



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PULMONER
TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ(yaş, cinsiyet,
trombosit düzeyleri, D-dimer, kanser tipi) VE EVRE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan DURMUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL

DENİZLİ– 2020



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PULMONER
TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ(yaş, cinsiyet,
trombosit düzeyleri, D-dimer, kanser tipi) VE EVRE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sinan DURMUŞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL**

DENİZLİ – 2020

TEŞEKKÜR

Son zamanları pandemi sürecine denk gelen, yoğun ve stresli geçen tez çalışmamda desteğini, ilgisini ve bilgi birikimini esirgemeyen sayın tez danışmanım Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL'e, uzmanlık eğitimim süresince göstermiş oldukları destek ve güler yüz için değerli hocalarım Prof. Dr. Sibel PEKCAN'a, Prof. Dr. Göksel ALTINIŞIK ERGUR'a, Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na, Doç. Dr. Erhan UĞURLU'ya, tez jüri üyeliğini kabul eden sayın Prof. Dr. Gürsel ÇOK'a, emekli hocam sayın Prof. Dr. Fatma EVYAPAN'a

Sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri, asistan, hemşire, personeline, patoloji ABD'dan Prof. Dr. Ferda BİR'e, Dr. Öğretim Üyesi Yeliz Arman KARAKAYA'ya, Bioistatistik ABD'dan Prof. Dr. Beyza ŞAHİN'e, Dr. Öğretim Üyesi Hande ŞENOL'a

Değerli abim; Dr. Öğretim Üyesi Argün KIŞ'a

Her zaman yanımda olan, bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme, sevgisini yüreğimde hissettiğim yol arkadaşım, eşim Dr. Burçin DURMUŞ'a ve biricik kızım Nefes Nil DURMUŞ'a

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİ	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Risk Faktörleri	5
2.1.5 Klinik Bulgular.....	7
2.1.6 Tanı.....	8
2.1.7 Tedavi.....	16
2.1.8. Pulmoner Tromboemboli ve Kanser.....	18
2.1.9. PTE ve Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar.....	25
2.2 AKCİĞER KANSERİ.....	25
2.2.1 Epidemiyoloji.....	25
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	26
2.2.3 Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar.....	28

2.2.4 Patoloji	29
2.2.5 Klinik Özellikler	33
2.2.6 Tanı.....	34
2.2.7 Evreleme.....	36
2.2.8 Tedavi.....	40
2.2.9 Prognoz	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	43
4.BULGULAR	47
4.1 Akciğer Kanseri Hastalarının Bulguları.....	47
4.2 Pulmoner Tromboemboli olan Akciğer Kanseri Hastaları (Grup B) ile Pulmoner Tromboemboli olmayan Akciğer Kanseri Hastalarının(GrupA) karşılaştırılması.....	59
4.3 Pulmoner Tromboembolisi olan Akciğer Kanseri Hastalarının (Grup B) Bulguları.....	71
4.4.Tüm grup hastaların (Pulmoner Tromboembolisi olan ve Pulmoner Tromboembolisi olmayan Akciğer Kanseri Hastalarının) Sağ Kalımları.....	76
4.5.Akciğer Kanseri Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar ve Pulmoner Tromboemboli ile Olan İlişkisi.....	80
5.TARTIŞMA.....	83
6.SONUÇ	89
KAYNAKLAR.....	91

KISALTMALAR

aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
AAH	: Atipik adenömatöz hiperplazi
ACCP	: American College of Chest Physician
ADAMTS 13	: A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13
AİS	: Adenokarsinoma in situ
ALP	: Alkalin fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
APC	: Aktif protein C
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozunun
EBUS	: Endobronşial ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	: Elektrokardiyogram
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERS	: European Respiratory Society
EUS-İA	: Endoskopik Ultrason ile İğne Aspirasyonu
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği)
INR	: International Normalised Ratio
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanserli
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PESI	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE	: Pulmoner tromboemboli
rt-PA	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
RGS	: Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi
RT	: Radyoterapi
SK	: Streptokinaz
TBİA	: Transbronşial iğne aspirasyonu
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
TTD	: Türk Toraks Derneği
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
UFH	: Unfraksiyone heparin
UK	: Ürokinaz
VKS	: Vena kava superior
VKSS	: Vena kava superior sendromu
VTE	: Venöz tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Nonmasif PTE şüphesi ile değerlendirilen hastalarda spiral BT öncelikli tanı algoritması.....	13
Şekil 2. Masif PTE kuşkusunda tanı algoritması.....	15
Şekil 3. Kanserde hemostatik sistemde meydana gelen prokoagülan etkiler	20
Şekil 4. Toplam akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı	48
Şekil 5. Akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı.....	49
Şekil 6. Yıllara göre malignite subtiplerinin dağılım grafisi (%).....	50
Şekil 7. Yıllara göre malignite subtipleri sınıflaması.....	52
Şekil 8. Pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastaların yıllara göre dağılımı.(%).....	53
Şekil 9. Pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastaların yıllara göre dağılımı.....	54
Şekil 10. Pulmoner tromboemboli (Grup B) olan akciğer kanserli hastaların malignite subtip dağılımı.....	60
Şekil 11. Pulmoner tromboemboli olmayan akciğer kanserli hastalarda (Grup A) malignite subtip dağılımı.....	61
Şekil 12. Grup B hastalarının pulmoner tromboemboli yerleri.....	69
Şekil 13. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) meslek dağılımı.....	72
Şekil 14. Pulmoner Tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) emboli yerleri.....	74
Şekil 15. Akciğer kanser tanısından sonra sağkalım süresi.....	77
Şekil 16. Grup A ve Grup B’de sağ kalım süresi.....	78
Şekil 17. Emboliden mortaliye geçen süre-yaşam ölçütü.....	79

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo1. PTE Risk Faktörleri	6
Tablo 2. Semptomlar ve PTE arasındaki ilişki	8
Tablo 3. DVT İçin Wells Skorlama Sistemi	9
Tablo 4. Kanserde tromboz gelişmesine katkıda bulunan önemli faktörlerdi.....	19
Tablo 5. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	29
Tablo 6. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı	33
Tablo 7. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı.....	34
Tablo8. T-Primer tümör	37
Tablo9. N-Bölgesel lenf bezleri.....	38
Tablo 10. M-Uzak metastaz	38
Tablo11. Evre Grupları-1	39
Tablo12. Evre Grupları-2.....	39
Tablo 13. Toplam Akciğer Kanserli hastaların hasta dağılımı.....	47
Tablo 14. Toplam akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı (%).....	47
Tablo 15. Akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılım sayıları (n).....	48
Tablo 16. Yıllara göre malignite subtipleri sınıflaması (%).....	50
Tablo 17. Yıllara göre malignite subtipleri (n).....	51
Tablo 18. Yıllara göre pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastalar (%).....	53
Tablo 19. Yıllara göre pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastalar(n).....	54
Tablo 20. Tanı tarihine göre akciğer kanserli hastaların mortalite sayıları (%).....	55
Tablo 21. Akciğer kanserli hastaların yaş ortalaması.....	55
Tablo 22. Akciğer kanserli hastaların meslek dağılımları.....	56
Tablo23. Akciğer kanserli hastaların sigara öyküsü.....	56
Tablo24. Akciğer kanserli hastaların ek hastalıkları.....	57
Tablo25. Akciğer kanserli hastaların akciğer dışı malignite öyküleri.....	58
Tablo26. Akciğer kanserli hastaların tedavileri.....	58
Tablo 27. Akciğer kanserli hastaların ex durumları (Eylül 2019 itibariyle).....	59
Tablo 28. Gruplar arası tanı subtipleri.....	60

Tablo29. Adenokarsinom ile diğer subtiplerin karşılaştırılması (küçük hücreli kanser dahil)...61	61
Tablo 30. Adenokanser ile diğer subtiplerin karşılaştırılması (küçük hücreli kanser hariç)...62	62
Tablo31. Grup A ve Grup B'nin cinsiyet açısından birbiri ile karşılaştırılması.....62	62
Tablo 32. Grup A ile Grup B'nin meslekler açısından kıyaslanması.....63	63
Tablo33. Gruplar arası sigara kullanım durumu.....65	65
Tablo34. Tedavi türü ve emboli varlığı arasındaki ilişki.....67	67
Tablo35. Akciğerde kanser lokalizasyonunun gruplar arası karşılaştırılması.....68	68
Tablo 36. PTE'si olan akciğer kanseri tanılı hastaların Emboli atağının yeri.....69	69
Tablo 37. Emboli yeri ve Akciğer kanser tutulum yeri.....70	70
Tablo38. Emboli evre sınıflaması.....71	71
Tablo 39. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) emboli yerleri.....73	73
Tablo 40. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) laboratuvar bulguları.....75	75
Tablo41. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli(GrupB) tedavisi.....76	76
Tablo 42. Akciğer kanser tanısından sonra sağkalım süresi76	76
Tablo 43. Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar) ve Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli)'de sağ kalım süresi.....78	78

ÖZET

Akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli sıklığı, risk faktörleri ve evre ilişkisi

Amaç: Aktif kanser varlığı, pulmoner tromboemboli (PTE) gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış olup, PTE ve kanserin birlikte bulunmaları sıklığıdır. Biz de akciğer kanserli olgulardaki PTE prevalansını tespit etmek ve akciğer kanserinde PTE gelişmesindeki risk faktörlerini belirlemek için çalışmamızı planladık.

Gereç ve Yöntem : Çalışmamıza Ağustos 2009 - Ağustos 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları birimimizde tanısal amaçlı FOB yapılan toplam 1313 akciğer kanseri hasta dahil edilmiştir. 1313 hastanın klinik anamnez notları, reçeteleri, bilgisayarlı tomografi bulguları tek tek incelenerek PTE geçiren hastalar saptanmıştır. Tüm hastaların demografik bulguları kaydedilmiştir.

Bulgular: 1313 hastanın 41'inde PTE saptanmıştır. Prevalans %3.1 bulunmuştur. PTE si olan 41 akciğer kanserli hastanın 32'si (%78,04) erkek, 9'u (%21,96) kadındı. PTE si olmayan akciğer kanserli hastaların yaş ortalaması 64,19±9,60 PTE si olan akciğer kanserli hastaların yaş ortalaması ise 62,58±9,77 bulunmuştur. PTE olan akciğer kanserli hastaların, embolisi olmayan hastalarla kıyaslandığında cinsiyet, tanı tipi ve aldığı tedavide anlamlı farklılık bulunmuştur. Yaş ortalaması, meslek, sigara içme durumları, özgeçmişteki hastalıklarda ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. Akciğer kanseri olup PTE geçiren hastalarımızın 3'ünde (%7,3) küçük hücreli kanser, 13'ünde(%31,7) skuamöz hücreli kanser, 18'inde(%43,9) adenokanser, 5'inde (%12,1) maling epitelyal tümör, 2'sinde (%4,8) küçük hücreli dışı kanser tespit edilmiştir. Pulmoner emboli geçiren akciğer kanserli 41 hastanın 9'u(%21,9) sağ ana pulmoner arterde, 4'ü (%9,7) sol ana pulmoner arterde, 4'ü sağ lobe, 3'ü(%7,3) sol lobe arterde, 6'sı (%14,6) sağ segmenter arterde, 3'ü (%7,3) sol segmenter arterde olmak üzere, 12'si (%29,2) bilateral ana pulmoner arterde saptanmıştır. Tüm hastaların tanıdan mortaliteye geçen süreleri (19,25±0,940) ay bulunmuştur. 41 hastada tanıdan emboliye geçen süre (5,72±8,25) ay, median değer (2.03) ay bulunmuştur. Emboliden mortaliteye geçen süre (19,79±5,78) ay bulunmuştur. Pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli 41 hastanın; 3'ü (%7,3) evre 2b, 4'ü (%9,7) evre 3a, 4'ü (%9,7) evre 3b, 1'i (%2,4) evre 3c, 11'i (%26,8) evre 4a, 18'i (%43,9) evre 4b şeklindedir. Çalışmamızda da 41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın 22'sinde VEGF çalıştık; 22 hastanın 15'inde VEGF (+) bulduk.

Sonuç: Akciğer kanserli hastalarda PTE genellikle kanserin ileri evrelerinde olduğu sonucunu çıkardık. Kadın cinsiyetin akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli için risk faktörü olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Adenokanser, diğer akciğer kanser tiplerine göre pulmoner tromboemboli geçirme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunuldu. Akciğer kanser tedavi şekilleri olarak kemoterapi alan hastalar, radyoterapi ve cerrahi tedavi alanlara göre 3,5 kat daha fazla pulmoner tromboemboli geçirdiğini, VEGF ekspresyonunun akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli geçirme riskini arttırabileceği sonucuna vardık.

SUMMARY

The Relationship Between Frequency of Pulmonary Thromboembolism, Risk Factors and Stage in Patients with Lung Cancer

Purpose: The presence of active cancer has been identified as an independent risk factor in the development of pulmonary thromboembolism (PTE) and coexistence of PTE and cancer is common. We constructed our research to detect the prevalence of PTE in patients with lung cancer and the risk factors in the development of PTE in lung cancer.

Tools and Methodology: Our case covers 1313 patients with lung cancer who underwent FOB for diagnosis purposes in Department of Chest Diseases of Pamukkale University in August 2009 – August 2019 period. Patients with PTE were detected upon detailed analysis of clinical anamnesis notes, prescriptions and computed tomography findings of 1313 patients. The demographic data for each patient have also been recorded.

Findings: PTE was detected in 41 of 1313 patients with prevalence of %3.1. 32 (78.04%) were male and 9 (21.96%) were female of the 41 lung cancer patients with PTE.

The average age of lung cancer patients without PTE is 64.19 ± 9.60 and the average age of lung cancer patients with PTE is 62.58 ± 9.77 . Significant differences in gender, type of diagnosis and treatment were detected between lung cancer patients with PTE and patients without PTE while no significant differences were detected in average age, occupation, smoking habit and patient history. 3 (7.3%) of patients have been diagnosed with small cell cancer, 13 patients (31.7%) have been diagnosed with squamous cell cancer, 18 (43.9%) have been diagnosed with adenocarcinoma, 5 (12.1%) have been diagnosed with malignant epithelial tumors, 2 (4.8%) have been diagnosed with non-small cell cancer of lung cancer patients with PTE. Pulmonary embolism was detected in 9 (21.9%) patients in the right main pulmonary artery, 4 (9.7%) patients in the left main pulmonary artery, a total of 12 patients (29.2%) in the bilateral main pulmonary artery 4 of that in the right lobar, 3 (7.3%) in the left lobar artery, 6 (14.6%) in the right segmentary artery, 3 (7.3%) in the left segmentary artery in 41 patients with Pulmonary embolism. The duration of transition from diagnosis to mortality in all patients has been detected as (19.25 ± 0.940) months. The duration from diagnosis to embolism have been detected as (5.72 ± 8.25) months with median (2.03) months in 41 patients. Duration of transition from embolism to mortality have been detected as (19.79 ± 5.78) months. 3 (7.3%) were stage 2b, 4 (9.7%) were stage 3a, 4 (9.7%) were stage 3b, 1 (2.4%) was stage 3c, 11 (26.8%) were stage 4a, 18 (43.9%) were stage 4b of 41 patients with lung cancer who had pulmonary thromboembolism. In our study, we studied VEGF in 22 of 41 patients with lung cancer with pulmonary thromboembolism; We found VEGF (+) in 15 of 22 patients.

Conclusion: We concluded that PTE is prevalent generally in the advanced stages of cancer in patients with lung cancer. We found statistically significant that female gender is a risk factor for pulmonary thromboembolism in patients with lung cancer.

Adenocarcinoma have been detected to be statistically significant in terms of the risk of pulmonary thromboembolism compared to other types of lung cancer. We detected that the patients having received chemotherapy as lung cancer treatment have been 3.5 times more subject pulmonary thromboembolism than those having received radiotherapy and surgical treatment. We concluded that VEGF expression may increase the risk of passing pulmonary thromboembolism in patients with lung cancer.

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), klinik pratikte sık karşılaşılan ve mortal seyretmesi nedeniyle tanı ve tedavisinin mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmesi gereken, acil bir solunum sistemi hastalığıdır. PTE'ye zemin hazırlayan risk faktörleri ve klinik bulguları oldukça iyi bilinmesine rağmen; semptomlar, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri, teker teker ele alındığında tanı aşamasında yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip değildir (1). Bu nedenle, ön tanıda akla getirilmediğinde özellikle komorbiditeleri olan hastalarda PTE'nin gözden kaçırılma olasılığı vardır. Aktif kanser varlığı, PTE gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış olup, PTE ve kanserin birlikte bulunmaları seyrek değildir. Kanseri olan hastalarda % 4 ile 20 arasında değişen oranlarda PTE gelişimi bildirilmiştir (2, 3). Kanser tanısı konulan hastalarda birkaç ay içerisinde tromboembolik olay riskinin arttığı, sonrasında bu riskin uzak organ metastazı varlığı ile ilişkili olarak değiştiği gözlenmiştir (4). İngiltere'de yapılan bir insidans çalışmasında 83.203 kanserli hasta ve 577.207 kontrol olgu incelenmiş ve sıklık sırasına göre pankreas kanserinde % 98, mezotelyomada % 66, primeri bilinmeyen kanserde % 59, akciğer kanserinde % 44, beyin tümörlerinde % 40, mide kanserlerinde % 37, over kanserinde % 31, multipl myelomda % 20 ve mesane kanserinde % 17 oranında VTE geliştiği bunun yanında kontrol grubunda VTE oranının % 3 olduğu bildirilmiştir (5). Sadece akciğer kanserli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada ise pulmoner emboli insidansı %3.7 olarak saptanmıştır (6). PTE gelişen kanserli hastalarda bir yıllık mortalite oranı PTE olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (7).

Kanserli hastalarda moleküler düzeyde koagülasyonu tetiklediğine ilişkin birçok mekanizmaya ait görüş mevcuttur. Tümör hücrelerinden prokoagülan madde salınımı dışında; immobilizasyon, paraneoplastik trombositoz, kemoterapi, hormon tedavisi, katater uygulanması ve cerrahi girişimler kanserli hastalarda PTE için ek risk faktörlerini oluşturmaktadır (8). Pulmoner tromboemboli olgularında klinik olarak oldukça heterojen bir hasta grubundan bahsedilebilir. Klinik, radyoloji, prognoz ve tedavi komplikasyonları açısından hastalar arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu durumun en belirgin olarak gözlemlendiği grup ise kanser hastalarıdır. PTE, bu grupta mortalite ve morbiditenin oldukça önemli bir nedenidir (9). Akciğer kanseri erkeklerde ve kadınlarda kanser ölümlerinin önemli bir nedenidir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde kolon, meme ve prostat kanserinden ölen olguların toplamından daha fazla insan akciğer kanserinden ölmektedir. Beş yıllık yaşam süresi %15 ya da daha azdır ve son 30 yıldır çok az artış göstermiştir. Kanserli olgularda tromboz

sıklıkla görülmekte; bununla beraber %20-30 oranında kanserin ilk bulgusu olabilmektedir. Postmortem otopsi çalışmalarda tromboz oranı %65 lere kadar çıkmaktadır (10). Ülkemizde akciğer kanseri ile PTE sıklığı ve PTE riskini arttıran faktörler hakkında bilgi veren fazla çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı akciğer kanseri hastalarında pulmoner tromboemboli sıklığını, pulmoner tromboemboliye yatkınlık yaratan risk faktörlerini, kanserin evresi, tipi, ALK gen rearanjmanı pozitifliği ile pulmoner tromboemboli arasında olabilecek olası ilişkileri araştırmak olarak belirlenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.1.1 Tanım

Pulmoner tromboemboli (PTE), sıklıkla derin bacak venlerinde oluşan trombüslerden kopan parçaların, pulmoner arteriyel sistemde tıkanıklığa yol açması sonucu oluşan klinik tabloya denir. PTE ve derin ven trombozunun (DVT) genellikle birlikte olması sebebiyle ikisini birlikte ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de sıklıkla kullanılmaktadır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

PTE ve derin ven trombozu (DVT), VTE'in iki ayrı klinik sunumudur. Her ikisi de aynı kolaylaştırıcı etkenlere sahiptir. Birçok hastada PTE, DVT'nun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. DVT olgularının %50'si asemptomatiktir, semptomatik proksimal DVT olgularının %50'sinde de PTE gelişir. Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da yıllık ortalama PTE insidansı yüzbinde 62.1 ve 112.3 olarak bildirilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle bu insidans giderek artar (11). Klinik bulgular hastalığa özgü olmadığı için atlanan tanılar nedeniyle gerçek sıklığını ortaya koymak oldukça zordur. Tedavi edilen PTE olgularında % 5-23 oranında nüks görülebilir. Herediter trombofili ve kanserli hastalarda nüks oranı daha fazladır. İleri yaş, kanser ve kardiyovasküler komorbidite varlığında mortalite oranı artar (12). Kanserli olgulardaki PTE insidansı ise yaklaşık %4-20 olarak bildirilmiş olup, VTE kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (13). Otopsi çalışmalarında % 50'ye varan oranlarda PTE saptanması, bu grupta belirtilen verilerin oldukça üzerinde bir oranda VTE bulunduğunu düşündürmektedir (14). Kanserle bildirilen VTE sıklıkları genellikle semptomatik VTE ile ilişkilidir ve tanısal işlemler sırasında insidental olarak saptanmış asemptomatik olguları içermemektedir. İhmal edilmekte olan rastlantısal VTE sıklığı hiç de az olmayıp, asemptomatik VTE sıklığı %2,5-10,7 arasında olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (15, 16). Kanserli olgularda VTE gelişme riski, kanseri olmayan olgulara göre 4-8 kat daha fazladır. Kanserle ilişkili artmış VTE riski, aynı zamanda VTE'nin artmış nüks olasılığına da işaret etmektedir. İdiyopatik tromboz tanısı alan hastaların yaklaşık % 10'unda ilk yıllar içinde kanser saptanmaktadır (17). PTE gelişen kanserli hastalarda bir yıllık mortalite oranının, PTE olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (7). İngiltere'de yapılan

bir insidans çalışmasında 83.203 kanserli hasta ve 577.207 kontrol olgu incelendiğinde sıklık sırasına göre pankreasta % 98, mezotelyomada % 66, primeri bilinmeyen kanserde % 59, akciğerde % 44, beyinde % 40, midede % 37, overde % 31, multipl myelomda % 20 ve mesanede % 17 oranında VTE geliştiği; bunun yanında kontrol grubunda VTE oranının % 3 olduğu bildirilmiştir (5). Toplumda saptanan yeni VTE olgularının yaklaşık %20'sinin hazırlayıcı nedeni aktif kanser hastalığıdır, özellikle de uzak metastazı olan hastalarda yüksek oranda görülmektedir (18).

VTE'nin görülme sıklığı kanser hastalığının süresi, evresi, tanıdan sonraki akut dönem ve kanser tedavisi ile de ilişkilidir. Kanser hastalarında VTE gelişimine neden olan pek çok etmen bulunmaktadır. İleri yaş, hareketsizlik, tromboz öyküsü, obezite gibi VTE için genel risk faktörlerine ek olarak; kanserin bölge ve evresi, kanser nedeniyle hastaneye yatırılma, cerrahi girişimler, kemo-immünoterapi, hormonoterapi, radyoterapi, anti-anjiyojenik tedavi, eritropoezi uyaran ilaçlar, kan transfüzyonu ve santral venöz kateterizasyon gibi kanserle ilişkili faktörler de VTE gelişimine yol açabilmektedir (19).

2.1.3 Patogenez

Pulmoner tromboemboli patogenezindeki olaylar ilk defa 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Damar endotelinde hasarlanma, hiperkoagülabilité ve staz olmak üzere bu üç mekanizma Virchow triadını oluşturur. PTE olgularının büyük kısmında kalıtsal ya da kazanılmış olarak bulunan risk faktörleri Virchow tiradındaki mekanizmalardan en az birini etkileyerek trombüs oluşumuna neden olur.

Pıhtılaşma mekanizmalarının uygun olmayan aktivasyonu, mortal seyredebilecek arteriyel ve venöz trombüslerin oluşumuna neden olmaktadır. Damar duvarında hasarlanma, normal kan akımındaki bozukluklar ve hiperkoagülabilité ile beraber fibrinolitik mekanizmalarda inhibisyon olması tromboz riskini artırır. Endotel hasarı sonucu trombosit adezyon ve agregasyonu pıhtılaşmanın ilk basamağını oluşturur. Agregasyona dirençli endotel yüzeyi oluşana kadar trombosit birikimi devam eder. Damarın media tabakasında hasarlanma olması halinde, trombosit agregasyonuna dirençli yüzey oluşturulamaması ya da kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin sürdüğü düşünülmektedir. Travma, maligniteler, infeksiyonlar ve otoantikörler endotel hücrelerinde bahsedilen bu hasarı oluşturabilirler. İmmobilite, gebelik, obezite, hipervizkozite ve lokal damar hasarı, ven kapağında yetersizlik gibi faktörler sonucu damar içinde bozulan laminar kan akımı ve artan

venöz staz tromboza yatkınlık oluşturur. Pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ve antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu nedeniyle gelişen hiperkoagülabilité durumu sonucu VTE gelişir. Hiperkoagülabilité edinsel ya da kalıtsal olarak gelişebilir. Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, APC (aktif protein C) rezistansı, hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu hiperkoagülabilitenin en sık saptanan kalıtsal nedenleridir. Sigara kullanımı, obezite, nefrotik sendrom, ileri yaş, gebelik, puerperium, antifosfolipid antikor sendromu, oral kontraseptif kullanımı ve maligniteler de hiperkoagülabilitenin edinsel nedenlerini oluşturmaktadırlar (20).

2.1.4 Risk Faktörleri

2.1.4.1 Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal risk faktörleri olguların yaklaşık %25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G 21210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bu ikisi dışında sık görülenler ise protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğidir(25). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılan çalışmalarda, faktör V Leiden mutasyonunun en sık rastlanan kalıtsal neden olduğu bildirilmektedir(26). Homosistein düzeyinin sağlıklı toplumda da yüksek bulunması nedeniyle anlamlı risk faktörü olarak tanımlanamamıştır. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olan, ailesinde VTE öyküsü olan, olağan dışı bölgelerde tromboz gelişen, neonatal dönemde tromboz öyküsü olan, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olan hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerektiği bildirilmektedir (27).

2.1.4.2 Edinsel Risk Faktörleri

Başlıca edinsel risk faktörleri; geçirilmiş tromboz öyküsü, travma, son 3 ay içinde cerrahi tedavi, santral venöz kateter varlığı, immobilizasyon, gebelik, malignite, oral kontraseptif kullanımı, myeloproliferatif hastalıklar ve antifosfolipid antikor sendromu olarak sayılabilir (28). Daha önce geçirilmiş PTE öyküsü nüks açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayaktan takip edilen hastalarda yapılan bir prospektif çalışmada; 2, 5 ve 8 yıl sonraki değerlendirmede nüks oranının %18, %25 ve % 30 olarak saptanmıştır (29). Malignite varlığı birçok prokoagülan mekanizma yolu üzerinden PTE riskini artırır. Santral venöz kateter kullanımı ve kemoterapi bu riski daha da arttırmaktadır. PTE riski özellikle ortopedi, majör vasküler cerrahi, nöroşirürji ve kanser cerrahisinde çok yüksek bulunmuştur (25). Gebelikte hiperkoagülabilité nedeniyle tromboz riskinin en az 5 kat arttığı bildirilmiştir. Menopoz ve

sonraki dönemde yaş ve obezite gibi ek faktörlere bağlı olarak PTE riskinde 5-7 kat artış olduğu saptanmıştır (30). Hormon replasman tedavisinin ilk 1 yılı içerisinde PTE insidansının 2 kat arttığı gösterilmiştir (31). İmmobilizasyon tromboz için önemli bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, solunum yetmezliği gibi uzun süreli immobilizasyona neden olabilecek hastalıklar ciddi oranda tromboz riski oluştururlar. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda % 8.9 oranında PTE saptanmıştır (32). PTE risk faktörleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PTE Risk Faktörleri

Genetik Risk Faktörleri	Kazanılmış Risk Faktörleri
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt Ekstremitte Kırığı
Protrombin G20210A Mutasyonu	Kalça veya Diz Replasmanı
Protein C eksikliği	Majör Cerrahi (Pelvik, Abdomen)
Protein S eksikliği	Majör Travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard İnfarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal Kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Konjental Disfibrinojenemi	Konjestif Kalp Yetmezliği
Antikardiyolipin Antikorları	Kemoterapi
Plazmaminogen eksikliği	Oral Kontraseptif Kullanımı
Faktör VII eksikliği	Östrojen tedavisi
Faktör IX artışı	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri Yaş
	Gebelik/ Lohusalık
	Santral Venöz Katater
	Polisitemia Vera
	Uzun Süreli Seyahat
	Nefrotik Sendrom

2.1.5 Klinik Bulgular

Pulmoner embolizme ait klasik semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, senkop ve hipoksidir; hemoptizi nadir görülmekte olup ancak pulmoner infarktüs gelişen hastalarda görülür. Göğüs ağrısı sıkça görülür. Nedeni distal emboli sonrası gelişen pulmoner infarktün sebep olduğu plevra irritasyonudur. Tipik anjina tarzında görülebilir. Periferik embolide hafif, santral embolide daha belirgin dispne görülebilir. Fakat kanser hastalarının büyük bir kısmında semptomlar belirgin olmayabilir veya altta yatan malign hastalığa ait belirtiler tarafından maskelenebilir. Klinik tablo stabil hemodinamiden kardiyojenik şoka kadar değişkenlik gösterebilmektedir. PTE hastalarının spesifik semptomları olmaması sebebiyle tanı koymak oldukça zor olabilmektedir. Klinik şüphe varlığında ileri tetkiklerin yapılması mutlaka düşünülmelidir (33).

