

Klinik Çalışma

Akciğer Kanserli Olguların Değerlendirilmesi; 3 Yıllık Analiz

Hülya Günbatır^{*}, Bünyamin Sertoğullarından^{**}, Bülent Özbay^{**}, Aysel Sünnetçioğlu^{***}, Selami Ekin

Özet

Amaç: Çalışmamızda 2005-2008 yılları arasındaki akciğer kanseri tanısı alan olguların tanı yöntemleri, tedavi ve yaşam sürelerini değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem: 2005-2008 yılları arasında hastanemizde akciğer kanseri tanısı alan olguların demografik verileri, tanı yöntemleri, tedavileri ve yaşam süreleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 108'i erkek (%77.7) ve 31'i kadın (%22.3) idi. Hastaların %72.8'i bronkoskopik forseps biyopsi ile tanı alırken, %4.9'u transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi, %3.7'si trucut biyopsi ile tanı almıştır. Olguların %96.5'u primer akciğer kanseri, %2.8'i metastatik kanser, %0.7'si lenfoma idi. Tümörlerin histopatolojik tipleri; yassı epitel hücreli karsinoma (%30.9), küçük hücreli karsinoma (%27.3), adenokarsinoma (%8.6), karsinoid tümör (%0.7), adenoid kistik karsinom (%0.7), natürü belli olmayan olgular (%28.1) olarak saptadı. Hastaların % 56.8'i kemoterapi, % 16'sı kemoterapi ve radyoterapi, %11 sadece radyoterapi, 4 olgu cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi, 5 olgu ise sadece semptomatik tedavi aldı. Yaşam süresi yassı epitelyum hücreli karsinomalı olgularda 10 ay, küçük hücreli karsinomalarda 11 ay, adenokarsinomalarda 16 ay bulunmuştur. Evre IV'lerin 11 ay, evre IIb'lerin 10 ay, evre IIB'lerin 14 ay yaşadığı gözlenmiştir.

Sonuç: Akciğer kanserli hastaların yaşam sürelerinde hücre tiplerinin katkısının olmadığı, tedavinin yaşam süresine olumlu etkisinin olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, kanser evresi, tedavi, yaşam süresi

Akciğer kanseri en ölümcül kanser türleri arasındadır. Tüm dünyada ve ülkemizde akciğer kanserinin insidansı diğer kanser türlerine göre artmaktadır. Ölümcül bir kanser olmasına rağmen, erken evrelerde tanı konulduğunda akciğer kanserinde yaşam süreleri anlamlı olarak uzamaktadır. Akciğer kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve destek tedaviler tek veya kombine olarak uygulanmaktadır.

Bu olgularda hücre tipi, kanser evresi ve tedavi yaşam süresi üzerine etkili ana faktörlerdir. Çalışmamızda 2005–2008 yılları arasında YYÜTF Göğüs Hastalıkları kliniği tarafından takip edilen akciğer kanserli olguların hücre tiplerinin dağılımı, tanı konulma yöntemleri, tedavi şekli ve yaşam süresi yönünden değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2005 ve 2008 tarihleri arasında kliniğimizde akciğer kanseri tanısı konulan 139 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Olgular yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, biomass maruziyeti, tanı yöntemleri, tümör hücre tipi, evreleme, lezyonun radyolojik lokalizasyonu, alınan tedavi ve yaşam sürelerine göre değerlendirildi. Kanser evrelemesinde “American

*Ağrı Patnos Devlet Hastanesi

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göğüs Hastalıkları A.D

***Van İpekyolu Devlet Hastanesi

****Van Eğitim Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi: Dr. Hülya Günbatır

Patnos Devlet Hastanesi

04500 Patnos AĞRI

Faks: 04322159732

E mail: hulyagunbatir@hotmail.com

Joint Committee on Cancer (AJCC)” tarafından önerilen TNM evreleme sistemi kullanıldı.

Hastaların mevcut bilgilerine otomasyon sisteminden ulaşıldı, hastalar telefonla aranarak verileri sözlü olarak alındı.

