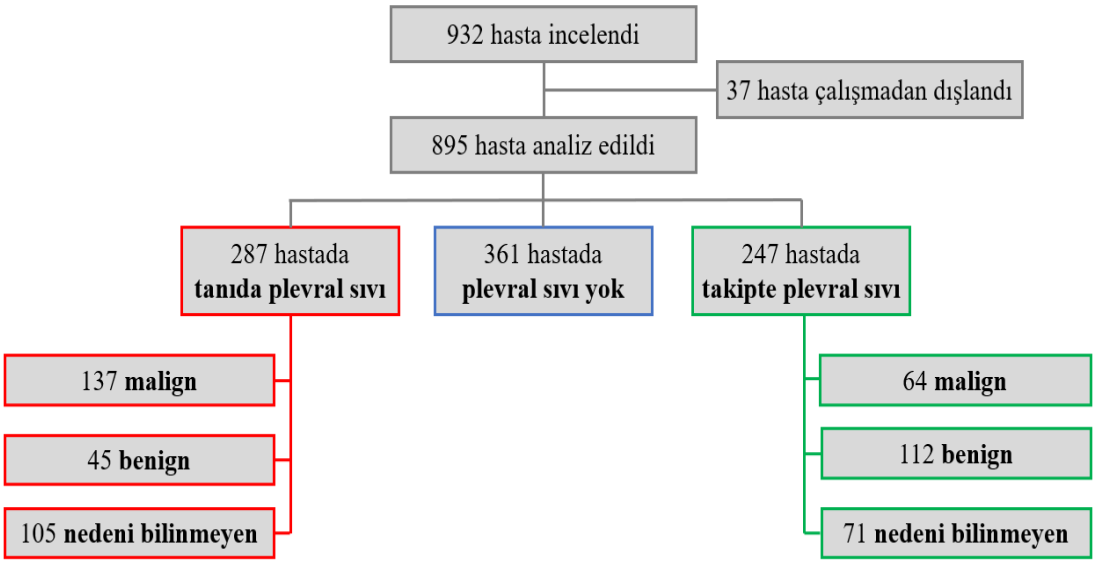
etoposid, povidin-iyodin ve doksisiklin gibi birçok sklerozan ajan kullanılmıştır (170, 171). Bunların içinde mortalitede artış yapmadan en etkili olan talktır (172-175). Hem bulamaç hem de pudra formunda kullanılmakta olup birkaç çalışmada bu yöntemler arasında nüks veya komplikasyon oranları bakımında fark olmadığı gösterilmiştir (176, 177). Bulamaç yönteminde göğüs tüpü boyutu başarı oranını etkileyebilir (178).

Bir diğer yöntem *Indwelling pleural catheter* (IPC) kullanılmasıdır ki MPE'nin yönetiminde giderek yaygınlaşmaktadır. Ayaktan tedavi yönetiminde semptomların hafifletilmesi için idealdir ancak komplikasyonların önlenmesi ve etkin kullanımı açısından hasta seçiminin kritik önemi vardır (179). Çalışmalarda IPC takılan hastaların %95.6'sında semptomatik düzelme ve uygulamadan hemen sonra Borg skorunda iyileşme olduğu gösterilmiştir (180, 181). Plörodezisin genişleyebilen akciğeri olan vakalarda başaralı olmasına karşın IPC genişleyemeyen akciğeri olan hastalarda da etkilidir. Ayrıca takıldıktan 29-59 gün sonra hastaların %45-58'inde IPC ilişkili plörodezis gelişir (180, 182-185). Genişleyebilen akciğeri olan hastalarda ise bu oran %70'e yükselir (186). Ayrıca genişleyemeyen akciğeri olan hastaların neredeyse yarısında 6 ay içinde IPC ilişkili plörodezis gelişir (187). IPC ilişkili enfeksiyon farklı çalışma sonuçlarına göre %0 ila %12 arasında değişir (188, 189). Bir çalışmada genişleyebilen akciğeri olan hastalarda IPC takıldıktan sonra talk uygulanmış ve 35 günde tek başına IPC'den daha yüksek bir plörodez oranı elde edildiği görülmüştür (190). Hızlı plörodezis için bir diğer yöntem torakoskopi ile talk verilmesi ve aynı anda IPC yerleştirilmesi olup bu yöntemin hastanede kalış ve IPC kullanım süresini azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (191, 192).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Grubu

Çalışmada 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tanı konulan ve Akciğer ve Plevra Tümörleri Polikliniğinde tedavi ve takip edilen 932 akciğer kanserli hasta irdelendi. Analize başlandığında hayatta olan hastalarda en az beş yıllık takip süresi olması hedeflenmiş olup tanı tarihi aralığı buna göre belirlendi. Kliniğimizde tanı konulduktan sonra başka bir merkeze giden ve takipten çıkan 37 hasta hariç bırakıldı (Şekil 3.1). Çalışma ESOGÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (16.03.2021 / 24).



Şekil 2.1. Çalışma grubunun akış şeması.

Çalışmada analiz edilen 895 hastanın prospektif kaydedilen demografik, klinik ve prognoz verileri Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi veri tabanından temin edildi ve retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların yaş, cins, eğitim durumu, sigara içme durumu, asbest temas öyküsü, mesleksel risk faktörü, eşlik eden akciğer hastalığı, eşlik eden kanser, birinci derece yakınında akciğer ve diğer kanser öyküsü, komorbid hastalıklar ve ACCI, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik alt tipi, hedeflenebilir mutasyon durumu, evre, ECOG PS, tedavi

şekli, başvuru, tanı, tedavi ve ölüm tarihi kaydedildi. Tanı veya takipte plevral sıvısı gelişen hastalar belirlendi. Plevral sıvının miktarı, yeri, görünümü, hücresel dağılımı, glukoz, protein, albümin, albümin/protein oranı, LDH, amilaz, kolesterol, trigliserid, pH, hematokrit, transuda - eksuda özelliği ve nedenleri, ayrıca plevral sıvıya müdahale şekli ve sonucu 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 (193).

Mesleksel risk: Hastaların mesleksel riski *International Agency for Research on Cancer* (IARC)'in önerilerine göre belirlendi (194).

Yaşa göre ayarlanmış Charlson Komorbidite İndeksi (ACCI): Hastaların komorbiditeleri ayrıntılı bir öyküye dayalı olarak titizlikle değerlendirildi ve *International Classification of Diseases* (ICD) tanı kodları kullanılarak tanımlandı. Hastaların yaşı sıralandı ve ardından uygun formüle göre ACCI skorları hesaplandı (90, 195).

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 (62).

Evreleme: Hastaların evrelemesi 8. TNM evreleme sistemine göre yapıldı (2).

Performans durumu: Hastaların performans durumu ECOG PS ile ifade edildi (Tablo 2.1) (58).

Plevral sıvı miktarı: Plevral sıvı miktarı akciğer filmi ve/veya BT ve/veya ultrason kullanılarak sıvıyla kaplı hemitoraks alanının görsel olarak değerlendirilmesi ile belirlendi. Hemitoraksın %20'sinden daha azını, %20-40'ını ve %40'ından daha fazlasını kaplayan efüzyonları sırasıyla az, orta ve masif olarak nitelendirdik (103).

Transuda - eksuda ayrımı: Plevral sıvı transuda - eksuda ayırımı Light kriterlerine göre yapıldı (116).

Plevral sıvı etiyolojisinin belirlenmesi: Plevral sıvı sitoloji ve/veya biyopsisi ile malign tutulumun gösterilmesi, BT'de malign plevral tutuluma işaret eden nodüler plevral kalınlaşma, mediastinal plevranın tutulması, çepeçevre plevral kalınlaşma ve 1 cm'den kalın plevral kalınlaşma bulgularının olması ve klinikle uyumlu olarak aralıklı BT taramasında malignite ile uyumlu olarak ilerleyen BT'de malign plevral tutulum kriterlerini karşılayan radyolojik değişiklikler olması durumunda plevral sıvının malign olduğu kabul edildi (135, 196). Plevral sıvı sitolojisi ve/veya biyopsisinin negatif olması, BT'de malign plevral tutulum bulgularının olmaması ve klinik bulguların uyumlu olması durumunda ise benign olarak kabul edildi. Bunların dışında kalan durumlar; yani plevral sıvıya yönelik histopatolojik çalışma yapılamayan ve BT'de malign plevral tutulum kriterlerini taşımayan plevral sıvılar takipte benzer kalması veya kaybolması halinde dahi tedavinin karıştırıcı rolü nedeniyle nedeni bilinmeyen plevral sıvı olarak değerlendirildi.

Paramalign plevral sıvı: Plevranın neoplastik tutulumunun doğrudan sonucu olmayan ancak yine de primer tümörle ilişkili olan sıvılar paramalign plevral sıvı olarak kabul edildi. Lenfatik obstrüksiyon, postobstrüktif pnömoni, atelektazi, tuzak akciğer, şilotoraks, vena kava superior sendromu gibi tümörün lokal etkilerine; pulmoner emboli, hipoalbüminemi gibi tümörün sistemik etkilerine; radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerin komplikasyonlarına bağlı sıvılar bu grupta değerlendirildi (4).

Postoperatif plevral sıvı: Göğüs tüpü çekildikten sonraki 1 ay içinde aynı taraf hemitoraksta saptanan, torasentez yapılabilecek miktarda veya üzerinde olan, operasyon dışında başka bir nedenle açıklanamayan ve postop 1. aydan sonraki takipte kendiliğinden kaybolan veya azalan plevral sıvılar olarak tanımlandı (197, 198).

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), ortanca ± *standard error* (SE) ve min - maks değerleriyle verildi. Sürekli veriler için normalite testi yapıldı ve grafikleri çizildi. Normal

dağılım gösteren nicel verilerin karşılaştırılmasında parametrik testler (t-testi ve One-way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin karşılaştırılmasında ise Mann - Whitney U testi ve Kruskal - Wallis testleri kullanıldı. Sıvı gelişme durumu ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi için nitel verilerin kıyaslanmasında X^2 ve ileri X^2 analizi yapıldı.

Sağ kalım süresi patolojik tanı tarihiyle ölüm tarihi esas alınarak hesaplandı. Sağ kalım süresi olasılığının hesaplanmasında Kaplan – Meier metodu kullanılarak ortanca sağ kalım süresi ve %95 güven aralığı hesaplandı. Çalışılan parametrelere göre sağ kalım süreleri arasındaki farkların belirlenmesi için Log-rank testi yapıldı. Prognoz analizi ile sağ kalım süresi üzerine etkili değişkenleri, kötü şans düzeylerini *(Hazard Ratio: HR)* ve %95 güven aralıklarını belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 895 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı ± SD (min - maks) 63.6 ± 9.5 (35 - 87) yıl, %89.2'si erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu aktif sigara içicisiydi (%66.1). Sigara içmemiş hasta oranı %7,6 (68/895) olup erkeklerde bu oran %1.6 (13/798), kadınlarda ise %56.7 (55/97) idi. Hastaların yarısından fazlasında (%52.3)'ünde ağırlıklı olarak çevresel temas olmak üzere asbest teması öyküsü vardı. ACCI median 3 (0-9) idi. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

Değişkenler	
Yaş, X ± SD (min - maks), yıl	63.6 ± 9.5 (35 - 87)
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	 798 (89.2) 97 (10.8)
Eğitim durumu, n (%) İlköğretim Lise Üniversite	 732 (86.7) 76 (9.0) 36 (4.3)
Sigara içme durumu, n (%) İçmemiş İçip bırakmış Aktif içici	 67 (7.6) 233 (26.3) 585 (66.1)
Asbest temas öyküsü, n (%) Yok Çevresel temas Mesleksel temas Çevresel ve mesleksel temas	 395 (45.9) 437 (50.9) 15 (1.7) 13 (1.5)
Mesleksel risk faktörü, n (%) Yok Var	 674 (79.3) 176 (20.7)
Eşlik eden akciğer hastalığı öyküsü, n (%) Yok Var	 704 (79.7) 179 (20.3)
Eşlik eden diğer kanser öyküsü, n (%) Yok Var	 837 (94.8) 46 (5.2)

Tablo 4.1.“Devam” Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

Birinci derece yakında akciğer kanseri öyküsü, n (%) Yok Var	 760 (86,6) 118 (13.4)
Birinci derece yakında diğer kanser öyküsü, n (%) Yok Var	 655 (74.6) 223 (25.4)
Charlson Komorbidite İndeksi, median (min-maks)	3 (0-9)

X ± SD: Ortalama ± *Standard Deviation*
Eksik veri: Eğitim durumu için 51, sigara içme durumu için 10, asbest temas öyküsü için 35, mesleksel risk faktörü için 45, eşlik eden akciğer hastalığı ve diğer kanser öyküsü için 12, birinci derece yakında akciğer kanseri ve diğer kanser öyküsü için 17, Charlson Komorbidite İndeksi için 12

Hastaların yarıdan fazlasında tümör sağ hemitoraksta (%55.4), santral yerleşimli (%76.2) ve üst lob (%60.9) kaynaklı idi. Başvurudan tanı konulana kadar geçen süre median 6 (1 - 31) gündü. En sık saptanan histopatolojik alt tip skuamöz hücreli karsinom olup bunu adenokarsinom ve KHAK izlemekteydi (sırasıyla %38.4, %34.4 ve %17.2). Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve KHAK oranları erkek hastalarda sırasıyla %41.1 (328/798), %31.1 (248/798) ve %17.9 (143/798), kadın hastalarda ise yine sırasıyla %16.5 (16/97), %61.9 (60/97) ve % 11.3 (11/97) olarak tespit edildi. Tanı sırasında hastaların %82.3’ü lokal ileri - ileri evre (IIIB, IIIC, IVA ve IVB) hastalığa sahipti (Tablo 4.2).