Büyük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonu ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açarlar. Küçük trombüsler ise daha distale ilerleyerek plevral inflamasyon ve ağrıya neden olurlar. Pulmoner embolinin damar yatağını tıkaması sonucu ölü boşluk ventilasyonu gelişir. Bu duruma ek olarak serotoin ve histamin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı terminal bronşiyollerde konstrüksiyon, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, diffüzyon azalması ve şant gelişmesi sonucu hipoksemi meydana gelir. Non-masif PTE dışında vasküler obstrüksiyonun yaygınlığına ve altta yatan kardiyak hastalık öyküsüne bağlı olarak % 50'ye varan oranlarda submasif PTE gelişebilir. Vazokonstrüksiyona neden olan mediyatörlerin etkisi, hipoksemi ve refleks vazokonstrüksiyon sonucunda pulmoner hipertansiyon gelişir (34). Vasküler yatağın %50'sinden fazlasının aniden tıkanması durumunda tabloya hipotansiyon ve şok eşlik eder. Sistolik pulmoner arter basıncı 70 mmHg'nın üzerine çıkar. Akut sağ ventrikül dilatasyonu sistolik disfonksiyona, koroner perfüzyonun bozulmasına ve kardiyovasküler kollapsa yol açar. Sonuçta iskemi, enfarktüs, kardiyojenik şok ve ölüm meydana gelir. Ölümlerin % 90'ından fazlası özellikle tanı konulmamış ve dolayısıyla tedavi edilmemiş hastalarda izlenir (34, 35). Olguların bir kısmında yan ağrısı ve hemoptizi de tabloya eşlik eder. Ancak bu semptomların hiçbiri PTE'ye özgü değildir. Bazen hastalar tamamen asemptomatik olabilirler ve tanının tesadüfen veya postmortem otopside konduğu vakalar bildirilmiştir. (36). PTE ve semptomlar arasındaki ilişki Tablo 2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Semptomlar ve PTE arasındaki ilişki

Semptom	PTE(+)	PTE(-)
Dispne	%50	%51
Plörötik Göğüs Ağrısı	%39	%28
Öksürük	%23	%23
Subtermal Göğüs Ağrısı	%15	%17
Ateş	%10	%10
Hemoptizi	%8	%4
Senkop	%6	%6
Tek Taraflı Bacak Ağrısı	%6	%5
DVT Bulguları Olması	%24	%18

Klinik bulgular pulmoner embolinin büyüklüğüne/yaygınlığına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişebilmektedir.

2.1.6 Tanı

PTE ve DVT aynı hastalığın birer klinik tablosu olduğu için tanı yaklaşımında da bazı benzerlikler vardır. PTE tanısı için öncelikle hastalıktan kuşulanmak gerekir. Dispne ve taşipne PTE'in en sık rastlanan semptom ve bulgusudur. Özellikle nedeni açıklanamayan dispne ve taşipne varlığında PTE mutlaka akla getirilmelidir. PTE ve DVT tanı yaklaşımında paralellikler olması sebebiyle tanı aşamasında ikisinden de bahsedilmesi önemlidir.

2.1.6.1 DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler

DVT kuşkusu olduğunda klinik olasılığın belirlenmesi ve bunun sonucuna göre ileri incelemelere devam edilip edilmeme kararı verilmesi gerekmektedir. Klinik DVT riskini belirlemede en güncel kullanılan skorlama Wells skorlama sistemidir (38). Tablo 3.'de DVT olasılığı için belirlenmiş olan Wells skorlama sistemi görülmektedir.

Tablo 3. DVT İçin Wells Skorlama Sistemi

Klinik Parametre	Puan
Aktif kanser varlığı ya da 6 ay içersin de kanser tedavisi görmek	1
Paralizi, paralizi veya yakınlarında alt ekstremiteler de alçılı immobilizasyon	1
3 günden fazla yatak istirahati ya da son 4 hafta içersin de majör cerrahi geçirmek	1
Derin ven sistemi boyunca lokalize duyarlılık	1
Bacak ve baldırda şişme	1
Aseptomatik bacağına göre baldırda 3 santimetreden fazla çap artışı (tibiyal tüberöz çıkıntının 10 santimetre altından ölçüm)	1
Semptomatik bacakta tek taraflı gode bırakan ödem	1
Semptomatik bacakta variköz olmayan süperfisiyal venler	1
Önceden geçirilmiş DVT varlığı	1
En az bir tane DVT' den daha yüksek alternatif tanı olasılığı olan tanı varlığı	-2
Değerlendirme: Toplam skor; düşük olasılık<1, orta olasılık 1-2; yüksek olasılık>2 yada DVT olası değil<1 puanı ve DVT olası>2	

Wells skorlama sistemine göre skor 2 ve altında ise sensitivitesi yüksek bir laboratuvar yöntemi ile D dimer bakılır. D dimer negatif ise DVT dışlanır. D dimer pozitifliğinde kompresyon ultrasonografisi uygulanır. Klinik skorlama sonucu olası ise D dimer sonucu ne olursa olsun ultrasonografi uygulanması önerilmektedir (38). D dimer ve ultrasonografi negatif ise DVT dışlanır. D dimer pozitif ve ultrasonografi negatif ise 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır. İkinci ultrasonografinin tanısal olmadığı olgularda DVT dışlanır. Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır. (183 184 185). Maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik gibi durumlarda da D-dimer düzeyi yüksek bulunabilir. Bu yüzden kanserli hastalarda ve komorbiditeleri olan hastalarda PTE tanısında d-dimer pek yardımcı olmamaktadır. (186)

Kontrast venografi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan "altın standart" tanı testi olarak kullanılmaktadır. İnvaziv bir yöntem olması, hasta için rahatsızlık verici olması, kontrast alerjisi ve kontrast nefropatisi riski olması, tecrübe gerektirmesi ve ödemli hastalarda kanülasyon zorluğu tekniğin başlıca dezavantajlarıdır. DVT şüphesi olan hastalarda en sık başvuru yöntemi alt ekstremitelerin kompresyon ultrasonografisi ile incelenmesidir. İki yönlü ultrasonografiye renkli akım doppler görüntüleme eklendiğinde tanı olasılığı artmaktadır. Kompresyon ultrasonografisinin duyarlılığı semptomatik proksimal DVT'lerde % 95'in üzerinde baldır trombüslerinde % 70 asemptomatik proksimal olgularda % 50 civarındadır (39).

2.1.6.2 PTE Tanısında Kullanılan Yöntemler

PTE tanısının konulabilmesi için öncelikle tanıdan şüphelenilmesi gerekir. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, D-dimer, elektrokardiyogram (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazı incelemeleri klinik değerlendirmede faydalı olsa da tanı için yeterli değildir.

Rutin Laboratuvar Testleri:

Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, LDH (Laktat dehidrogenaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz) yüksekliği saptanabilir. Bu bulgular nonspesifiktir. Arteriyel kan gazı incelemesinin normal olması PTE tanısını dışlatmaz. PTE’de genellikle başlangıçta tıkanmanın yaygınlığına bağlı olarak ilk aşamada hipoksemi gelişir. Takipne nedeniyle hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanabilir. (41). Arter kan gazı, PTE’nin şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır.

D-dimer, akut trombüs oluşumunda fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE dışında birçok durumda (kanser, gebelik, cerrahi girişim, travma ve böbrek hastalıkları gibi) pozitif sonuç verebilir (42). D-dimer pozitifliği kuşkulu hastada PTE varlığını kanıtlamaz. Kantitatif ve kalitatif yöntemlerle D-dimer seviyesi belirlenebilir. Kantitatif yöntemler olan ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ve turbidimetrik (IL-test, Liatest, Tinaquant) test daha duyarlıdır. Kalitatif yöntemler ise Lateks aglütinasyon testi, Simpli-RED ve mikrolateks olarak sayılabilir. ELİSA testi kullanılmış ise normal bir D-dimer testinin duyarlılığı %95 civarındadır. ELISA ile > 500 ng/ml şeklinde alınan sonuç pozitif sayılır. PTE saptanan hastaların %95’inde D-dimer testi pozitif sonuçlanır. Buna karşılık subsegmenter yerleşimli PTE olgularında D-dimer pozitifliği %50 civarında bulunmuştur. ELISA testi kullanılmış ise normal bir D-dimer testinin negatif prediktif değeri %95 civarındadır. D-dimer testi negatifliği PTE kuşkusu ile tetkik edilen, özellikle genç, ek hastalığı olmayan ve PTE kuşkusu ile ayaktan incelenen hastalarda ve acil servislerde klinik skorlama ile birlikte PTE tanısının dışlanması amacıyla kullanılır. Yaşlı, ek hastalığı olan, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hasta grubunda D-dimer negatifliği kullanılması güvenilir değildir (43).

Elektrokardiyogram:

Küçük embolilerde hastalığa bağlı EKG bulgusu genellikle gözlenmez. Mevcut bulgular non spesifik olup alternatif tanıların ekarte edilmesi için tercih edilir. En sık rastlanan EKG bulguları %70'e kadar görülebilen nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. Masif embolilerde sağ aks deviasyonu, S1Q3T3 paterni, atriyal fibrilasyon ve flutter, inkomplet sağ dal bloğu ve DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları görülebilir. EKG bulguları, PTE tanısı için nonspesifik bulgulardır. EKG'den daha çok akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların dışlanmasında yararlanılır (44).

Akciğer Grafisi:

Olguların %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Akut hipoksemi ile gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğu, ilk olarak PTE olasılığı düşünülmelidir. Akciğer grafisinde; diyafram elevasyonu, plevral efüzyon, lineer atelektazi, fokal infiltrat, pulmoner arterde genişleme görülebilir. Damarın ani kesilmesi (cut-off belirtisi), embolinin distalinde tıkanıklığa bağlı damarlanma azalması ile buna bağlı saydamlık artışı (Westermarck işareti) ve infarktüs gelişen bölgelerde tavanı hilusa bakan plevra tabanlı opasiteler (Hampton hörgücü) direkt grafide tanımlanmış özel bulgulardır (34).

Spiral Bilgisayarlı Tomografi:

Spiral bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesiyle PTE tanısı için yeni bir dönem başlamıştır. Spiral bilgisayarlı tomografi ile hem emboli doğrudan görülebilmekte hem de alternatif bir patolojiyi ortaya koyabilen parankimal ya da mediastinal anormallikler saptanabilmektedir. Özgüllüğü %78-100 ve duyarlılığı %57-100 oranında bildirilmiştir. Bu oranlar ana pulmoner arter için %95'in üzerindedir (45). Pulmoner arter yatağındaki trombüsleri segmental dallara kadar gösterebilmektedir. Kontrast nefropatisi, mevcut böbrek yetmezliğinde uygulanamaması ve alerjik reaksiyon riski tekniğin dezavantajları arasındadır. Akciğer sintigrafisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahiptir (45,46).

Akciğer Sintigrafisi:

Akciğer perfüzyon sintigrafisi PTE kuşkusu olan hastalarda uzun yıllar ilk başvuru olan tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak kontrastlı spiral BT'nin kullanılmaya başlanması ile akciğer sintigrafisi ikinci seçenek haline gelmiştir. Yine de yüksek klinik olasılığa rağmen BT'nin tanısal olmadığı durumlarda, kontrast allerjisi öyküsü ve böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilir (47). Tanı için sintigrafik sonuçları klinik skorlama ile birlikte değerlendirilmelidir (43).

'Prospective Investigations of Pulmonary Embolism Diagnosis' (PIOPED) çalışmasında yüksek klinik ve sintigrafik olasılık saptanan hastaların %96'sında anjiyografi ile emboli tespit edilmiştir. Eski VTE öyküsü olan hastalarda benzer sintigrafik bulgular var ve düşük klinik olasılık varsa alternatif tanı yöntemlerine başvurulması gerekir. Tanısal olmayan sintigrafik bulguları ve düşük klinik olasılık varsa tanıdan uzaklaşılır (48).

Pulmoner Anjiyografi:

Pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart testtir. Genellikle peruktan femoral ven kateterizasyonu ve pulmoner artere kontrast enjekte edilmesi ile pulmoner arter ve dallarında dolma defekti ya da damarda ani kesilme şeklinde bulgular tanı koydurucudur. Pulmoner anjiyografi incelemesi normal bulunan PTE riski çok düşüktür. Bazen subsegmenter PTE olgularında anjiyografi normal bulunabilir. Noninvaziv yöntemlerin ve tanısal algoritmaların sayesinde pulmoner anjiyografiye duyulan ihtiyaç azalmıştır. Mortalite %1'in altındadır. Kardiyak aritmi, kontrast reaksiyonu, solunum yetersizliği ve kateter yerine ilişkin komplikasyonlar %5 civarındadır(49).

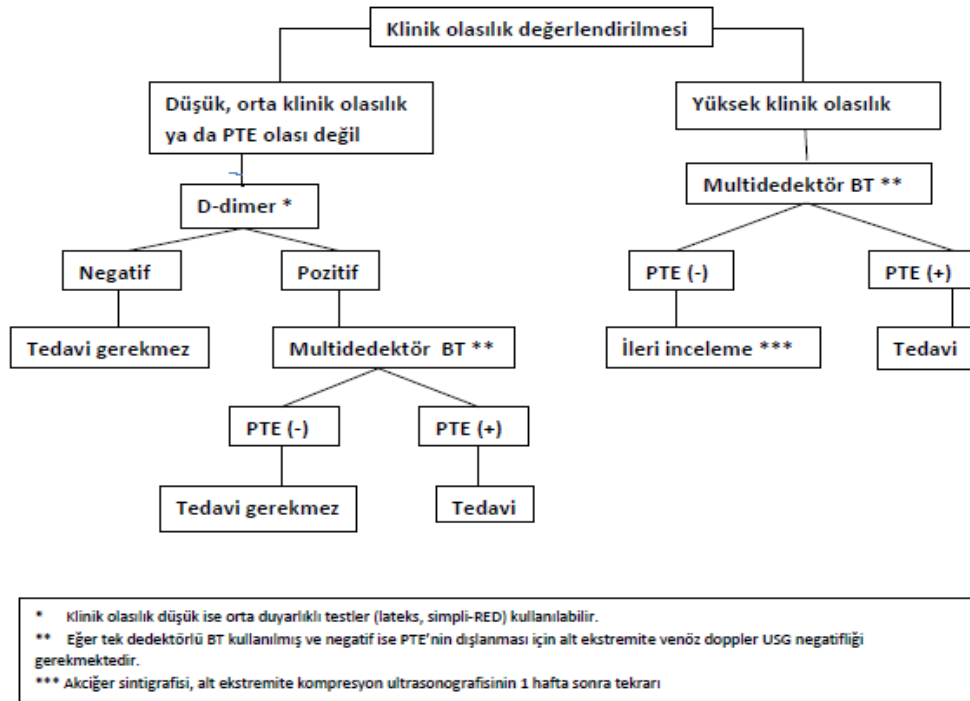
Ekokardiyografi:

PTE hastalarının %30-40'ında sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu, triküspit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında flotan trombus ve pulmoner hipertansiyon gibi ekokardiyografik bulgular saptanır. Bu olgular yüksek mortalite riskine sahiptir. Ciddi PTE olgularında ekokardiyografik incelemede patent foramen ovale varlığı yüksek mortalite ve paradoksal arteriyel tromboembolizm riskini gösterir. Aynı zamanda ekokardiyografik inceleme

perikard tamponadı, aort diseksiyonu gibi alternatif tanıları açısından da bilgi verir. PTE hastalarının en az yarısında normal bulgular saptandığı için ekokardiyografi PTE için rutin tanısal bir test olarak kullanılmamaktadır.

PTE'den 6 hafta sonra ekokardiyografide persistan pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyon saptanan hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir (50).

Ayaktan Başvuran Nonmasif PTE Kuşkulu Olgularında Olasılık Değerlendirilmesi :



Şekil 1. Nonmasif PTE Şüphesi ile Değerlendirilen Hastalarda Spiral BT Öncelikli Tanı Algoritması

Nonmasif PTE kliniği ile araştırılan hastalarda tanı algoritmasının ilk basamağını klinik skorlama sistemleri ile PTE olasılığının belirlenmesi oluşturur. PTE skorlama sistemine göre düşük olasılıklı ise herhangi bir yöntem ile bakılan D-dimer ile orta olasılıklı ise ELİSA yöntemi ile bakılan D-dimer negatifliği ile PTE tanısı dışlanır. Yapılan çalışmalar sonucunda

bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda 3 aylık dönem içerisinde tromboz riski % 1 bulunmuştur (56). PTE klinik skoru düşük ve D-dimer testi pozitif ise tanı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ya da spiral toraks BT ile değerlendirme yoluna gidilir.

Klinik olasılığı yüksek saptanan olgulardan BT için uygun olan hastalarda BT ile tanı doğrulanmaya çalışılır. BT incelemesinin tanısal olmadığı durumlarda alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi gibi ileri tetkiklerle devam edilmelidir. BT incelemesinin tanısal olmadığı ya da uygulanamadığı durumlarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normal olan hastalarda sadece perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Sintigrafinin yüksek olasılıklı raporlanması halinde PTE tedavisi başlanmalıdır. Normal raporlanan sintigrafi sonucu ile PTE dışlanır. Tanıyı desteklemeyen sintigrafi raporlarında kompresyon ultrasonografisi uygulanır. DVT saptanan hastalar PTE olarak kabul edilerek tedavi edilmelidir. DVT bulgusu saptanmayan hastalarda klinik olasılık düşük ise ek incelemeye gerek yoktur. Klinik yüksek olasılık hala devam ediyorsa BT, kompresyon ultrasonografisinin 1 hafta sonra tekrarı, seri ultrasonografik değerlendirme, pulmoner anjiyografi gibi ileri incelemeler yapılmalıdır. Şekil-1’de ayaktan başvuran nonmasif PTE şüphesi ile değerlendirilen hastalarda kullanılan tanı algoritmeleri görülmektedir (57).

Hastanede Yatan ve Ek Hastalığı Olan Hastalarda Olasılık Değerlendirilmesi

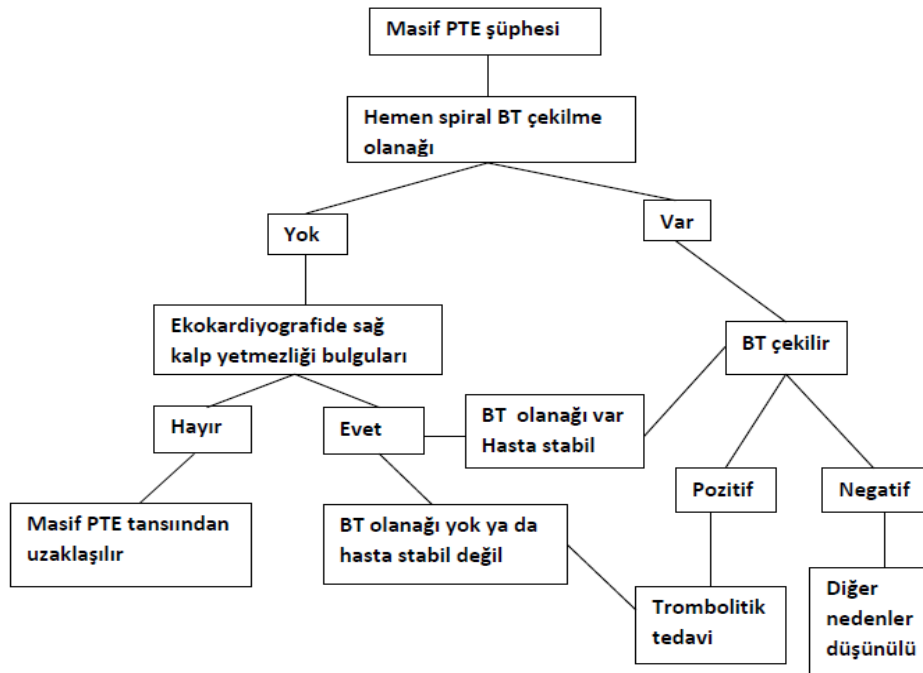
Hastanede yatarak tedavi gören, ek hastalığı bulunan ve yaşlı hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır. Bu nedenle, bu yöntemle PTE’nin dışlanması yanıltıcı olabilir (58). Bu grup hastalarda klinik imkanlar dahilinde yapılabilirse, sintigrafi yerine öncelikle kontrastlı spiral BT yapılması tercih edilmelidir. Multidedektör BT anjiyografiye aynı seansta alt ekstremitte BT venografi incelemesinin eklenmesi de tanı şansını artırır (59).

Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselmektedir. Bu durumlarda yüksek olasılıklı sintigrafinin pozitif prediktif değeri de düşer (60). Özellikle kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunan yaşlı hastalarda perfüzyon sintigrafisi yerine mutlaka ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Kompresyon ultrasonografinin negatif olması halinde seri ultrasonografik inceleme yapılmaya çalışılmalı veya ultrasonografi en azından 1 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Ciddi hipoksemi, EKG’de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, sintigrafide

bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen hastalarda hipotansiyon/şok tablosu olmasa bile riski yüksek submasif PTE alt grubunun tanısı amacıyla mutlaka eko-kardiyografik inceleme yapılmalıdır.

Masif PTE Kuşku Olgularında Olasılık Değerlendirilmesi

Hızlı gelişen nefes darlığı, hipotansiyon, şok tablosu ve akut sağ kalp yetmezliği bulguları olması durumunda bu klinik tabloya neden olabilecek aort diseksiyonu ve perikard tamponandı gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için ilk olarak eko-kardiyografi ile inceleme yapılmalıdır. Sağ boşluklarda dilatasyon, pulmoner hipertansiyon, septal paradoks hareket gibi bulgular saptanması halinde alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi yapılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç saptanması trombolitik tedavi endikasyonu açısından yeterlidir. Ultrason yapılamıyor ya da tanısal sonuç veremiyorsa acilen spiral BT anjiyografi ya da pulmoner anjiyografi planlanmalıdır. Şekil 2.'te masif PTE kuşku ile değerlendirilen hastada önerilen tanı algoritmi görülmektedir (57).



Şekil 2. Masif PTE Kuşkusunda Tanı Algoritması

2.1.7 Tedavi

Öncelikle ana hatlarıyla PTE tedavisinden bahsedilecek olup, kanser hastalarında görülen PTE tedavisi ayrı bir başlık altında ele alınacaktır.

Hemodinamik ve solunumsal destek, antikoagülan tedavi, fibrinolitik tedavi, vena cava inferior filtresi ve embolektomi PTE tedavisinde uygulanan tedavi yöntemleridir. Hastanın oksijen ve solunum desteği açısından değerlendirilmesi önemlidir, ağır solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyon gerekebilir. Hipotansiyon gelişen masif PTE'li hastalarda inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak amacıyla inotrop ajanlar kullanılabilir.

Pulmoner tromboemboli tanısı konulduktan sonra tedavi verilecek olan hastalarda öncelikle kanama riski belirlenmelidir. İleri yaş, yakın dönemde geçirilmiş gastrointestinal kanama, metastaz varlığı, aktif kanama varlığı, immobilizasyon ve kreatinin klirensinin 30 ml/dk'nın altında olması, kanama riskini arttırdığı göz önünde tutulan parametrelerdir. Daha sonra hastalığın şiddeti belirlenerek tedavi seçimi yapılır (61). İntrakraniyal kanama ve aktif iç organ kanamasının bulunması antikoagülan tedavi için mutlak kontrendikasyonlardır. Mutlak kontrendikasyon bulunması durumunda hastanın vena cava inferior filtresi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Son iki hafta içerisinde ameliyat öyküsü olması, kanama diyatezi bulunması, kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve diğer kanama riski bulunduran durumlar göreceli kontrendikasyonları oluşturur.

PTE tanısı konulan hastaların masif, submasif ve nonmasif olarak ayrımı yapılmalı ve tedavileri bu ayrıma göre başlanmalıdır. Kanama riski olmayan ve PTE açısından orta ve yüksek klinik skoru olan hastalarda tanı dışlanana kadar antikoagülan tedaviye mutlaka başlanmalıdır. Öncelikle düşük molakül ağırlıklı heparin (DMAH), unfraksiyone heparin (UFH) veya fondaparinux ile tedaviye başlanır. Rivaroksaban ile başlangıç tedavisi de 9. ACCP (American College of Chest Physicians) rehberinde seçenekler arasında gösterilmektedir. Masif olmayan PTE olgularında ilk 24 saatten sonra tedaviye oral antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Varfarin diğer tedaviler kesilmeden 5-10 mg dozunda başlanır ve 'International Normalised Ratio'(INR) 2-3 arasında bir değere ulaştığında diğer tedaviler kesilerek tedaviye varfarin ile devam edilmesi önerilir (62, 63).

Masif PTE grubunda olan olgularda kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi önerilmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif PTE olgularında da

antikoagülan tedavi yerine trombolitik verilmesi önerilmektedir (57, 63). Trombolitik tedavi sonrası, yarılanma ömrü kısa olduğu için tedaviye UFH ile devam edilmelidir.

Unfraksiyone heparin antitrombin-III'e bağlanır ve aktivitesini 100-1000 kat arttırarak faktör IIa, IXa, Xa, XIa ve XIIa'nın inhibisyonuna neden olur. UFH'nin antikoagülan etkisi ve kanama riski 'Activated Partial Thromboplastin Time' (aPTT) ile takip edilir.(62 ,64)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin kimyasal ve enzimatik depolimerizasyonu sonucu elde edilir. Faktör Xa'yı UFH'ye göre 1000 kat daha fazla inhibe ederler. DMAH'lerin yarılanma ömrü UFH'ye göre daha uzundur. DMAH'lerin antidotu bulunmamaktadır. Kullanılırken monitörizasyona gerek yoktur. DMAH ve UFH etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada DMAH alan hastalarda mortalite, nüks ve kanama daha az görülmüştür. Enoksaparin, dalteparin, bemiparin, tiranzapin ve nadroparin başlıca DMAH'ler olarak sayılabilir. Böbrek yetmezlikli olgularda, vücut ağırlığı 50 kilogramın altında olanlarda, obezlerde ve gebelerde faktör-Xa düzeyi monitörize edilerek doz ayarlanmalıdır (65).

Heparinlerin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Antiagregan kullanımı karaciğer ve böbrek hastalıkları, trombositopeni ve yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü olması kanama riskini arttırır. Heparin kullanılan bir hastada kanama gelişmesi durumunda protamin sülfat kullanılmalıdır. Fondaparinux antitrombin III'e bağlanarak faktör-Xa nötralizasyonunu arttırır. Günde tek doz ve subkutan kullanılır (66).

K vitamini antogonisti olan varfarin, K vitaminine bağımlı olarak üretilen faktör II, VII, IX ve X'un aktivasyonunu engelleyerek antikoagülan etki gösterir. Aynı zamanda protein C ve S inhibisyonu yapması nedeniyle ilk dönemde prokoagülan etkiye neden olur. Bu nedenle ilk olarak diğer antikoagülanlar başlanır. Etkinlik sağlandıktan sonra varfarin tedaviye eklenir. Terapötik aralık olan 2-3 arasında 2 INR değeri gördükten sonra varfarine tek başına devam edilir. Varfarin'in en önemli yan etkilerinden birisi kanamadır. (64)

Persistan hipotansiyon ve şok tablosunun eşlik ettiği, sistolik arter basıncın 90 mmHg'nın altında olan ya da bazal tansiyon değerine göre 40 mmHg'lık bir azalmanın gözleendiği masif PTE hastaları trombolitik tedavi endikasyonu olan olgulardır. Hemodinamik instabilite olmayan ancak ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği bulguları saptanan submasif PTE olgularında trombolitik tedavi kullanımı tartışmalıdır. Streptokinaz (SK), ürokinaz (UK)

ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) trombolitik tedavide kullanılan ilaçlardır. (1,69)

Antikoagülan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda uygulanabilecek tedavi yöntemi vena cava inferior filtresidir. Ancak vena cava filtreleri trombojeniktir ve kullanımını sınırlı olduğundan kullanılacağı vakayı iyi seçmek gerekir (70).