İstatistiksel analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için kategorik yapıdaki değişkenlere göre ortalamalar arasında fark olup olmadığını belirlemek için tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede iki yönlü tablolarda Ki-kare testi yapılmıştır. Ayrıca tüm olgular için Kaplan – Meier yöntemi kullanılarak yaşam analizi (Sağkalım analizi) yapılmıştır. Tüm istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi olarak %5 alınmış ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	%77,7
Kadın	%22,3
Yaş ortalaması	
Erkek	61,2 ± 9,4(36–82)
Kadın	56,1 ± 14,1(32–78)
Sigara/tandır	
Sigara ortalama paket/yıl	47
Tandır ortalama yıl	31

Bulgular

Olgular 108 erkek (%77.7) ve 31 kadın hastadan (%22.3) oluştu. Sekseniki hasta kliniğimizde tedavi edilirken 57 hasta başka merkezlerde tedavi aldığı için bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların genel özellikleri tablo 1 ‘de izlenmektedir. Tüm erkek olgularda sigara içim öyküsü ve tüm kadın olgularda biomass dumanı maruziyeti mevcut idi, bu maruziyetlerin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu düşünülüyor. Çalışmamızda yassı epitel hücreli karsinoma %30.9, küçük hücreli karsinoma %27.3,

adenokarsinoma %8.6 oranlarıyla en sık görülen 3 hücre tipi olarak saptandı. Olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımı tablo 2 de izlenmektedir. Yine kliniğimize ait 1994–1996 yıllarına ait çalışmamızda yassı epitel hücreli karsinoma % 47, adenokarsinoma % 15, küçük hücreli karsinoma %10 olarak bulunmuş idi. Bu yıllar arasındaki değişim grafiği tablo 3 de izlenmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde anlamlı artış izlenmektedir.

Hastaların %72.8’i bronkoskopik forseps biyopsi ile tanı alırken, %4.9 ‘u transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB), %3.7’si trucut biyopsi, %1.2’si eksizyonel biyopsi, %1.2’si lenf bezi ince iğne aspirasyonu, %2.5 plevral efüzyon sitolojisi ile tanı alırken, %13.6 hasta başka merkezde tanı aldıkları için tanı yöntemi saptanamadı.

Hastaların akciğer kanseri yerleşim yeri incelendiğinde en sık sağ hiler (%39.7) ve sol hiler (%17.9) bölge yerleşimi saptandı. Tümör yerleşim yerine göre dağılımı tablo 4’ de izlenmektedir.

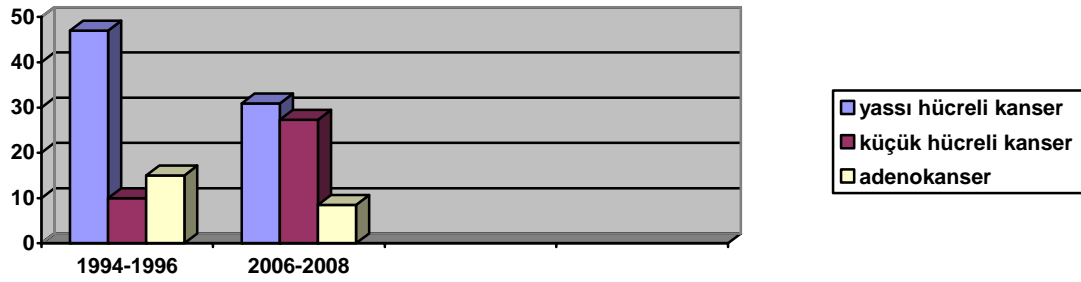
Hastaların % 62 si ileri evredeydi (evre IIIb, IV, yaygın hastalık). Hastaların evrelere göre dağılımı tablo 5 ‘de izlenmektedir.