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

Değişkenler, n (%)	
Primer tümörün hemitoraksı Tx Sağ Sol	 8 (0.9) 496 (55.4) 391 (43.7)
Primer tümörün yerleşimi Tx Perifer Santral	 8 (0.9) 205 (22.9) 682 (76.2)
Primer tümörün lobu Tx Üst Orta Alt	 8 (0.9) 545 (60.9) 60 (6.7) 282 (31.5)

Tablo 4.2.“Devam” Hastaların tümör yerleşim yeri, histopatolojik alt tipi ve evreleri.

Histopatolojik alt tip	
Skuamöz hücreli karsinom	344 (38.4)
Adenokarsinom	308 (34.4)
Küçük hücreli karsinom	154 (17.2)
Miks tip	14 (1.6)
Büyük hücreli karsinom	10 (1.1)
Küçük hücreli dışı karsinom	31 (3.5)
Tiplendirilemeyen	17 (1.9)
Karsinoid tümör	6 (0.7)
Klinik - radyolojik tanı	11 (1.2)
Evre	
IA1	4 (0.4)
IA2	11 (1.2)
IA3	20 (2.2)
IB	17 (1.9)
IIA	2 (0.2)
IIB	38 (4.2)
IIIA	67 (7.5)
IIIB	158 (17.6)
IIIC	90 (10.1)
IVA	187 (20.9)
IVB	301 (33.6)

Tx: Primer tümör belirlenemedi

Hastaların %59.1’inde ECOG PS 0 idi. Hedeflenebilir mutasyon pozitifliği saptanan 54 hastanın çoğunluğu adenokarsinomdu. Birinci seri tedavide en sık uygulanan tedavi kemoterapi iken ikinci seri tedavide destek tedavisiydi. Hastaların median sağ kalımı 11.0 ± 0.5 (10.1 - 11.9) ay olarak saptandı (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

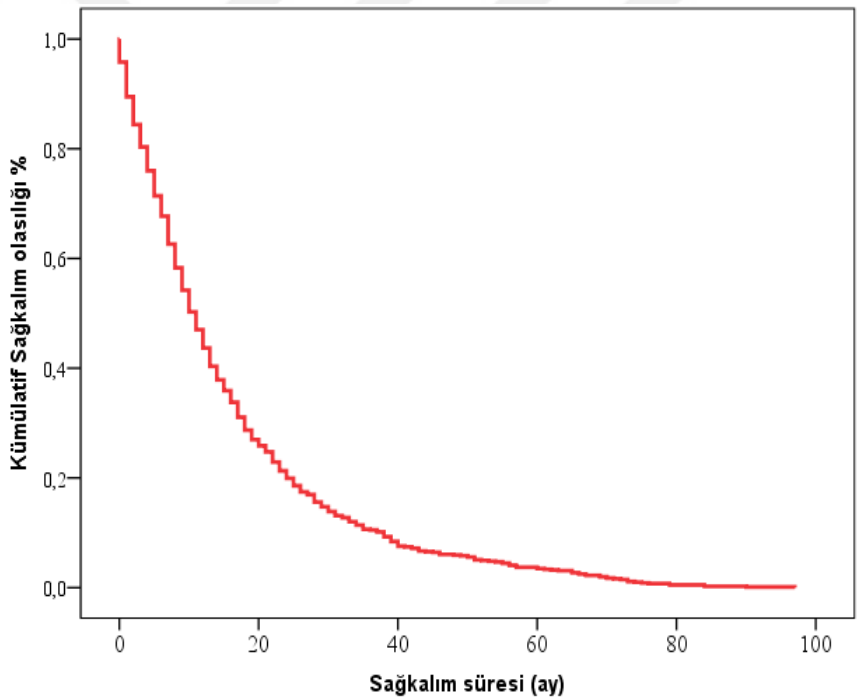
Tablo 4.3. Hastaların klinik özellikleri, birinci ve ikinci seri tedavi şemaları.

Değişkenler	
ECOG performans skoru	
0	516 (59.1)
1	333 (38.1)
≥2	24 (2.8)
Birinci seri tedavi şeması, n (%)	
Destek tedavi	138 (15.9)
Kemoterapi	365 (42.0)
Cerrahi	102 (11.7)
Kemoradyoterapi	257 (29.6)
Radyoterapi	7 (0.8)

Tablo 4.3.“Devam” Hastaların klinik özellikleri, birinci ve ikinci seri tedavi şemaları.

İkinci seri tedavi şeması, n (%)	
Destek tedavi	498 (57.3)
Kemoterapi	303 (34.9)
Cerrahi	1 (0.1)
Kemoradyoterapi	36 (4.2)
Radyoterapi	3 (0.3)
İmmünoterapi	2 (0.2)
Tirozin kinaz inhibitörü	26 (3.0)
Sağ kalım süresi, ay, median ± SE (min - maks)	11.0±0.5 (10.1 - 11.9)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group* SE: *Standard Error*
Eksik veri: ECOG performans skoru için 22, birinci ve ikinci seri tedavi şeması için 26



Şekil 4.1. Hastaların Kaplan - Meier sağ kalım eğrisi.

Toplam 895 hastanın 287 (%32.1)’sinde tanı sırasında plevral sıvı saptandı. Başlangıçta plevral sıvısı olmayan 608 hastanın 247 (%40.6)’sinde, toplam hasta sayısı dikkate alındığında ise hastaların %27.6 (247/895)’sında takipte plevral sıvı gelişti. Takipte plevral sıvı gelişenler, sıvısı olmayanlara ($p=0.048$) ve tanıda sıvısı olanlara göre daha gençti ($p<0.001$). Tanı sırasında plevral sıvısı olan hastalar

arasında kadın hasta ve sigara içmeyen hasta oranı daha yüksekti (sırasıyla p=0.009 ve p<0.001). Takipte plevral sıvı gelişenlerin ACCI'yı diğerlerine göre daha düşüktü (p=0.007). Tanıda plevral sıvısı olan hastalarda santral yerleşim ve alt lob yerleşimi daha fazlaydı (her ikisi için de p<0.001). Tanıda plevral sıvısı olan hastalarda adenokarsinom, takipte sıvısı gelişen hastalarda skuamöz hücreli karsinom oranı daha fazlaydı (p=0.029). Tanıda plevral sıvısı olan hastalarda evre 4 (p<0.001), takipte sıvısı gelişenlerde evre 3 hasta (p<0.001) oranı daha yüksekti. Tanıda plevral sıvısı olan hastalarda ECOG PS daha kötüydü (p<0.001). Sağ kalım süresi en kısa olan hastalar tanıda sıvısı olanlar, en uzun sağ kalım süresi olanlar ise takipte sıvısı gelişenlerdi (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

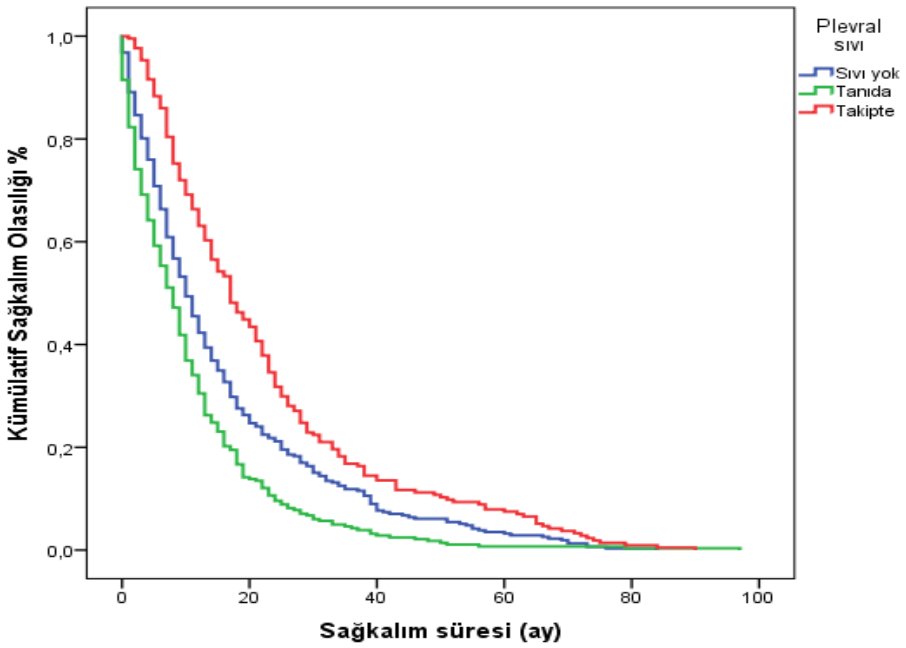
Tablo 4.4. Hastaların plevral sıvı gelişme durumlarına göre demografik, klinik ve sağ kalım verilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	**Plevral sıvı**			**p**
	Yok	**Tanıda**	**Takipte**	
Yaş, X ± SD, yıl	63.7 ± 9.1	65.1±10.0	61.9±9.2	**0.001**
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	 336 (93.1) 25 (6.9)	 242 (84.3) 45 (15.7)	 220 (89.1) 27 (10.9)	**0.002**
Sigara içme durumu, n (%) İçmemiş İçip bırakmış Aktif içici	 14 (3.9) 101 (28.3) 242 (67.8)	 37 (13.0) 77 (27.0) 171 (60.0)	 16 (6.6) 55 (22.6) 172 (70.8)	**<0.001**
Asbest temas öyküsü Yok Var	 151 (44.3) 190 (55.7)	 128 (45.9) 151 (54.1)	 116 (48.3) 124 (51.7)	0.628
Charlson Komorbidite İndeksi, median (min - maks)	4 (0-9)	4 (0-9)	3 (0-8)	**0.007**
Primer tümörün hemitoraksı Sağ Sol	 206 (57.5) 152 (42.5)	 154 (54.4) 129 (45.6)	 136 (55.3) 110 (44.7)	0.711
Primer tümörün yerleşimi Santral Perifer	 250 (69.8) 108 (30.2)	 246 (86.9) 37 (13.1)	 186 (75.6) 60 (24.4)	**<0.001**
Primer tümörün lobu Üst Orta Alt	 246 (68.7) 19 (5.3) 93 (26.0)	 144 (50.9) 23 (8.1) 116 (41.0)	 155 (63.0) 18 (7.3) 73 (29.7)	**<0.001**

Tablo 4.4.“Devam” Hastaların plevral sıvı gelişme durumlarına göre demografik, klinik ve sağ kalım verilerinin karşılaştırılması.

Histopatolojik alt tip[&]				
Skuamöz hücreli karsinom	142 (39.3)	93 (32.4)	109 (44.1)	**0.029**
Adenokarsinom	117 (32.4)	116 (40.4)	75 (30.4)	
Küçük hücreli karsinom	64 (17.8)	54 (18.8)	36 (14.6)	
Miks tip	8 (2.2)	0 (0.0)	6 (2.4)	
Büyük hücreli karsinom	4 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.6)	
Küçük hücreli dışı karsinom	12 (3.3)	9 (3.2)	10 (4.1)	
Tiplendirilemeyen	9 (2.5)	7 (2.4)	1 (0.4)	
Karsinoid tümör	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.2)	
Klinik – radyolojik tanı	3 (0.8)	5 (1.8)	3 (1.2)	
Evre				
1	33 (9.1)	2 (0.7)	17 (6.9)	**<0.001**
2	19 (5.3)	4 (1.4)	17 (6.9)	
3	133 (36.8)	54 (18.8)	128 (51.8)	
4	176 (48.8)	227 (79.1)	85 (34.4)	
ECOG performans skoru				
0	216 (62.2)	116 (41.4)	184 (74.8)	**<0.001**
1	123 (35.5)	151 (53.9)	59 (24.0)	
≥2	8 (2.3)	13 (4.7)	3 (1.2)	
Sağ kalım süresi ± SE, median (%95GA)	10.0±0.79 (8.46-11.54)	8.0±0.66 (6.70-9.30)	17.0±1.46 (14.14-19.87)	**<0.001**

SD: *Standard Deviation* SE: *Standard Error* GA: Güven aralığı &: İlk üç alt tip kıyaslandı
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*
Eksik veri: Sigara içme durumu için 10, asbest temas öyküsü için 35, ECOG performans skoru için 22



Şekil 4.2. Hastaların plevral sıvı gelişme durumlarına göre Kaplan - Meier sağ kalım eğrileri.

Takipte plevral sıvı gelişene kadar geçen süre median 6 (1 - 95) aydı. Takipte sıvı geliştikten sonra ölüme kadar geçen süre ise median (min - maks) 6 (1 - 81) aydı.

Tanıda ve takipte plevral sıvı gelişen hastalar plevral sıvı özelliklerine göre kıyaslandığında tanıda orta ve masif plevral sıvı, takipte ise az miktarda plevral sıvı oranının daha fazla olduğu ($p<0.001$) saptandı. Plevral sıvının yerleşim yeri, görünümü ve niteliği bakımından iki grup arasında fark saptanmadı. Buna karşın tanıda plevral sıvısı olan hastalarda plevral sıvı protein, albümin, albümin/protein oranı, amilaz ve kolesterol değerleri daha yüksekti ($p<0.001$). Plevral sıvının hücresel içeriğine bakıldığında tanıda sıvısı olan hastalarda lenfosit, lenfosit-mezotel ve hücre topu oranı takipte sıvısı gelişen hastalara göre daha fazlaydı ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tanıda ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların plevral sıvı özelliklerinin karşılaştırılması.