2.1.8. PTE ve Kanser

Kanser birçok yoldan tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (202-204). Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir (205-207). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser yüksektir (208,209). Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden dolayı, kanser yönünden tarama önerilmez (210,211).

Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır (212). İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (213,214). Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (215). Metastatik kanserde ve kemoterapisi süren ilerleyici, aktif kanser hastalarında nüks riski de artar (216,217).

Malign hücrelerden doku faktörü salgılanması, diğer proinflamatuvar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması (kazanılmış aktive protein C direnci gibi), azalmış fibrinolizis ve tümör hücreleri ile trombosit, monosit ve makrofajlar arasında artmış adhesiv etkileşimler, tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (218). Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapılara dıştan basısı tromboz gelişmesine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir (Tablo 4) (219-221).

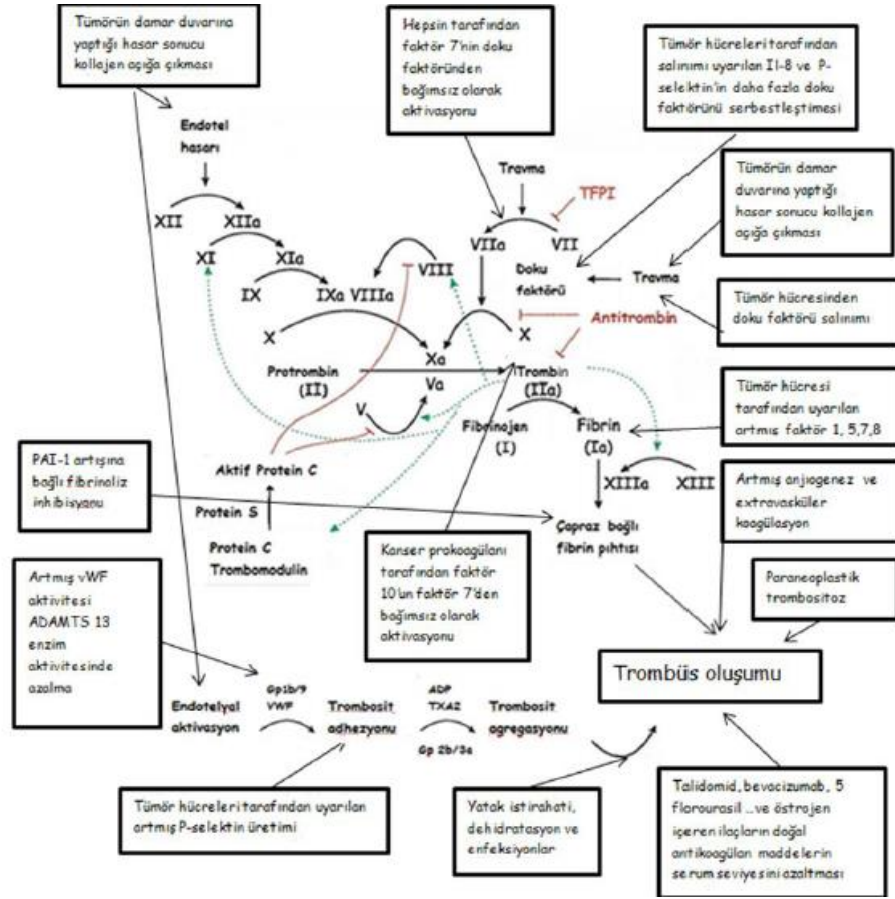
Risk kategorisi	Risk faktörleri
Hasta ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Yaş >75 Obezite VTE öyküsü Ek hastalıklar (enfeksiyon, trombofili, böbrek ve akciğer hastalığı) Performansı düşük olanlar (yatağa bağımlılık, dehidratasyon)
Kanserle ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Kanser histopatolojisi Kanserin yeri (pankreas, beyin,mide, akciğer, testis, jinekolojik kanserler, lenfoma, miyeloproliferatif ve metastatik kanserler) Evresi: ileri evre kanserlerde risk artar Taniya kadar geçen süre (risk ilk 3-6 ay içinde en fazla)
Tedavi ile ilişkili riskler	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi girişim (≥60 dk'dan uzun süren operasyon, santral venöz kateter uygulaması) Kemoterapi, anti-anjiyogenez ilaçlar, hormon tedavisi, eritropoezi uyaran ilaçlar Radyoterapi tedavisi
Kan değerleri ile ilişkili riskler (kemoterapi öncesi değerler)	<ul style="list-style-type: none"> Lökosit sayısı >11 x 10⁹/L Hemoglobin < 10g/dL Trombosit sayısı >350 x 10⁹/L

Tablo 4. Kanserde tromboz gelişmesine katkıda bulunan önemli faktörlerdir

Kanserli hastalarda tromboz riski genel popülasyona göre 4 kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık 7 kat yüksek bildirilmiştir (222,223). Kanserli olguların %4-15'inde VTE gelişmektedir (224). İleri evre kanserlerde VTE gelişimi daha sıktır (225). Aynı zamanda tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmına daha sonraki dönemlerde kanser tanısının konulduğu gösterilmiştir (226-230). Ancak bu hastalarda rutin kanser tarama testlerinin yapılması tartışmalıdır (231,232). Bu testlerin dikkatli öykü ve fizik muayene sonucu ciddi kanser kuşkusu bulunan VTE'li hastalarda yapılması önerilmektedir (233,234).

2.1.8.1.Kanserde Pulmoner Tromboemboli Patogenezi

İlk kez 1832 yılında Fransız hekim olan Jean Baptiste Bouillaud kanser ve tromboz arasındaki ilişkiyi açıklamıştır. Günümüzde kanserin direkt ve dolaylı olarak trombüs oluşumuna yol açtığı bilinmekte olup bu mekanizmalar Şekil-3 gösterilmiştir.



Şekil 3: Kanserde hemostatik sistemde meydana gelen prokoagülan etkiler

Kanser hücrelerinin kan damarlarında oluşturduğu hasar sonucu kollajenin ve bazal membranın açığa çıkması pıhtılaşmayı tetiklemektedir. Kanser hüresinden salgılanan doku faktörü ve TNF-alfa (tümör nekroz faktörü-alfa), IL-1 (interlökin-1), IL-8 (interlökin-8) ve VEGF (vasküler endotelial growth factor) gibi inflamatuvar sitokinler lökositler ve endotel üzerine yaptıkları değişikliklerle prokoagülan etki yaratmaktadırlar. Kanserli hastalarda faktör 5, 8, 7 ve fibrinojen serum konsantrasyonları artış göstermektedir (21). Doku faktörü (TF); bazı normal parankim hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve birçok kanser hüresi tarafından eksprese edilen bir transmembran proteindir. Faktör 7a'nın aktivasyonunu sağlar ve ekstrensek yoldan pıhtı oluşumunu başlatır. Kanser prokoagülanı birçok kanser tipinde serumda artmış olarak bulunan bir sistein proteazdır. Faktör X ile birlikte bulunur ve eksprese edilmesi halinde faktör XIIa'dan bağımsız şekilde faktör X'un aktifleşmesini uyarır (19). Trombositlerin alfa granüllerinden ve endotel hücrelerinin Weibel-palade cisimciklerinden salınan P-selektin hücre adezyonunda görevli bir molekül olmasının yanı sıra monosit ve endotel hücrelerinden TF

salımını arttırır. Kanserli hastalarda yüksek P-selektin serum seviyeleri ile VTE prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur (22). Çeşitli malignitelere, trombosit adezyonundan sorumlu olan von Willebrand faktörü seviyesinin serumda artmış olarak bulunduğu ve bunun tromboz gelişim riskinde anlamlı bir artış oluşturduğu belirtilmiştir. Von Willebrand multimerlerini yıkmada görevli olan ADAMTS 13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) enziminin aktivitesinin azalmış olduğu bazı kanser kohortlarında belirtilmiştir (23). Kanser kemoterapisi özellikle kemik iliği naklinde kullanılan ilaçlar, talidomid, bevacizumab, 5-florourasil yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen gibi tedavilerde doğal antikoagülan maddelerin kandaki seviyelerini azaltarak kanserli hastalarda oluşan bu prokoagulan aktiviteye katkıda bulunmaktadır. Yatak istirahati, dehidratasyon, infeksiyonlar, cerrahi girişimler gibi morbiditeye eşlik eden durumlar hastalığın ortaya çıkmasında yardımcı rol oynayabilmektedir (24).

2.1.8.2. Kanser Hastalarında PTE Tedavisi

Kanserli hastalarda başlangıç PTE tedavisini özellikle inceleyen çalışma literatürde çok fazla sayıda bulunamamasına rağmen DMAH etkilidir. Kanser hastalarında etkinlik ve yan etki olarak daha güvenli olduğu bilindiği için DMAH'ler birinci tercih olarak önerilmektedir (71). DMAH ile standart heparinin etkinliği hemen hemen aynı olması rağmen DMAH'nın osteoporoz veya heparin ilişkili trombositopeni riski daha az olması ve kolay kullanım gibi ek avantajları vardır (72).

Yapılan çalışmalar sonucunda varfarin kullananlarda kanama riski ve nüks oranı artmış olarak bulunmuştur. Kanserli hastaların yaklaşık %10'unda yeterli düzeyde oral antikoagülan tedaviye karşın, PTE nüks etmektedir. Kanserli hastalardaki yüksek tekrarlama oranının nedenleri; gastrointestinal yan etkiler, K vitamini eksikliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve zayıf damar dolaşımının terapötik INR seviyelerine ulaşmayı büyük ölçüde zorlaştırmasından kaynaklanmaktadır (73). Ek olarak, ilaç etkileşimleri, diyare, oral alım bozukluğu gibi nedenlerden dolayı oral antikoagülanların kullanımında biyoyararlanımı ve farmakodinamik özellikleri etkilenmektedir. Kanserli hastalarda enoksaparin ve oral antikoagülan kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada enoksaparinin oral antikoagülana göre nüks ve diğer yan etkiler konusunda daha güvenilir olduğu saptanmıştır (9). Bu nedenle, kanama riski olan olgularda kanser tedavisi süresince DMAH kullanılması uygun bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilebilir. Kanser hastalarında tedavi ilk 6 ay DMAH ile yapılmalıdır. ESMO kılavuzunda sekonder profilaksiste 6 ay süreyle, DMAH uygulanması önerilmektedir (18). DMAH'ların

tercih edilmelerinin diğere nedenleri, hastane yatışı ve laboratuvar izlemi gerektirmemeleridir. Ayrıca DMAH'larla HIT riski daha düşüktür ve daha kolay uygulanırlar. DMAH'ların kullanımındaki en önemli kısıtlama hastanın kreatinin klirensinin <30 ml/dak olmasıdır (13). Sekonder profilaksiye yaşam boyu ya da kanser remisyonu elde edilene kadar devam edilmesi önerilir. İleri evre hastalıkta ise risk faktörlerinin devam etmesi nedeniyle tedaviye yaşam boyu devam edilmesi önerilir.

2.1.8.3. Kanser Hastalarında PTE Profilaksisi

Kanserli Hastalarda Primer PTE Profilaksisi

Kanserli hastalarda trombotik olay riskinin saptanması ve en uygun tromboprofilaksinin verilmesi hayati öneme sahiptir. Ancak ENDORSE çalışmasının sonuçlarına göre; dünya çapında ve Türkiye'ye ait özel sonuçları dikkate alındığında, akut tıbbi bir nedenle hastaneye yatan kanserli hastalar dahil olmak üzere riskli hastalarda tromboprofilaksi yeterince uygulanmamaktadır (74,75).

Hastanede Yatan ve Tıbbi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda antikoagülanlarla uygulanan profilaksinin (farmakolojik tromboprofilaksi) PTE riskini azalttığı gösterilmiştir. Akut tıbbi bir hastalığı olan ve hareketi kısıtlanmış olgularda kontrendikasyon olmadığı sürece ve hastanede kaldığı süre boyunca farmakolojik tromboprofilaksi yapılması gerekir. Ancak hastaneden taburcu olduktan sonra tromboprofilaksiye devam edilmesi gereken süre tartışmalıdır. Tromboprofilaksiye taburcu olduktan sonra da devam edilmesi asemptomatik PTE ve ölümcül PE riskini azaltmaktadır ancak toplam mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (13,18). Kanser hastalarının da dahil olduğu hastanede yatan hastalarla yapılan çalışmalarda DMAH'lerin, standart heparin PTE profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (33,76). Enoksaparin, dalteparin ile yapılan çift-kör, plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada VTE riskinin plaseboya kıyasla %37-47 aralığında azaldığı saptanmıştır (77). Enoksaparin ve standart heparinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise rölatif risk azalması enoksaparin lehine %26 olarak bulunmuştur (78). Tromboprofilaksi yaklaşımının seçimi hastanın ayakta veya yatarak tedavi görmesine, hastayla ilişkili diğer faktörlere, ilaca ulaşılabilirlik durumuna ve maliyetine göre

belirlenmelidir (18). Farmakolojik tromboprofilaktik ilaç seçiminde sıklıkla uygulama kolaylığı da göz önüne alınarak DMAH standart heparine tercih edilir (33). DMAH'lerin farmakolojik farklılıklarının bulunduğu ve ürünlerin birbirlerinin yerine kullanılmayacağı pek çok kılavuzda belirtilmiştir. Tromboprofilaksi uygulama kararı alınan hastalarda böbrek yetersizliği bulunuyorsa doz ayarlaması yapılması önerilir. Ancak tinzaparinin molekül ağırlığı ve kimyasal yapısı gereği böbrek yetersizliğinde birikici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. DMAH kullanılacak ise bu olgularda tinzaparin kullanımı önerilmektedir. Varfarin böbrek yetersizliği olan hastalarda da kullanılabilir, ancak dikkatli INR izlemi yapılarak doz ayarlaması yapılması gerektiği unutulmamalıdır(18). Yeni oral antikoagülanların (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran) hastanede yatarak tedavi gören hastaların PTE profilaksisindeki etkililik ve güvenliliğini araştıran çalışmalarda, etkili oldukları gösterilmesine karşın; kanama yan etkilerinin fazla olması sebebiyle tromboprofilakside kullanılmamalıdır (79, 80). Bir derlemede yeni oral antikoagülanların bazılarının PTE tedavisinde etkililik ve güvenilirlikleri belirlenmesine karşın; antidotlarının olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yararlanımlarının azalması, yaşlı hastalarda kanama olayları görülen olguların verilerinin olmaması gibi kısıtlılıklara dikkat çekilmiştir (81). Bu bulgulardan yola çıkarak direkt oral antikoagülanların tıbbi endikasyonlarda tromboprofilaksi amaçlı kullanımı güncel kılavuzlarda yer almamaktadır. Dalteparin, enoksaparin ABD FDA kurumu tarafından bu endikasyonda onaylanmıştır (18). Kanserli hastalarda PTE riskinin yanısıra kanama riski de yüksektir. Bu nedenle antikoagülasyon kontrendikasyonlarına ve kullanım risklerine de dikkat edilmesi gerekir. Hastanede yatan ve kanama riski yüksek olan hastalarda mekanik profilaksi tercih edilebilir (18). Tromboprofilaksi başlandığında hastaneden taburcu olana veya tam iyileşme sağlanana kadar sürdürülmesi önerilir (33). Güncel kılavuzlarda hastanede yatan ve tıbbi tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması önerilmektedir (18).

Hastanede Yatan ve Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Hastanede yatan ve cerrahi olarak tedavi edilen kanserli hastalarda da PTE riskinin kanseri olmayan olgulardan çok daha yüksek olduğu bilinmektedir (18, 33). Birçok randomize klinik çalışma ve meta-analizlerin sonuçlarına göre, majör genel cerrahi ameliyatlarını takiben rutin olarak tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir. Farmakolojik tromboprofilaksi genel cerrahi operasyonlarından sonra PTE gelişme riskinde azalma sağlamaktadır. Çeşitli çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde yapılan analizler sonucunda standart

heparin ile herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin %18, ölümcül PTE riskinin %47, ölümcül olmayan PTE riskinin %41 oranında azaldığı, majör kanama riskinin ise %57 oranında arttığı saptanmıştır. DMAH uygulaması ise PTE riskinde %70 oranında, herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde %46 oranında azalma sağlarken, majör kanama riskini 2 katına çıkarmaktadır. Standart heparin ile DMAH'ın karşılaştırıldığı 51 çalışma içeren bir meta-analizde DMAH ile bildirilen klinik PTE olay oranının %30 kadar daha düşük olduğunu göstermişse de bu fark sadece kör ve plasebo kontrolü çalışmalarda doğrulanmamıştır (82). Kanser nedeniyle opere edilen hastalarda tromboprofilaksinin hastaneden taburcu olduktan sonra 4 hafta süre ile devam ettirilmesinin hastanede yatılan sürede yapılan tromboprofilaksiye göre PTE riskinde azalma sağladığı randomize çalışmalar ve meta-analizle gösterilmiştir. Bu nedenle genelde tüm kılavuzlarda güçlü öneri olarak önerilmektedir (33, 82).

Ayakta Tedavi Edilen (ambulator) Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Günümüzde kanser hastalarının çoğu tedavilerini ayakta, onkoloji polikliniklerinde almaktadır. Ayakta tedavi edilen hastalarda PTE sıklığı; kanser tanısından sonraki ilk yılda, kemoterapi sırasında ve metastatik hastalığı olanlarda çok daha sıktır (18). Ancak bu hastalarda tromboprofilaksinin yararı yatan hastalardaki kadar net olarak tanımlanmamıştır (33). Ayakta tedavi edilen kanserli hastalarla yapılan tromboprofilaksi çalışmalarında semptomatik DVT riskinde azalma bulunmasına karşın, bazı çalışmalarda kanama oranlarında artış olabileceği görülmüştür (33). Bu bulguların ışığında ayakta izlenen veya venöz portu olan tüm hastalara rutin profilaktik antikoagülasyon önerilmemektedir (83, 84). Klinik pratikte tromboprofilaksi kararı risk değerlendirmesi ışığında alınmalıdır. Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında sistemik tedaviye başlarken kanserle ilişkili PTE riski değerlendirilmeli ve tedaviye devam edildikçe risk değerlendirmesi periyodik olarak tekrarlanmalıdır (18). Ayakta tedavi edilen kanser hastalarındaki çalışmaların çoğu DMAH'lerle gerçekleştirilmiştir. Tromboprofilaksidede DMAH'ların önerilen rutin tromboprofilaksi dozlarında kullanılması önerilir. Güncel kılavuzlarda ayakta tedavi edilen kanserli hastalarda tromboprofilaksi kararının bireysel hasta değerlendirmesi ışığında alınması önerilmektedir (84).

Kanserli Hastalarda Sekonder PTE Profilaksisi

Kanserli hastalarda PTE tedavisi, diğer tedavi alan hastalardan farksız olarak morbidite ve mortalitede azalma sağlar (85). Kanserli olmayan hastalarda PTE tedavisi; hızlı etkili antikoagülanlar olan DMAH ile başlangıç/akut dönem tedavisi ve bu tedavi ile eş zamanlı başlanan ve en az 5 gün olacak şekilde birlikte varfarin uygulanması, ardından da en az 6 ay süre ile sadece oral antikoagülan ile tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Kanserli hastalarda PTE tedavisinde ise DMAH önerilmektedir. (33).

2.1.9. PTE ve Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar

Tümör hücreleri salgıladıkları faktörlerle hiperkoagülabiliteye yatkınlık oluşturabilmektedir. Örneğin; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerinin prokoagülan özelliğini artırarak hiperkoagülabilitate yaratır. Endotel hücrelerini aktive ederek endotel hücrelerinde doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 artışına, hücrelerin endotele adezyonlarının kolaylaşmasına ve trombomodulin azalmasına yol açmaktadırlar. (19, 238)

Yapılan çalışmalarda vaka bazında akciğer kanserinde 3 gen mutasyonuna bakılmıştır. Bunlar; EGFR (epidermal growth factor receptor), KRAS (KRAS proto-oncogene, GTPase) ve EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearanjmanı pozitifliğidir. Bunlardan EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearanjmanı pulmoner tromboemboli için iki kat daha riskli bulunmuştur. Ancak, EGFR (epidermal growth factor receptor) ve KRAS (KRAS proto-oncogene, GTPase) mutasyonları ile pulmoner tromboemboli arasında ilişki bulunamamıştır. EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearanjmanının potent tyrosine kinase ekspresyonuna yol açarak, doku faktör (TF)'ün prokoagülan aktivitesini arttırıp tromboza eğilimi arttırdığı görülmüştür. (198, 199)

2.2 AKCİĞER KANSERİ

2.2.1 Epidemiyoloji

Akcığer kanseri, her iki cins için de küresel olarak kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Dünyada 2018 yılı için 2.09 milyon hastaya akciğer kanseri teşhisi konulmuş olup, aynı yıl akciğer kanseri nedeni 1.76 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Tüm dünyada yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkekler için 100.000'de 31.5, kadınlar için 100.000'de 14.6'dır. Her iki cinsiyet dikkate alındığında bu oran 100.000'de 22.5, mortalite ise 100.000'de

18.6'dır. Ülkeler arasında yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları Kuzey Amerika'da 100.000'de 34.5, Batı Avrupa'da 33.9, Kuzey Avrupa'da 30.1 iken, mortalite oranları sırasıyla 100.000'de 22.3, 24.6 ve 21.3'tür. Cinsiyet dağılımına göre erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı Orta ve Doğu Avrupa'da 100.000'de 49.3, Batı Avrupa'da 43.3, Güney Avrupa'da 43.1, Kuzey Amerika'da 39.1 ve Kuzey Avrupa'da 34.0 iken, aynı ülkeler için kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları sırasıyla 100.000'de 11.9, 25.7, 15.7, 30.7 ve 26.9'dur (187). Akciğer kanseri için ortalama yaşam süresi genel olarak 12 ay, 5-yıl sağ kalım yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir (188). Bu noktada akciğer kanseri dünyanın en önemli kanser sorununu oluşturmakta, tüm ölümler içinde de sıklık itibariyle beşinci sıraya yükselmiş bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2017 Yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre, ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 52.5'dir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %21'i akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 9'dur (189). Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri artış göstermekte, kanserler içinde kadın cins için görülme sıklık oranı da artmaktadır

Akciğer kanseri en sık 50 ila 70 yaşları arasında görülmektedir. Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı arttıkça akciğer kanserinin görülme yaşı da düşmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akciğer kanserinin erkeklerde en sık 70 ila 74 yaşları arasında, kadınlarda ise en sık 80 ila 84 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır (88).

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri olgularının %85-90'nın nedeni sigaradır. Hem inhale edilen sigarada hem de dumanında yüzlerce karsinojen madde bulunmaktadır. Bununla birlikte sigara içenlerde risk sigarayı bırakma ile azalmaktadır, ancak bu azalan risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyen biri ile aynı risk düzeyine ulaşmamaktadır. Yirmi paket yıl sigaraya maruz kalmak popülasyonda yüksek risk olarak tanımlanmaktadır. Sigara içiminin karsinojenik etkisi sigara içen erkek bireylerde içmeyen erkek bireylere oranlara 23.9, kadın içicilerde ise 8.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde akciğer kanseri olgularının %90'nından, kadınlarda yaklaşık %60'ından sigara sorumludur. Sigara içme süresinin önemli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. 40 yıl 1 paket sigara içenlerde, 20 yıl 2 paket sigara içenlere göre akciğer kanseri

gelişme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (10, 90). Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşumu şeklindedir. Sigaranın kanser riskini artırması, aynı zamanda maruziyetin özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu, filtre gibi faktörlerdir. Sigara dumanındaki major kanserojenler: polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur (91).

Hava kirliliği havada düşük konsantrasyonlarda bulunan kanserojen maddelerden dolayı risk faktörü olarak sayılır. Bazı meslek gruplarında gelişen endüstri ile, fuel oil ve bazı kimyasal maddeler ile motor yakıtlarının kullanılmasındaki artışla birlikte açığa çıkan karsinojenler ile hava kirliliğinin artması sonucunda akciğer kanserinin riskinin arttığı da söylenebilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 100.000'de 14 iken, sanayileşmiş kesimde yaşayan insanlarda 100.000'de 26.2 olarak saptanmıştır (92).

Akciğer kanserinde mesleksel maruziyet önemli bir rol oynamaktadır. Radyasyon maruziyeti, asbest, eter, radon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, arsenik gibi karsinojenler mesleki temas olasılığı nedeniyle risk faktörleri arasındadır. Kömür madeninde arsenik, krom, nikel gibi maddelerin bulunduğu madenlerde çalışanlar artmış akciğer kanseri riski altındadırlar. Asbest parçacıkları da akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle kırsal kesimlerde ısı ve su yalıtımı için kullanılan toprakta bulunmaktadır. Ayrıca ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklılığı nedeniyle inşaat, gemi, uçak, otomobil yapımında ve tekstil endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Asbeste maruz kalan kişilerde, sigara içse de içmese de akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Asbest maruziyeti ve sigara içimi sigara içmeyen birine göre akciğer kanseri riskini 92 kat artırmaktadır (89). Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmaktadır. Radon radyoaktif formlarının bozulması ile radyasyon tehlikesi göstermektedir. Yeraltında çalışan maden işçilerinde radona olan maruziyet nedeniyle akciğer kanseri riskinde anlamlı derecede artış olduğu gösterilmiştir (93).

Meyve ve sebzelerde bulunan antioksidan maddelerin akciğer kanserinden koruyucu özellik taşıması nedeniyle antioksidandan fakir diyetle beslenenlerde akciğer kanseri gelişim riskinin daha fazla olabileceği ileri sürülmektedir. Olgu kontrol çalışmalarında fazla meyve ve sebze tüketiminin, az meyve ve sebze tüketimine göre akciğer kanseri gelişmesi açısından daha

düşük riske sahip olduğu ve fazla alkol tüketiminin akciğer kanserinin artışında daha fazla bir risk olduğu bildirilmiştir (94).

Tüm sigara içicilerinin %10-20'sinde akciğer kanseri gelişiminin genetik yatkınlığının önemi vardır. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik genetik bir çalışmada ailesel riski birinci dereceden olanlar riskli olarak saptandı. Bu özellik daha çok genç yaşta teşhis konulan olgularda ilişkili bulunmuştur (95, 96). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1995 ve 2000 yılları arasında 1500 kişilik akciğer kanseri hasta grubunda aile hikayesinde kanser olan %40 olgu olduğu, bu kanserlerin %51,8 akciğer kanseri olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %5 kanser mevcuttu (97).

Bazı akciğer hastalıkları da akciğer kanserine yatkınlığı da arttırabilmektedir. Bu hastalıklardan en önemlileri tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kapasitesini kısıtlayan pnömokonyoz gibi hastalıklardır. Pulmoner fibrozu olan olguların %10'u akciğer kanserinden ölmektedirler. KOAH'ta artmış inflamasyon ve oksidan stres kanser gelişimi ile ilişkilidir. Akciğer kanserinde tüberküloz predispozan faktör olarak rol oynamaktadır. Akciğer kanseri etyolojisinde tüberkülozun rolü üzerinde yapılan araştırmalara göre kanser tüberküloz kavite duvarından, drenaj bronşundan veya skar dokusundan kaynaklanmaktadır. (1,53,98,99)

2.2.3 Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar

Hastalıkların daha iyi anlaşılması ve daha etkin tedavi arayışları, moleküler patoloji uygulamalarının tanı, tedavi ve prognoz amacıyla rutin kullanım potansiyelini giderek genişletmektedir. Bu yönelim daha etkin bir sonuç için hastalığın ve hastanın ayrı ayrı değil de bir bütün olarak analiz edilmesini, yani kişiye özel hastalık yönetimi algoritmalarının uygulanmaya başlamasını sağlamıştır. Geçtiğimiz yıllarda, akciğer kanserinde potansiyel olarak ilaç bağlanabilecek moleküler değişimleri tanımlama yönünde çok büyük çabalar sarf edilmiştir.(200)

Akciğer kanseri özelinde bakıldığında uygulanan tanı tedavi ve prognoza yönelik moleküler patolojik verilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Morfolojik sınıflamada adenokarsinom grubunda yer alan benzer mikroskobik görünüm, etyolojik (sigara ilişkili/ilişkisiz) ve tedavi yanıtı (iyi/zayıf) açısından farklılıklar göstermektedir. Akciğer adenokarsinomuna ait genetik veriler arttıkça, aslında bu kanserin EGFR geninde (özellikle de ekzon 18, 19, 20, 21) mutasyon gösteren ve göstermeyenler olarak ayrıştığını, aktive edici mutasyon gösterenlerin anti-EGFR tedavisine iyi yanıt verdiğini, yanıt vermeyenlerin ya da kısa tedavi süresini takiben yanıtı geliştiren olguların ise (baştan itibaren ya da sonradan kazanılmış) EGFR geninin 20. ekzonda T790M olarak tanımlanan bir mutasyon ve MAP mutasyonları taşıdıkları bilinmektedir. Bütün bu tiplerden bağımsız olarak küçük bir adenokarsinom grubu, EML4-ALK genleri arasında oluşan ve anormal bir protein sentezleten füzyon geni taşıyan ve ALK inhibitörlerine iyi yanıt verdiği bilinen bir grup olarak bilinmektedir(201)

2.2.4 Patoloji

Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'i içinde bronşiyal karsinoidler, mezoteliyomalar, bronşiyal gland neoplazmaları, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur (100). Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmış olan akciğer malign epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo 5.'da gösterilmiştir (101).