Yaşam süresi incelendiğinde araştırma tarihinde olguların %35.8’ine ulaşamadı, %37 olgu ölmüş, %27.2 si hala hayatta idi. Yaşam süresi erkeklerde 14 ± 2.8 ay, bayanlarda 10 ± 1.9 ay olarak saptandı (p>0,05). Hücre tipine göre yaşam süresi yassı epitel hücreli karsinomlarda 10 (±1.7) ay, küçük hücreli karsinomlarda 11 (±1.6) ay, adenokarsinomlarda 16 (±2) ay saptandı (p>0,05). Tümör evrelerine göre olgularda ortalama yaşam süreleri evre IV ‘de 11 ay, evre IIIb’de 10 ay, evre Iib’de 14 ay olarak bulundu (p>0,05). Hastaların % 56.8’i KT, % 16’sı KT ve RT, % 11 vaka sadece RT, 4 vaka cerrahi, KT ve RT, 5 olgu ise sadece semptomatik tedavi aldı. Hücre patolojisi adenoid kistik karsinom olan tek olgumuz dış merkezde endobronşial brakiterapi olarak tedavi edildi. Hastaların aldıkları tedaviye göre yaşam süresi en uzun olan gruplar KT+RT ve cerrahi+RT+KT alan gruplarda sırasıyla (14.8 ve 18 ay) saptandı. Hiç tedavi almayan grupta yaşam süresi 3 hafta kadardı. Adenoid kistik karsinom tanılı tek olgu ise 120 ay yaşayarak en uzun yaşam süresine sahip olgumuz idi.

Yaşam süresi ile alınan tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 2. Histopatolojik olarak tanı konan primer akciğer kanserli olguların hücre tipleri

Hücre tipi	Olgu sayısı	%
Yassı epitel hücreli karsinom	43	30,9
Küçük hücreli karsinom	38	27,3
Adenokarsinom	12	8,6
Karsinoid tümör	1	0,7
Adenoid kistik karsinom	1	0,7
Tipi belirlenemeyen	39(4 ü KHDAK*)	28,1



Şekil 1. Hücre tiplerinin yıllara göre dağılımı

Tablo 3. Olguların radyolojik dağılımı (n=82)

Lokalizasyon	n	%
Sağ hiler lezyon	31	39,7
Sol hiler lezyon	14	17,9
Sağ üst lob	8	10,3
Sağ orta lob	1	1,3
Sağ alt lob	3	3,8
Sol üst lob	8	10,3
Lingula	1	1,3
Sol alt lob	4	5,1
Santral lezyon	8	10,3
	78	100

Tablo 4. Evreleme

Evre	n	%
Evre IIb	10	13,5
Evre IIIb	18	24,3
Evre IV	19	25,6
Sınırlı hastalık	18	24,3
Yaygın hastalık	9	12,1

Tartışma

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı

giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1).

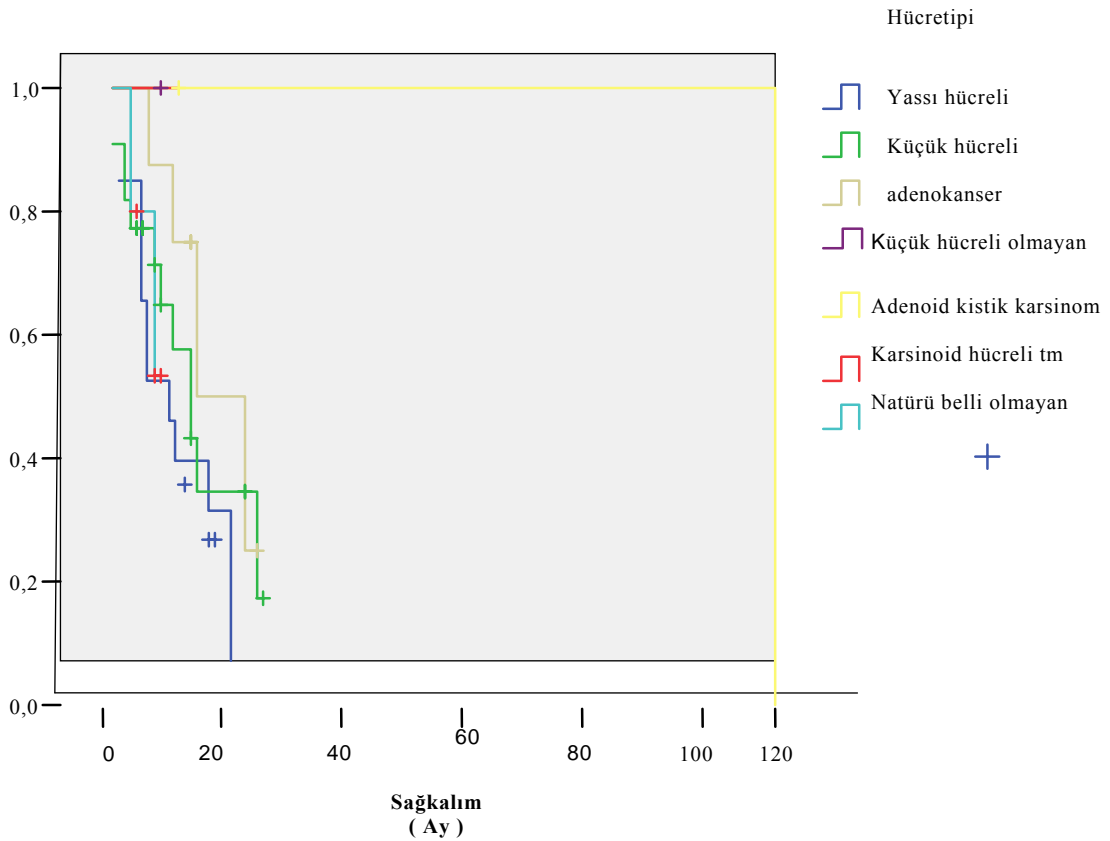
Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Tablo 5. Evreleme