Sıvı özellikleri	**Tanıda**	**Takipte**	**p**
Plevral sıvı miktarı, n (%)			
Az	198 (69.0)	211 (85.4)	**<0.001**
Orta	40 (13.9)	22 (8.9)	
Masif	49 (17.1)	14 (5.7)	
Plevral sıvı yerleşimi, n (%)			
Bilateral	35 (12.2)	27 (10.9)	0.842
Sağ	144 (50.2)	122 (49.4)	
Sol	108 (37.6)	98 (39.7)	
Plevral sıvı görünümü, n			
Seröz	92	23	0.191
Serohemorajik	2	3	
Hemorajik	24	8	
Bulanık	2	1	
Plevral sıvı niteliği, n			
Eksuda	105	29	0.145
Transuda	12	7	
Plevral sıvı biyokimyası, median (min - maks)			
Glukoz, mg/dl	119 (0-328)	127 (0.5-392)	0.919
Protein, g/dl	4.31 (1.63-8.38)	3.80 (1.46-5.30)	**0.007**
Albümin, g/dl	2.50 (0.43-5.11)	1.95 (0.80-3.10)	**<0.001**
Albümin/protein oranı	0.59 (0.23-0.769	0.54 (0.37-0.69)	**0.019**
LDH, u/l	395 (80-7051)	352 (103-4231)	0.372
Amilaz, u/l	43 (5-1030)	30 (5-858)	**0.042**

Tablo 4.5.“Devam” Tanıda ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların plevral sıvı özelliklerinin karşılaştırılması.

Kolesterol, mg/dl	75 (16-215)	63 (19-142)	**0.005**
Trigliserid, mg/dl	26 (3-171)	29 (8-71)	0.501
pH	7.40 (6.56-7.55)	7.44 (7.06-7.59)	0.142
Hematokrit, %	0.20 (0.00-4.80)	0.30 (0.00-12.70)	0.667
Plevral sıvı hücresel dağılımı, n			
Hücre topu	6 (5.2)	1 (2.9)	**0.0025**
Eozinofil	14 (12.2)	3 (8.8)	
Lenfosit	46 (40.0)	10 (29.4)	
Lenfosit-mezotel	40 (34.8)	8 (23.5)	
Mezotel	1 (0.8)	4 (11.8)	
Nötrofil	8 (7.0)	8 (23.5)	

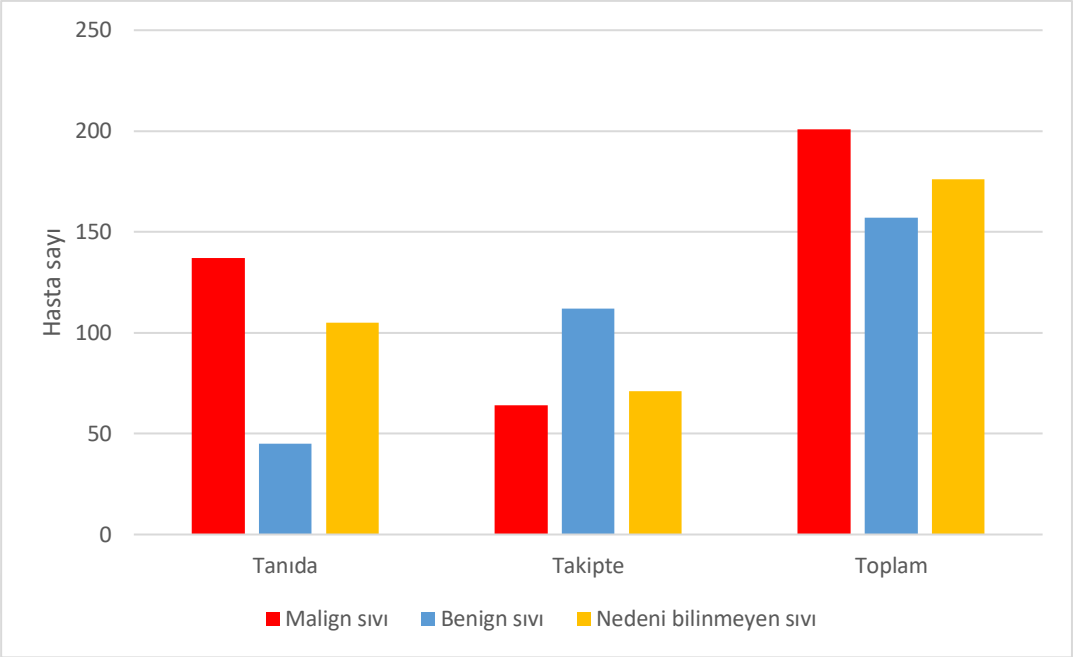
LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 4.6’da plevral sıvı gelişen hastaların nedenlere göre dağılımı yer almaktadır. Tanı sırasında malign plevral sıvı oranının (%47.7), takipte ise benign sıvı oranının (%45.4) daha fazla olduğu saptandı (X2=59.008; p<0.001) (Tablo 4.6, Şekil 4.3).

Tablo 4.6. Hastaların tanı ve takipteki plevral sıvı nedenlerinin karşılaştırılması.

Plevral sıvı	Tanıda	Takipte	Toplam
Malign, n (%)	137 (47.7)	64 (25.9)	201 (37.6)
Benign, n (%)	45 (15.7)	112 (45.4)	157 (29.4)
Bilinmeyen, n (%)	105 (36.6)	71 (28.7)	176 (33.0)
Toplam, n (%)	287 (100.0)	247 (100.0)	534 (100.0)

Tanıda ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların benign nedenlerine bakıldığında, tanıda en sık saptanan benign etiyoloji paramalign plevral sıvılar iken takipte postoperatif plevral sıvılardı (Tablo 4.7, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5).

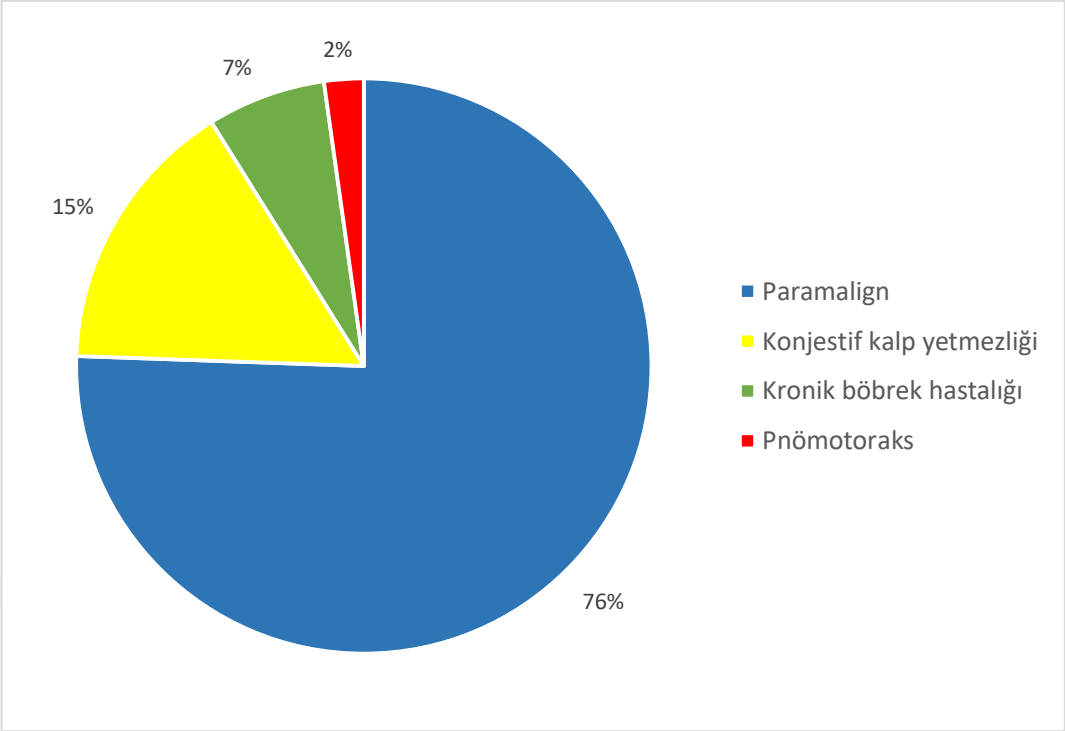


Şekil 4.3. Hastaların tanı ve takipteki plevral sıvı nedenleri.

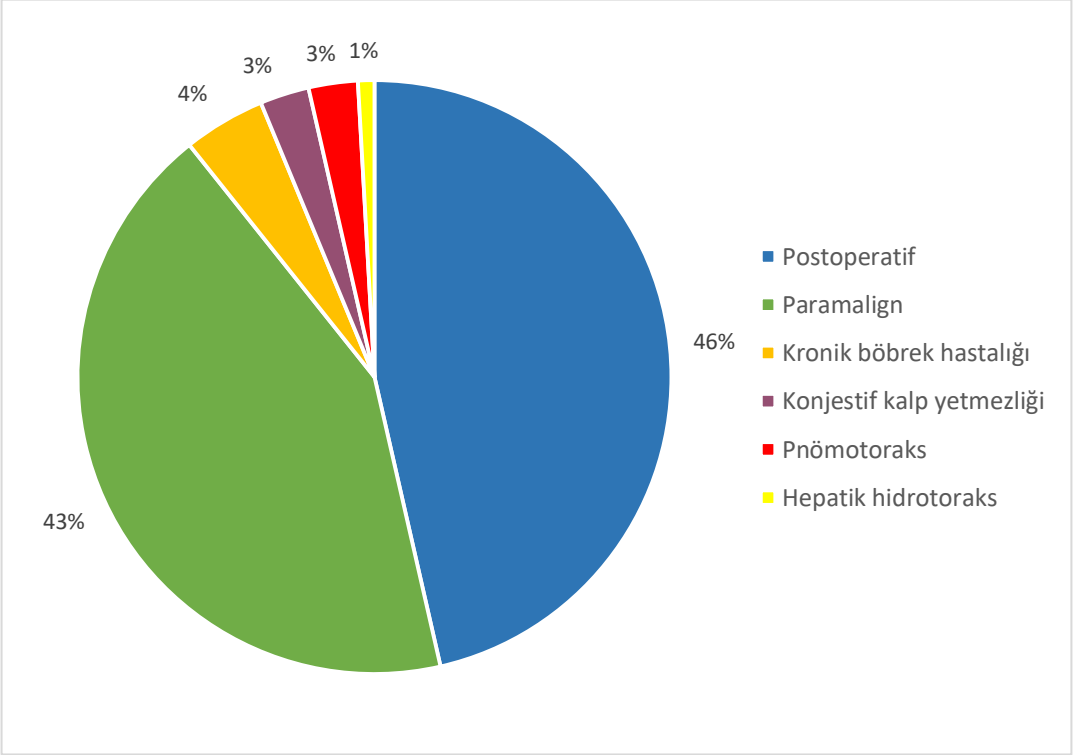
Tablo 4.7. Hastalarda saptanan benign sıvı nedenleri.

	Plevral sıvı nedeni		**n (%)**
Tanıda	KKY		7 (15.6)
	KBH		3 (6.7)
	Pnömotoraks		1 (2.2)
	Paramalign	PPE	2 (4.4)
		PTE	2 (4.4)
		Diğer	30 (66.7)
Takipte	Postoperatif		52 (46.4)
	KBH		5 (4.5)
	KKY		3 (2.7)
	Pnömotoraks		3 (2.7)
	Hepatik hidrotoraks		1 (0.9)
	Paramalign	RT'ye sekonder	30 (26.7)
		PPE	9 (8.0)
		PTE	2 (1.8)
		Diğer	7 (6.3)

KKY: Konjesitf kalp yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, PPE: Parapnömonik efüzyon, PTE: Pulmoner tromboemboli, RT: Radyasyon tedavisi

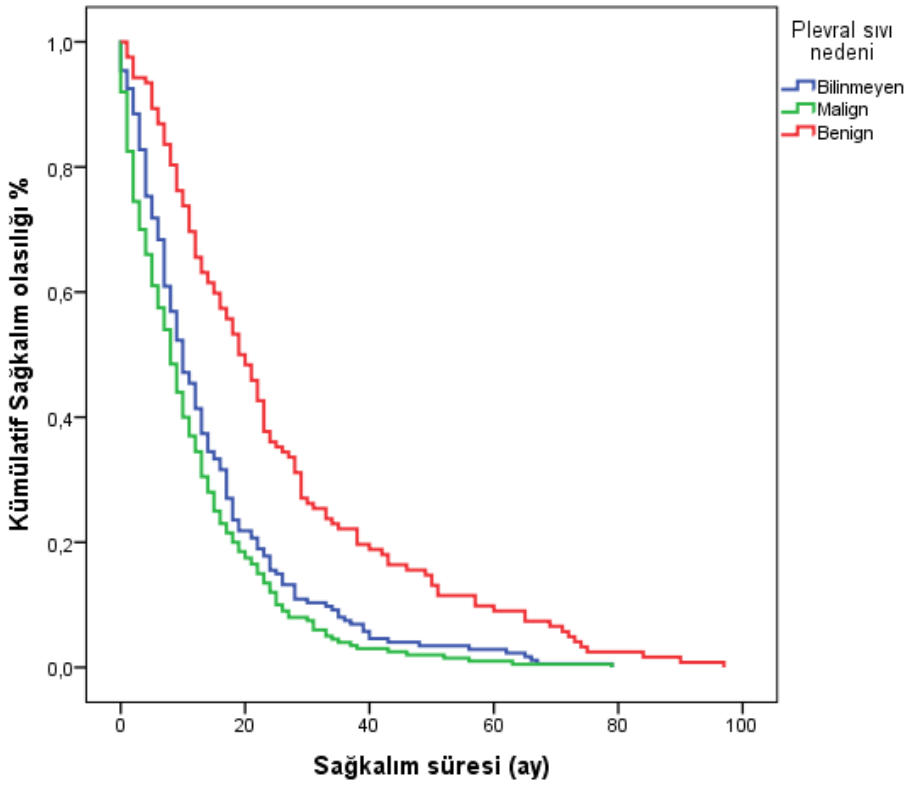


Şekil 4.4. Tanıda benign plevral sıvı nedenleri.