WHO Classification of Lung Tumors

- **Epithelial tumors**
 - **Adenocarcinoma**
 - Lepidic adenocarcinomae
 - Acinar adenocarcinoma
 - Papillary adenocarcinoma
 - Micropapillary adenocarcinoma
 - Solid adenocarcinoma
 - Invasive mucinous adenocarcinoma
 - Mixed invasive mucinous
 - nonmucinous adenocarcinoma
 - Colloid adenocarcinoma
 - Fetal adenocarcinoma
 - Enteric adenocarcinomae
 - Minimally invasive adenocarcinoma
 - Nonmucinous
 - Mucinous
 - **Preinvasive lesions**
 - Atypical adenomatous hyperplasia
 - Adenocarcinoma in situ
 - Nonmucinous
 - Mucinous
- **Squamous cell carcinoma**
 - Keratinizing squamous cell carcinoma
 - Nonkeratinizing squamous cell carcinoma
 - Basaloid squamous cell carcinoma
 - Preinvasive lesion
 - Squamous cell carcinoma in situ
- **Neuroendocrine tumors**
 - **Small cell carcinoma**
 - Combined small cell carcinoma
 - **Large cell neuroendocrine carcinoma**
 - Combined large cell neuroendocrine carcinoma
 - **Carcinoid tumors**
 - Typical carcinoid tumor
 - Atypical carcinoid tumor
 - **Preinvasive lesion**
 - Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
- **Large cell carcinoma**
- **Adenosquamous carcinoma**
- **Sarcomatoid carcinomas**
 - Pleomorphic carcinoma
 - Spindle cell carcinoma
 - Giant cell carcinoma
 - Carcinosarcoma
 - Pulmonary blastoma

Tablo.5 Akciğer malign epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Skvamöz Hücreli Kanser

Akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde adenokanser daha sık görülen akciğer kanseri tipini oluştururken, ülkemizde aşırı sigara tüketimi nedeniyle skuamöz hücreli tip daha sık görülmektedir. Çoğunlukla büyük bronşların santralinden kaynaklanmaktadır, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılmaktadır. Toraks dışına diğer hücre tiplerinden daha geç yayılır. Skvamöz kanser bronş epitelinden yıllar önce başlayan bir metaplazi veya displaziye izleyen insitu kanserden sonra çıkar. Mukozada 1-2 cm çapında kalınlaşma görülür. Santral ve periferik skuamöz hücreli kanserlerde yaygın

santral nekroz ve buna bağlı kavitasyon görülebilir. Bu özellik sitolojik materyallere, özellikle balgama çok hücre düşmesine yol açar ve tanı konulması açısından avantaj sağlar. Endobronşial gelişim lümeni tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşiektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojilere neden olabilir (101).

Sigara kullanımı ile direkt ilişkisi ispatlanmıştır. Tipik özellikleri santral yerleşimli olması ve 4 cm'den büyük lezyonlar olmasıdır. %80 oranında kavitasyon görülür. Diğer tiplere kıyasla metastaz oranı düşük ve daha iyi prognozludur (102).

Küçük Hücreli Kanser

Akciğer kanserlerinin %18'ni oluşturur. Ortalama sağ kalım süresi düşük olup prognozu kötüdür. Lober ve ana bronşlarda santral yerleşimlidir. Nekroz ve hemoraji sık görülür. Sıklıkla lenf nodlarına ve komşu yapılara yayılır. Lenfatik yayılım gösterir. Bu sebeple posteroanterior akciğer grafisinde hiler-parahiler yerleşimli kitle ve mediastinal genişleme şeklinde tipik bir görünümü vardır.

Sigara içimi ile yakından ilişkisi vardır ve hızlı yayılım gösterir. Ektopik hormon salınımı yapma özelliği nedeniyle klinik hormon salınımına bağlı sendromların en sık görüldüğü akciğer kanseri türüdür. Vena kava superiorun (VKS) basısına,invazyonuna ve trombozuna bağlı VKS sendromunun en sık sebebi olan akciğer kanseri türüdür (103, 104).

Tanı anında çoğu hastada yaygın yayılım olması sebebiyle cerrahi tedavi şansı oldukça düşüktür ve hastalar sıklıkla kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alır. KT ve RT'ye yanıt çok iyi olup, tümör çoğu zaman yok olur ancak çok kısa süre sonra rekürren yaygın hastalık şeklinde tümör yeniden prezente olmaktadır (105).

Adenokanser

Akciğer kanserlerinin %31'ni oluşturur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşittir. Sigara ile ilişkisi skuamöz hücreli kansere göre daha azdır (106). Periferik havayollarının ve alveollerin yüzey epitelinden veya bronş mukozasından köken alır. Daha önceden akciğer parankiminde bulunan skar dokusundan da gelişebilir. Periferik yerleşimli olduklarından metastatik adenokanser ayrımı zordur. Radyolojik olarak iyi sınırlı lobüle lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilir. Periferik yerleşimli olduğunda kolayca plevral yayılım yapabilir (101).

Yapılan çalışmalar sonucunda adenokanser türünün içerdiği müsinöz komponent içeriğinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Nonmüsinöz komponent varlığında kitle, buzlu cam dansitesinde veya semisolid; müsinöz komponent varlığında solid lezyona veya konsolidasyon şeklinde görülmektedir. Solid komponent arttıkça lenf nodu metastazı riski artar(107).

Büyük Hücreli Kanser

Akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Genellikle periferik yerleşimlidir. Büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyon göstermeyen, skuamöz veya glandüler kanserlerin herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indifferansiye şeklidir. Sigara ile yakın ilişkilidir. Agresif seyirlidir, erken fazda metastaz yapabilir (100).

Adenoskuamöz Kanser

Adenokanser ve skuamöz hücreli kanser alanlarını beraber içeren kanserdir. Her komponent tümörün en az %10'nu oluşturmalıdır. Sigara ile ilişkilidir. Akciğerin periferinde yerleşir ve santral skar içerir. Agresif seyirli ve kötü prognozludur (108).

Sarkomatoid Kanser

Akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Sarkom benzeri diferansiyasyon veya sarkom komponenti içeren bir grup az diferansiye küçük hücreli dışı kanseri kapsayan yeni bir terminolojidir. Pleomorfik kanser, işsi hücreli kanser, dev hücreli kanser, karsinosarkom ve pulmoner blastom olacak şekilde 5 alt tipi bulunur. Pleomorfik kanserin özelliği, küçük hücreli dışı bir kanserde %10'dan fazla işsi hücreli veya dev hücreli komponentin olmasıdır. İşsi hücreli kanserde tüm hücreler işsi özelliktedir. Dev hücreli kanserde çok büyük pleomorfik dev hücreler vardır ve çok kötü prognozlu bir kanserdir. Karsinosarkomda tipik olarak skuamöz veya adenokanser varlığının yanı sıra sarkomatöz elemanlar (kemik, kırıldak, iskelet kası) bulunur. Pulmoner blastom ise bifazik özelliktedir; iyi diferansiye fetal adenokansere benzeyen primitif epitelyal komponent ile osteosarkom, kondrosarkom veya rabdomyosarkom alanları içeren primitif mezenkimal stromadan oluşur (108).

Karsinoid Tümör

Akciğerin nöroendokrin tümörleri olarak değerlendirilmektedir. Karsinoid tümör, nöroendokrin tümör derecelendirmesinde düşük dereceyi, atipik karsinoid intermediate

dereceyi oluşturmaktadır. Tipik karsinoid tümörlerin çapları 5mm ve altındadır, daha az nüks ve metastaz görülür. Tanı kriterlerine göre; tipik karsinoid tümörlerde nekroz olmamalıdır ve karsinoid morfolojisindeki tümörün en fazla 0-1 mitoz içermesi gerekliliği vardır (101).

2.2.5 Klinik Özellikler

Erken evre akciğer kanseri asemptomatiktir. Büyük boyutlara ulaşmadan belirti vermeyebilir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneye rağmen akciğer kanserlerinin %5'i asemptomatik olabilmektedir (10). Hastalık ilerledikçe nefes darlığı, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve öksürük çoğu hastada çıkmaktadır. Belirtiler tümörün bulunduğu yere, lokal ilerlemesine, metastaz bulgularına ve paraneoplastik sendromun varlığına göre değişir (109). Akciğer kanserinde erken dönemlerde görülen semptom ve bulgular ile görülme sıklıkları Tablo 6.'da gösterilmiştir (110).

Tablo 64. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı

Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kuvvetsizlik	0-10
Vena kava superior sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing, stridor	0-2

Tanı konulduğunda KHAK'nin %60'ı, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ise %30-40'ı metastaz yapmış durumdadır. Akciğer kanseri en sık surrenal, karaciğer, beyin, kemik metastazı oluşturmaktadır. Metastaz bölgesine göre baş ağrısı, mental bozukluk, karın ağrısı, mide bulantısı, kemik ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserinde en sık görülen uzak organ metastazları Tablo 7.'de gösterilmiştir (114).

Tablo 5. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı

Tutulmuş organ	Görülme Sıklığı (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Sürenal bezler	2-22
Karaciğer	1-35

2.2.6 Tanı

Akciğer kanseri şüphesi genellikle tümörün lokal veya sistemik etkilerinin neden olduğu semptomlara eşlik eden anormal radyografik bulgular temelinde oluşmaktadır. Akciğer kanseri tanısı koymada invaziv ya da invaziv olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır.

2.2.6.1 Radyolojik İnceleme

Akciğer kanserinde tanının konulması, kanserin evrelendirilmesi, operasyon endikasyonunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi radyolojik incelemelerin ana amaçları arasında yer almaktadır. Akciğer grafisi, Spiral Toraks BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) akciğer kanseri tanısının konulmasında ve özellikle evrelendirilmesinde kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. (115, 116)

Manyetik rezonans yumuşak dokuları görüntülemeye öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle pankreas tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemi olarak bilinmektedir (116).

2.2.6.2 Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi şüpheli akciğer kanseri olgularında kolay, hızlı, invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Balgam sitolojisinin ortalama sensitivite değeri santral lezyonlarda %71, periferik lezyonlarda %49 olarak raporlanmıştır. Tek örnek için tanı değeri %68, iki örnek için %78 ve üç örnek için %86 olarak saptanmıştır. Bu nedenle en az üç örnek almak tanı koyma olasılığını arttıracaktır (118).

2.2.6.3 Biyokimyasal Analizler

Laboratuvar bulgularının hiçbirisi akciğer kanserine spesifik olmamakla birlikte nonspesifik anemi, obstrüktif pnömoniye sekonder lökositoz ve özellikle KHAK'nde kemik iliği tutulumuna bağlı trombositopeni, lökopeni izlenebilir. Transaminazların ve bilirubin değerlerinin yüksek olması karaciğer tutulumunu, kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz (ALP) yükseklikleri de kemik tutulumunu düşündürülebilir (18).

2.2.6.4 Bronkoskopi ve Diğer İnvaziv Tanısal Yöntemler

Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri bronkoskopidir. Tanı konulmasının yanı sıra evreleme, tedavi ve tedavi takibinde de önemli rol oynamaktadır. Santral lezyon varlığına tanısal değeri daha da artar. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşial alandan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan örnekler alınabilir. (120).

Son yıllarda kullanıma giren endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile lezyonlar periferik de olsa, daha yüksek tanı oranlarına ulaşmak mümkündür. 3 cm'den büyük lezyonlarda tanı oranı EBUS yardımı ile %93'e çıkmaktadır (121).

Periferik yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür. Periferik yerleşimli lezyonlarda en yüksek duyarlılığa %57 oran ile transbronşial biyopsi, bunu takiben %54 oran ile bronşial fırçalama ve %43 oran ile bronkoalveoler lavaj (BAL) sahiptir. Transbronşial iğne aspirasyonunun (TBİA) duyarlılığı ise %65'tir ve diğer tekniklerden daha fazladır. TBİA, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ila %95 arasındadır (122).

Endoskopik Ultrason ile İğne Aspirasyonu (EUS-İA), özefagoskopi yardımıyla yapılır. Subkarinal, aortapulmoner, paraözefageal ve pulmoner ligament boyunca lenf nodlarının örnekleme yapılabilir. EUS-İA'nın avantajı anında kalitatif değerlendirme yapılmasını sağlaması ve mediastinoskopi ile ulaşılması zor olan lenf nodu seviyelerinden biyopsi alınabilmesidir (123).

Diğer yöntemlerle tanı konulmayan hastalarda mediastinoskop, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisiyle de tanıya gidilebilir. Mediastinoskopi, mediastinotomi, torakoskopi, torakostomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodunun

örneklenmesinde lenf noduna metastaz saptanmasında operasyon öncesi önemli bilgiler sağlar. Mediastenin normal görüldüğü santral yerleşimli akciğer kanserlerinin %50'sinde mediastinoskopik inceleme ile lenf bezi tutulumu saptanmıştır (124).

2.2.7 Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup, bunun için 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94 708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmaya Avrupa ülkelerinden 46 560, Asya ülkelerinden 41 705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304 hasta dahiledilmiştir (190,191,193). Bu veritabanındaki 77 156 hastanın verileri değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bunların 70 967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %85'ine cerrahi (tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle kombine) uygulanmış olması nedeniyle olguların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır. Olguların %64'ünde tümör tipi adenokarsinom olarak saptanmıştır (190,191,193).

2.2.7.1 T Faktörü Değerlendirmesi

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlamaktadır. Bunun için tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (191,193,194). Primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma *in situ* tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutunun ölçümünde inspiyumda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 santimetreye kadar olan tümörler birer santimetre arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 santimetreden büyük ancak 7 santimetre ve altındaki tümörler T3, 7 santimetreden büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmaktadır. Buzlu cam tarzı nodüllerin değerlendirilmesi için 8. TNM evrelemesinde yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu tarz nodüller genellikle adenokarsinomlarda görülmektedir. Buna göre adenokarsinoma *in situ* tümör Tis (AIS) olarak sınıflanmıştır. Klinik Tis (AIS) 3 cm veya daha küçük buzlu cam

nodüller için kullanılmaktadır. Patolojik Tis (AIS) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tanımlamaktadır.

Yeni evrelemede minimal invaziv adenokarsinom kavramı da yer almıştır. Klinik T1mi, solid komponenti 0.5 cm veya altında olan 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın nodülü tanımlar. Patolojik T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 0.5 cm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidik baskın adeno karsinom için kullanılmaktadır.(Tablo.8)

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan ³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.		

Tablo 8. T-Primer tümör

2.2.7.2. N Faktörü Değerlendirmesi

Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemediğinde Nx, herhangi bir lenf bezi saptanmadığında N0, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1, tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 9). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir. (193)

Tablo 96. N-Bölgesel lenf bezleri

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

2.2.7.3 M Faktörü Değerlendirmesi

8. TNM evrelemesi tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek evrelemede buna yer verilmiştir. Bu oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı ve tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır. (191,192,193)

Tablo 70. M-Uzak metastaz

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyseniz, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Tablo 11. Evre Grupları-1

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 12. Evre Grupları-2

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
T3	N0	M0		
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.2.8 Tedavi

Akciğer kanserinde tedaviyi etkileyen en önemli faktörler tümörün tipi, evresi ve hastanın performans durumudur. Tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır. (195)

2.2.8.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II’de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrası evre II hastalara 4 siklus adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre I hastalıkta ise cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eşzamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir. Seçilmiş Evre IV vakalarda sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde palyatif amaçlı da olsa radyoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanabilir. İleri evre KHDAK’li hastaların tedavisinde temel amaç sağkalımı uzatmak ve hayat kalitesini artırmaktır. İleri evre KHDAK’nde başlangıç tedavi seçeneğini etkileyen anahtar faktörler şunlardır: hastaların genel durumu ve performansı, eşlik eden hastalıkları, hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı, metastaza ait semptomların varlığı, Skuamöz veya non-skuamöz histoloji, hedeflenebilir mutasyonunun varlığı (EGFR, ALK, ROS1 vs.). “Kişiye özel tedavi” yapılabilmesinin önündeki en önemli engel yeterli kalitede doku örneği alınmamasıdır. Tedavi öncesinde immünohistokimya ve moleküler analizlere yetecek kadar doku alınmalıdır. Kılavuzlar, tüm ileri evre adenokarsinomlu hastalarda cinsiyet, sigara öyküsü, ırk ve diğer klinik faktörlere bakılmaksızın EGFR mutasyonu ve ALK rearranjanmanına eşzamanlı bakılmasını önermektedir. Bu öneriye adenokarsinom komponenti olan tüm mikst tümörler de dahildir. Testin yapılacağı doku adenokarsinom komponenti olmayan bir rezeksiyon materyali ise, bu moleküler testlerin yapılmasına gerek yoktur. Ancak tümör dokusu biyopsi veya sitoloji gibi kısıtlı bir materyal ile temsil ediliyorsa, adenokarsinom komponenti kesin olarak ekarte edilemeyeceği için, bu durumda skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom histoloji olmasına rağmen klinik özellikler (genç, sigara içmemiş) dikkate alınarak moleküler testler yapılabilir. (195)

2.2.8.2 Hedflenebilir Mutasyon Yoksa

Başlangıç tedavisi olarak Platin bazlı sistemik kemoterapi kullanılmaktadır. Kombinasyon kemoterapi destek tedavi veya tek ajanlı tedavi ile kıyaslandığında sağkalımı uzatır. Sisplatin bazlı rejimler, nonplatin veya karboplatinli rejimlerden daha etkindir. Ancak sisplatin daha fazla nonhematolojik toksisiteye neden olduğu için daha az tercih edilmektedir. Optimum platin bazlı kemoterapi süresi 4-6 siklustur. Pemetrekset-bazlı rejimler sadece nonskuamöz histolojide kullanılmalıdır. Non-skuamöz histolojide platin bazlı tedaviye bevasizumab eklenmesi sağkalımı uzatmaktadır. İdame Tedavi ise; başlangıç tedavide 4-6 siklus platin-bazlı kombinasyon kemoterapi sonrası progresyon olmayan hastalara idame tedavi verilmesi sağkalımı uzatmaktadır. (195)

2.2.8.3. Hedflenebilir Mutasyon Varsa

Yürütücü mutasyonu pozitif olan olgular, EGFR mutasyonu ve ALK mutasyonu olan hastalarda bu mutasyonu hedefleyen ajanların kullanılmasının kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. EGFR TKİ ve ALK TKİ ile birlikte kemoterapi verilmemelidir. Tedaviye progresyona kadar devam edilir. Tedavi sırasında izole progresyon durumunda lokal tedavi sonrası, asemptomatik progresyon durumunda ise semptom gelişene kadar EGFR TKİ ve ALK TKİ tedavisine devam edilebilir. Semptomatik progresyon durumunda verilmekte olan tedavi kesilerek 2. basamak tedaviye geçilmelidir. Hedflenebilir mutasyonu olan ve ilk basamak tedavide bu mutasyona yönelik TKİ almış olan hastalarda uygun durumlarda 2. veya 3. jenerasyon TKİ kullanılmalı veya sistemik kemoterapiye geçilmelidir.(195)

KHDAK'li hasta başlangıç sistemik tedavisinden sonra progrese olup ek tedavi gerektirir. Bu hastalarda tedavi hemen verilmelidir. Hedflenebilir mutasyonu olmayan platin bazlı tedavi sonrası progrese olan hastalarda ikinci seride dosetaksel, pemetrekset ve erlotinib verilmesi standart seçeneklerdir.(195)

2.2.8.4 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi

Küçük hücreli akciğer kanseri genellikle metastatik hastalık olarak tanı almaktadır. Çok erken evre hastalık ve tanı dışında, KHDAK tedavisinden farklı olarak, tedavide cerrahinin yeri yoktur. Ana tedavi yöntemi evre I-III hastalıkta kemoterapi ve radyoterapidir; evre IV'te ise sistemik kemoterapi ve gerektiğinde radyoterapidir. Platinum içerikli kombinasyonlar etki ve toksisite profili düşünüldüğünde tercih edilen tedavilerdir. Etoposid + karboplatin/sisplatin en

çok kullanılan kombinasyonlardır. Etoposid yerine irinotekan da bir alternatif olabilir. Evre I-III'te tedavi mümkün olduğunca erken, eşzamanlı kemoradyoterapi verilmesidir ve toplam kemoterapi siklus sayısı 4'dür. Evre IV KHAK'de önerilen 4 ile 6 siklus kemoterapi verilmesidir. Tüm sınırlı evre hastalara ve tümör yanıtı olan yaygın evre KHAK hastalarına profilaktik kraniyal radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapi cevabı iyi olan fakat toraksta rezidüel hastalığı olan yaygın evre KHAK hastalarına torasik radyoterapi *önerilmektedir.* (195)

2.2.9 Prognoz

Akciğer kanserlerinde prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar yaş, hastanın performans durumu, cinsiyet, kilo kaybı, hücre tipi, genetik faktörler, tümörün ikiye katlanma süresi (doubling time) ve tümörün evresidir. Morbidite yaş ile artar. Evre I den IV e gittikçe de prognoz kötüleşir (196-197)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız analitik bir çalışmadır. Çalışmamıza Ağustos 2009 - Ağustos 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları birimimizde tanısasal amaçlı FOB yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bronkoskopi ünitesi arşivlerinde bulunan hasta kayıt defterlerinde belirtilen tarihler arasında FOB listelerinde ismi geçen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalar arasından yapılmış tetkikler sonucunda pulmoner tromboemboli tanısı alanlar belirlenerek akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboliye yatkınlık yaratacak risk faktörleri araştırılmıştır. Hastaların tüm bilgilerine hastanemiz kayıt sistemleri üzerinden ulaşılmıştır. Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülüp 06.03.2019 tarih ve 60116787-020/17316 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirilmiştir. 10 yıllık sürede hastanemizde tanı alan ve/veya takip edilen akciğer kanseri hastaları incelendi.

Hastalar arasından yapılmış tetkikler sonucunda pulmoner tromboemboli tanısı alanlar belirlenerek akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboliye yatkınlık yaratacak risk faktörleri araştırılmıştır. CA tanısı almış ve emboli atağı taşımayan (n=1272) hasta popülasyonu Grup A olarak sınıflandırıldı. CA tanısına ek olarak pulmoner tromboemboli (PTE) bulunan hasta popülasyonu (n=41) da Grup B olarak sınıflandırıldı. Hastaların dosyaları geriye dönük incelendi ve yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıkları, akciğer kanseri tipi, tanı tarihi, evresi, gördüğü tedavileri, PTE tespit tarihi, PTE tespiti anındaki akciğer kanseri evresi, PTE'nin lokalizasyonu, şikayetleri, ek risk faktörleri, laboratuvar parametreleri (hemogram, D-dimer, hemotokrit, trombosit sayıları), akciğer kanseri PTE arasında geçen süreleri ve sağkalımları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen akciğer kanserli hastaların evrelemesi TNM 8'e göre yapıldı. Pulmoner tromboemboli tanısı konan grubun (Grup B) emboli esnasındaki evresi kaydedildi.

Veriler SPSS paket programıyla analiz edilecektir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilecektir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılacaktır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki

farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenecektir. Bağımlı değişkenler ile ilişkili faktörlerin incelenmesinde ise uygun regresyon modelleri kullanılacaktır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın (Grup B), VEGF (vascular endothelial growth factor), ALK (anaplastik lenfoma kinaz), EGFR (Epidermal growth factor receptor) mutasyon analizlerine aşağıdaki yöntemler ile bakıldı.

VEGF İÇİN İMMÜNOHİSTOKİMYA;

İmmünohistokimyasal inceleme için tümörden zengin parafin blok seçilmiştir. Seçilen parafin bloklardan lizinli lam üzerine alınan yaklaşık 3 mikron kalınlığında kesitlere Ventana Benchmark ULTRA™ tam otomatik boyama cihazında immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı. Ayrıca, tüm boyamalar için *ultraView* Universal DAB detection kiti kullanıldı. VEGF Receptor 2 Antibody (MA5-15157, dilüsyon, 1/250, İnvitrogen, USA) antikoru ile boyama yapıldı. VEGF'in immünohistokimyasal ekspresyonu ışık mikroskopunda değerlendirildi. Primer akciğer kanseri dokusunda standart immün boyama yöntemi ile yarı kantitatif değerlendirme yapıldı. Tümör dokusunda boyanma yoğunluğu zayıf (+), orta (++) , güçlü (+++) şeklinde skorlandı. Dokudaki damar yapıları iç kontrol olarak kullanıldı.

ALK için Floresan in situ hibridizasyon (FISH):

ALK'in genetik durumunu değerlendirmek için, 443 çinko parmak protein (ZNF443), DNA kontrol probu ile eşleşen Leica-Kreatech ALK Breakapart IVD onaylı prob (2p23) probu seti kullanılmıştır. (KBI-10747, Kreatech Diagnostics). Etanol ile yıkanmış, deparafinize lamlar pepsin sindirimi için Sigma histolojik FISH yardımcı kiti ile işlem gördü.

Lamlar 0.2 M HCL ile ön işleme uygulandı ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Lamlar dH₂O içine konup oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi. dH₂O içinde lamlar 80 °C' de ön ısıtma uygulandı ve %8 sodyum tiyosiyonata konup 30 dak. denatüre edildi.

Kullanıma hazır ALK Kreatech FISH probu uygulandı. 37 °C'de Thermobrite (TS-01/02) cihazında gece boyunca inkübe edilerek hibridizasyon sağlandı. Hibridizasyon sonrası, bu lamlar yıkama tamponu (0.01 M sodyum sitrat pH 6,0 ön ısıtma 96-98 °C'de) ile yıkandı. Sonra

2 dakika salin sodyum sitrat ile yıkanıp ve etanol ile dehidrate edildi. Karşıt boyama için 15 mg/ml DAPI kullanıldı. Sonuçlar yeşil (yeşil spektrum), turuncu (turuncu spektrum) ve mavi (4',6-diamino-2-phenylindol dihydrochloride) bant geçiş filtreleri ile tek yüz filtre seti kullanarak floresan mikroskobunda analiz edildi. Monokromatik görüntüler yakalandı ve Cyto Vision workstation kullanarak birleştirildi. Her hücredeki kırmızı (ALK) ve yeşil (ZNF443) break sinyaller sayıldı. Her olgu için en az 50 sinyal alan hücre sayılmıştır. %15 oranında pozitif sinyal görüldüğünde FISH pozitif, diğerleri FISH negatif olarak değerlendirilmiştir.

EGFR İÇİN PCR :

İlk bronkoskopi biyopsisinden formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş tümör örnekleri 5 um FFPE dokuya kesilmiş ve parafinden arındırılmıştır. PCR testine yönelik numuneler, klinik uygulamadaki genomik testler için rutin olarak yaptığımız gibi mümkün olduğunca minimal nekrozlu örnekleri seçtik. Bir kör patolog, her bir numuneden seri bir hematoksilin ve eozinle boyanmış bölümü gözden geçirdi ve slayt üzerindeki tümör içeriği oranını (yani tümör hücrelerinin toplam hücrelere oranı) hesapladı. İzole edilen DNA'ya COBAS 4800 Real-Time PCR cihazında EGFR için hazırlanmış olan COBAS EGFR Mutasyon Analiz Kiti kullanılarak mutasyon incelemesi yapıldı (KİT'in hassasiyeti %1). EGFR geninin ekzon 18 Kodon 719 bölgesi, ekzon 19 delesyonları, ekzon 20 insersiyonları ve Kodon 768 ile Kodon 790 bölgeleri, ekzon 21 Kodon 858 ile Kodon 861 bölgeleri analiz edildi. Mutasyon tespit edilenler pozitif olarak değerlendirildi.