Evre	n	%
Evre IIb	10	13,5
Evre IIIb	18	24,3
Evre IV	19	25,6
Sınırlı hastalık	18	24,3
Yaygın hastalık	9	12,1

Akciğer kanseri etyolojisinde suçlanan en önemli faktör sigara içimidir. Bunun dışında çevresel faktörler (radyoizotoplar, hardal gazı, asbestoz, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, krom, kadmiyum, inorganik arsenik, klormetileter, formaldehit), radyoaktivite, genetik faktörler, yaş, ırk, cins ve diyet muhtemelen etyopatogeneizde rol oynamaktadır (3). Akciğer kanseri tanısında radyolojik, bronkoskopik, sitolojik ve histopatolojik metodlar ve diğer laboratuvar incelemeleri kullanılır. Akciğer kanserinde yaşam süresini pek çok faktör etkilemektedir. Bunların içerisinde tanı konulduğunda hastalığın yaygınlık derecesi, kanserin hücre tipi, lokalizasyonu uygulanan tedavi şekli ve süresi sayılabilir (4,5).

Çalışmamızda erkek hastalar % 77,7, kadın hastalar % 22,3, kadın/erkek oranı 1/3,4 olarak saptandı. Kadın hastaların oranları ülkemizdeki çeşitli çalışmalar ile farklılık göstermektedir. Sevgi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1 /6,8 olarak saptanmıştır (6). Yine benzer şekilde Köktürk ve arkadaşlarının çalışmalarında kadın / erkek oranı 1 / 9 olarak bulunmuştur (7). Çalışmamızda kadın oranının fazla saptanması bölgemizde endemik olarak tandır dumanı maruziyetinin yoğun olmasına, kadınlar için biomassın sigara kadar önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Amerika'da ve Batılı ülkelerde akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik tipi adenokarsinomdur (8).



Şekil 2. Hücre tiplerine göre yaşam süresi eğrisi

Gelişmekte olan ülkelere ve ülkemizde yassı epitel hücreli karsinom primer akciğer tümörleri içinde en yaygın olanıdır. Çalışmamızda yassı epitel hücreli karsinom ilk sırada yer alırken arkasından yakın oranlar ile küçük hücreli

karsinom gelmektedir. Yine kliniğimize ait 1994–1996 yıllarına ait çalışmamızda yassı epitel hücreli ilk, adenokarsinoma ikinci, küçük hücreli karsinoma üçüncü olarak bulunmuştu . Yıllar arasındaki dağılım farkı şekil 1’de izlenmektedir.

Bu sonuçlar yassı epitel hücreli karsinomda azalma, buna karşın küçük hücreli karsinomda artışı ortaya koymuştur. Bu çalışmada erkeklerde en sık yassı epitel hücreli karsinom ve ikinci sıklıkta küçük hücreli karsinom saptandı. Kadınlarda en sık küçük hücreli karsinom, bunu takiben eşit sıklıkta yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom gelmekte idi. Köktürk ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde toplamda yassı epitel hücreli kanser ilk sırada yer alırken, kadınlarda küçük hücreli karsinomu adenokarsinoma izlemekte idi (7).