Şekil 4.5. Takipte benign plevral sıvı nedenleri.

Plevral sıvı gelişen hastalarda sağ kalım süresi malign plevral sıvısı olanlarda 8.0 ± 0.79 (6.46 - 9.54) ay, plevral sıvı nedeni bilinmeyenlerde 10.0 ± 0.98 (8.09 - 11.91) ay, benign plevral sıvısı olanlarda ise 19.0 ± 1.73 (15.62 - 22.38) aydı (Log-rank=50.583; p<0.001) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Plevral sıvısı olan hastaların malign olma durumlarına göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.

Plevral sıvısı olan hastalar her bir grup kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde en kötü sağ kalım tanıda malign plevral sıvısı olan hastalarda, en iyi sağ kalım ise takipte benign plevral sıvısı olanlarda saptandı. Tanıda malign, benign ve bilinmeyen plevral sıvısı olan hastaların sağ kalım süreleri birbirlerinden farklıydı (Log-rank=19.569; <0.001). Takipte plevral sıvı gelişenlerde ise benign plevral sıvısı olan hastaların malign plevral sıvısı olan ve plevral sıvı nedeni bilinmeyen hastalara göre daha uzun bir sağ kalım süresine sahip olduğu (Log-rank=17.023; <0.001), buna karşın malign plevral sıvısı olan hastalar ile plevral sıvı nedeni bilinmeyen hastaların sağ kalımının farklı olmadığı saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tanı ve takipte plevral sıvı gelişen hastaların malign olma durumlarına göre sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması.

Plevral sıvı	Tanıda		Takipte	
	Median±SE	%95 GA	Median±SE	%95 GA
Malign[1]	5.0±0.92	3.19-6.81	15.0±1.59	11.89-18.11
Benign[2]	12.0±1.60	8.86-15.14	23.0±1.63	19.81-26.20
Bilinmeyen[3]	9.0±0.76	7.50-10.50	13.0±2.09	8.90-17.10
Log Rank; p	19.569; <0.001		17.023; <0.001	

SE: *Standard Error* GA: Güven aralığı
Tanıda 1 vs 2: p<0.001; 1 vs 3: 0.005; 2 vs 3: 0.027
Takipte 1 vs 3: 0.693; 2 vs 3: <0.001; 1 vs 2: 0.001

Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde KHAK ve diğer alt tiplerin skuamöz hücreli karsinoma göre (sırasıyla, p<0.001 ve p=0.002), ECOG ≥ 1'in 0'a göre (p=0.001), herhangi bir antitümöral tedavi almayanların alanlara göre (tümü için p<0.001) ve tanıda malign plevral sıvısı olanların diğerlerine göre (p=0.028) kötü şans değerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları.

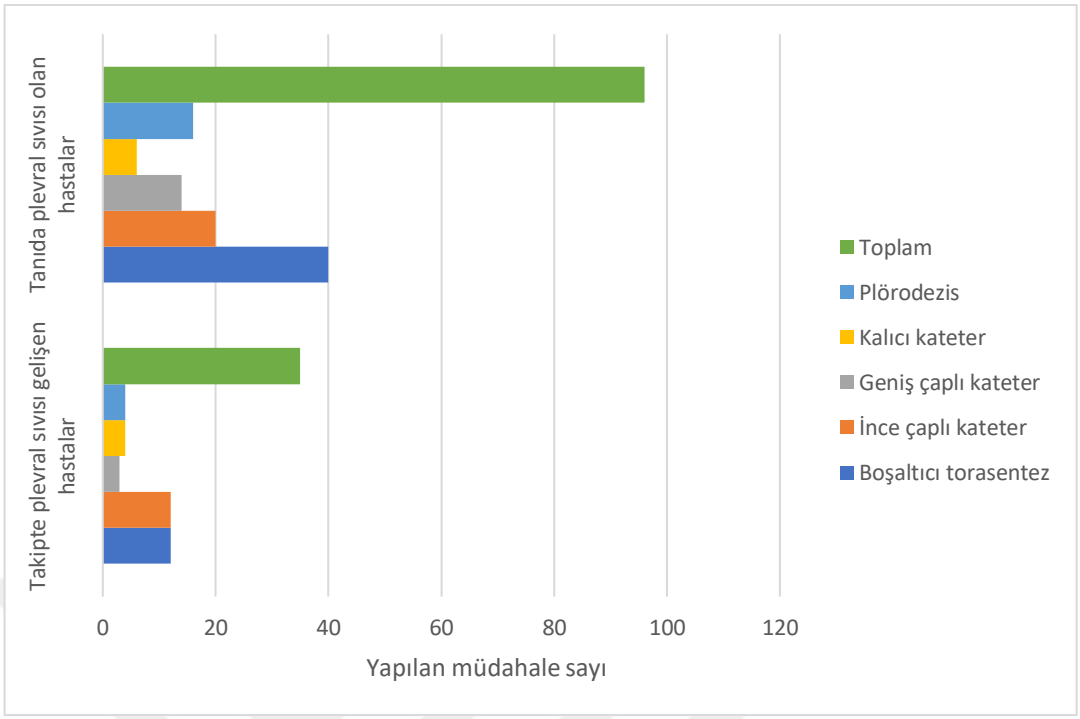
Değişkenler	**HR**	**%95 GA**	**p**
Histopatolojik alt tip			
Skuamöz hücreli karsinom	1		
Adenokarsinom	0.92	0.77-1.10	0.368
Küçük hücreli karsinom	1.48	1.20-1.83	**<0.001**
Diğer	1.54	1.18-2.02	**0.002**
Evre			
I	1		
II	1.06	0.55-2.05	0.865
III	1.53	0.88-2.66	0.135
IV	1.69	0.95-3.01	0.073
ECOG			
0	1		
≥1	1.32	1.13-1.55	**0.001**

Tablo 4.9.“Devam”Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları.

Tedavi			
Destek tedavisi	1		
Kemoterapi	0.22	0.17-0.27	**<0.001**
Cerrahi	0.09	0.06-0.15	**<0.001**
Kemoradyoterapi	0.10	0.08-0.13	**<0.001**
Radyoterapi	0.07	0.03-0.16	**<0.001**
Plevral Sıvı			
Yok	1		
Nedeni bilinmeyen	1.17	0.97-1.43	0.106
Tanıda malign plevral sıvı	1.28	1.03-1.61	**0.028**
Takipte malign plevral sıvı	1.09	0.82-1.45	0.548
Tanıda benign plevral sıvı	0.97	0.68-1.36	0.840
Takipte benign plevral sıvı	0.87	0.65-1.15	0.323

HR: *Hazard ratio* GA: Güven aralığı ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Tanıda plevral sıvısı olan 287 hastanın 79 (%27.5)’una, takipte plevral sıvı gelişen 247 hastanın ise 29 (%11.7)’una plevral sıvının semptomatik tedavisi için müdahalede bulunuldu. Bu hastaların bir kısmında birden fazla girişim gerekti. Tanıda plevral sıvısı olan hastalarda uygulanan girişimler; 40 boşaltıcı torasentez, 20 ince çaplı kateter ile drenaj, 14 geniş çaplı kateter ile drenaj ve 6 kalıcı kateter ile müdahale idi. Bu hastaların 16’sına drenaj sonrasında plörodezis uygulandı. Takipte plevral sıvısı gelişen hastalara uygulanan girişimler ise 12 boşaltıcı torasentez, 11 ince çaplı kateter ile drenaj, 3 geniş çaplı kateter ile drenaj, 4 kalıcı kateter ile müdahale idi. Bu hastaların da 4’üne drenaj sonrasında plörodezis uygulandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Plevral sıvının semptomatik tedavisi için yapılan müdahaleler.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserinin tanı yaşı toplumda sigara içme oranı ve diğer risk faktörlerine göre yıllar ve ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda ortalama tanı yaş 63.6 yıl olarak saptanmıştır. *The Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER)'e göre 2015-2019 yıllarında ABD'de akciğer kanseri tanı yaşı median 71 olarak bildirilmiştir (199). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Akciğer Kanseri Çalıştay Raporu 2016'ya göre akciğer kanseri tanı alma median yaşı 63'tür (200). Hastalarımızın yaş ortalaması ülkemiz için bildirilen verilerle uyumlu ancak ABD için bildirilen verilere göre farklı olarak değerlendirilmiştir. Tanı yaşındaki farklılıklar üzerinde risk faktörlerinin etkili olabileceği düşünülebilir. Mesleksel kanserojen maruziyetindeki farklılıklar, ülkemizde sigaraya başlama yaşının gelişmiş ülkelere göre daha düşük olması ve ülkemizde sigara içme oranının ABD gibi gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olmasının ülkemizde tanı yaşının daha düşük olmasına neden olduğu düşünülmüştür (201, 202).

Hastalarımızın %89.2'si erkek idi. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünyada tanı alan akciğer kanseri hastalarının %65'i erkek olup Türkiye'nin dahil olduğu Batı Asya bölgesinde bu oran %80.7'dir (1). Yılmaz ve ark. (203) ülkemizde akciğer kanseri tanısı alan hastaların %88'inin erkek olduğunu saptamışlardır. Yukarıda adı geçen çalıştay raporunda da erkeklerde ve kadınlarda akciğer kanseri insidansı sırasıyla 59.3/100,000 ve 10.0/100,000 olarak bildirilmiştir (200). Diğer gelişmekte olan ülkeler gibi Türkiye'de de kadınların iş hayatına girmesi ve sigara kullanım sıklığı 1980 yılından sonra artmıştır. Buna karşın gelişmiş ülkelerde daha erken sanayileşme nedeniyle kadınların iş hayatındaki oranı ve böylece kanserojenle karşılaşma riski daha yüksek olmuştur. Benzer şekilde kadınların sigara içme oranları da yakın tarihlere kadar gelişmiş ülkelerde daha yüksek idi. Bu nedenlerle çalışmamızda ülkemiz verilerine paralel olarak akciğer kanseri tanısı alan hastalar arasında erkek cinsiyet oranı daha yüksektir.

Çeşitli gözlemsel çalışmalarda, eğitim düzeyinin akciğer kanseri insidansı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (204, 205). Yakın zamanda Kanada'da yapılan

geniş kapsamlı bir çalışma bu bilgileri doğrulamıştır. Bu çalışmada hastaların %73'ünün ilköğretim düzeyinde eğitim aldığı görülmüştür (206). Bizim çalışmamızda bu oran %86,7 idi. Bu da sosyal ve çalışma hayatı ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer kanseri için en önemli risk faktörü sigara olup hastaların %80-90'ında sigara içme öyküsü olduğu bilinmektedir (207). Hastalarımızın %92.4'ünde sigara içme öyküsü vardı. Sanayileşmiş ülkelerde etiyolojide mesleksel kanserojen teması önemli olduğu için sigaranın etiyolojideki payı biraz daha düşük olabilir.

Hastalarımızda esas olarak çevresel temas olmak üzere asbest teması öyküsü %52.3 oranındaydı, bu da hastanemizin bulunduğu coğrafi bölgenin jeolojik yapısı ve farklı yollarla asbestin ev içi ortamlara taşınarak sürekli maruziyet koşullarının yaratılması ile ilişkilidir (208). Bu oranın yüksekliği sigara içimi ile sinerjik risk oluşturduğundan bölgemiz için akciğer kanseri genel popülasyona göre daha ciddiye alınması gereken bir sorun olarak değerlendirilebilir (209).

Hastalığın gelişimine katkıda bulunan mesleki karsinojenlere maruz kalmış akciğer kanserli hastaların kesin yüzdesini maruziyetin yoğunluğu, farklı genetik/etnik köken ve sigara içme geçmişindeki geniş bir aralık nedeniyle tahmin etmek zordur. Ancak bazı yazarlar tarafından yaklaşık %10'luk bir rakama atıfta bulunulmaktadır (210). ABD'de yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında %9-15 oranında mesleki kanserojen maruziyeti bildirilmiştir (211). Serimizde mesleksel risk faktörü hastaların %20.7'sinde saptandı. Bizim çalışmamızdaki oran literatüre göre biraz yüksek gözükmektedir. Bu fark iş yeri güvenliğinin gelişmiş ülkelerdeki kadar yüksek olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Kronik bronşit, amfizem, KOAH, geçirilmiş tüberküloz, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğer hastalıklarının akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (212, 213). Bizim çalışmamızda hastalık dağılımına girmeden genel olarak hastaların %20.3'ünde tanı anında eşlik eden bir akciğer hastalığı tanısı vardı. Koshiol ve ark. (214)'nın yaptığı, eşlik eden akciğer hastalıklarının ayrı değerlendirildiği çalışmada 2,100 akciğer kanseri tanılı hastanın %20'sinde kronik bronşit, %10'da amfizem, %24'ünde KOAH olduğu görülmektedir. Yang ve ark. (215)'nın çalışmasında 1,559 akciğer kanseri tanılı hastada sadece geçirilmiş

tüberkülöz ve amfizem birlikteliğine bakılmış olup söz konusu oranlar sırasıyla %8.4 ve %9.7 olarak saptanmıştır. Gerek etiyolojideki ortak risk faktörü gerekse sekel zeminin kanser gelişimindeki etkisi nedeniyle eşlik eden akciğer hastalığı olan kişilerde akciğer kanseri açısından dikkatli olunmalıdır.