Hastalar mesleklerine göre 5 farklı grupta sınıflandırılmışlardır:

- Tarım işçileri ve çiftçiler
- İnorganik toz maruziyeti olanlar: Silika maruziyeti olabilecek ortamda çalışan işçiler, seramik yapımında çalışanlar, çömlek yapımında çalışanlar, inşaat işçileri, maden ve taş ocağı çalışanları
- Organik toz maruziyeti olanlar: Tekstil işçileri, fırın çalışanları, şeker ve tatlı üretimine çalışanlar ve aşçılar
- İritan maruziyeti olanlar: Elektrik ve elektronik cihaz montajı ile uğraşanlar, kauçuk ve plastik üretiminde çalışanlar, demir ve çelik dökümünde çalışanlar, temizlik işçileri, ressamlar ve şoförler
- Solunumsal maruziyeti olmayanlar: Ofis çalışanı olan ya da herhangi bir solunumsal ürün ya da madde maruziyeti olmayanlar (237)

Sigara öyküsü açısından hastalar değerlendirildiğinde;

- Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içmiş olanlar ve içmeye devam edenler 'aktif sigara içicisi' olarak;
- Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içip, en az 1 yıl önce bırakmış olanlar 'sigarayı bırakmış' olarak; Hiç sigara içmemiş olanlar ya da hayatı boyunca 100 sigaranın altında sigara tüketmiş olanlar 'hiç sigara içmemiş' olarak kabul edilmiştir.(237)

BULGULAR

4.1 AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN BULGULARI

Pamukkale Üniversitesi hastanesinde Ağustos 2009-Ağustos 2019 yılları arasında akciğer CA tanısı konulmuş 1313 hasta değerlendirilmiş ve sonuçları aşağıda verilmiştir.

1313 hastanın 1195 (%91)'i erkek, 118 (%9)'i kadın idi. (tablo-13)

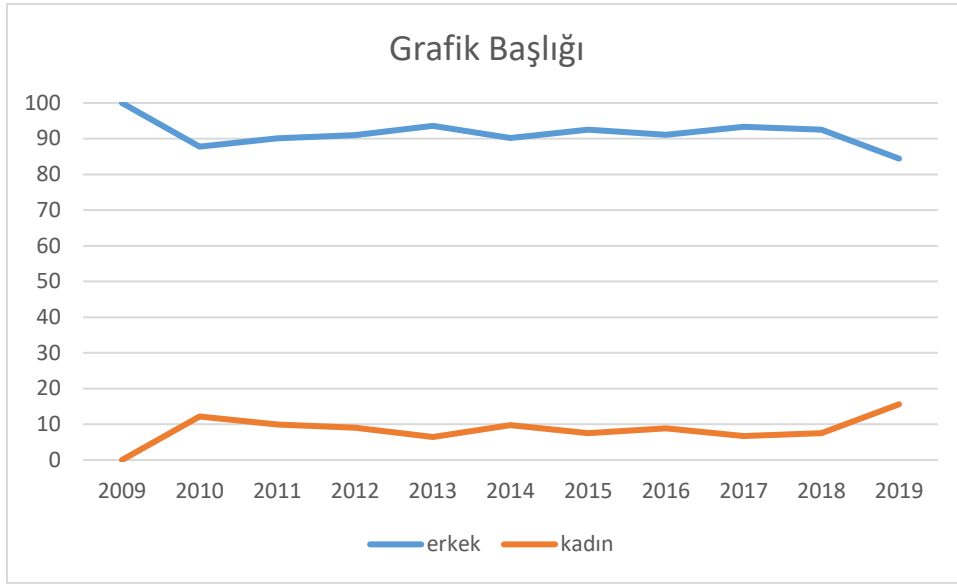
Tablo.13 Toplam Akciğer Kanserli hastaların hasta dağılımı.

		n	%
	erkek	1195	91,0
	kadın	118	9,0
	Toplam	1313	100,0

Pamukkale Üniversitesi hastanesinde Ağustos 2009- Ağustos 2019 yılları arasında akciğer CA tanısı konulmuş 1313 hastanın yıllara kadın-erkek dağılımı tablo-14-15'de verilmiştir. (şekil.4-5)

Tablo.14. Toplam akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı (%)

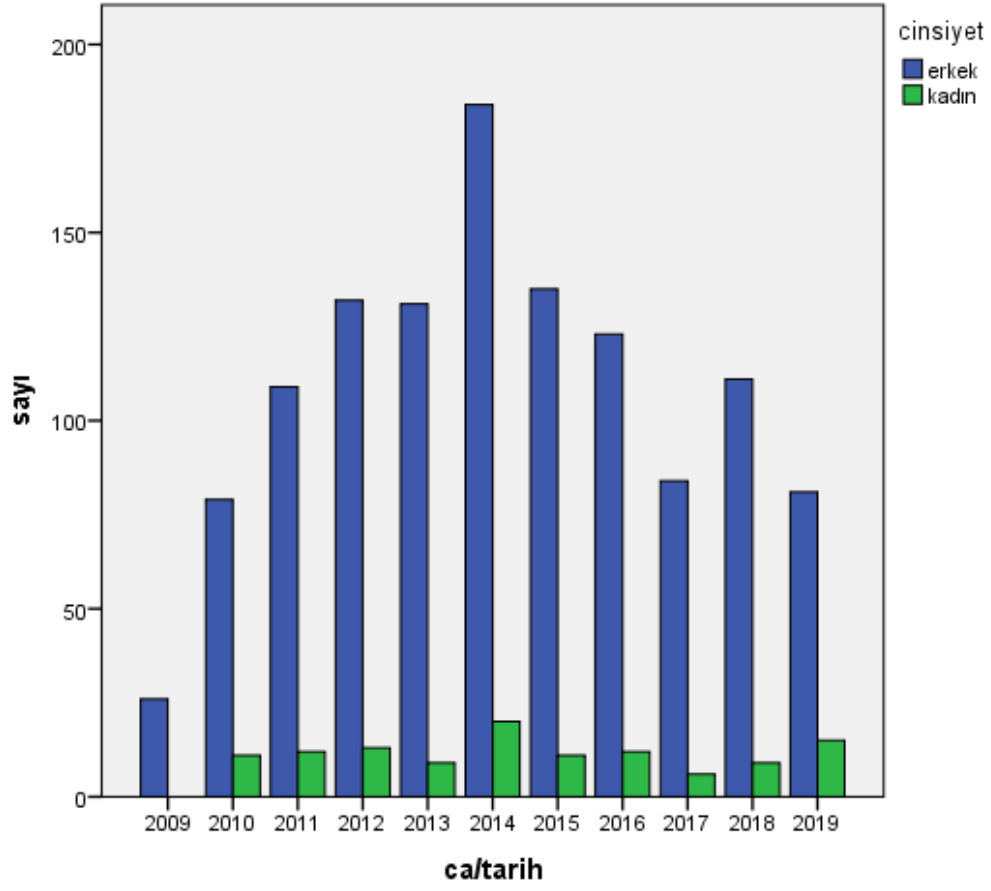
	Erkek(%)	Kadın (%)	Toplam (%)
2009	100	0	100
2010	87,8	12,2	100
2011	90,1	9,9	100
2012	91	9	100
2013	93,6	6,4	100
2014	90,2	9,8	100
2015	92,5	7,5	100
2016	91,1	8,9	100
2017	93,3	6,7	100
2018	92,5	7,5	100
2019	84,4	15,6	100



Şekil.4 Toplam akciğer kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı

Tablo-15. Akciğer Kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılım sayıları (n)

	erkek	kadın
2009	26	0
2010	79	11
2011	109	12
2012	132	13
2013	131	9
2014	184	20
2015	135	11
2016	123	12
2017	84	6
2018	111	9
2019	81	15
Toplam	1195	118

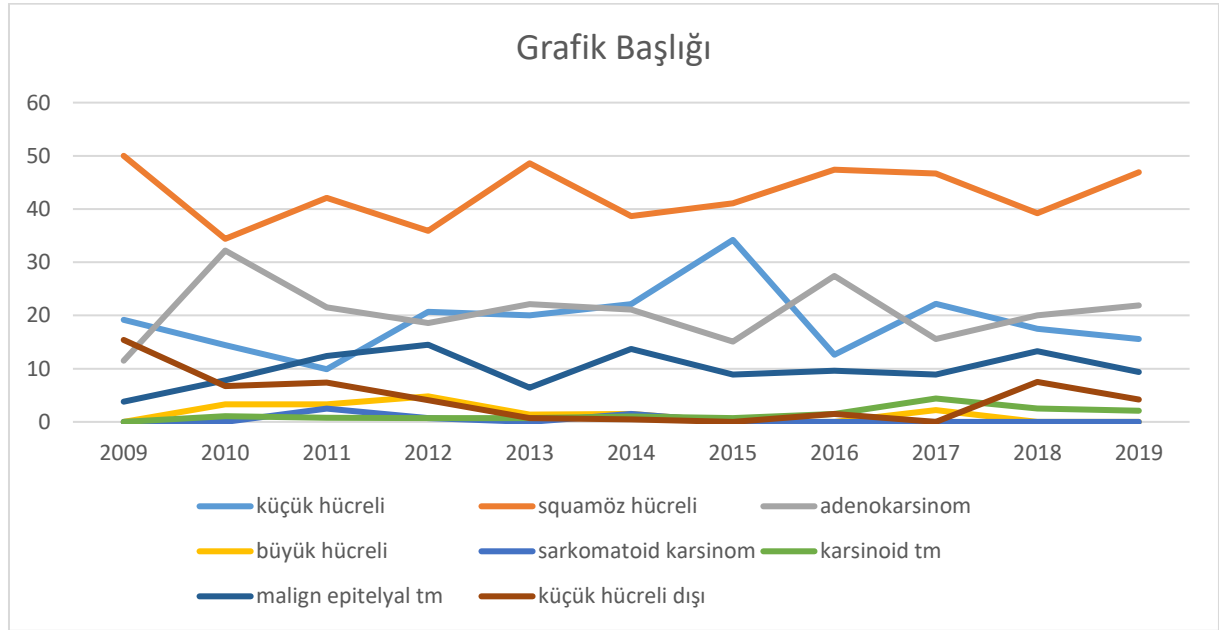


Şekil 5. Akciğer Kanserli hastaların yıllara göre kadın ve erkek dağılımı

Pamukkale Üniversitesi hastanesinde Ağustos 2009-Ağustos 2019 yılları arasında akciğer CA tanısı konulmuş 1313 hastanın yıllara malignite subtipleri sınıflaması tablo-16-17’de verilmiştir. (Şekil.6-7)

Tablo-16. Yıllara göre malignite subtipleri sınıflaması (%)

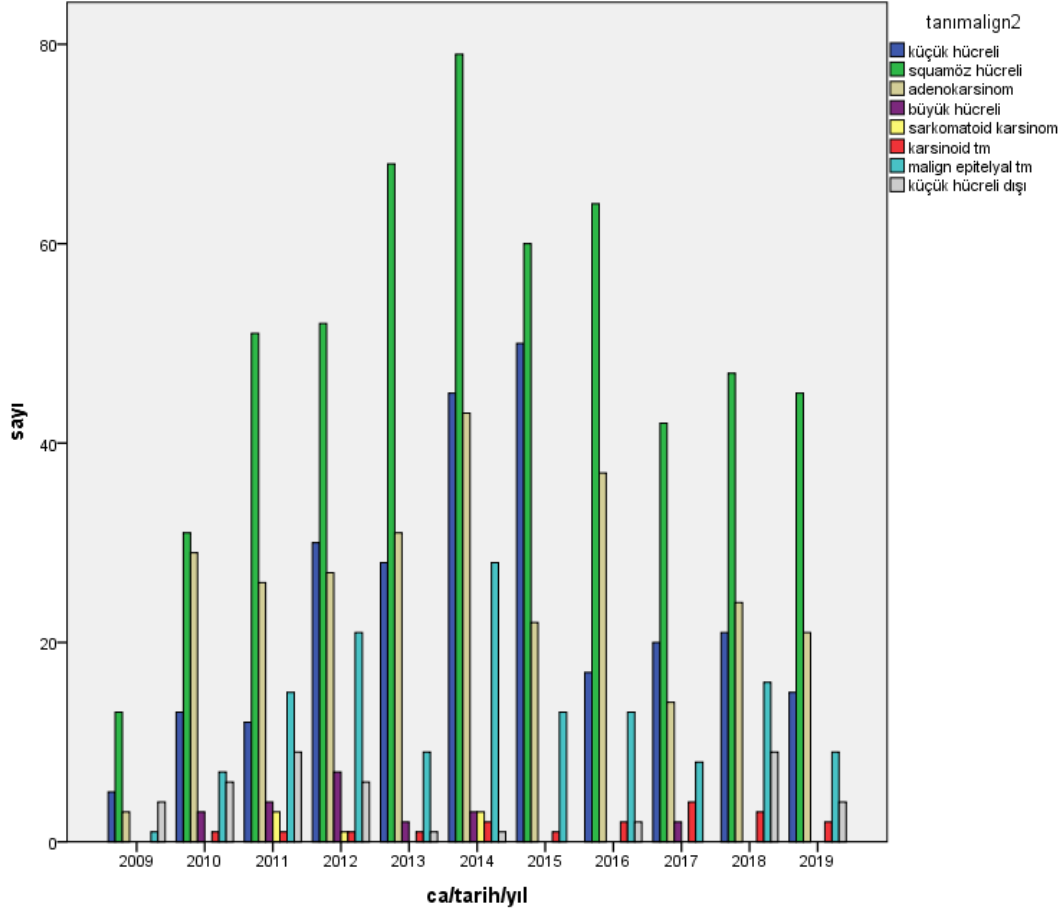
	küçük hücreli	squamöz hücreli	adenokarsinom	büyük hücreli	sarkomatoid karsinom	karsinoid tm	malign epitelyal tm	küçük hücreli dışı
2009	19,2	50	11,5	0	0	0	3,8	15,4
2010	14,4	34,4	32,2	3,3	0	1,1	7,8	6,7
2011	9,9	42,1	21,5	3,3	2,5	0,8	12,4	7,4
2012	20,7	35,9	18,6	4,8	0,7	0,7	14,5	4,1
2013	20	48,6	22,1	1,4	0	0,7	6,4	0,7
2014	22,1	38,7	21,1	1,5	1,5	1	13,7	0,5
2015	34,2	41,1	15,1	0	0	0,7	8,9	0
2016	12,6	47,4	27,4	0	0	1,5	9,6	1,5
2017	22,2	46,7	15,6	2,2	0	4,4	8,9	0
2018	17,5	39,2	20	0	0	2,5	13,3	7,5
2019	15,6	46,9	21,9	0	0	2,1	9,4	4,2



Şekil 6. Yıllara göre malignite subtiplerinin dağılım grafisi (%)

Tablo-17. Yıllara göre malignite subtipleri (n)

			küçük hücreli	squamöz hücreli	Adeno karsinom	büyük hücreli	sarkomatoid karsinom	karsinoid tm	malign epitel yal tm	küçük hücreli dışı	total
Ca tarih(yıl)	2009	n	5	13	3	0	0	0	1	4	26
	2010	n	13	31	29	3	0	1	7	6	90
	2011	n	12	51	26	4	3	1	15	9	121
	2012	n	30	52	27	7	1	1	21	6	145
	2013	n	28	68	31	2	0	1	9	1	140
	2014	n	45	79	43	3	3	2	28	1	204
	2015	n	50	60	22	0	0	1	13	0	146
	2016	n	17	64	37	0	0	2	13	2	135
	2017	n	20	42	14	2	0	4	8	0	90
	2018	n	21	47	24	0	0	3	16	9	120
2019	n	15	45	21	0	0	2	9	4	96	
Total		n	256	552	277	21	7	18	140	42	1313

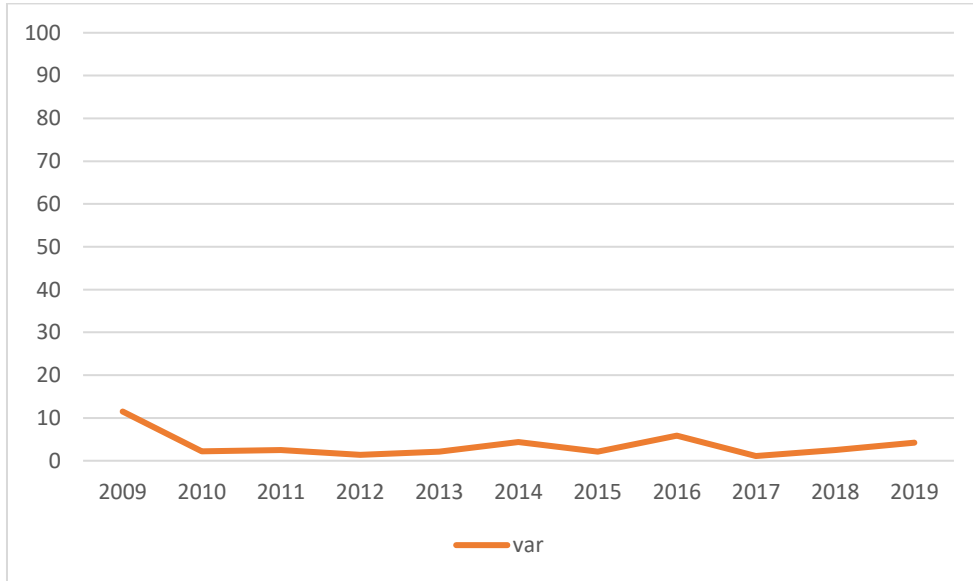


Şekil 7. Yıllara göre malignite subtipleri sınıflaması

Pamukkale Üniversitesi hastanesinde Ağustos 2009- Ağustos 2019 yılları arasında akciğer CA tanısı konulmuş 1313 hastanın yıllara göre pulmoner tromboemboli dağılımları tablo-18-19’da verilmiştir. (şekil.8-9)

Tablo-18 Yıllara göre pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastalar (%)

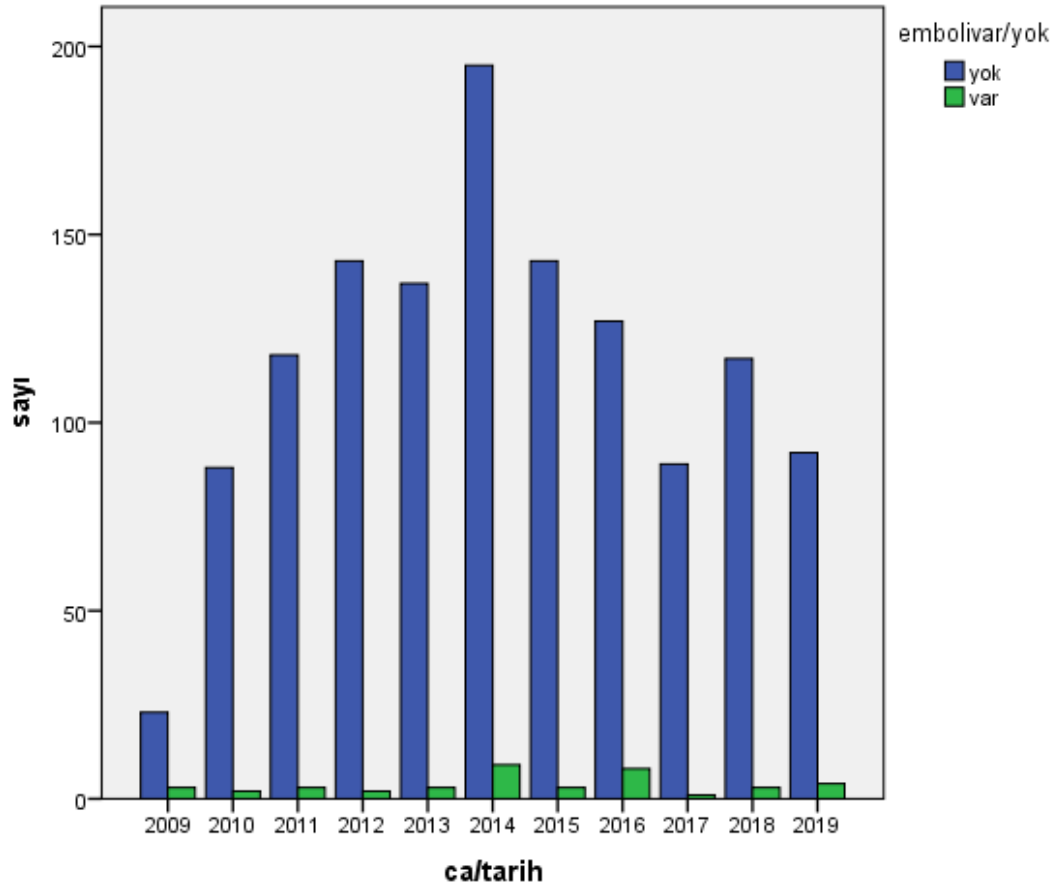
Tarih	Emboli olanların (%)
2009	%11,5
2010	%2,2
2011	%2,5
2012	%1,4
2013	%2,1
2014	%4,4
2015	%2,1
2016	%5,9
2017	%1,1
2018	%2,5
2019	%4,2



Şekil 8. Pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastaların yıllara göre dağılımı.(%)

Tablo-19. Yıllara göre pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastalar(n)

		Pulmoner emboli olanlar	Toplam
Kanser yılı	2009	3	26
	2010	2	90
	2011	3	121
	2012	2	145
	2013	3	140
	2014	9	204
	2015	3	146
	2016	8	135
	2017	1	90
	2018	3	120
2019	4	96	
Toplam		41	1313



Şekil 9. Pulmoner tromboemboli geçiren akciğer kanserli hastaların yıllara göre dağılımı.

Pamukkale Üniversitesi hastanesinde Ağustos 2009- Ağustos 2019 yılları arasında akciğer CA tanısı konulmuş 1313 hastanın yıllara göre mortalite oranları tablo-20’de verilmiştir.

Tablo-20. Tanı tarihine göre akciğer kanserli hastaların mortalite oranları (eylül 2019 itibariyle) (%)

Yıl	Ex olanlar
2009	(%)96,2
2010	(%)96,7
2011	(%)93,4
2012	(%)89,7
2013	(%)92,1
2014	(%)93,6
2015	(%)88,4
2016	(%)84,4
2017	(%)75,6
2018	(%)58,3
2019	(%)34,4

1313 akciğer kanserli hastanın ortalama yaşı $64,14 \pm 9,61$ bulunmuştur. (max: 91- min:27) (tablo 21)

Tablo-21. Akciğer kanserli hastaların yaş ortalaması

	N=1313	Yaş (yıl)
Mean		64,1439
Median		64,0000
Std. Deviation		9,61499
Minimum		27,00
Maximum		91,00

1313 akciğer kanserli hastanın 1274’ünün meslek öyküsüne ulaşıldı,

➤ 443 (%34,8)’ü tarım işçileri ve çiftçiler

- 115 (%9) 'i inorganik toz maruziyetinde çalışanlar
 - 83 (%6,5)'ü organik toz maruziyetinde çalışanlar
 - 122 (%9,6)'si irritan maruziyeti olan meslek grubunda
 - 511 (%40,1)'i maruziyeti olmayan meslek gruplarında yer almaktaydı.
- (tablo22)

Tablo-22 Akciğer kanserli hastaların meslek dağılımları

		n	%
n	Tarım işçileri ve çiftçiler	443	34,8
	İnorganik toz maruziyeti	115	9,0
	Organik toz maruziyeti	83	6,5
	İrritan maruziyeti	122	9,6
	Maruziyet olmayanlar	511	40,1
	Toplam	1274	100,0
	Meslek grubuna ulaşamayan	39	
Toplam		1313	

1313 akciğer kanserli hastadan 5'inin sigara anamnezine ulaşamamış olup, 1308 hastanın sigara öyküleri tablo 23'de verilmiştir. 200 (%15,2) hasta sigara hiç içmemiş, 671 (%51,2) hasta sigara içmekte, 437 (%33,4) hasta sigarayı bırakmıştı.(tablo-23)

Tablo.23 Akciğer kanserli hastaların sigara öyküsü

		n	%
Sigara öyküsü	içmemiş	200	15,2
	içiyor	671	51,2
	bırakmış	437	33,4
	Total	1308	100,0

1313 Akciğer kanserli hastanın 8'inin özgeçmiş bilgilerine ulaşılamamakla birlikte;

- 206 hastada KOAH
- 15 astım
- 17 hastada tüberküloz
- 44 hastada akciğer dışı malignite
- 32 hastada akciğer dışı hastalıklar bulunmakta idi.(tablo-24)

Tablo.24 Akciğer kanserli hastaların ek hastalıkları

		n
Özgeçmiş	Özellik yok	991
	KOAH	206
	Astım	15
	Tüberküloz	17
	Akciğer dışı malignite	44
	Diğer (akciğer dışı hastalıklar)	32
	Total	1305
	Anamnezde özgeçmişine dair bilgi yok	8
Total	1313	

1313 Akciğer kanserli hastanın 44'ünde akciğer dışı malignite bulunmaktaydı ve bunlar şu şekilde idi;

- 9 kolon ca
- 5 prostat ca
- 3 mesane ca
- 3 meme ca
- 3 böbrek ca
- 5 cilt ca
- 13 larinks ca
- 3 lösemi+ lenfoma

Tablo-25 Akciğer kanserli hastaların akciğer dışı malignite öyküleri

		n
Akciğer dışı malignite	kolon	9
	prostat	5
	mesane	3
	meme	3
	böbrek	3
	cilt	5
	Larinks	13
	lösemi+lenfoma	3
	Total	44
	olmayanlar	1269
Total	1313	

1313 akciğer kanserli hastanın; 331 (%33,8)'i sadece kt tedavisi, 45 (%4,5)'i sadece rt tedavisi, 387 (%39,5)'i kt+rt almakta iken, 38 (%3,8)'i sadece cerrahi tedavi, 89 (%9,09)'u kt+ cerrahi, 12 (%1,2)'si rt+cerrahi, 77 (%7,8)'i kt+rt+cerrahi tedavi almıştı. (tablo-26)

Tablo-26 Akciğer kanserli hastaların tedavileri

		n	%
tedavi	sadece kt	331	33.8
	sadece rt	45	4.5
	sadece cerrahi	38	3,8
	kt + rt	387	39.5
	kt + cerrahi	89	9.09
	rt + cerrahi	12	1,2
	3lü	77	7,8
	Total	979	100.0
Tedavi red/semptomatik tedavi/dış merkeze başvuru		334	
Total	1313		

1313 akciğer kanserli hastanın 1089 (%82,9)'u ex olmuş, 224 (%17,1) hasta ise yaşıyordu.(tablo-27)

Tablo-27 Akciğer kanserli hastaların ex durumları (Eylül 2019 itibariyle)

		n	%
mortalite	yok	224	17,1
	var	1089	82,9
	Total	1313	100,0

4.2 PULMONER TROMBOEMBOLİSİ OLAN (GRUP B) VE PULMONER TROMBOEMBOLİSİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN (GRUP A) KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar kanserin subtipleri açısından değerlendirildiğinde Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar (n=1272) hastalarında;

- 253 (%19,8) hastada küçük hücreli
- 539 (%42,3) hastada skuamöz hücreli
- 259 (%20,3) hastada adenokanser
- 21 (%1,6) hastada büyük hücreli karsinom
- 7 (%0,5) hastada sarkomatoid karsinom
- 18 (%1,41) hastada karsinoid tümör
- 135 (%10,6) hastada maling epitelyal tümör
- 40 (%3,1) hastada küçük hücreli dışı akciğer kanseri bulunmuştur. (Tablo-28) (Şekil-11)