Bozkurt ve arkadaşları çalışmalarında en sık rastlanan hücre tipinin yassı epitel hücreli karsinom olduğunu, tümörün en sık sağ üst lob yerleşimli olduğunu bulmuşlardır(9). Özbay ve arkadaşlarının 173 akciğer kanseri olgusunda tedavi ve prognozu araştırdıkları çalışmalarında benzer şekilde küçük hücreli karsinom yassı epitel hücreli karsinomdan sonra ikinci sıklıkta bulunmuştur (10).

Delgado ve arkadaşlarının çalışmasında adenokarsinom sigara içen ve içmeyen grup içinde en sık rastlanan histolojik tip olarak bulunmuştur (11). Stellman ve arkadaşlarının sonuçları adenokarsinom lehine benzer bulunmuştur (12).

Bu çalışmalar son zamanlarda diğer histolojik tiplere nazaran adenokarsinomda yassı epitel hücreli karsinoma göre artış olduğuna dikkat çekiyor. Histolojik tiplerdeki değişiklikler sigara dumanı kompozisyonundaki düşük tar ve nikotin seviyesi modifikasyonlarıyla ilişkilidir. Sigara içicilerden bu tip sigaraları kullananların tepe kan nikotin seviyeleri oluşturmak için daha fazla sigara içimine ve daha derin inhalasyona ihtiyaçları vardır (13). Önceki kullanılan sigaralara göre mevcut sigaraların dumanı yüksek seviyeli 4 metil nitrozamino-1-(3-pyridyl)-1-butatone (NNK) ve düşük seviyeli benz(a) pyrene (BaP) e sahiptir (14). Hoffman ve arkadaşları laboratuvar hayvanlarında NNK'nın adenokarsinom, BaP'in yassı hücreli karsinom yaptığını gösterdiler (15). Sigara dizaynındaki değişiklikler yassı hücreli karsinoma karşı adenokarsinom artışını açıklıyor. Filtreli sigaralardaki dumanındaki partikül boyutları, filtreli olmayan sigara dumanındaki partikül boyutundan küçüktür.

Küçük boyutlu inhale edilen partiküller derin inhalasyon ile alveoler bölgelerde partikül deposuna sebep olur ki bu adenokarsinom oluşturan mekanizmadır. Delgado ve arkadaşlarının çalışmasında odun dumanı maruziyetli hastalarda ana histolojik tip adenokarsinom idi. Odun dumanı sigara dumanı gibi BaP içerir, solunum yolu epitelyumunda

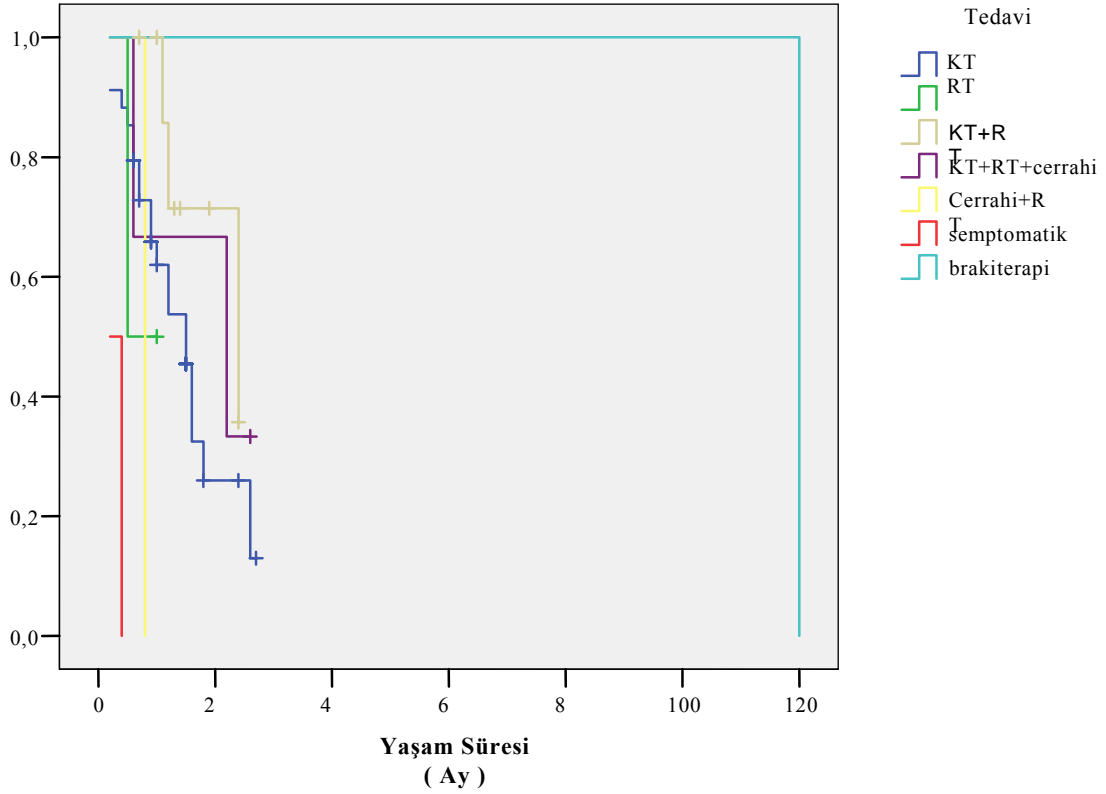
farklı etkiler yapar (16). Ek olarak NNK veya diğer karsinojenler odun dumanı ile adenokarsinom yapabilmektedir.