Tedavideki gelişmelerle birlikte kanser hastalarının sağ kalımı arttıkça ikinci primer malignite teşhisinin giderek arttığı bilinmektedir (216). Birinci kanserden sonra değiştirilmeyen riskli yaşam tarzı, kanser tedavisi ve genetik faktörler nedeniyle hastalarda ikinci primer akciğer kanseri gelişme riski de artmaktadır (217, 218). Donin ve ark. (219)'nın yaptığı çalışmada akciğer kanseri dışı kanser öyküsü olup ikinci malign hastalık olarak akciğer kanseri tanısı alan hastaların tüm akciğer kanseri tanısı alanlar içindeki oranı %4.8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda eşlik eden diğer kanser öyküsü olan hastalar %5.2 oranındaydı. Multikanser sendromları genel olarak kalıtsal nedenlere bağlı olduğundan oranların diğer popülasyonlarla Türkiye popülasyonu arasında benzer olması beklenebilir.

Tokuhata ve Lilienfeld (220)'in akciğer kanserinin kalıtsal olmasına ilişkin ilk raporundan bu yana birkaç çalışma ailede kanser öyküsünün akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında birinci dereceli akrabalarda akciğer kanseri öyküsü olmasının akciğer kanseri için güçlü bir öngörücü olduğu sonucuna varılmıştır (221). Bahsi geçen çalışmada akciğer kanseri tanılı hastalar arasında birinci dereceli akrabalarda akciğer kanseri dışı malign hastalık ve akciğer kanseri öyküsü sırasıyla %21.3 ve %10.1 idi. Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %25.4 ve %13.4 olarak saptandı. Kalıtsal faktörlerin bizim çalışmamızda nispeten daha yüksek oranda olması, diğer risk faktörlerinin oldukça sık olması, böylece kalıtsal yatkınlığın diğer risk faktörleri ile sinerjik etkisi sonucu kendini daha fazla oranda göstermesine bağlı olabilir. Yani gen-çevre etkileşiminin sinerjik etkisi kalıtsal ortaya çıkışı kolaylaştırıyor olabilir.

Hastaların komorbidite durumu ACCI ile değerlendirildi ve median skor 3 (0-9) olarak saptandı. Çalışmamızda 12 hastada eksik veri olmakla beraber geride kalan 883 hastada ACCI dağılımı; 0 (n=9), 1 (n=56), 2 (n=164), 3 (n=218), 4 (n=226) ve ≥5 (n=210) olarak saptandı. 1994-2007 yıllarında akciğer kanseri tanısı alan 611 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ACCI skor dağılımı; 0 (n=51), 1-2 (n=241),

3 (n=139), 4 (n=104) ve ≥5 (n=76) şeklinde olmuştur (222). Bizim serimiz ile bu seri arasındaki nispi farklılıklar eşlik eden komorbiditelerin toplumsal farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların yarıdan fazlasında primer tümör üst lob (%60.9) kaynaklıydı. Bu oran 33,919 akciğer kanseri tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada %50.3, bir diğer çalışmada ise %71.6 olmuştur (223, 224). Yine primer tümör yerleşimi hastaların %55.4'ünde sağ taraftaydı. Jamnik ve ark. (225)'nın yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri tanılı hastalarda primer tümör hastaların %60'ında sağ hemitoraksta ve %67.7'sinde üst lob yerleşimli olarak saptanmıştır. Hastalarımızda santral tümör oranı %76.2 idi. Akciğer tümörlerinin santral ve periferik yerleşimlerinin standart bir tanımı olmadığından farklı çalışmalarda oransal olarak farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (226). Bulgularımız literatürde tanımlanan bulgular arasında yer almaktadır.

Histopatolojik alt tiplerden skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oranları sırasıyla %38.4, %34.4, %17.2 ve %1.1 idi. 1992–2013 yılları arasında ABD'de akciğer kanseri tanısı alan büyük hasta popülasyonu verilerini inceleyen bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oranları sırasıyla %22.4, %50.3, %13.1 ve %1.8 olmuştur (227). Bu çalışmada hastaların %52.3'ü, bizim çalışmada ise %89.2'si erkekti ve bahsi geçen çalışmada erkeklerde skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oranları sırasıyla %26.7, %45.5, %12.7 ve %1.9 olarak saptanmıştır. Akciğer kanseri alt tiplerinin dağılımındaki bu fark birçok faktörle açıklanabilir. Sigara içme alışkanlıkları ve farklı markalardaki kimyasal madde içeriğindeki farklılıklar, akciğer kanserinde östrojen reseptör ekspresyonunun gösterilmiş olması, ekzojen ve endojen östrojenin etkileri gibi faktörler dağılımdaki bu değişikliğe neden olabilir (228-231). Türkiye'de akciğer adenokarsinomu vakalarında oransal artış yakın tarihlere dayanır. Bunun birkaç nedeni olabilir. Hafif içimli sigaraların daha az tüketilmesi ve hastaların çoğunlukla erkek olması bu orandaki değişimde rol oynayabilir. Bilindiği gibi normal filtreli sigaralarda polisiklik aromatik hidrokarbonlar (büyük moleküllü bileşikler) daha çok santral hava yollarında yığılmakta, hafif içimli sigaralarda ise küçük molekül ağırlığına sahip nitrözaminler daha yoğun olup çoğunlukla perifere

yerleşmektedirler. Dolayısıyla skuamöz hücreli karsinomlarda polisiklik aromatik hidrokarbonlar, adenokarsinomda ise nitrözaminler önde gelen risk faktörleridir. Türkiye'de hafif içimli sigaralar son yıllarda yaygınlaşabilmiştir. Nitekim önümüzdeki yıllarda akciğer adenokarsinomunun daha da artması beklenmektedir.

Serimizde hastaların %5.8'i evre I, %4.5'i evre II, %7.5'i evre IIIA, %27.7'si evre IIIB veya IIIC, %54.5'i evre IV idi. Bir diğer ifadeyle hastaların %17.8'i lokal hastalık (evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA), %27.7'si lokal ileri evre hastalık (evre IIIA, IIIB, IIIC), %54.5'i ileri evre hastalık (evre IVA, IVB) olarak evrelendirildi. SEER'e göre 2012-2018 yıllarında ABD'de akciğer kanseri tanılı hastaların %4'ünün evresi bilinmemekle beraber %19'u lokal evrede, %22'si lokal ileri evrede, %55'i ileri evrede tanı almıştır (199). Porcel ve ark. (232)'nın çalışmasında ise tanı anında hastaların %11'i evre I, %6'sı evre II, %28'i evre III ve %55'i evre IV olarak saptanmıştır. Bahsi geçen çalışma hastaları ve bizim hastalar arasında evre IV ve evre II oranları benzer idi ancak evre I oranı İspanya grubunda daha yüksekti. Bu durum olası mesleki riskli ortamların Avrupa Birliği standartlarına göre sağlık açısından daha sık ve detaylı taramalarına bağlı olabilir.

Hastalarımızın %97.2'sinde ECOG PS 0 veya 1 idi. Ülkemizde yapılan ve 2012-2016 yılları arasında KHDAK tanısı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada bu oran %94.5 olarak saptanmıştır (233). Bu durum da hastaların çoğunluğunda antitümöral tedavinin verilebilir olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızın %82.2'si lokal ileri - ileri evre hastalıktı. Kemoterapi veya kemoradyoterapi verilen hasta oranı ise %83.3 idi. Bu durum hastaların bilinen etkin antitümöral tedaviyi alabildiğini göstermektedir. Ancak cerrahi tedaviye girebilen hasta oranı %11.7 olup bu oran erken tanı için riskli gruplarda tarama çalışmalarının önemini göstermektedir, bu nedenle ülkemizde de tarama çalışmalarına bir an önce başlanması gerekli olacaktır. İkinci seri tedavi şemasına baktığımızda maalesef hastaların %57.3'üne sadece destek tedavi verilebildiği dikkati çekmektedir. İmmünoterapi veya TKİ gibi yeni nesil tedavi alan hasta oranı %3.2'de kalmıştır. Bu durum da ülkemizdeki Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) sınırlamalarının geç açılmasına bağlı olabilir. Bulgularımız açıkça göstermektedir ki Türkiye'de ikinci basamak antitümöral tedavide yetersizlik vardır.

Çalışma grubunun median sağ kalımı 11.0 ± 0.5 (10.1 - 11.9) ay olarak saptandı. Literatürde evre IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA ve IVB akciğer kanseri tanılı hastalarda median sağ kalım sırasıyla 66 ay, 29.3 ay, 19 ay, 12.6 ay, 11.5 ay, 6 ay olarak bildirilmektedir (2). 2002-2016 yılları arasında akciğer kanseri tanısı alan 29,825 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada median sağ kalım süresi 11.2 ay (%95 GA: 11.0 - 11.4) olarak saptanmıştır (234). Ülkemizde yapılan ve 2005-2012 yıllarında tanı alan 1,031 akciğer kanseri tanılı hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise median sağ kalım 12.1 ay (%95 GA: 10,9- 13,1) olarak bulunmuştur (235). Ülkemizde yapılan bahsi geçen çalışmada KHAK tanılı hasta oranı bizim çalışmadakine göre daha düşük idi (%17.2'e karşın %14.9). Ayrıca median tanı yaşı da bizim çalışmaya göre daha düşük saptanmıştı (63.6'ya karşın 60.1 yıl). Daha genç yaşta tanı alan hastaların aktif tedavi alma şansı daha yüksek olabilir. Bahsi geçen çalışma (235) ve bizim çalışma hastalarının median sağ kalımları arasındaki farkın bu nedenlere bağlı olması muhtemeldir. Genel olarak hastaların sağ kalım sürelerinin kısıtlı olduğu açıktır. Sağ kalım süresi evreden etkilenmektedir, bu noktada açıktır ki akciğer kanserinde tedavi etkinliğini artırabilmek için erken tanı kritik rol oynamaktadır.

Çalışmamızda toplam 895 hastanın 287 (%32.1)'sinde tanı sırasında, 247 (%27.6)'sinde ise sadece takipte plevral sıvı saptandı. Böylece hastaların %59.7'sinde tanıda veya takipte akciğer grafisi ve/veya ultrason ve/veya BT ile plevral sıvı saptanmış oldu. Çalışmamızın önemli bir özelliği hastaların tanıdan ölüme veya analize başlanan 31 Aralık 2021 tarihine kadar plevral sıvı yönünden dikkatli değerlendirmesinin yapılmış olmasıdır. Akciğer kanserinde plevral efüzyonların insidansı ve doğrudan neoplastik tutulum, hastalığın dolaylı etkileri (paramalign efüzyonlar) ya da benign nedenler gibi etiyolojiye dair ayrıntılı dökümanı nadiren yapılmıştır. Geniş klinik serilerde akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %15'inde tanı aşamasında plevral sıvı saptandığı bildirilmiştir (236-238). Porcel ve ark. (232) 556 akciğer kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %26.5'inde tanı aşamasında plevral sıvı rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada takipte 79 (%14) hastada plevral sıvı gelişmiş ve böylece hastaların %40.5'inde tanıda veya takipte plevral sıvı saptanmıştır. Toplumlarda akciğer kanseri tanılı hastalarda tanı aşamasında risk faktörleri, cinsiyet ve eşlik eden komorbiditelerin

farklılığına bağlı olarak plevral sıvı oranının değişebileceği açıktır. Örneğin bizim serimizde asbest temaslı hasta oranı %54.1 idi. Dolayısıyla bu diğer serilere göre sıklık itibariyle farklı bir etiyolojik neden olabilir. Takipte gelişen sıvılar düşünüldüğünde uygulanan tedavi yöntemleri de bu oran üzerinde etkili olabilir. Porcel ve ark. (232)'nın çalışmasında hastaların %23'ü radyoterapi almıştı ancak bizim hastaların %30.4'üne birinci basamak tedavi olarak radyoterapi veya kemoradyoterapi tedavisi verilmiştir. Hastalarımızın 30 (%3.4)'unda radyoterapiye sekonder sıvı gelişmiş olup bu durum da sıvılı hasta oranının artmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca hastalarımızın 52 (%5.8)'sinde ameliyata sekonder sıvı gelişmiştir. Bu konuda az sayıda çalışma olması ve mevcut çalışmalarda da ameliyata sekonder sıvının net tanımının olmaması konu ettiğimiz oransal farklılığın bir başka nedeni olabilir. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir.

Serimizde malign sıvı oranı tanı aşamasında plevral sıvısı olan hastalarda %47.7, takipte plevral sıvısı gelişenlerde ise ise %29.5 idi. Dolayısıyla takipte daha çok diğer nedenlere bağlı benign nitelikli sıvıların geliştiği dikkat çekmektedir. Bu durum tedavi sürecindeki komorbiditelere, tedavi komplikasyonlarına, hasta izlemine bağlı olabilir. Dolayısıyla hastaların takibinde plevral sıvı saptandığında olası benign nedenlerin ön planda olabileceği düşünülmeli, sıvı etiyolojisi tayin edilmeye çalışılmalıdır. Çünkü benign nedenlere bağlı sıvılar tedavi edilebildiğinden prognoza önemli katkıları olabilir ve en azından erken ölümlerin nispeten engellenmesi sağlanabilir.