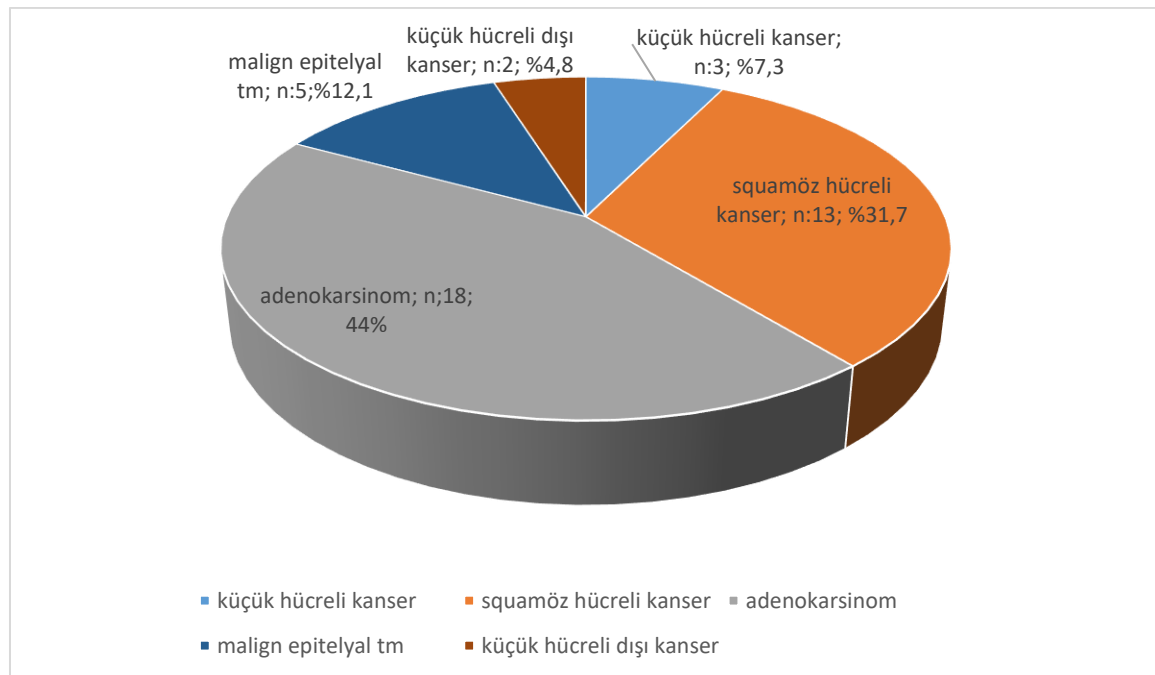
Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar (n=41) hastalarında;

- 3'ünde küçük hücreli (%7,3)
- 13'ünde skuamöz hücreli (%31,7)
- 18'inde adenokarsinom (%43,9)
- 5'inde maling epitelyal tümör (%12,1)
- 2'sinde küçük hücreli dışı karsinom (%4,8) bulunmuştur. (Tablo-28) (Şekil-10)

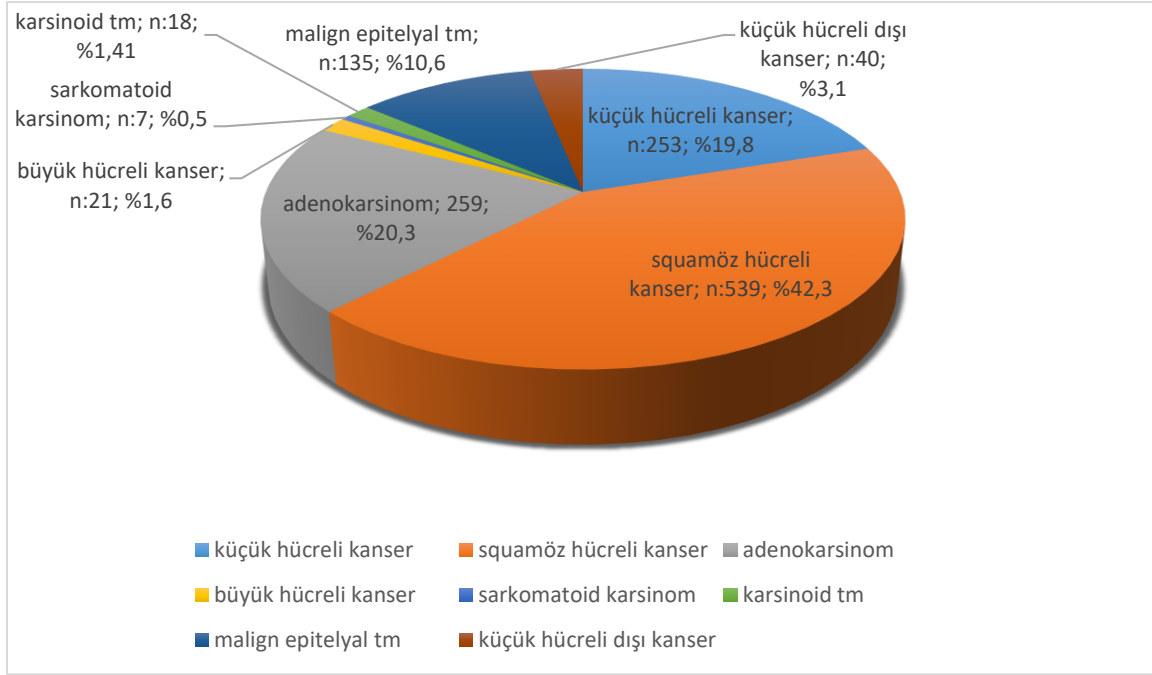
Tablo-28. Gruplar arası tanı subtipleri

	Emboli var/yok		Total	
	Yok	Var		
Tanı	Küçük hücreli kanser	253	3 (%1,17)	256
	Squamöz hücreli kanser	539	13 (%2,35)	552
	Adenokarsinom	259	18 (%6,49)	277
	Büyük hücreli kanser	21	0	21
	Sarkomatoid karsinom	7	0	7
	Karsinoid tm	18	0	18
	Malign epitelyal tm	135	5 (%3,57)	140
	Küçük hücreli dışı kanser	40	2 (%8,33)	42
	Toplam	1272	41 (%3,1)	1313

Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastaların)'da skuamöz hücreli akciğer kanser çoğunlukta iken, Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar)'de adenokarsinom subtipi hastalar çoğunlukta idi.



Şekil 10. Pulmoner Tromboemboli olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) malignite subtip dağılımı.



Şekil 11. Pulmoner Tromboemboli olmayan akciğer kanserli hastalarda (Grup A) malignite subtip dağılımı.

Adenokarsinom subtipi ile tüm diğer subtipler karşılaştırıldı. Adenokarsinomun pulmoner tromboemboliye yatkınlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) (tablo-29).

Tablo-29. Adenokarsinom ile diğer subtiplerin karşılaştırılması (küçük hücreli kanser dahil)

		subtip		Toplam
		Adenokarsinom	Diğer (küçük hücreli akciğer kanseri dahil)	
Emboli var/yok	yok	259	1013	1272
	var	18	23	41
Toplam		277	1036	1313

Adenokarsinom subtipi, küçük hücreli akciğer kanseri hariç diğer subtipler ile karşılaştırıldığında adenokarsinomun tromboemboliye yatkınlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,003) (Tablo-30)

Tablo-30. Adenokanser ile diğer subtiplerin karşılaştırılması (küçük hücreli kanser hariç)

		subtip		
		Adenokarisnom	diğer (küçük hücreli kanser hariç)	Toplam
Emboli var/yok	yok	259	760	1019
	var	18	20	38
Toplam		277	780	1057

Belirtilen tarihler arasında 1313 hastaya akciğer kanseri tanısı konulmuş olup, 1313 hastanın 41'inde (%3,1) pulmoner tromboemboli tanısı da mevcuttu.1313 hastanın 1195'i erkek ve erkekler arasında 32 (%2,7) PTE mevcut iken, 1163 (%97,3) hastada PTE yoktu.1313 hastanın 118'i kadın ve kadınlar arasında 9 (%7,6)'unda PTE mevcut iken, 109 (%92,4) hastada PTE yoktu. Kadın cinsiyet arasında PTE %7,6 iken; erkek cinsiyet arasında PTE görülme oranı %2,7 idi. Bu iki oran birbiri ile kıyaslandığında kadın cinsiyetin akciğer kanseri tanılı hastalarda PTE açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (p=0,008) (Tablo-31).

Tablo-31. Grup A ve Grup B'nin cinsiyet açısından birbiri ile karşılaştırılması

			cinsiyet		Total
			erkek	kadın	
Emboli var/yok	yok	n	1163	109	1272
		%	97,3%	92,4%	96,9%
	var	n	32	9	41
		%	2,7%	7,6%	3,1%
Total		n	1195	118	1313
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastaların (Grup A) yaş ortalaması 64,19±9,60, Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) yaş ortalaması ise 62,58±9,77 bulundu. Gruplar yaş ortalaması olarak birbiri ile kıyaslandığında gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,292).

Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar)'da 1233 hastanın meslek grubuna ulaşıldı. Bunların;

- 425'i (%34,4) tarım işi ile uğraşan çiftçiler
- 112'si (%9,08) inorganik toz maruziyeti olan meslek gruplarında
- 83'ü (%6,7) organik toz maruziyeti olan meslek gruplarında
- 120'si (%9,7) irritan maruziyeti olan meslek gruplarında
- 493'ü de (%39,9) maruziyet olmayan meslek gruplarında çalışmaktaydı.

Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) 41 hastanın;

- 18'i (%43,9) tarım işi ile uğraşan çiftçiler,
- 18'i(%43,9) maruziyet olmayan meslek grubunda,
- 2'si (%4,8) irritan maruziyeti olan meslek gruplarında,
- 3'ü(%7,3) inorganik toz maruziyeti olan meslek gruplarında çalışmaktaydı.

Organik toz maruziyeti olan meslek gruplarında çalışanlarda pulmoner embolisi olan akciğer hastası saptanmamıştır. Meslekler açısından kıyaslandığında; pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalarla, pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.097) (Tablo-32).

Tablo-32. Grup A ile Grup B'nin meslekler açısından kıyaslanması

			Emboli	
			Yok	var
Meslek	Tarım işçileri ve çiftçiler	N=443	425	18
	İnorganik toz maruziyeti	N=115	112	3
	Organik toz maruziyeti	N=83	83	0
	İrritan maruziyeti	N=122	120	2
	Maruziyet olmayanlar	N=511	493	18
Toplam		N=1274	1233	41

Özgeçmişleri değerlendirildiğinde;

Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar) hastalarının;

- 203'ünde KOAH,
- 15'inde astım,
- 15'inde tüberküloz öyküsü vardı.

Grup B (pulmoner tromboemboli olan akciğer kanserli hastalar) hastalarda ise;

- 3 KOAH ve
- 2 tüberküloz öyküsüne sahip hasta mevcuttu.

Ayrıca Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar) hastalarında akciğer kanserine ek olarak;

- 8 hastada kolon CA
- 4 hastada prostat CA
- 3 hastada mesane CA
- 3 hastada meme CA
- 3 hastada böbrek CA
- 4 hastada cilt CA
- 13 hastada larinks CA
- 3 hastada lösemi+lenfoma eşlik etmekteydi.

Grup B (pulmoner tromboemboli olan akciğer kanserli hastalar) hastalarında ise;

- 1 hastada kolon CA
- 1 hastada prostat CA
- 1 hastada cilt CA eşlik etmekteydi.

Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar)'daki hastaların 5 tanesinin sigara verisine ulaşamadık. Kalan 1267 hastanın; 662'si (%52,2) sigara içmekteydi. Sigara içen hastaların 8'i akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakmıştı, kalan 654 hasta akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra da sigara içmeye devam etmekteydi. 187 (%14,8) hasta hiç sigara içmemişti, kanser tanısı aldıktan sonra da sigara içmemeye devam etmişlerdi. 418 (%52,2) hasta sigarayı bırakmıştı, fakat akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra 2 kişi sigaraya tekrar başlamıştı.

Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların)'deki hastaların 9'u (%22) sigara içiyordu, akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra da içmeye devam etmişlerdi. 13 (%31,7) hasta hiç sigara içmemişti, sigarayı bırakan 19 (%46,3) hastadan da 1'i akciğer kanser tanısı aldıktan sonra tekrar sigaraya başlamıştı. Sigara içmenin akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli riskini arttırması açısından bulgular değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (Tablo-33).

Tablo-33. Gruplar arası sigara kullanım durumu

Emboli var/yok				Ca sonrası sigara		Total
				yok	var	
yok	sigara	içmemiş	N	187	0	187
			%	30.6%	0.0%	14.8%
		içiyor	N	8	654	662
			%	1.3%	99.7%	52.2%
		bırakmış	N	416	2	418
			%	68.1%	0.3%	33.0%
	Total		N	611	656	1267
			%	100.0%	100.0%	100.0%
var	sigara	içmemiş	N	13	0	13
			%	41.9%	0.0%	31.7%
		içiyor	N	0	9	9
			%	0.0%	90.0%	22.0%
		bırakmış	N	18	1	19
			%	58.1%	10.0%	46.3%
	Total		N	31	10	41
			%	100.0%	100.0%	100.0%

Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) sigara (paket/yıl) ortalaması $53,60 \pm 33,38$ iken; pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastaların (Grup A) ortalaması $54,34 \pm 28,12$ bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,743$). Sigara maruziyeti sürelerinin de akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli riskini etkilemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalar aldıkları tedavi açısından değerlendirildiklerinde; grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar)'da 319 (%33,9) hastanın sadece KT tedavisi, 45 (%4,8) hastanın sadece RT tedavisi, 38 (%4) hastanın sadece cerrahi tedavisi aldığı görüldü. 336 (%38,6) hastanın KT+RT tedavisi, 89 (%9,4) hastanın KT+cerrahi tedavi, 8 hastanın RT+ cerrahi tedavi, 77 (%8,2) hastanın da üç tedaviyi (KT+RT+cerrahi) aldığı görülmüştür. Semptomatik tedavi alan, dış merkezde tedavi almış olan veya tüm tedavileri reddetmiş hasta sayısı da toplam 330 idi.

Grup B'de ise; 12 (%32,4) hasta sadece KT tedavisi almıştır. 21 (%56,8) hasta KT+RT, 4(%10,8) hasta KT+cerrahi tedavisi almıştır. Semptomatik tedavi alan, dış merkezde tedavi almış olan veya tüm tedavileri reddetmiş hasta sayısı da toplamda 4 idi. Hastalar tedaviler açısından değerlendirildiğinde KT almanın akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli riskini anlamlı düzeyde arttırdığı bulunmuştur. ($p=0,017$) (tablo-34)

Tablo-34. Tedavi türü ve emboli varlığı arasındaki ilişki

Embolivar/yok		N	%
Yok	sadece kt	319	33.9
	sadece rt	45	4.8
	sadece cerrahi	38	4.0
	kt + rt	366	38.9
	kt + cerrahi	89	9.4
	rt + cerrahi	8	.8
	3lü	77	8.2
	Total	942	100.0
	Tedavi red/semptomatik tedavi/dış merkeze başvuru	330	
Total	1272		
var	sadece kt	12	32.4
	kt + rt	21	56.8
	kt + cerrahi	4	10.8
	Total	37	100.0
	Tedavi red/semptomatik tedavi/dış merkeze başvuru	4	
	Total	41	

Akciğer kanseri lokalizasyonu açısından; Grup A (Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar)'da 744 hastada sağ akciğerde kitle mevcut iken, Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar)'de 22 hastada sol akciğerde kitle saptandı. (Tablo-35)

Tablo 35. Akciğerde kanser lokalizasyonunun gruplar arası karşılaştırılması

	Grup B (n=41)	Grup A (n=1272)
Sağ akciğer kitle	19 (%46,3)	744 (%58,4)
Sol akciğer kitle	22 (%53,6)	528 (%41,5)
Toplam	41 (%100)	1272 (%100)

Emboli yeri açısından bakıldığında sağ akciğere giden dallarda daha fazla emboli saptanmıştır (n=19). Emboli yeri;

- Sağ ana pulmoner arter (n=9),
- Sağ segmental arter(n=6),
- Sağ lobar arter (N=4)'dir.

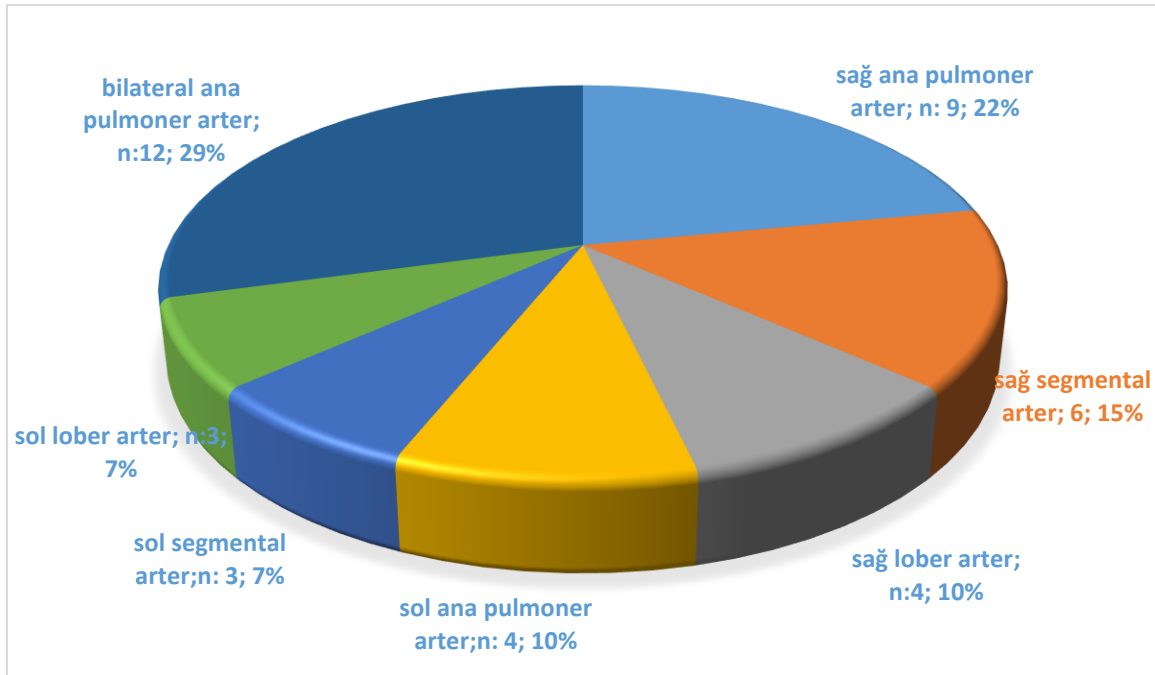
Emboli atağı sol akciğer giden dallarda görülen hasta sayısı 10 saptanmıştır. Emboli yeri;

- Sol ana pulmoner arter (n=4),
- Sol segmental arter (n=3),
- Sol lobar arter (n=3)'dir.

Emboli atağının yeri bilateral olan 12 hasta vardır. (tablo 36) (Şekil-12)

Tablo 36. PTE'si olan akciğer kanseri tanı hastaların emboli atağının yeri

			N	%
Emboli yeri	Sağ	Ana pulmoner	9	22,0
		Segmental	6	14,6
		Lober	4	9,8
	Sol	Ana pulmoner	4	9,8
		Segmental	3	7,3
		Lober	3	7,3
	Bilateral			12



Şekil 12. Grup B hastalarının Pulmoner Tromboemboli yerleri

Akciğer kitlesi sağda lokalize olup, sol akciğere pulmoner tromboemboli atan 5 hasta vardı. Akciğer kitlesi solda olup; sağ akciğer pulmoner tromboemboli atan 12 hasta vardı. Bu analizler sonucunda CA tutulum yeri ve emboli yeri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. (p=0,121) (Tablo-37)

Tablo-37.Emboli yeri ve Akciğer kanser tutulum yeri

			Kitle yeri Sağ/sol		Total
			sol	sağ	
Emboli yeri	sağ pulmoner arter	N	4	5	9
		%	18.2%	26.3%	22.0%
	sol pulmoner arter	N	3	1	4
		%	13.6%	5.3%	9.8%
	sağ lobar arter	N	3	1	4
		%	13.6%	5.3%	9.8%
	sol lobar arter	N	1	2	3
		%	4.5%	10.5%	7.3%
	sağ segmental arter	N	5	1	6
		%	22.7%	5.3%	14.6%
	sol segmental arter	N	1	2	3
		%	4.5%	10.5%	7.3%
	Bilateral pulmoner arter	N	5	7	12
		%	22.7%	36.8%	29.3%
Total	N	22	19	41	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

4.3 PULMONER TROMBOEMBOLİSİ OLAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN BULGULAR

Pulmoner tromboembolisi olan (Grup B) 41 hasta vardı. 32 (%78)'i erkek 9(%21,9)'u kadındı. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) yaş ortalaması ise $62,58 \pm 9,77$ bulundu.

Pulmoner tromboembolisi olan (Grup B) 41 hastanın TNM-8 sınıflamasına göre evreleri aşağıdadır;

Emboli atağı bulunan hastaların kanser evre sınıflandırılmasında T faktöründe evreler görülme sıklığına göre T1c (n=9), T4 (n=9), T2b (n=8), T3 (n=8) T2a (n=4) ve T1b (n=3)'dir. N faktöründe evreler görülme sıklığına göre N3 (n=23), N2 (n=12), N1 (n=4), N0 (n=2)'dir. M faktöründe evreler görülme sıklığına göre M1c (n=18), M0 (n=11), M1b (n=9), M1a (n=2) ve Mx (n=1)'dir. Emboli evreleri görülme sıklığına göre Evre IVb (n=18), Evre IVa (n=11), EvreIIIa (n=4), EvreIIIb (n=4), EvreIIb (n=3) ve EvreIIIc (n=1)'dir.

Bu veriler doğrultusunda ileri evre akciğer kanserlerinde pulmoner tromboemboli görülme sıklığında artış olacağı düşünülmektedir. (Tablo-38)

Tablo 38. Emboli evre sınıflaması

		N	%
T faktörü (n=41)	T1b	3	7,3
	T1c	9	22,0
	T2a	4	9,8
	T2b	8	19,5
	T3	8	19,5
	T4	9	22,0
N faktörü (n=41)	N0	2	4,9
	N1	4	9,8
	N2	12	29,3
	N3	23	56,1
M faktörü (n=41)	Mx	1	2,4
	M0	11	26,8
	M1a	2	4,9
	M1b	9	22,0
	M1c	18	43,9
Evre (n=41)	EvreIIb	3	7,3
	EvreIIIa	4	9,8
	EvreIIIb	4	9,8
	Evre IIIc	1	2,4
	EvreIVa	11	26,8
	EvreIVb	18	43,9

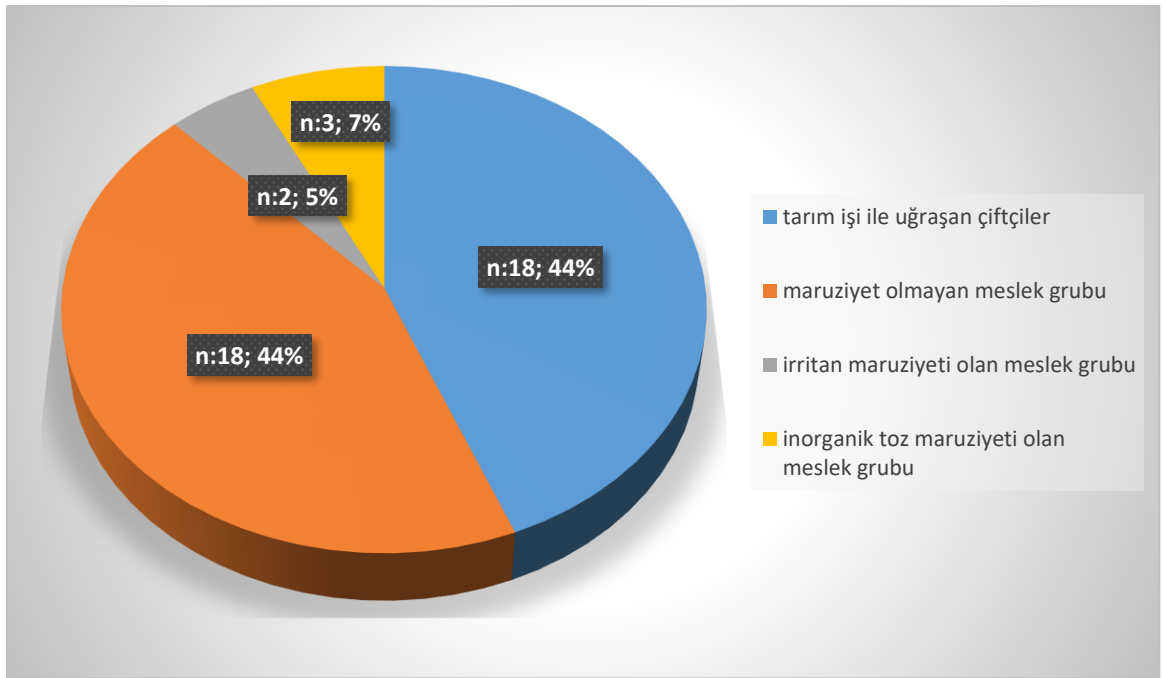
Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) özgeçmişinde;

- 3 KOAH ve
- 2 tüberküloz öyküsüne sahip hasta mevcuttu.

Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) 41 hastanın;

- 18'i (%43,9) tarım işi ile uğraşan çiftçiler,
- 18'i(%43,9) maruziyet olmayan meslek grubunda,
- 2'si (%4,8) irritan maruziyeti olan meslek gruplarında,
- 3'ü(%7,3) inorganik toz maruziyeti olan meslek gruplarında çalışmaktaydı.

Organik toz maruziyeti olan meslek gruplarında çalışanlarda pulmoner embolisi olan akciğer hastası saptanmamıştır.(şekil-13)



Şekil 13. Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) meslek dağılımı

Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) emboli yerleri sıklık sırasına göre;

Sağda;

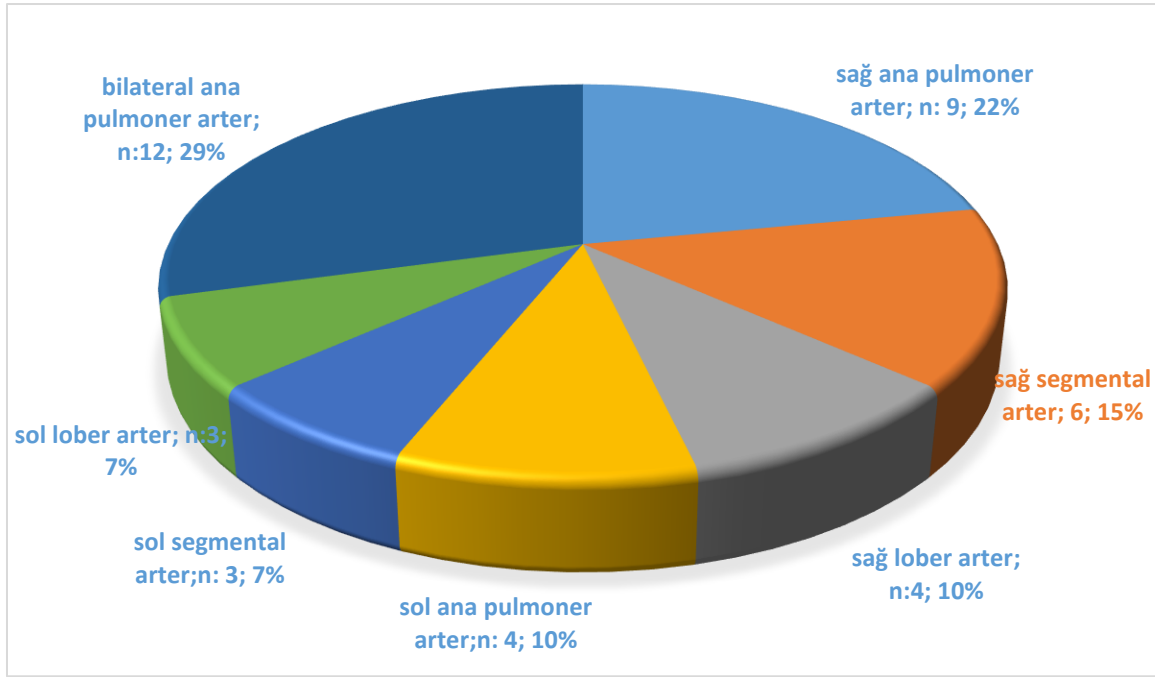
- Sağ ana pulmoner arterde 9 (%22)
- Sağ segmental arterde 6 (%14,6)
- Sağ lobar arterde 4 (%9,8)

Solda;

- Sol ana pulmoner arterde 4 (%9,4)
- Sol segmental arterde 3 (%7,3)
- Sol lobar arterde 3 (%7,3) şeklinde gözlenmiştir.(tablo-39) (şekil.14)

Tablo-39 Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) emboli yerleri

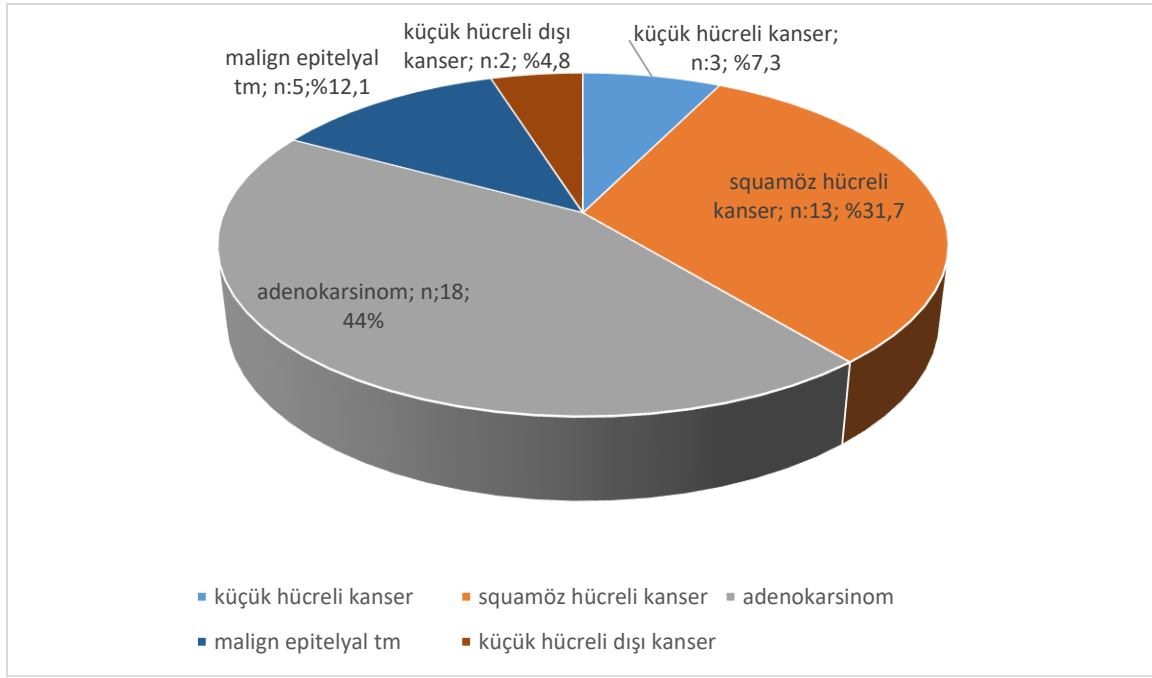
			N	%
Emboli yeri	Sağ	Ana pulmoner	9	22,0
		Segmental	6	14,6
		Lobar	4	9,8
	Sol	Ana pulmoner	4	9,8
		Segmental	3	7,3
		Lobar	3	7,3
	Bilateral			12



Şekil.14 Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) (n=41) emboli yerleri

Grup B (Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar (n=41) hastalarında;

- 3'ünde küçük hücreli (%7,3)
- 13'ünde skuamöz hücreli (%31,7)
- 18'inde adenokarsinom (%43,9)
- 5'inde maling epitelyal tümör (%12,1)
- 2'sinde küçük hücreli dışı karsinom (%4,8) bulunmuştur. (Şekil.15)



Şekil 15. Pulmoner Tromboemboli olan akciğer kanserli hastaların (Grup B) malignite subtip dağılımı.