Bizim çalışmamızda hala yassı hücreli karsinomun en sık rastlanan histolojik tip olması hastaların tama yakınının kırsal alanlarda yaşaması, içilen sigara kalitesinin batılı ülkelere göre düşük kalitede, filtresiz, yoğun nikotin içerikli olması mevcut durumu kısmen açıklamaktadır. Diğer farklı nokta odun dumanına maruziyette adenokarsinom beklenirken çalışmamızdaki tandır maruziyetli kadınlarda küçük hücreli karsinomun ilk sırada bulunmasıdır. Burada biomass içeriğinin örneğin yöremizde sık kullanılan hayvan dışkısının, odun dumanı ve bitki artık dumanına ek olarak farklı kompozisyonda olabileceğini ve bunların patogeneizde farklı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu karmaşada gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Santral yerleşen tümörlerin tanısında en sık kullanılan tanı yöntemi bronkoskopik forseps biyopsi idi. En sık yerleşim yeri sağ hiler bölge idi. En sık lokalizasyon sağ üst lob olarak saptandı. Üst lob girişlerindeki tutulumun bu bölgedeki sigara maruziyetinin fizyopatolojik mekanizmasıyla açıklanması gerektiği belirtilmiştir (17).

Akciğer kanserinde sigara en önemli etyolojik faktör olup, sigara kullanımı ile kanser ilişkisi çok açık biçimde ortaya konmuştur. Çalışmamızda tüm kanser tipleri ile sigaranın yakın ilişkisi saptandı. Yerleşim göz önüne alındığında bronkoskopistin sağ üst lobu mutlaka iyi bir şekilde değerlendirmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Hastaların yarısından fazlasının ileri evrede saptanması, hastaların operasyon şansını kaybetmeyecek şekilde erken tanı koymanın önemini gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi 10 ay olarak saptandı. Hücre tiplerine göre yaşam süresi eğrisi şekil 2, tedaviye göre yaşam süresi eğrisi şekil 3 ve evrelere göre yaşam süresi eğrisi şekil 4'de izlenmektedir. Li ve arkadaşları 109 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında KT vererek yaptıkları çalışmalarında ortalama yaşam süresi 10.5 ay olarak, 1 yıllık sağ kalım % 31.2, 2 yıllık sağ kalım % 9.2 olarak saptamışlardır (18).

Yine Bekçi ve arkadaşlarının 1997-2000 yılları arasında ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri sağ kalım analizinde ortalama yaşam süresi 7.9±6.6 ay olarak saptanmış. KT, RT, ikinci seçim KT'nin sağ kalımı anlamlı etkilediği tespit edilmiştir (19). Koçak ve arkadaşlarının kemoterapi ve kemoradyoterapi olarak, ayrıca farklı kemoterapötik ajanların kullanıldığı inoperabl 90 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, gemzar+cisplatin alan olgularda yaşam