Çalışmamızda takipte sıvısı gelişenler, sıvısı olmayanlara ($p=0.048$) ve tanıda sıvısı olanlara göre daha gençti ($p<0.001$) ve ayrıca takipte plevra sıvısı gelişenlerin ACCI'yı diğerlerine göre daha düşüktü ($p=0.007$). Bu farklılığın bir nedeni olarak takipte benign sıvı gelişen hastaların 52 (%46.4)'sinde ameliyata sekonder sıvı gelişmiş olması, dolayısıyla cerrahiye daha çok genç ve komorbidite indeksi düşük hastaların girebilir olması düşünülebilir. Tanıda benign sıvıların içinde kalp yetmezliğinin %15.6, takipte %2.7 olması benzer şekilde daha genç olma hali ile ilgili olabilir. Nitekim ACCI'da fark olması da bu savı güçlendirmektedir.

Tanı sırasında sıvısı olan hastalar arasında kadın hasta oranı tanı sırasında sıvısı olmayan ve takipte sıvısı gelişen hastalara göre daha yüksekti ($p=0.009$). Bu

durum kadınlarda adenokarsinomun daha sık olmasından kaynaklanmış olabilir. Adenokarsinom oranı kadınlarda %61.9, erkeklerde ise %31.0 idi. Nitekim bu durumla uyumlu olarak kadınlarda hiç sigara içmeyen hasta oranı %56.8 iken erkeklerde bu oran %1.7 idi. Bu farklılık erkek ve kadınlar arasında tümörün hem klinik bulguları hem de davranış bulguları arasındaki farklılıkların nedeni olabilir.

Tanı sırasında plevral sıvısı olan hastalar arasında sigara içmeyen hasta oranı tanı sırasında sıvısı olmayan ve takipte sıvı gelişen hastalara göre daha yüksekti ($p<0.001$). Bu da sigara içmeyenlerde adenokarsinom oranının daha yüksek olması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Tablo 4.4'te görüldüğü üzere tanıda plevral sıvısı olan hastalarda adenokarsinom, takipte sıvı gelişen hastalarda ise skuamöz hücreli karsinom oranı daha fazlaydı ($p=0.029$). Tanıda sıvısı olan hastalarda adenokarsinomun daha fazla görülmesi Porcel ve ark. (232)'nın bulgularıyla uyumluydu. Serimizde tanıda sıvısı olan ve takipte sıvı gelişen hastaların histopatolojik alt tip dağılımında saptanan bu farklılık adenokarsinomlarda malign sıvı gelişme riskinin daha yüksek olmasına, takipte de benign sıvı oranının daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Tanıda sıvısı olan hastalarda santral yerleşim ve alt lob yerleşimi daha fazlaydı (her ikisi için de $p<0.001$). Tanı ve takipte plevral sıvı gelişmesi, tümör yerleşimi ve hücre tipi ayrımları tartışıldığında, gruplarda sıvı etiyolojisinin dağınıklığı önemli karıştırıcı faktör olduğundan birbirleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yetersizliğe neden olmuş olabilir. Ayrıca tümör yerleşimi tanımının farklı kaynaklarda farklı verilmesi de bu duruma katkıda bulunabilir. Biz çalışmamızda *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)'i esas alarak hemitoraksın iç 2/3'lük kısmında yerleşen tümörü santral tümör olarak tanımladık.

Tanıda sıvısı olan hastalarda evre IV ($p<0.001$), takipte sıvısı gelişenlerde ise evre III hasta ($p<0.001$) oranı daha yüksekti. Tanıda sıvısı olanlarda evre IV'ün daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur ve zaten tanıda sıvısı olanlarda etiyolojik neden çoğunlukla malign sıvıydı. Takipte plevral sıvı gelişen hastalar ise çoğunlukla tanı aşamasında evre III olan hastalardı. Bu bulgu evre III hastalarda uygulanan tedaviler sonucu benign nitelikte plevral sıvı oluşması ya da hastalığın ilerlemesi sonucu malign plevral tutulum gelişmesi ile açıklanabilir.

Tanıda sıvısı olan hastalarda ECOG PS daha kötüydü (p<0.001). Bu durum bu grupta evre IV hasta oranının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Median sağ kalım süresi en kısa olan hastalar tanıda sıvısı olanlar (8 ay), en uzun olanlar ise takipte sıvısı gelişenlerdi (17 ay). Bu tanı aşamasında malign sıvı oranının yüksek olması, takipte ise benign sıvı oranının yüksek olması, benign sıvıların da tayin ve tedavi edildikleri takdirde prognozu kötü yönde etkilememesine bağlı olabilir. Ayrıca takipte plevral sıvı gelişenlerin bir kısmında neden postoperatif benign sıvı idi. Bu da iki grup arasındaki prognoz farkında etkili bir faktör olabilir.

Takipte plevral sıvı gelişene kadar geçen süre median 6 (1 - 95) aydı. Takipte sıvı geliştikten sonraki median sağ kalım süresi de 6 (1 - 81) ay olarak saptandı. Akciğer kanseri tanılı hastalarda sağ kalım süresi tanıda veya takipte malign plevral sıvının ilk kez saptandığı tarihten ölüme kadar olan süre olarak hesaplandığı bir çalışmada RECLS skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplarda median sağ kalım sırasıyla 716 gün, 224 gün ve 38 gün olarak rapor edilmiştir (161). Söz konusu çalışmada elde edilen süreler bizim serimizdeki süreler ile benzer idi. Bizim hastalarda benign sıvıların da sağ kalıma etkisi değerlendirilmiştir. Nitekim takipte sıvı gelişen hastalardan malign sıvılılarda median sağ kalım 15 ay, benign sıvılarda ise 23 ay idi (p<0.001).

Tanıda plevral sıvısı olan ve takipte plevral sıvı gelişen hastalar sıvı özelliklerine göre kıyaslandığında, tanı aşamasında orta ve masif plevral sıvı oranı takipte ise az miktarda plevral sıvı oranı daha fazlaydı (<0.001). Bu fark tanı sırasında plevral sıvısı olan hastalarda daha çok malign plevral sıvı olması, takipte plevral sıvı gelişen hastalarda ise daha çok benign sıvı olması ile açıklanabilir.

Plevral sıvının yerleşim yeri, görünümü ve niteliği bakımından iki grup arasında fark saptanmadı. Buna karşın tanıda plevral sıvısı olan hastalarda plevral sıvı protein, albümin, albümin/protein oranı, amilaz ve kolesterol değerleri daha yüksekti (p<0.001). Plevral sıvının hücresel içeriğine bakıldığında tanı aşamasında sıvısı olan hastalarda lenfosit, lenfosit-mezotel ve hücre topu oranı takipte sıvısı gelişen hastalara göre daha fazlaydı (p<0.001). Bu da tanıda plevral sıvısı olan hastalar arasında malign sıvı oranının (%47.7) takipte plevral sıvı gelişen hastalar

arasındaki malign sıvı oranından (%25.9) daha yüksek olmasına bağlıdır (X2=59.008; p<0.001).

Plevral sıvı gelişen hastalarda sağ kalım süresi malign plevral sıvısı olanlarda 8 ay, plevral sıvı nedeni bilinmeyenlerde 10 ay, benign plevral sıvısı olanlarda ise 19 aydı (Log-rank=50.583; p<0.001). Plevral sıvısı olmayan hastalarda ise median sağ kalım 10 aydı. Porcel ve ark. (232)'nın çalışmasında akciğer kanseri tanılı hastalarda malign plevral sıvısı olanlar, plevral sıvı nedeni bilinmeyenler ve sıvısı olmayanlarda median sağ kalım sırasıyla 5.5 ay, 7.5 ay ve 12.7 ay olarak bildirilmiştir. Morgensztern ve ark. (237)'nın çalışmasında evre M1b KHDAK tanılı hastalardan malign plevral sıvısı olmayan ve olan hastalarda median sağ kalım sırasıyla 5 ay ve 3 ay idi. Malign sıvısı olanlarda median sağ kalımın kısa olması beklenen bir bulgudur. Nitekim tüm serilerde bu özellik tespit edilmiştir.

Plevral sıvısı olan hastalar arasında her bir grup kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde en kötü sağ kalım tanıda malign plevral sıvısı olanlarda, en iyi sağ kalım ise takipte benign plevral sıvısı olanlarda saptandı. Tanıda malign sıvısı olan hastaların kötü prognozlu olduğu bilinmektedir, bu nedenle de 7. ve daha sonra 8. TNM evreleme sisteminde malign plevral sıvılı hastalar M1a olarak evrelendirilmiştir. Tanıda malign, benign ve bilinmeyen plevral sıvısı olan hastaların sağ kalım süreleri birbirlerinden farklıydı (Log-rank=19.569; <0.001). Bu tanı aşamasında saptanan nedeni bilinmeyen sıvıların bir kısmının malign, diğer kısmının da benign olabilmesi ile açıklanabilir. Takipte plevral sıvı gelişenlerde ise benign plevral sıvısı olan hastaların malign plevral sıvısı olan ve plevral sıvı nedeni bilinmeyen hastalara göre daha uzun bir sağ kalım süresine sahip olduğu (Log-rank=17.023; <0.001), buna karşın malign plevral sıvısı olan hastalar ile plevral sıvı nedeni bilinmeyen hastaların sağ kalımının farklı olmadığı saptandı. Bu sonuca dayanarak takipte gelişen nedeni bilinmeyen plevral sıvıların malign olasılığının yüksek olduğu düşünülebilir. Tanıda ve takipte plevral sıvı saptanan hasta gruplarında malign ve benign sıvısı olanların median sağ kalımına baktığımızda takipte sıvı gelişen grubun sıvı malign de olsa benign de olsa daha uzun yaşadığı dikkat çekmiştir. Bu da beklenen bir durumdur çünkü takipte malign sıvı gelişmesi bir progresyon bulgusu iken benign sıvı gelişmesi ise daha çok tedavi komplikasyonlarına bağlı olabilir.

Hastalarımızın %17.5 (157/895)'inde, plevral efüzyonlu hastaların ise %29.4 (157/534)'ünde benign sıvı saptandı. Benign sıvılar içinde paramalign, postoperatif, KKY, KBH, pnömotoraks ve hepatik hidrotoraks nedenli sıvı oranları, sırasıyla, %52.2 (82/157), %33.1 (52/157), %6.4 (10/157), %5.1 (8/157), %2.5 (4/157) ve %0.6 (1/157) idi. Postoperatif sıvılar kendiliğinden rezorbe olduğundan sadece takip gerektirirken diğer benign sıvılı hastalarda altta yatan hastalık veya nedene yönelik tedavi yönetimi gerekti. Takipte plevral sıvı gelişen akciğer kanserli hastalarda, sıvının natürünün tespit edilmesi, malign hastalığın dışlanması halinde etyolojiye yönelik tedavi ile hastanın klinik sonuçlarını iyileştireceğinden önem arz etmektedir.

Tanıda plevral sıvısı olan hastaların %27.5 (79/287)'ine, takipte plevral sıvı gelişenlerin %11.7 (247/29)'sine ve böylece sıvılı hastaların %20.2 (108/534)'sine, tüm hastaların ise %12.1 (108/895)'ine plevral sıvının semptomatik tedavisi için müdahalede bulunuldu. Bu hastaların bir kısmında birden fazla girişim gerçekleştirildi. Bizim serimizde akciğer kanseri tanılı hastaların %12.1'inde kanser tedavisine ek olarak plevral sıvıya yönelik girişim gerekti. Malign plevral sıvılar akciğer kanserli hastalarda dispnenin önde gelen nedenleri arasında yer aldığından, plevral sıvıya uygulanan müdahaleler yaşam kalitesini arttırmaktadır.

Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde küçük hücreli karsinom ve diğer alt tiplerin skuamöz hücreli karsinoma göre (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.002$), ECOG $\geq$ 1'in 0'a göre ($p=0.001$), herhangi bir antitümöral tedavi almayanların alanlara göre (tümü için $p<0.001$) ve tanıda malign plevral sıvısı olanların diğerlerine göre ($p=0.028$) kötü şans değerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.9). Burada çok değişkenli analiz yapıldığından tanıda malign sıvı olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak bir kötü prognoz belirteci olması dikkati çekmektedir. Nitekim bu sonuç Morgensztern ve ark. (237)'nın çalışmasında elde edilen M1b evreli hastalarda malign sıvı olan ve olmayanlar arasında median sağ kalımdaki farkla uyumludur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 63.6 yıl, erkek hasta oranı %89.2, eğitim seviyesi ilköğretim düzeyinde olan hasta oranı %86.7, aktif sigara içiciliği oranı %66, çevresel asbest teması oranı %50.9, mesleksel risk faktörü olan hasta oranı %20.7, skuamöz hücreli karsinom oranı %38.4 ve lokal ileri-ileri evre hasta oranı %82.3 olarak saptandı. Bu durum ülkemizde akciğer kanseri epidemiyolojisi ve seyrinin gelişmiş ülkelerden farklı olduğunu, bu durumun tanı ve takipte dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Başta tütün ve tütün ürünleriyle mücadele olmak üzere risk faktörlerinin bertaraf edilmesi akciğer kanserinin önlenmesinde en önemli noktadır.

Çalışmamızda, ardışık 3 yılda tanı alan, tanıdan ölüme değin ya da en az 5 yıl izlenen 895 akciğer kanserli hastanın %32.1'inde tanı aşamasında, %27.6'sında takipte ve böylece toplamda tüm hastaların %59.7'sinde plevral sıvı geliştiği, bu hastaların bir kısmında kanser tedavisinin yanı sıra plevral sıvıya yönelik tanı ve tedavi çabalarının gerektiği gözlenmiştir. Dolayısıyla akciğer kanserinde plevral sıvı dikkate alınması gereken önemli bir klinik sorundur.