Grup B hastaların pulmoner tromboemboli tanı anındaki laboratuvar bulgularına göre D-dimer $1409,60 \pm 1909,19$, hemoglobin değerlerinin ortalamaları $12,36 \pm 1,98$, hematokrit değerlerinin ortalamaları $37,01 \pm 7,36$, trombosit değerlerinin ortalamaları $280,17 \pm 142,02$ 'dir. (tablo-40)

Tablo-40.Laboratuvar Bulguları

Değişken	Ort \pm s.s.	Medyan(min-maks)
Hemoglobin (g/dL)	$12,36 \pm 1,98$	12,2 (9-17,9)
Hematokrit (%)	$37,01 \pm 7,36$	37,1 (9,6-55)
Trombosit (K/uL)	$280,17 \pm 142,02$	269 (91-890)
D-dimer (ng/mL)	$1409,60 \pm 1909,19$	707 (25-13339)

Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) hastaların (n=41) tedavisi şu şekildedir; sadece KT 12 (%32,4) hasta, KT+RT alan 21 (%56,8) hasta, KT+cerrahi uygulanan 4 (%10,8) hasta vardı, 4 hasta ise tedaviyi reddetmekte ve/veya semptomatik destek tedavisi almakta ve/veya dış merkez başvurusundan dolayı bilgilerine ulaşılamamaktadır. (tablo-41)

Tablo-41 Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup B) tedavisi

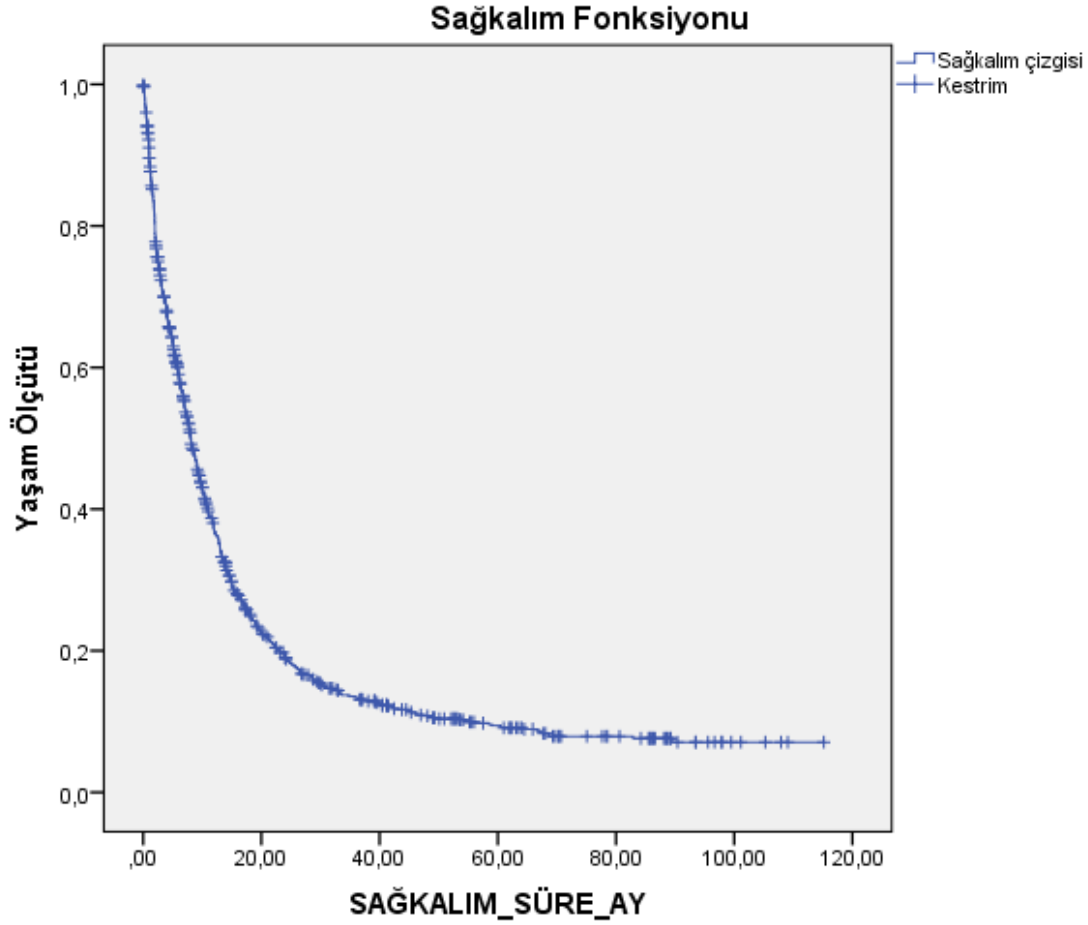
			N	%
Pulmoner tromboemboli Olan akciğer ca hastaları (grup B)		sadece kt	12	32.4
		kt + rt	21	56.8
		kt + cerrahi	4	10.8
		Total	37	100.0
		Tedavi red/semptomatik tedavi/dış merkeze başvuru	4	
	Total	41		

4.4 TÜM GRUP HASTALARININ (PULMONER TROMBOEMBOLİSİ OLAN VE PULMONER TROMBOEMBOLİSİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN) SAĞ KALIMLARI

1313 hastanın (Grup A +B) sağkalım süresi için ortalama bakıldığında, %95 güven oranı 0,940 std. hata ile 17,408 ile 21,091 ay aralığında sağ kalım süresi bulunmuş ve ortalama sağkalım süresi için tahmin değer de 19,250 ay olarak bulunmuştur. (tablo-42) (şekil.15)

Tablo-42. Akciğer kanser tanısından sonra sağkalım süresi

	Ort	Standart hata	95% Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Ortalama	19,250	0,940	17,408	21,091
Medyan	8,055	0,341	7,386	8,723



Şekil 15. Akciğer kanser tanısından sonra sağkalım süresi

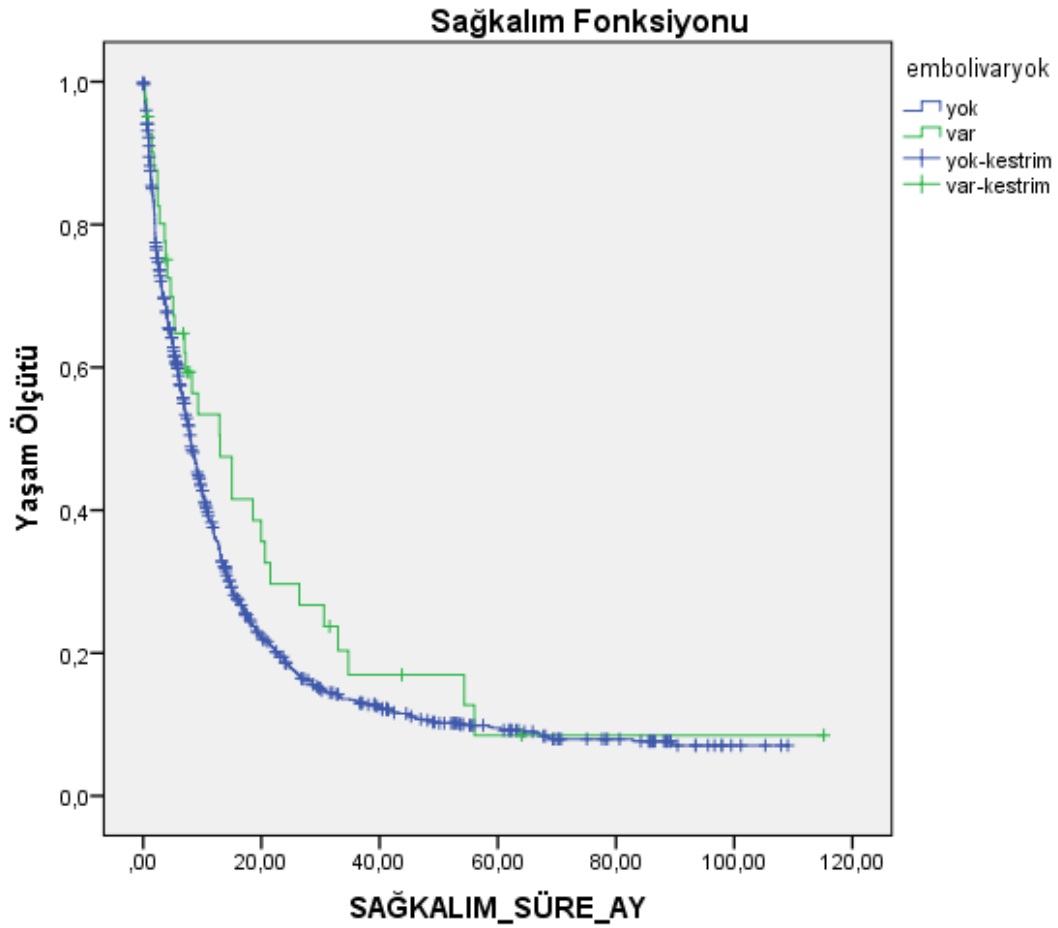
41 hastanın (Grup B- Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar) sağkalım süresi için ortalamaya bakıldığında, %95 güven oranı 5,551 std. hata ile 13,503 ile 35,263 ay aralığında sağkalım süresi bulunmuş ve ortalama sağkalım süresi için tahmin değer de 24,383 ay olarak bulunmuştur.

1272 hastanın (Grup A-Pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli hastalar) sağ kalım süresi için ortalamaya bakıldığında, %95 güven oranı 0,903 std. hata ile 16,918 ile 20,456 ay aralığında sağkalım süresi bulunmuş ve ortalama sağkalım süresi için tahmin değer de 18,687 ay olarak bulunmuştur.

Bu analiz sonuçlarına göre sağkalım süresi açısından gruplar birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (tablo 43) ($p=0,163$) (şekil.16)

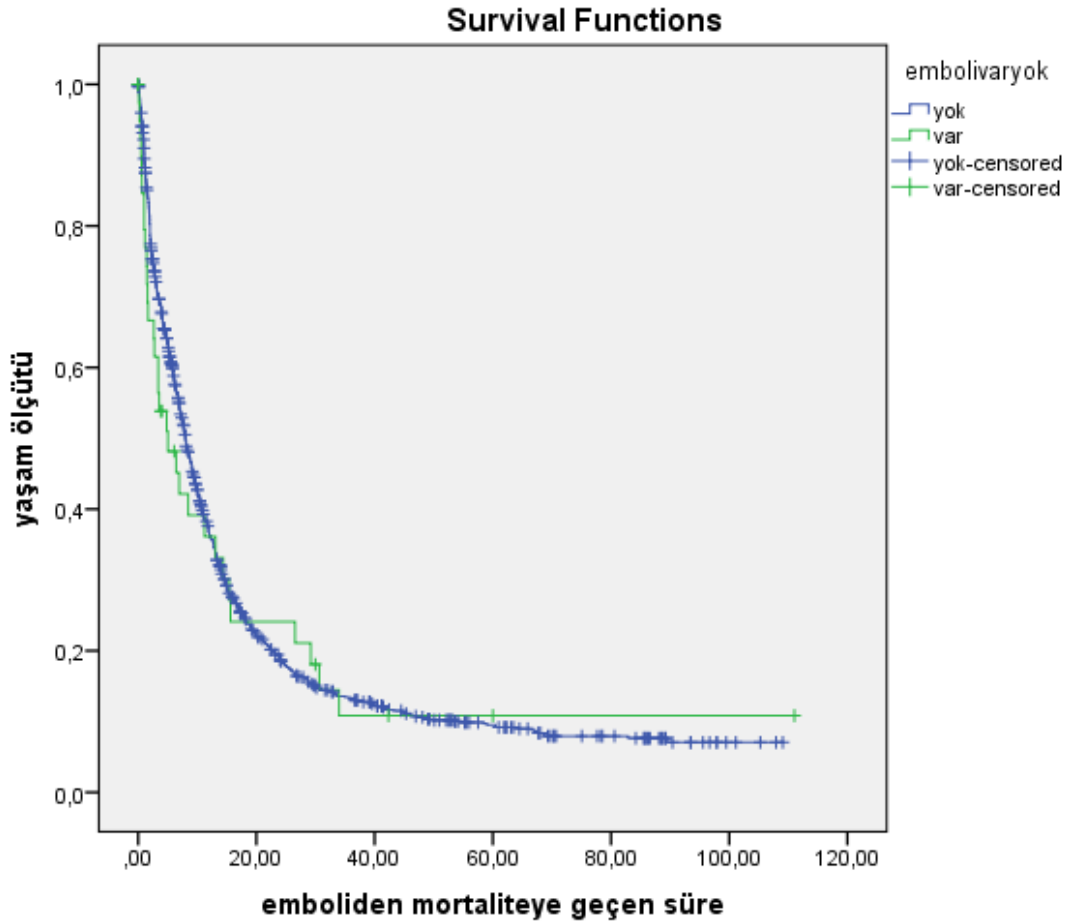
Tablo-43. Grup A ve Grup B’de sağ kalım süresi

	Ort	Standart hata	95% Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Grup A	18,687	0,903	16,918	20,456
Grup B	24,383	5,551	13,503	35,263
Ortalama	19,250	0,940	17,408	21,091



Şekil 16. Grup A ve Grup B’de sağ kalım süresi

41 hastanın (Grup B- Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar) emboliden mortaliteye kadar geçen süreye bakıldığında, %95 güven oranı 5,789 std. hata ile 8,448 ile 31,137 ay aralığında süre bulunmuş ve emboliden mortaliteye kadar geçen ortalama süre için tahmin değer 19,793 ay olarak bulunmuştur. (Şekil.17).



Şekil 17. Emboliden mortalitye geçen süre-yaşam ölçütü

Pulmoner emboli olan akciğer kanserli hastalarda (Grup B- Pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastalar), akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra emboli gelişene kadar geçen ortalama süre $5,72 \pm 8,25$ ay (min:0-max:30,47) olarak bulunmuştur.

4.5.AKCIĞER KANSERİNDE KLİNİK ÖNEME SAHİP MUTASYONLAR VE PULMONER TROMBOEMBOLİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın (Grup B), VEGF (vascular endothelial growth factor), ALK (anaplastik lenfoma kinaz), EGFR (Epidermal growth factor receptor) mutasyon analizlerine bakıldı.

VEGF (vascular endothelial growth factor)

41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın (Grup B), 22 tanesinin patoloji dokusuna ulaşıldı.

22 hastanın 15'i VEGF (+) pozitif, 7 hasta VEGF(-) negatif idi.

VEGF (+) olanların malignite subtipleri;

- 10'u adenokanser
- 5'i skuamöz hücreli kanser şeklinde idi.

VEGF (-) olanların malignite subtipleri;

- 1'i adenokanser
- 3'ü skuamöz hücreli kanser
- 2'si küçük hücreli kanser
- 1'i malign epitelial tümör idi.

EGFR (Epidermal growth factor receptor)

41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın (Grup B), 25 tanesinin patoloji dokusuna ulaşıldı.

25 hastanın 3'ü EGFR (+) pozitif. 4'ü invalid idi. Kalan 18 hasta EGFR(-) negatif idi.

EGFR (+) olanların malignite subtipleri;

- 3'ü adenokanser idi.

Invalid gelenlerin malignite subtipleri;

- 2'si skuamöz hücreli kanser
- 2'si adenokanser idi

EGFR (-) olanların malignite subtipleri;

- 8'si adenokanser
- 2'si küçük hücreli kanser
- 1'i malign epitelyal tümör
- 7'si skuamöz hücreli kanser idi.

ALK (Anaplastik lenfoma kinaz)

41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın (Grup B), 18 tanesinin patoloji dokusu çalışılabilir.

3'ü ALK (+) pozitif. 15'si ALK(-) negatif idi.

ALK (+) olanların malignite subtipleri;

- 3'ü adenokanser idi.

ALK (-) olanların malignite subtipleri;

- 5'ü adenokanser
- 7'si skuamoz hücreli kanser
- 2'si küçük hücreli kanser
- 1'i malign epitelyal tümör idi.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer alan malignitedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer kanserinin 2012 yılında toplam 1.8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin %12.9'unu meydana getirdiğini bildirmiştir (235). Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık rastlanan kanser olma özelliği taşımaktadır (yıllık 1.2 milyon yeni olgu, tüm kanserler içinde %16.7). Kadınlarda beklenen insidans hızları genellikle daha düşüktür (yıllık 583,000 yeni olgu, tüm kanserler içinde %8.7) (235). Akciğer kanseri sadece yaygın olarak görülen bir kanser olması yönüyle değil, neden olduğu mortalite yükü nedeniyle de oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yine DSÖ verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde en yüksek oran, her 5 kansere bağlı ölümün 1'inden sorumlu olan akciğer kanserine aittir (1.59 milyon ölüm, toplam kansere bağlı ölümlerin %19.4'ü) (235). Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21.8'ini, kadınlarda ise %4.9'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 60.4, kadınlarda ise 100.000'de 9.3 olarak bildirilmektedir.(236) Çalışmamızda tüm hastalarda (n=1313) skuamoz hücreli karsinom (n=552, %42) 1.sırada görülmüştür. 2. Sırada ise adenokarsinom saptanmış olup (n=277, %21) hastada görülmüştür ve bulguların literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Tromboembolik olaylar, yüzyılı aşkın bir süredir malignite ile ilişkilendirilmiş ve mekanizmaları geniş bir şekilde incelenmiştir. Kanserin, tanımlanmış ve tanımlanamamış birçok patolojik mekanizma ile pıhtılaşma yollarını etkileyerek tromboza neden olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle son yıllarda, tanı ve tedavi alanındaki yeni gelişmelere rağmen PTE'nin, tüm hastalarda olduğu gibi kanserli hastalarda da hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu dikkat çeken bir konudur. Sorensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tromboembolik olaylarla birlikte görülen en yaygın kanser türleri akciğer, prostat, meme, kolon ve rektum olduğu gösterilmiştir (7). Kanser hastalarında pulmoner tromboembolinin genel insidans oranları diğer hastalık türlerine göre daha fazladır ve hızla artmaktadır. Levitan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kanser hastalarında VTE insidansının yüksek olduğunu ve akciğer kanserinin de bu kanser türleri içinde üst sıralarda

yerleştiğini bildirmektedir(137). Akciğer kanseri tüm kanserle ilişkili venöz tromboembolilerin % 20' sini oluşturur ve tüm kanser hastalarının ortalamasından daha yüksek bir VTE insidansı ile ilişkilidir (137, 138). Derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli de dahil olmak üzere VTE insidansının tümör türüne ve evresine göre kanser hastalarında %4 ila %28 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Akciğer kanserinin pulmoner tromboemboliden sorumlu altıncı en sık malignite olduğu tahmin edilmektedir (3). Sadece akciğer kanserli hastalarda yapılmış olan bir çalışmada ise pulmoner emboli insidansı %3.7 olarak saptanmıştır (6). 838 kanser hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise (120'si akciğer CA tanılıdır) PTE oranı % 1,3 bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda 1313 hastanın 41'i PTE atağı geçirmiştir. Buna göre de akciğer kanserli hastalarda PTE insidans oranı çalışmamızda %3,1 olarak saptanmıştır. Çalışmada ulaşılan hastalar göz önüne alındığında literatüre yakın bir oranda akciğer CA ile PTE atağı ilişkisi bulunmuştur.

Li Ma ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, akciğer kanserli hastaların %70'inde sigara içme öyküsü varken, Chuang ve ark.'nın çalışmasında ise %29,2'sinde sigara öyküsü olduğundan bahsedilmiştir (139, 140). Bizim çalışmamızda tüm hastalarımızda %84,5 oranında sigara öyküsü saptanmış olup, PTE birlikteliği olan kanser grubunda sigara içmeyen hasta sayısı (n=13, %31,7) PTE tanısı olmayan kanser hastalarına göre (%14,9) daha yüksek oranda bulunmuştur. Sigara ve PTE arasındaki ilişkiden bahseden neredeyse hiç çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda bu ilişki sorgulanmış ancak PTE olan kanser hastalı grubta sigara içmeyen hasta oranı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda da çalışmamızda PTE ile sigara içimi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Adenokanser, sigara ile ilişkisi en az olan kanser tipidir. 41 vakanın %43,9'unda adenokanser olması da sonuçlarımıza bu şekilde yansımış olabilir.

D-dimer konsantrasyonunun saptanması, trombozu teşhis etmeye yardımcı olmak için yapılan bir kan testidir (140). PE olgularında D-dimer düzeyi 8 kata kadar artabilmektedir. D-dimer düzeyinin PE' yi saptamada ki hassasiyeti 500 ng/ml üzerinde %97-100 olarak bildirilmektedir. D-dimer testleri %35-45 düzeyinde düşük bir spesifite oranına sahiptir (141). Venöz tromboembolizm dışında birçok durumda da (malignite varlığı, ciddi enfeksiyonlar, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, SLE, gebelik gibi) D-dimer testi pozitif sonuç verebilir (42). 1990'lardaki tanıtımından bu yana, trombotik bozukluğu olduğundan şüphelenilen hastalarda yapılan önemli bir test haline gelmiştir. Çalışmamızda, akciğer kanseri hastalarının tromboembolik olaylarının tanısında D-dimer testi ortalama 1409,60 ng/ml gibi

yüksek bir değer bulunmuştur. Ancak D-dimer testinin malignitelerde de artabildiğini tekrar vurgulamak isteriz.

Chuang ve ark. yaptığı bir çalışmada, 9 yıllık bir süreyi taramışlar. Dokuz yıl boyunca akciğer kanseri tanısı alan hastalarda PTE atağı geçirenleri saptamaya çalışmışlar. Bu dokuz yıllık sürede akciğer kanseri tanılı olup PTE geçiren toplam 24 hasta bulmuşlar. Bu 24 hastanın ortalama yaşlarını 62.5 (min:47-max:88) bulmuşlar. (139) Başka bir çalışmada ise Ma ve ark. 2010-2015 yılları arasında PTE geçiren 30 akciğer kanserli hasta tespit etmişler. Bu 30 hastanın ortalama yaşlarını $67,4 \pm 10.1$ bulmuşlar. (140) Lee ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise PTE geçiren akciğer kanserli 40 hastanın yaş ortalamasını $63,7 \pm 9.92$ bulmuşlardır. (148) Bizim çalışmamızda yayınlarla uyumlu olarak PTE geçiren 41 akciğer kanserli hastanın yaş ortalamasını $62,58 \pm 9,77$ olarak bulduk.

Chuang ve ark. yaptığı bir çalışmada, 9 yıllık bir süreyi taramışlar. Dokuz yıl boyunca akciğer kanseri tanısı alan hastalarda PTE atağı geçirenleri saptamaya çalışmışlar. Bu dokuz yıllık sürede akciğer kanseri tanılı olup PTE geçiren toplam 24 hasta bulmuşlar. Bu 24 hastanın 17'sini (%70,8) erkek, 7'sini kadın olarak saptamışlar. (139) Başka bir çalışmada ise Ma ve ark. 2010-2015 yılları arasında, PTE geçiren akciğer kanserli 30 hasta tespit etmişler. 30 hastanın 20'sini %(66,6) erkek, 10'unu ise kadın olarak saptamışlardır.(140) Başka bir yayın olarak Lee ve ark. yaptığı çalışmada PTE geçiren 40 akciğer kanserli hasta tespit edilmiş olup, 30'u (%75) erkek, 10'unun ise kadın olduğu görülmüştür.(148) Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuş olup; PTE geçiren 41 akciğer kanserli hastamızın 32'i (%78) erkek, 9'u kadın olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, PTE tanılı kadın hastaların oranı, PTE geçirmeyen akciğer ca tanılı hastaların kadın oranı ile kıyaslanmış; aynı şekilde PTE geçiren erkek hastaların oranı PTE geçirmeyen akciğer ca tanılı hastaların erkek oranı da kıyaslanmıştır. Bu iki kıyaslama sonucunda kadın oranının erkek oranından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna göre kadın cinsiyetin PTE geçirme için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. İncelenen literatürlerde göre kadınlarda daha az akciğer CA ve PE tanısı mevcuttu. Bunun sebebinin yapılan çalışmalardaki erkek hastalarda daha fazla sigara öyküsü ve mesleki etkiden kaynaklı akciğer CA yatkınlığının bulunması olduğu düşünülmüştür.

Son çıkan yayınlarda yaygın veya ileri evre akciğer kanserli hastalarda PTE'nin erken evre akciğer kanserli hastalardan daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (139, 140, 145). Kadlec ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarında ilerlemiş hastalığın VTE için belirgin bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan

hastalarda tromboembolik olay insidansının erken evredeki hastalardan yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu görülmüştür (146). ABD kayıt çalışmasında, 91.933 akciğer kanseri hastası 6 yıllık bir periyotta izlenmiş, ileri kanser evresi ve metastazın pulmoner tromboemboli gelişmesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (147). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, PTE tespit edildiği anda hastaların %80'inden fazlasının Evre IIIB ve IV'te bulunduğu görülmüştür (148). Bizim çalışmamızda ise Grup B'de PTE bulunan hastaların 18'i (%43,9) Evre IVb ve 11'i (%26,8) Evre IVa olarak tespit edildi. Evre IIIa ve Evre IIIb de ileri evre hastalık olarak sayılarak bu grupta da toplamda 8 hasta (%19,6) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular da göstermektedir ki diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da ileri evre hastalık PTE için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda CA tanılı PTE'li hastalarda en sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur (%43,9). PTE tanısı konduğunda çoğunun ileri evre olduğu da tespit edilmiştir. Önceki çalışmalar, akciğer adenokarsinomlu hastaların tromboembolik olay riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (153, 154). Son zamanlarda, Blom ark. akciğer kanseri hastalarında PTE riskinin genel popülasyona göre 20 kat arttığını ve adenokarsinomlu hastaların skuamöz hücreli karsinomlu hastalara göre PTE riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (138). Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Akciğer kanseri hastalarını retrospektif olarak inceleyen son zamanlarda yapılmış bir çalışmada, kemoterapi gören hastalarda PTE'nin görmeyenlere göre daha sık saptandığı bildirilmiştir (158). Bu bilgi yine birçok çalışmada da tekrarlanmıştır. Crinò ve ark. tarafından yapılan faz 4 çalışmasında bevacizumab, KHDAK olan 2212 hastanın 324'ünde VTE ile ilişkili bulunmuştur (166). Akciğer CA tanılı 2 randomize çalışmadan 1084 hastayı içeren bir analizde KHDAK kemoterapi tedavisi gören hastada emboli riski daha fazla bulunmuştur (167). Connolly ve ark. kemoterapinin emboli riskiyle anlamlı bir ilişkisinin bulunduğunu göstermiştir (168). Sunitinib veya sorafenib gibi diğer antianjiyojenik ilaçlar da emboli riskini artırabilir (169, 170). Socinski ve ark. Sunitinib ile tedavi edilen evre IIIB ve evre IV'te KHDAK tanısı alan 63 hastayı incelemişlerdir. Bir hasta PE tedavisi için verilen antikoagülasyon tedavisinin komplikasyonları nedeniyle ölmüştür ve başka trombotik olaydan bahsedilmemiştir (171). Sorafenib içeren bir faz III çalışması, kemoterapi ve sorafenib ile kemoterapi ve plaseboya karşı tedavi edilen KHDAK hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek tromboz riski göstermiştir (172). Bennett ve ark.nın Faz III çalışmaları Akciğer CA için kemoterapi alan hastalarda daha yüksek

mortalite oranının olduğunu ve VTE riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (173). Bizim çalışmamızda da PTE atağı geçiren akciğer ca tanılı hastalarda kemoterapi alma oranının yüksek olduğu görülmüştür.