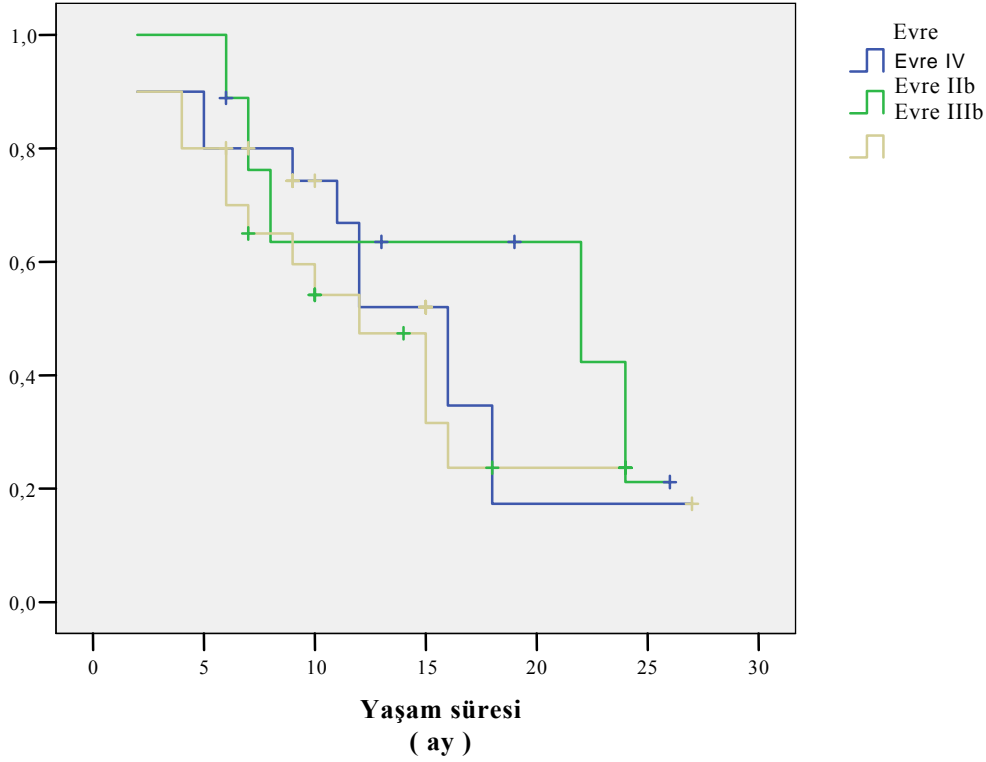
Şekil 3. Tedaviye göre yaşam süresi eğrisi

süresi 12 ay iken docetaxel+cisplatin alan grupta 29.9 ay olarak saptamışlardır (20). Gemzar+cisplatin alan gruptaki sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzer olmasına karşılık, docetaxel+cisplatin alan grupta yaşam süresinin anlamlı farklı olması kemoterapi ajanlarının etkinliği arasındaki farklılığa dikkat çekmektedir.

Farklı çalışmalarda da görüldüğü üzere yaşam süreleri çalışmamız ile benzerdi. Uygulanan tedavi sonuçlarına bakıldığında KT+RT ve KT+RT+cerrahi alan gruplarda yaşam süresinin daha uzun olduğu görüldü. Hiç tedavi almayan grupta 3 haftalık, tedavi alan grupta 14–18 ay gibi anlamlı farklı yaşam süresinin olması tedavinin etkin olduğunu göstermektedir. Ancak burada dikkat edilecek husus tedavi verilmeyen grubun 70 yaş üzeri ve performansı düşük olan hastaları içermesiydi. Bu hastalara tedavi verilse

dahi sonucu değiştirmeyeceği beklenen bir gerçektir. Evre IIB'lerin evre III ve evre IV e göre 3–4 aylık uzun yaşam süresi saptandı. Bu anlamsız fark erken evrede olsa dahi hastaların uzun görünen yaşam süresi, tümör hücrelerinin ileri evreye geçiş zamanına kadarki süreye ortalama denk gelmektedir.

Bu da akciğer kanserinin erken yakalansa dahi toplam yaşam süresini erken ve geç evrede değişmediği acı gerçeğini gözler önüne sermektedir. Sonuç olarak; bölgemiz bayanları biomass maruziyetinin katkısı ile daha fazla akciğer kanserine yakalanmaktadır. Tüm olgularda küçük hücreli akciğer kanserinde artış gerçekleşmiştir. Akciğer kanserli hastaların yaşam sürelerinde hücre tiplerine göre anlamlı farklılık olmadığı, tedavinin yaşam süresine katkısının olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4. Evrelere göre yaşam süresi eğrisi

Evaluation of Lung Cancer Cases; Analysis of Three Years

Abstract

Aim: In this study we investigated clinical findings and properties of patients diagnosed as lung tumor within last 3 years.