Tanı aşamasında plevral sıvısı olan hastaların %47.7'sinde malign sıvı, %15.7'sinde benign, %36.6'sında nedeni bilinmeyen, buna karşın takipte sıvı gelişen hastaların %25.9'unda malign, %45.4'ünde benign sıvı ve %28.7'sinde nedeni bilinmeyen plevral sıvı saptandı. Bu grupların sağ kalımı tanı aşamasında saptanan malign sıvılarda 5 ay, benign sıvılarda 12 ay, nedeni bilinmeyenlerde ise 9 ay, buna karşın takipte gelişen malign sıvılarda 15 ay, benign sıvılarda 23 ay ve nedeni bilinmeyen sıvılarda 13 ay olarak belirlendi. Her iki aşamada saptanan sıvıların farklı niteliğinin hastaların prognozuna yansıdığı gözlendi. Dolayısıyla akciğer kanserli hastalarda her iki durumda da plevral sıvının tanısı ve tedavisi önem taşımakta olup ihmal edilmemelidir.

Tanı ve takip aşamasında saptanan benign plevral sıvılar arasında paramalign plevral sıvıların oranı sırasıyla %76 ve %43 olarak saptandı. Paramalign plevral sıvılar kanser tedavisini etkileyebileceğinden dikkate alınması ve titizlikle değerlendirilmesi gereken bir konudur.

Çalışma grubunda sağ kalım üzerine etki eden faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde histopatolojik alt tip, ECOG PS, antitümöral tedavi alıp almama durumu ve tanıda malign plevral sıvı olması prognoz üzerine etkili değişkenler olarak bulundu. Bu durum da tanı aşamasında plevral sıvı saptanan hastalarda tanısal çalışmanın önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3): 209-49.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. 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 Jan; 11(1): 39-51.
3. Light RW. Pleural effusions. Med Clin North Am. 2011 Nov; 95(6): 1055-70.
4. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. Eur Respir J. 1997 Aug; 10(8): 1907-13.
5. Zhang Y, Luo G, Etxeberria J, Hao Y. Global Patterns and Trends in Lung Cancer Incidence: A Population-Based Study. J Thorac Oncol. 2021 Jun; 16(6): 933-44.
6. Lubin JH, Caporaso N, Wichmann HE, et al. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. Epidemiology. 2007 Sep; 18(5): 639-48.
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan; 71(1): 7-33.
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003 Jan;123(1 Suppl): 21S-49S.
9. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of lung cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2021; 25(1): 45-52.
10. Müsellim B. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sempozyum Dizisi No:58. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. 2007; s.113-18.

11. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. Br J Cancer. 2005 Feb 14; 92(3): 426-9.

12. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. Stat Methods Med Res 1998; 7: 119-36.

13. Simons E, To T, Moineddin R, et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 201-7.

14. Al-Sayed EM, Ibrahim KS. Second-hand tobacco smoke and children. Toxicol Ind Health 2014; 30: 635-44.

15. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet 2011; 377: 139-46.

16. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol. 2005 Oct; 6(10): 773-9.

17. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986 Dec; 70: 51-6.

18. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Programlar ve Kanser birimi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı (Ankara); 2015.

19. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.

20. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan; 161(1): 5-8.

21. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. Arch Intern Med. 2008 May 26; 168(10): 1097-103.

22. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer. 2005 Oct 3; 93(7): 825-33.

23. European tobacco use: Trends report 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.

24. Principles and practice of screening for disease. J R Coll Gen Pract. 1968 Oct; 16(4): 318.

25. Kadara H, Tran LM, Liu B, et al. Early Diagnosis and Screening for Lung Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Sep 1; 11(9): a037994.

26. 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.

27. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2014; 160: 330-8.

28. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. Eur Radiol 2020; 30: 3277-94.

29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4; 144(5): 646-74.

30. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Apr; 7(4).

31. Herpel E, Jensen K, Muley T. The cancer stem cell antigens CD133, BCRP1/ABCG2 and CD117/c-KIT are not associated with prognosis in resected early-stage non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2011 Dec; 31(12): 4491-500.

32. Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. Curr Opin Cell Biol. 2013 Apr; 25(2): 254-64.

33. Hann CL, Wu MA, Rekhtman N, Rudin CM. Cancer Principles & Practice of Oncology Ch. 49 (eds DeVita VT, Lawrence TS & Rosenberg SA). Wolters Kluwer. 2019; 671–700.

34. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature. 2015 Aug 6; 524(7563): 47-53.

35. Huang R, Wei Y, Hung RJ, et al. Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium. EBioMedicine. 2015 Nov; 2(11): 1677-85.

36. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015 Sep; 10(9): 1240-2.

37. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. BMC Cancer. 2016 Sep 29; 16(1): 760.

38. Tsao MS. The New WHO Classification of Lung Tumors. Journal of Thoracic Oncology. 2021; 16(3): 63.

39. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Mar 2; 19(3): 254-66.

40. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May; 143(5 Suppl): e211S-e250S.

41. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2014; 25: 1462-74.

42. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. Quant Imaging Med Surg. 2018; 8(7): 709-18.

43. Rohren EM, Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. Radiology 2003; 226: 181-7.

44. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lungcancer: systematic review and meta-analysis. Thorax 2009; 64: 757-62.

45. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. JAMA 2010; 304: 2245-52.

46. Da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. Annu Rev Pathol. 2011; 6: 49-69.

47. Sangha R, Price J, Butts CA. Adjuvant therapy in non-small cell lung cancer: current and future directions. Oncologist. 2010; 15(8): 862-72.

48. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 23; 352(25): 2589-97.

49. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Oct 1; 95(19): 1453-61.

50. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2004 Oct 1; 22(19): 3860-7.

51. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. Chest. 1992 Nov; 102(5): 1319-22.

52. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004 Jan 22; 350(4): 351-60.

53. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18; (2): CD002142.

54. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. Lancet. 2007 Jun 9; 369(9577): 1929-37.

55. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995 Oct 7; 311(7010): 899-909.

56. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. Ann Oncol. 2006 Mar; 17(3): 473-83.

57. Rowell NP, O'rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18; (4): CD002140.

58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec; 5(6): 649-55.

59. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. J Clin Oncol. 2010 Feb 20; 28(6): 911-7.

60. Giovannetti E, Rodriguez JA. Targeted therapies in cancer: where are we going? Cancer Drug Resist. 2018; 1: 82-6.

61. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan; 157: 103194.

62. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450) [08.05.2022].

63. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. Future Oncol. 2015; 11(8): 1245-57.

64. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11; 378(2): 113-25.

65. Morris TA, Khoo C, Solomon BJ. Targeting ROS1 Rearrangements in Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Newer Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. Drugs. 2019 Aug; 79(12): 1277-86.

66. Rosas G, Ruiz R, Araujo JM, et al. ALK rearrangements: Biology, detection and opportunities of therapy in non-small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Apr; 136: 48-55.

67. Spagnuolo A, Maione P, Gridelli C. Evolution in the treatment landscape of non-small cell lung cancer with ALK gene alterations: from the first- to third-generation of ALK inhibitors. Expert Opin Emerg Drugs. 2018 Sep; 23(3): 231-41.

68. Drilon A, Clark JW, Weiss J. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nature Medicine. 2020 Jan; 26(1): 47-51.

69. Schuler M, Berardi R, Lim WT, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. Ann Oncol. 2020 Jun; 31(6): 789-97.

70. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep 3; 383(10): 931-43.

71. Kim J, Bradford D, Larkins E, et al. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers With RET Gene Mutations or Fusions. Clin Cancer Res. 2021 Oct 15; 27(20): 5452-56.

72. Wu Z, Man S, Sun R, et al. Recent advances and challenges of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy of non-small cell lung cancer. Int Immunopharmacol. 2020 Aug; 85: 106613.

73. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. Curr Oncol. 2022 Apr 24; 29(5): 3044-60.

74. Barrows ED, Blackburn MJ, Liu SV. Evolving role of immunotherapy in small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2022 Feb 19: S1044-579X(22)00048-7.

75. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 14; 7(1): 3.

76. Karam I, Jiang SY, Khaira M, et al. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. American Journal of Clinical Oncology. 2015 Feb; 38(1): 51-54.

77. Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al; Japan Clinical Oncology Group. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2014 Jan; 15(1): 106-13.

78. Kuo SW, Chen JS, Huang PM, et al. Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct; 148(4): 1200-07.e3.

79. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. Breathe. 2012 Dec; 9 (2): 112-21.

80. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol. 2010 May; 5(5): 620-30.

81. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996 Jun; 32A(7): 1135-41.

82. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol. 2008 May; 3(5): 457-66.

83. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 17(5): 469-80.

84. Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2009 Jul; 29(7): 2687-90.

85. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol. 1991 Sep; 9(9): 1618-26.

86. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol. 1995 May; 13(5): 1221-30.

87. Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. Monaldi Arch Chest Dis. 2003 Jul-Sep; 59(3): 193-8.

88. Sandfeld-Paulsen B, Meldgaard P, Aggerholm-Pedersen N. Comorbidity in Lung Cancer: A Prospective Cohort Study of Self-Reported versus Register-Based Comorbidity. J Thorac Oncol. 2018 Jan; 13(1): 54-62.

89. Brunelli A, Postmus PE. Preoperative Functional Evaluation of the Surgical Candidate. IASLC Thoracic Oncology (Second Edition). 2018; 265-273.e3.

90. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994 Nov; 47(11): 1245-51.

91. Burstiner L, Al Khalili Y. Anatomy, Thorax, Pleurae. [Updated 2021 Jul 31]. In: StatPearls [Internet].

92. Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. Comparative anatomy and histology: a mouse, rat, and human atlas. 2018; 147-62.

93. Lee YCG, Clelland CA, Rahman NM. Pleural Space. Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set. 2006; 397-402.

94. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. Thorac Surg Clin. 2013 Feb; 23(1): 1-10, v.

95. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, Staub NC. Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984 Feb; 56(2): 459-63.

96. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, Staub NC. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. J Appl Physiol (1985). 1988 Jan; 64(1): 384-90.

97. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. Anat Rec. 1984 Mar; 208(3): 401-9.

98. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL, Reynolds TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. Ann Intern Med. 1966 Feb; 64(2): 341-51.

99. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. J Physiol. 1896 May 5; 19(4): 312-26.

100. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug; 65 Suppl 2: ii4-17.

101. Mironov O, Ishill NM, Mironov S, et al. Pleural effusion detected at CT prior to primary cytoreduction for stage III or IV ovarian carcinoma: effect on survival. Radiology. 2011 Mar; 258(3): 776-84.

102. Brockelsby C, Ahmed M, Gautam M. Pleural effusion size estimation: US, CXR or CT? Thorax 2016; 71: A83.

103. Moy MP, Levsky JM, Berko NS, et al. A new, simple method for estimating pleural effusion size on CT scans. Chest. 2013 Apr; 143(4): 1054-59.

104. Porcel JM, Esquerda A, Vives M et al. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. Arch Bronconeumol 2014; 50: 161-5.

105. Yousaf Z, Ata F, Chaudhary H, et al. Etiology, pathological characteristics, and clinical management of black pleural effusion: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2022 Feb 25; 101(8): e28130.

106. Sahn SA HJ. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG. (eds). Textbook of pleural diseases, 2nd edn London: Arnold Press. 2008; 209e26.

107. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. CMAJ. 2018 Mar 12; 190(10): E291-E295.

108. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016 Aug; 30(8): 1648-71.

109. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016 Jul 10; 34(20): 2333-40.

110. Shah NP, Rousselot P, Schiffer CA, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. American journal of hematology. 2016; 91.9: 869-74.

111. Rasul TF, Motoa G, Flowers RC. Dasatinib-Induced Bilateral Pleural Effusions. Cureus. 2022 Apr 7; 14(4): e23906.

112. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J Occup Med 1992; 34: 718-21.

113. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, Doelken P. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2004; 125: 1059-62.

114. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, et al. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 1999; 25: 955-8.

115. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. Am J Crit Care. 2011 Mar; 20(2): 119-27; quiz 128.

116. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507–13.

117. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, et al. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. Respirology 2012; 17: 721-6.

118. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. Chest 1989; 95: 798-802.

119. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol 1990; 154: 487-92.

120. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. Acad Radiol 2014; 21: 11-20.

121. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of pleural abnormalities in cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. Lung Cancer 2014; 83: 1-7.

122. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, et al. Accuracy of fluorodeoxy-glucose- PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. Chest 2015; 147: 502-12.

123. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May; 143(5 Suppl): e142S-e165S.

124. Win KY, Choomchuay S, Hamamoto K, Raveesunthornkiat M. Comparative Study on Automated Cell Nuclei Segmentation Methods for Cytology Pleural Effusion Images. J Healthc Eng. 2018 Sep 12; 2018: 9240389.

125. Michael CW. Serous fluid cytopathology: Past, present, and future. Diagn Cytopathol. 2021 May; 49(5): 577-81.

126. Engels M. Zytologie der Körperhöhlenergüsse – Bewährtes und neue Entwicklungen [Cytology of body cavity fluids - established methods and new developments]. Pathologe. 2022 Mar; 43(2): 91-98. German.

127. Straccia P, Chiappetta M, Magnini D, Cancellieri A. Application of the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology (TIS): A retrospective institutional study. Cytopathology. 2022 May; 33(3): 305-11.

128. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, et al. Diagnostic accuracy of effusion cytology. Diagn Cytopathol. 1999 Jun; 20(6): 350-7.

129. Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, et al. Effect of temperature and storage time on cellular analysis of fresh pleural fluid samples. Cytopathology. 2012 Apr; 23(2): 103-7.

130. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc. 1985 Mar; 60(3): 158-64.

131. Coconubo DM, Baskota SU, Li R, et al. Reassessing the optimal volume for malignancy detection in serous fluid cytology. Cancer Cytopathol. 2022 Jul; 130(7): 551-57.

132. Torous VF. How much is enough: investigation of pleural fluid cytology findings related to sample volume. J Am Soc Cytopathol. 2022 Mar-Apr; 11(2): 94-101.

133. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. Mod Pathol. 1994 Aug; 7(6): 665-8.

134. Kassirian S, Hinton SN, Cuninghame S, et al. Diagnostic sensitivity of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions: systematic review and meta-analysis. Thorax. 2022 Feb 2: thoraxjnl-2021-217959.

135. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. Eur Respir J. 2018 Nov 8; 52(5): 1801254.

136. Shamblin CJ, Tanner NT, Sanchez RS, et al. EGFR mutations in malignant pleural effusions from lung cancer. Curr Respir Care Rep. 2013; 2: 79–87.

137. Wang Z, Wu X, Han X, et al. ALK gene expression status in pleural effusion predicts tumor responsiveness to crizotinib in Chinese patients with lung adenocarcinoma. Chin J Cancer Res. 2016 Dec; 28(6): 606-16.

138. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, et al. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. Eur Respir Rev. 2016 Jun; 25(140): 189-98.

139. Corcoran JP, Acton L, Ahmed A, et al. Diagnostic value of radiological imaging pre and post drainage of pleural effusions. Respirology. 2016 Feb; 21(2): 392-5.

140. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug; 65 Suppl 2: ii32-40.

141. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J. 2001 Aug; 18(2): 402-19.

142. Creaney J, Dick IM, Robinson BWS. Discovery of new biomarkers for malignant mesothelioma. Curr Pulmonol Rep. 2015; 4: 15-21.

143. Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. Clin Radiol. 2001 Mar;56(3): 193-6.

144. Ashchi M, Golish J, Eng P, O'Donovan P. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. South Med J. 1998 Jan; 91(1): 23-6.

145. Ryu JS, Ryu ST, Kim YS, et al. What is the clinical significance of transudative malignant pleural effusion? Korean J Intern Med. 2003 Dec; 18(4): 230-3.

146. Verma A, Dagaonkar RS, Marshall D, et al. Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count). Can Respir J. 2016; 2016: 7348239.

147. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 May; 76(5): 199-210.

148. Shehata SM, Sileem AE, El-Fakharany KM. Pleural fluid CRP, LDH, and pH as predictors of successful pleurodesis in malignant pleural effusions. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2015; 64: 593-9.

149. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, et al. CT Scan-Guided Abrams' Needle Pleural Biopsy versus Ultrasound-Assisted Cutting Needle Pleural Biopsy for Diagnosis in Patients with Pleural Effusion: A Randomized, Controlled Trial. Respiration. 2016; 91(2): 156-63.

150. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010 Aug; 65 Suppl 2: ii54-60.

151. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does 'idiopathic pleuritis' exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. Respiration. 2005 Jan-Feb; 72(1): 74-8.

152. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. Clin Respir J. 2016 Nov; 10(6): 791-9.

153. Verma A, Phua CK, Sim WY, et al. Pleural LDH as a prognostic marker in adenocarcinoma lung with malignant pleural effusion. Medicine (Baltimore). 2016 Jun; 95(26): e3996.

154. Yao Y, Yuan D, Liu H, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2013 Mar; 62(3): 471-9.

155. Shan Y, Ding H, Lu J, et al. Pleural MAC30 as a prognostic marker in NSCLC with malignant pleural effusion. Oncotarget. 2017 Nov 22; 8(68): 112809-15.

156. Zhang Y, Yu LK, Lu GJ, et al. Prognostic values of VEGF and endostatin with malignant pleural effusions in patients with lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(19): 8435-40.

157. Grendelmeier P, Rahman NM. What's the Score? Do Pleural Effusion Clinical Scoring Systems Help in Management of Disease? Semin Respir Crit Care Med. 2019 Jun; 40(3): 394-401.

158. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. Thorax. 2014 Dec; 69(12): 1098-104.

159. Abisheganaden J, Verma A, Dagaonkar RS, Light RW. An observational study evaluating the performance of LENT score in the selected population of malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma in Singapore. Respiration 2018; 96: 308-13.

160. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and valida tion of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. Lancet Oncol 2018; 19(07): 930-9.

161. Zhang T, Chen X, Wan B, et al. Development of RECLS score to predict survival in lung cancer patients with malignant pleural effusion. Transl Lung Cancer Res. 2021 Mar; 10(3): 1318-26.

162. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Nov; 162(5): 1987-2001.

163. Cavanna L, Mordenti P, Bertè R, et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural

effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer. World J Surg Oncol. 2014 May 2; 12: 139.

164. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. Ann Thorac Surg. 2007 Nov; 84(5): 1656-61.

165. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, Ernst A. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. Chest. 2006 Jun; 129(6): 1556-60.

166. Lentz RJ, Shojaee S, Grosu HB, et al; Interventional Pulmonary Outcomes Group. The Impact of Gravity vs Suction-driven Therapeutic Thoracentesis on Pressure-related Complications: The GRAVITAS Multicenter Randomized Controlled Trial. Chest. 2020 Mar; 157(3): 702-11.

167. Shojaee S, Voelkel N, Farkas L, et al. Transforming growth factor-β1 rise in pleural fluid after tunneled pleural catheter placement: pilot study. J Bronchology Interv Pulmonol. 2013 Oct; 20(4): 304-8.

168. Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, et al. Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT. Chest. 2007 Jan; 131(1): 206-13.

169. Lee HJ, Yarmus L, Kidd D, et al. Comparison of pleural pressure measuring instruments. Chest. 2014 Oct;146(4):1007-12.

170. Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. World J Surg. 2004 Aug; 28(8): 749-53; discussion 753-4.

171. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1): CD002916.

172. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Oct; 162(4 Pt 1): 1445-9.

173. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. Respirology. 2000 Jun; 5(2): 99-103.

174. Kuzdzał J, Sładek K, Wasowski D, et al. Talc powder vs doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial. Med Sci Monit. 2003 Jun; 9(6): PI54-9.

175. Scarci M, Caruana E, Bertolaccini L, et al; ESTS Malignant Pleural Effusion Working Group. Current practices in the management of malignant pleural effusions: a survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Mar 1; 24(3): 414-7.

176. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. Chest. 2010 Jun; 137(6): 1362-8.

177. Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M, et al. Effect of Thoracoscopic Talc Poudrage vs Talc Slurry via Chest Tube on Pleurodesis Failure Rate Among Patients With Malignant Pleural Effusions: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Jan 7; 323(1): 60-69.

178. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, et al. Effect of Opioids vs NSAIDs and Larger vs Smaller Chest Tube Size on Pain Control and Pleurodesis Efficacy Among Patients With Malignant Pleural Effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Dec 22-29; 314(24): 2641-53.

179. Gilbert CR, Lee HJ, Akulian JA, et al. A Quality Improvement Intervention to Reduce Indwelling Tunneled Pleural Catheter Infection Rates. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun; 12(6): 847-53.

180. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. J Gen Intern Med. 2011 Jan; 26(1): 70-6.

181. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with

malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. JAMA. 2012 Jun 13; 307(22): 2383-9.

182. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest.2006 Feb;129(2):362-8.

183. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. Ann Thorac Surg. 2008 Mar; 85(3): 1049-55.

184. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. J Thorac Oncol. 2011 Apr; 6(4): 762-7.

185. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleurx catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jan; 33(1): 89-94.

186. Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. Eur Respir J. 2007 Oct; 30(4): 759-62.

187. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. Lancet Respir Med. 2018 Sep; 6(9): 671-80.

188. Lui MM, Thomas R, Lee YC. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. BMJ Open Respir Res. 2016 Feb 5; 3(1): e000123.

189. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. Chest. 2013 Nov; 144(5): 1597-602.

190. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. N Engl J Med. 2018 Apr 5; 378(14): 1313-22.

191. Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. Chest. 2011 Jun; 139(6): 1419-23.

192. Krochmal R, Reddy C, Yarmus L, et al. Patient evaluation for rapid pleurodesis of malignant pleural effusions. J Thorac Dis. 2016 Sep; 8(9): 2538-43.

193. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. Nat Rev Cancer. 2007 Oct; 7(10): 778-90.

194. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. IARC Monographs Volumes 1-132a. https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/%20Classifications_by_cancer_site.pdf [12.04.2022].

195. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5): 373-83.

196. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. Eur J Radiol. 2002 Jan; 41(1): 1-9.

197. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, et al. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. Ann Thorac Surg. 1985 Oct; 40(4): 349-52.

198. Brunelli A, Beretta E, Cassivi SD, et al. Consensus definitions to promote an evidence-based approach to management of the pleural space. A collaborative proposal by ESTS, AATS, STS, and GTSC. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Aug; 40(2): 291-7.

199. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html [12.07.2022].

200. Akciğer Kanseri Çalıştay Raporu. 15 Mart 2016, Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Akciger_Kanseri_Calistay_Raporu28042016.pdf [18.06.2022].

201. GBD 2019 Chewing Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of chewing tobacco use in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health. 2021 Jul; 6(7): e482-e499.

202. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000 - 2025, third edition. Geneva: World Health Organization; 2019.

203. Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. Jpn J Clin Oncol. 2011 Jan; 41(1): 10-6.

204. Mouw T, Koster A, Wright ME, et al. Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. PLoS One. 2008; 3(11): e3639.

205. Sidorchuk A, Agardh EE, Aremu O, et al. Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control. 2009 May; 20(4): 459-71.

206. Mitra D, Shaw A, Tjepkema M, Peters P. Social determinants of lung cancer incidence in Canada: A 13-year prospective study. Health Rep. 2015 Jun; 26(6): 12-20.

207. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950-2000. Oxford University Press, Oxford, 1994.

208. Metintaş S, Batırel HF, Bayram H, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. Int J Environ Res Public Health. 2017 Oct 25; 14(11): 1293.

209. 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(5): 468-79.

210. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. Acta Biomed. 2008; 79 Suppl 1: 34-42.

211. National Research Council (US) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.

212. Littman AJ, Thornquist MD, White E, et al. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. Cancer Causes Control. 2004 Oct; 15(8): 819-27.

213. Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Carcinogenesis. 2021 Dec 31; 42(12): 1461-74.

214. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. PLoS One. 2009 Oct 8; 4(10): e7380.

215. Yang L, Lu X, Deng J, et al. Risk factors shared by COPD and lung cancer and mediation effect of COPD: two center case-control studies. Cancer Causes Control. 2015 Jan; 26(1): 11-24.

216. Wood ME, Vogel V, Ng A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. J Clin Oncol. 2012 Oct 20; 30(30): 3734-45.

217. VanderWalde AM, Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. Oncologist. 2011; 16(11): 1572-81.

218. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 2002 Feb 6; 94(3): 182-92.

219. Donin N, Filson C, Drakaki A, et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. Cancer. 2016 Oct; 122(19): 3075-86.

220. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. J Natl Cancer Inst. 1963 Feb; 30: 289-312.

221. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. Cancer Causes Control. 2010 Jul; 21(7): 1091-104.

222. Ganti AK, Siedlik E, Marr AS, et al. Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer. Am J Clin Oncol. 2011 Dec;34(6):593-6.

223. Wang BY, Huang JY, Cheng CY, et al. Lung cancer and prognosis in taiwan: a population-based cancer registry. J Thorac Oncol. 2013 Sep; 8(9): 1128-35.

224. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, et al. Association between diet and lung cancer location. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Oct; 158(4): 1197-203.

225. Jamnik S, Uehara C, da Silva VV. Location of lung carcinoma in relation to the smoking habit and gender. J Bras Pneumol. 2006 Nov-Dec; 32(6): 510-4.

226. Casal RF, Vial MR, Miller R, et al. What Exactly Is a Centrally Located Lung Tumor? Results of an Online Survey. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jan; 14(1): 118-23.

227. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Apr; 26(4): 632-41.

228. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. JAMA. 2004 Apr 14; 291(14): 1763-8.

229. Sen E, Kaya A, Erol S, et al. Kadınlarda akciğer kanseri: Klinik özellikler ve sağ kalıma etkili faktörler. Tuberk Toraks 2008; 56: 266-74.

230. Montesinos J, Bare M, Dalmau E, et al. The changing pattern of non-small cell lung cancer between the 90 and 2000 decades. Open Respir Med J. 2011; 5: 24-30.

231. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Chest. 2005 Mar; 127(3): 768-77.

232. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. Respirology. 2015 May; 20(4): 654-9.

233. Yalçın S. Kırıkkale ilinde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018; 10(2): 103-9.

234. Su T, He C, Li X, et al. Association between early informed diagnosis and survival time in patients with lung cancer. Psychooncology. 2020 May; 29(5): 878-85.

235. Kefeli U, Öven Ustaalioğlu BB, Yıldırım ME et al. Clinicopathological factors related to survival in lung cancer. Marmara Med J. 2015; 28(1): 21-6.

236. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 1997 Nov-Dec; 17(6D): 4743-6.

237. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012 Oct; 7(10): 1485-9.

238. Light RW. Pleural diseases. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.