Ziomek ve arkadaşlarının akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uyguladıkları 77 hastalık serilerinde, ameliyat sonrası dönemde 20 hastada (%26) tromboembolik atak gelişmiştir (159). Mason ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise pnömonektomi sonrası postoperatif VTE insidansı, literatüre göre daha yüksek (%7,4) ve operasyondan sonraki 7 gün içinde en yüksek bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda cerrahi müdahale yapılan PTE geçiren hasta sayısı azdı. Bu sebeple, PTE atağı olan akciğer CA tanılı hastalarda cerrahi geçirmiş olmak, oranları literatürden daha düşük bulunmasına neden olmuştur.

Lee ve ark. Yaptıkları bir çalışmada kanser tanısından PE tanısına kadar geçen medyan süreyi 5.5 ay ve hastaların % 70'ine kanser tanısından sonraki 1 yıl içinde PE tanısı konulduğu tespit edilmiştir (181). VTE insidans oranı kanser tanısından sonraki ilk 6 ay içinde en yüksek olup ortalama 7.2/100 hasta olarak bulunmuştur (147). Bizim çalışmamızda pulmoner emboli olan akciğer kanserli hastalarda, akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra emboli gelişene kadar geçen ortalama süre 5,72 ay şeklinde literatür ile uyumlu bulunmuştur

Tromboz kanser hastasının prognozunu ve sağkalımını etkiler (174). Venöz tromboembolizm gelişen kanser hastalarının trombozlu olmayan ve hastalığın aynı evresi olan hastalara kıyasla 1 yılda üç kat daha fazla mortalite riski vardır (175, 176). Bu artan mortalite, hastaların maruz kaldığı antikoagülasyon tedavisinden de etkilenir (177). DVT ile ilgili olarak Anderson ve ark. %2,5' unun kanser teşhisi öncesinde veya sırasında DVT'si olan 412.008 hastayı gözden geçirmiştir. Bu hastalarda trombotik olayı olanların olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksekti. Spesifik olarak, PTE'li akciğer kanserinde hastaların 1.29 kat mortalite riski daha yüksektir (174). Pulmoner emboli tanısı konan akciğer kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada sağkalım kontrol hastalarına göre anlamlı derecede daha kısa bulundu (243.5'e karşı 327 gün, p = 0.01). PE ve akciğer kanseri tanısı eşzamanlı olduğunda bu fark daha da önemli sayılmıştır (139). Bizim çalışmamızda; pulmoner tromboembolisi olmayan akciğer kanserli (Grup A) hastaların ortalama sağ kalım süresi 18,687±0,903, pulmoner tromboemboli olan akciğer kanserli (Grup B) hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 24,383±13,503 olarak bulunmuştur. Yayınların aksine pulmoner emboli olmayan kanserli hastaların ortalama yaşam süresinin daha kısa bulduk ve bu durumu akciğer kanserli hastalarda

yaşam süresinin uzamasının pulmoner tromboemboli atağı geçirme riskini arttıracak şekilde yorumladık.

Falanga ve ark.na göre tümör hücreleri salgıladıkları faktörlerle hiperkoagülabileiteye yatkınlık oluşturabilmektedir. Örneğin; vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), endotel hücresinin prokoagülan özelliğini arttırarak hiperkoagülabileiteye yatkınlık yaratır ve endotel hücresini aktive ederek endotel hücrelerinde doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 artışına, hücrelerin endotele adezyonlarının kolaylaşmasına ve trombomodulin azalmasına yol açmakta olduğunu belirtmiştir. (19, 238) Bizim çalışmamızda da 41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın 22'sinde VEGF çalıştık; 22 hastanın 15'inde yani büyük bir çoğunluğunda VEGF (+) pozitifliği bulduk. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak VEGF ekspresyonunun akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli geçirme riskini arttırabileceği, VEGF ekspresyonunun pulmoner tromboemboli için bir risk faktörü olabileceği sonucuna vardık.

Yapılan çalışmalarda vaka bazında akciğer kanserinde 3 gen mutasyonunun pulmoner tromboemboli ile ilişkisine bakılmış; EGFR (epidermal growth factor receptor), KRAS (KRAS proto-oncogene, GTPase) ve EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearranjanı. Bunlardan EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearranjanının pulmoner tromboemboli için iki kat daha riskli bulunmuştur. Ancak, EGFR (epidermal growth factor receptor) ve KRAS (KRAS proto-oncogene, GTPase) mutasyonları ile pulmoner tromboemboli arasında ilişki bulunamamıştır. EML4/ALK (ALK receptor tyrosine kinase) rearranjanının potent tyrosine kinase ekspresyonuna yol açarak, doku faktör (TF)'ün prokoagülan aktivitesini arttırıp tromboza eğilimi arttırdığı görülmüştür. (198, 199) 41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın 25'sinde EGFR çalıştık ve 25 hastanın sadece 3'ünde EGFR (+) bulduk. Bizim çalışmamızda 41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli hastanın 18'inin ALK gen mutasyonuna bakıldı. 18 hastanın sadece 3'ünde ALK(+) pozitifliği bulduk. Literatürlerde belirtilenin aksine bizim çalışmamızda ALK gen rearranjanının düşük sayılarda kaldığını gördük.

SONUÇ

Pulmoner tromboemboli gelişen akciğer kanseri tanılı hastalarda pulmoner tromboemboliye yatkınlık yaratan risk faktörlerinin ortaya çıkarılması, akciğer kanserli hastaların evresi ile olan ilişkisini değerlendirmesi ve ortaya konulan risk faktörleri sonucunda akciğer kanseri tanılı hastaların takibi sürecinde pulmoner tromboemboli gelişiminin mortal sonuçlar doğurabilmesi nedeniyle öntanıda farkındalığı sağlamayı amaçladığımız bu çalışmada:

1-Çalışmaya toplamda 1313 akciğer kanseri tanılı hasta katıldı. Bu hastaların 41'inde PTE tespit edilirken, 1272 hastada PTE atağı yoktu. PTE atağı olmayanlar Grup-A, PTE atağı olanlar Grup-B olarak belirlendi.

2- Tüm hastaların yaş ortalaması $64,14 \pm 9,62$ idi.

3- 1272 hastanın (Grup-A) 1163'ü (%91,4) erkek, 109'u (%8,6) kadın; 41 hastanın (Grup-B) 32'si (%78) erkek, 9'u (%22) kadındı.

4- Çalışmamızda PTE atağı geçiren kadın sayısı ve PTE atağı geçirmeyen kadın sayısı birbiri ile oranlanıp aynı şekilde PTE atağı geçiren erkek sayısı ile PTE atağı geçirmeyen erkek sayısı da birbiri ile oranlanmıştır. Bu iki oran birbiri ile kıyaslandığında kadın cinsiyetin akciğer tanılı hastalarda PTE açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

5- Grup-A'da 662 kişi (%52,2) sigara içiyor, 418 kişi (%32,9) sigarayı bırakmış ve 187 kişi (%14,9) sigara içmemiş olarak tespit edildi. Grup-B'de ise 9 kişi (%22) sigara içiyor, 13 kişi (%31,7) sigara içmemiş ve 19 kişi (%46,3) sigarayı bırakmış olarak tespit edildi.

6- Kanser tanısı sonrası sigarayı bırakma oranı Grup-B'de yüksek iken Grup-A'da sigaraya devam etme oranı daha yüksekti. Sigara içmenin akciğer kanserli hastalarda PTE riskini arttırması açısından bulgular değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

7- Grup-A ve Grup-B'de akciğer CA için uygulanan tedaviler (cerrahi, KT, RT ve kombinasyonları) değerlendirildiğinde yapılan analizler sonucunda KT tedavisi almış olmanın PTE için risk faktörü oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

8- Hastalar akciğer kanseri subtipi açısından değerlendirildiğinde Grup-A'da en sık skuamöz hücreli kanser (%42,3, n=539), Grup-B'de en sık adenokanser (%43,9, n=18) subtip olarak bulunmuştur. Gruplar arası verilerin analizleri değerlendirildiğinde adenokanserin PTE için risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

9- PTE'si olan akciğer CA tanılı hasta grubunda (Grup-B) hastalar kanser evrelerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların 18'i Evre IVb, 11'i Evre IVa, 4'ü Evre IIIa, 4'ü Evre IIIb, 3'ü Evre IIb ve 1'i Evre IIIc olarak saptanmıştır. Hastalar arasındaki oranlar değerlendirildiğinde ileri evrenin PTE için risk oluşturduğu görülmüştür.

10- Çalışmamızda PTE olan akciğer CA tanılı hasta grubunda (Grup-B) emboli lokalizasyonu değerlendirilmiştir. Sağ akciğere giden dallarda embolisi olan hasta sayısı 19, bilateral embolisi olan hasta sayısı 12 ve sol akciğere giden dallara embolisi olan hasta sayısı 10 olarak tespit edilmiştir. Analizler sonucunda sağ akciğere giden dallarda emboli saptanma sıklığı daha fazla bulunmuştur.

11- Bizim çalışmamızda 41 pulmoner tromboembolisi olan akciğer kanserli (Grup-B) hastanın 22'sinde VEGF çalıştık; 22 hastanın 15'inde yani büyük bir çoğunluğunda VEGF (+) pozitifliği bulduk. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak VEGF ekspresyonunun akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli geçirme riskini arttırabileceği, VEGF ekspresyonunun pulmoner tromboemboli için bir risk faktörü olabileceği sonucuna vardık.

Ülkemizde akciğer kanseri ile PTE sıklığı ve PTE riskini arttıran faktörler hakkında bilgi veren fazla çalışma mevcut değildir. Akciğer kanseri ve PTE birlikteliği hasta takibinde ve tedavisinde önemli farklılıklar ve dikkat edilmesi gereken durumların önemini daha da arttırmaktadır. Hastaların takibinde yaklaşımların daha öngörülü ve farkındalığın artmış olarak yapılabilmesi için bu iki hastalığın birlikteliğinin daha iyi anlaşılması önemlidir. Çalışmamızın bu açıdan zengin bir veri arşivi olduğunu düşünmekteyiz. Ancak akciğer kanseri ve PTE arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *Bmj*. 2013;346:f757.
2. Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632-4.
3. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, Van den Abbeele AD, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer*. 2011;117(16):3860-6.
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715-22.
5. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *European journal of cancer*. 2013;49(6):1404-13.
6. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *Journal of Cancer*. 2018;9(17):3046.
7. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(25):1846-50.
8. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(8):437.
9. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1729-35.
10. Keith R. Bronchogenic carcinoma & solitary pulmonary nodules. *Diagnosis & treatment in pulmonary medicine* New York: Lange Medical Books/McGraw Hill. 2003:424-32.
11. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*. 2011;171(9):831-7.
12. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
13. DEMİR AM, ÜMİT EG. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2015;8(3):66-74.
14. Sandler D, Martin J. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(4):203-5.
15. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thrombosis research*. 2010;125(6):e306-e9.
16. Gary T, Belaj K, Steidl K, Pichler M, Eisner F, Stöger H, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *British journal of cancer*. 2012;107(8):1244-8.
17. Van Doormaal F, Terpstra W, van der Griend R, Prins M, Nijziel MR, Van De Ree M, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(1):79-84.
18. Demir AM, Öngen HG, Tural D. *Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016*.
19. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(2):223-33.

20. Bajaj N, Guillot J, Appalaneni S, Kittah J, Cestero C, Amankona R, et al. Clinical Features of Patients With Acute Pulmonary Embolism: Four Year Data of 334 Patients. *Chest*. 2012;142(4):855A.
21. Riddick DS, Lee C, Ramji S, Chinje EC, Cowen RL, Williams KJ, et al. Cancer chemotherapy and drug metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005;33(8):1083-96.
22. Kobayashi H, Kawaguchi R, Tsuji Y, Yamada Y, Sakata M, Kanayama S, et al. Malignancy and Thrombosis. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008*: Springer; 2008. p. 536-50.
23. Wagstaff L, Kelwick R, Decock J, Edwards DR. The roles of ADAMTS metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. *Front Biosci*. 2011;16(1861):72.
24. Casciato DA, Territo MC. *Manual of clinical oncology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
25. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-9-I-16.
26. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2010.
27. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114(2):e28-e32.
28. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *The American journal of medicine*. 2007;120(10):871-9.
29. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 1996;125(1):1-7.
30. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Critical care medicine*. 2005;33(10):S294-S300.
31. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*. 2004;292(13):1573-80.
32. Tillie-Leblond I, Marquette C-H, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel A-B, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Annals of internal medicine*. 2006;144(6):390-6.
33. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World journal of surgical oncology*. 2015;13(1):204.
34. Derneği TT. *Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri*. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara. 2010:89-93.
35. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
36. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):266-74.
37. SARITABAK E. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeylerinin pulmoner tromboembolide tanısal değeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
38. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;21(1):31-40.
39. Badgett DK, Comerota MC, Khan MN, Eid IG, Kerr RP, Comerota AJ. Duplex venous imaging: role for a comprehensive lower extremity examination. *Annals of vascular surgery*. 2000;14(1):73-6.
40. Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JH, Berkmen YM. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of

helical CT venography and sonography. *American Journal of Roentgenology*. 2000;175(6):1525-31.

41. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.

42. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(7):747-56.

43. Ferda J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Bednářová A, Flohr T, et al. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. *European journal of radiology*. 2011;77(2):287-93.

44. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism: predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest*. 1997;111(3):537-43.

45. Hiorns MP, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2002;53(5):258.

46. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2004;116(2):84-90.

47. Toney LK, Lewis DH, Richardson ML. Ventilation/perfusion scanning for acute pulmonary embolism: effect of direct communication on patient treatment outcomes. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(3):183-7.

48. The P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.

49. Cardiology ESo. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-36.

50. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005;11(5):380-4.

51. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(03):416-20.

52. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of internal medicine*. 2001;161(1):92-7.

53. Penalosa A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2011;127(2):81-4.

54. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2008;168(19):2131-6.

55. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *The Lancet*. 2002;360(9349):1914-20.

56. Page P. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006;295(2):172-9.

57. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315.
58. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2000;109(5):357-61.
59. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1475-8.
60. Perrier A, Miron M-J, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):512-6.
61. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(09):435-9.
62. Munarriz CL, Garcia P, Ruiz W. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. 2016.
63. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e1S-e23S.
64. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e24S-e43S.
65. Quinlan D, McQuillan A, ANN JE. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2004. 2004;140:175-83.
66. Investigators M. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(18):1695-702.
67. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(25):1661-5.
68. Konstantinides SV, editor *Massive pulmonary embolism: what level of aggression?* *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
69. Konstantinides S, Marder V. *Thrombolysis in venous thromboembolism. Hemostasis and thrombosis Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*. 2006;13:17-29.
70. Kucher N, Rossi E, DeRosa M. Massive pulmonary embolism. *Journal of Vascular Surgery*. 2006;44(3):684-5.
71. Schnipper LE, Lyman GH, Blayney DW, Hoverman JR, Raghavan D, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology 2013 top five list in oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4362-70.
72. Kakkar AK, Williamson RC, editors. *Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Seminars in thrombosis and hemostasis; 1999: Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.*
73. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2005;365(9465):1163-74.

74. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
75. Ongen G, Yılmaz A, Cirak A, Ersoy C, Erden F, Altıntaş F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(5):539-45.
76. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1986;16(2):159-64.
77. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(11):793-800.
78. McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients. *Thrombosis Journal*. 2006;4(1):17.
79. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):513-23.
80. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2167-77.
81. Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism and thrombotic prophylaxis. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*. 2015;15(2):92-6.
82. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e227S-e77S.
83. Platformu G. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu–2010. Ed: Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G cortex iletişim. 2010.
84. Khorana A, Otten HM, Zwicker J, Connolly G, Bancel D, Pabinger I, et al. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(11):1928-31.
85. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2014;8:CMO. S18991.
86. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Çolak F, et al. Hastanemizdeki tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*. 2005;6(4):149-52.
87. Değerlendirilmesi KB. Değerlendirilmesi 1993-1994. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları. 1997.
88. ÖZSU S, ÖZLÜ T. Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. 2013.
89. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*: Elsevier Saunders; 2010.
90. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer*. 2001;91(6):876-87.
91. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu C. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum*. 2003;5(3):139-45.

92. Crompton G. Asthma: Management. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 2008;973-97.
93. Nadel JA, Murray JF, Mason R. Textbook of respiratory medicine: Saunders; 2000.
94. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1):21S-49S.
95. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. American journal of epidemiology. 1996;144(6):554-62.
96. Yang P, Schwartz A, McAllister A, Swanson G, Aston C. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society. 1999;17(4):253-73.
97. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. Tüberküloz ve toraks dergisi. 2004;52(2):130-6.
98. Bordow RA, Ries AL, Morris TA. Manual of clinical problems in pulmonary medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
99. Tatar D, Kılınc O, Yorgancıoğlu A, Aksel N, Halilçolar H, Özacar R. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum. 2000;2:56-60.
100. Robbins W, Baulch J, Moore D, Weier H, Blakey D, Wyrobek A. Three-probe fluorescence in situ hybridization to assess chromosome X, Y, and 8 aneuploidy in sperm of 14 men from two healthy groups: evidence for a paternal age effect on sperm aneuploidy. Reproduction, Fertility and Development. 1995;7(4):799-809.
101. William D.Travis, Elisabeth Brambilla, Andri Yatabeew G. Nicholson, Yasush, Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Journal of Thoracic oncology September 2015; 10, (9), 1243–1260
102. AKKOCA Ö, GÜLBAY BE, KAYA A, ATINKAYA C, KUTLAY H, KARABIYIKOĞLU G, et al. Akciğer rezeksiyonu yapılacak hastaların fonksiyonel değerlendirmesi için egzersiz testinin önemi. Tubtoraks. 2004;25(4):307-14.
103. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. Journal of clinical oncology. 2006;24(28):4539-44.
104. Müller N, Staples C, Miller R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. AJR American journal of roentgenology. 1990;154(5):983-7.
105. Hinson JJ, Perry MC. Small cell lung cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 1993;43(4):216-25.
106. Kandemir O. Akciğer kanserli hastalarda primer tümör ve metastazlarının semikantitatif olarak değerlendirilmesi. 2011.
107. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. AKCIĞER TÜMÖRLERİ. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni. 2013;4(3).
108. Travis WD. Pathology & genetics tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumours. 2004.
109. Atıcı A, Erkan L, Fındık S. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarımızın klinik özellikleri. Tüberküloz ve Toraks. 2004;52:150-8.
110. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;132(3):149S-60S.
111. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1):147S-53S.
112. Johnson D, Blanke C. Small cell lung cancer: diagnosis, treatment and natural history. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 1998;2:1819-31.

113. PATEL AM, DA VILA DG, PETERS SG, editors. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Mayo Clinic Proceedings; 1993: Elsevier.
114. Akkoçlu A. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ. Prof Dr Nil Molinas Mande Prof Dr nas Mandel.1.
115. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. Current opinion in pulmonary medicine. 2004;10(4):248-55.
116. Çakan A, Şahin B, Aksel N, Erbaycu AE, Özsöz A, Soy Ö. Akciğer kanseri tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi bulgularının analizi. Solunum. 2005;7(3):107-14.
117. Petty TL. Sputum cytology for the detection of early lung cancer. Current opinion in pulmonary medicine. 2003;9(4):309-12.
118. Böcking A, Biesterfeld S, Chatelain R, Gien-Gerlach G, Esser E. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. Acta cytologica. 1992;36(1):37-47.
119. Margolis M. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. Pulmonary diseases and disorders New York: McGraw Hill. 1998:1759-81.
120. Endikasyon TL. kontrendikasyon ve riski arttıran durumlar. Bronkoskopi Ankara: Poyraz. 2008:129-34.
121. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. Chest. 2004;126(3):959-65.
122. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;132(3):131S-48S.
123. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest. 2003;123(1):157S-66S.
124. Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv tanı yöntemleri. Toraks Kitapları Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 1999;1:38-43.
125. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(11):1618-24.
126. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(7):990-1003.
127. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(12):1675-84.
128. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi III A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of thoracic oncology. 2015;10(11):1515-22.
129. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39-51.
130. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the

- forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(3):300-11.
131. Göksel T. Tedavi kararı ve prognoz. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, ed *Solunum Sistemi ve Hastalıkları I Baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2010:1423-29.
132. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet P-J, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(25):5910-7.
133. Akkoçlu A. Akciğer kanserleri. *Türk Toraks Derneği*.
134. JETT JR, editor *Current treatment of unresectable lung cancer*. Mayo Clinic Proceedings; 1993: Elsevier.
135. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer v. 2.2009* [registration required]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2009. 2010.
136. Sculier J-P, Berghmans T, Meert A-P. Update in lung cancer and mesothelioma 2009. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(8):773-81.
137. Levitan N, Dowlati A, Remick S, Tahsildar H, Sivinski L, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. 1999;78(5):285-91.
138. BLOM JW, Vanderschoot J, Oostindier M, OSANTO S, Van Der Meer F, Rosendaal FJJoT, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. 2006;4(3):529-35.
139. Chuang Y-M, Yu C-JJO. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. 2009;77(2):100-6.
140. Ma L, Wen ZJM. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer. 2017;96(16).
141. de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. 1996;75(01):011-3.
142. Mathis G, Blank W, Reißig A, Lechleitner P, Reuß J, Schuler A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients. 2005;128(3):1531-8.1
143. Comert SS, Caglayan B, Akturk U, Fidan A, Kiral N, Parmaksız E, et al. The role of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism. 2013;8(2):99.
144. Acar H, Yılmaz S, Yaka E, Doğan NÖ, Özbek AE, Pekdemir MJBmj. Evaluation of the diagnostic role of bedside lung ultrasonography in patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. 2017;34(4):356.
145. Mehic B, Zutic H, Mehic AJH. Profile of venous thromboembolism at the patients with non-small cell lung carcinoma. 2009;3(1):3-7.
146. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky JJTSWJ. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. 2014;2014.
147. Chew HK, Davies A, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RHJJoT, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. 2008;6(4):601-8.
148. Lee J-W, Cha S-I, Jung C-Y, Choi W-I, Jeon K-N, Yoo S-S, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. 2009;78(1):42-8.
149. Moran CAJAop, medicine I. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. 2006;130(7):958-62.

150. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Karabay E, et al. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. 2007;55(1):59-63.
151. Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz SJTD. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi dağılımı ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu?(1992-1998). 2001;2:6-8.
152. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli MJTD. 2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirmesi. 2004;5:148-53.
153. Tesselaar ME, Osanto SJCoipm. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. 2007;13(5):362-7.
154. Blom J, Osanto S, Rosendaal FJJoT, Haemostasis. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. 2004;2(10):1760-5.
155. Varki AJB. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. 2007;110(6):1723-9.
156. Prandoni P, Falanga A, Piccioli AJTlo. Cancer and venous thromboembolism. 2005;6(6):401-10.
157. Tesselaar M, Romijn F, Van Der Linden I, Prins F, Bertina R, Osanto SJJot, et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? 2007;5(3):520-7.
158. Alexander M, Kirsa S, Wolfe R, MacManus M, Ball D, Solomon B, et al. Thromboembolism in lung cancer—an area of urgent unmet need. 2014;84(3):275-80.
159. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrell Jr JE, Gocio JC, Fink LM, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. 1993;56(2):223-7.
160. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, DeCamp MM, Murthy SC, et al. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. 2006;131(3):711-8.
161. Lee E-S, Park S-I, Kim YH, Bae CH, Moon HW, Chun MS, et al. Comparison of operative mortality and complications between bronchoplastic lobectomy and pneumonectomy in lung cancer patients. 2007;22(1):43-7.
162. Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, Yoshimura M, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. 2000;119(4):814-9.
163. Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse YJTAots. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. 2004;77(4):1152-6.
164. Kim YT, Kang CH, Sung SW, Kim JHJTAots. Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. 2005;79(4):1153-61.
165. Parissis H, Leotsinidis M, Hughes A, McGovern E, Luke D, Young VJAC, et al. Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy. 2009;17(2):175-82.
166. Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. 2010;11(8):733-40.
167. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. 2011;29(13):1757-64.

168. Connolly G, Dalal M, Lin J, Khorana AJLc. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. 2012;78(3):253-8.
169. Choueiri TK, Schutz F, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010.
170. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJJJoco. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. 2009;27(29):4865-73.
171. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, Rosell R, Sanchez JM, Belani CP, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. 2008;26(4):650.
172. Scagliotti G, Novello S, Von Pawel J, Reck M, Pereira JR, Thomas M, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. 2010;28(11):1835-42.
173. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. 2008;299(8):914-24.
174. Anderson LA, Moore SC, Gridley G, Stone B, Landgren OJL, lymphoma. Concomitant and antecedent deep venous thrombosis and cancer survival in male US veterans. 2011;52(5):764-70.
175. Sorensen H, Mellemkjaer L, Olsen J, Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21; 343 (25). 2000.
176. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RHJAoim. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. 2006;166(4):458-64.
177. Coleman R, MacCallum PJBjoc. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. 2010;102(S1):S17-S23.
178. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell C, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung: Veterans Administration Study No. 75. 1981;245(8):831-5.
179. Akl EA, Kamath G, Kim S, Yosuiico V, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation may prolong survival of a subgroup of patients with cancer: a cochrane systematic review. 2007;26(2):175.
180. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. 2009;10(10):943-9.
181. Lee JE, Kim H-R, Lee S-M, Yim J-J, Yoo C-G, Kim YW, et al. Clinical characteristics of pulmonary embolism with underlying malignancy. 2010;25(1):66.
182. Shepherd F, Johnston M, Payne D, Burkes R, Deslauriers J, Cormier Y, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. 1998;78(5):683-5.
183. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
184. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
185. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61

186. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94
187. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424
188. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
189. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR.../saglik-istatistikleri-yilligi-2017>
190. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1618-1624.
191. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:300-311.
- 192-Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515-1522.
- 193- Çok G, Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi DERLEME, DOI:10.4274/nts.2018.001 *Nucl Med Semin* 2018;4:1-5
- 194.Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990-1003.
195. İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği ortak klavuzu 2016
196. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip. Antakya konsensusu. In: Aydın A, Ece T, Topuz E; eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010:61.
197. Timuçin Alar, Erkan Melih Şahin Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care; Smyrna Tıp Dergisi; Derleme 2012
198. Rong Y, Post DE, Pieper RO, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer Res*. 2005; 65: 1406-13.
- 199 Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JI, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005; 105: 1734-41.
- 200.PT Cagle, LR Chirieac. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:504-9
201. Ulusal akciğer kanser kitabı, TAKD, AKAD ,2013
202. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
203. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
204. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21

205. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
206. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
207. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.
208. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
209. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
210. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
211. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36
212. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
213. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
214. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
215. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-8
216. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
217. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8
218. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:378-85.
219. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:e504-14
220. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21:134-43
221. Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-204.
222. Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-204.
223. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
224. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:670-96.

225. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50
226. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.
227. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.
228. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:1428-31.
229. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160: 2199-207.
230. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
231. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):37-9.
232. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
233. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997;78:121-5.
234. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876-81.
235. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
236. Şencan İ, Keskinlik B (eds). Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara
237. Baser S, Duzce O, Evyapan F, Ozkurt S, Kiter G, Occupational Exposure and Thoracic Malignancies, Is There a Relationship? *J Occup Health* 2013;55: 301-306
238. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49-60.