Material and Methods: We evaluated retrospectively demographic data, diagnostic methods, treatment modalities, and survival of cases diagnosed as lung cancer in last 3 years.

Results: Of patients 108 (77.7%) were male and 31 (22,3%) female. The diagnostic methods were bronchoscopic forceps biopsy in 72.8% patients, transthoracic needle aspiration biopsy 4.9%, trucut biopsy in 3.7%. Of the cases 96.5% were primary lung cancer, 2,8% metastatic, and 0,7 % lymphoma. The histopathologic types were as follows; 30,9% Squamous cell carcinoma, 27,3 % small cell carcinoma, 8,6% adenocarcinoma, 28,1 %, unknown nature, 1 case carcinoid cancer, and 1 case adenoid cystic carcinoma. Distribution of management

protocols of patients was 56,8% chemotherapy (CT), 16% CT and radiotherapy (RT), 11% RT, 4 cases surgery, and 5 cases only symptomatically treated. Mean life durations were found 10 months in squamous cell carcinoma, 11 months in small cell carcinoma, 16 months in adenocarcinoma. According to the stage, mean life durations were found as follows; 11 months in stage IV, 10 months in stage IIIb, 14 months in stage IIb.

Conclusion: We concluded that cell type had no effect and the treatment had positive effect on survival of patients with lung cancer,

Key words: Lung cancer; cancer stage; treatment; survival.

Kaynaklar

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1166-1196.

2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
3. Ilgazlı A, Özaydın N, Çağlayan B ve ark. Akciğer kanseri: 96 olgu nedeniyle. 20. yıl
4. akciğer günleri, Bursa, Kongre el kitabı. Bursa Uludağ Üniversitesi yayınları 1995; 347-355.
6. Canda T, Canda MŞ, Akkoçlu A, Akpınar O, Koyuncuoğlu M. Akciğerin small cell karsinomunda prognostik faktörlerin araştırılması. *Ege Tıp dergisi* 1991; 30:192-197.
7. Özbay B, Dereli MŞ, Akın M, Ceylan S. Primer akciğer kanserli 173 olguda tedavi ve prognoz. *Ege Tıp Derg* 1991; 30:458-460.
8. Sevgi E, Akkurt İ, Özşahin S, Ardiç S, Altınörs M, Dayıcan B, et al. A Retrospective Analysis Of 189 Patients With Lung Cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997; 17:191-199.
9. Köktürk N, Yeğın D, Çiftçi T, Mullaoglu S, Öztürk C. Akciğer Kanserlerinde Epidemiyolojik Özellikler Yıllar İçinde Değişim Gösteriyor mu? *Türk toraks derg* 2004; 5:137-142.
10. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059-1068.
11. Bozkurt B, Selçuk Z, Fırat P, Kalyoncu A, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Türk toraks derg* 2004; 5:148-153.
12. Özbay B, Uzun K, Yalçınkaya İ. Son üç yıl içinde ilimizde saptadığımız akciğer tümörü olgularının değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks derg* 1999; 47:77-82.
13. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. *Chest* 2005; 128:124-131.
14. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenokarsinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997; 80:382-388.
15. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6870-6876.
16. Pfeifer PG, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking associated cancers. *Oncogene* 2002; 21:7435-7451.
17. Hoffman D, Hoffman Y, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue; a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem res Toxicol* 2001; 14:767-790.
18. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000; 78:1078-1092.
19. Travis WD, Travis LB, Devesa S. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75:191-202.
20. Li J, Chen P, Dai CH, Li XQ, Bao QL. Prognostic factors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Oncology* 2009; 76:355-362.
21. Bekçi T, Erdal N. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi. *Tıp araştırmaları derg* 2006; 4:19-23.
22. Kocak M, Ozkan A, Mayadagli A, Parlak C, Bilici A, Seker M, et al. Induction chemotherapy and chemoradiation therapy for inoperable locally advanced non-small-cell lung cancer: a single-institution review of two different regimens. *Clin. Lung Cancer* 2009; 10:124-129.