

KOAH ve Akciğer Kanseri

Arzu MİRİCİ

Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), toplam dünya nüfusunun %7,8 - %19,7'sini etkileyen, önemli bir hastalıktır (1). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, oluşturduğu sorunlar ve yol açabileceği komplikasyonlarla gittikçe yükselen bir mortalite oranına sahiptir; 2020 yılında, dünyada en çok ölüme neden olan 3. hastalık olacağı tahmin edilmektedir (2). Akciğer kanseri ise, dünyada kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olan ve 2008'de gerçekleşen 1,37 milyon ölümün nedeni olarak belirlenen, ciddi mortaliteye sahip bir hastalıktır (3).

İki hastalığın pek çok ortak noktası vardır ve bunların başında sigara içimi gelmektedir. Sigara içenlerin %30'unda KOAH, %10'unda ise akciğer kanseri gelişmektedir (4). Sigara içicilerinde KOAH tanısı varlığının, akciğer kanseri riskini 4-5 kat artırdığı gösterilmiştir (5). Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastaların izleminde akciğer kanseri gelişme insidansı yaklaşık binde 17 olarak bulunmuştur (6). KOAH'lı olguların üçte birinde akciğer kanseri gelişebildiği bilgisi de mevcuttur (7). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alanlarda akciğer kanseri gelişme "risk oranı", KOAH bulunmayanlara göre 2.6 kat daha yüksek bulunmuştur (8).

Akciğer kanseri tanılı hastaların %50-80'inde KOAH varlığı ortaya konulmuştur (9). Bir çalışmada da, akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ının sigara içicisi olduğu ve bu hastalarda gerçekleştirilen spirometrik ölçümlere göre %75'inde KOAH bulunduğu saptanmıştır (10). Ancak bu prevalansın daha düşük olduğu, KOAH prevalansının %22 olarak bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (8). Ülkemizde ise, %24-36 arasında değişen oranlarda prevalans değerleri tespit edilmiştir (11,12).

Yapılan araştırmalarda, sigara içiminden bağımsız olarak, KOAH'ın da kendi başına akciğer kanseri gelişmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (13). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, sigara içimi kadar, genetik yatkınlığın da önemli rolü olduğu bildirilmektedir (14, 15).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile Akciğer Kanseri Birlikteliğinin Patogenetik Açıdan Değerlendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri, iki komplike hastalıktır ve ikisinin de gelişiminde genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin ve enflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir (7). Ayrıca bu üç faktörün de birbiriyle ilişkili olduğu ve bu iki hastalığın bir arada görülmesinde başrol oynayabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörler, hem genetik değişikliklere hem de kronik enflamasyon gelişimine yol açabilmektedir. Meydana gelen enflamasyon ise, genetik değişikliklerin gelişimini kolaylaştırabilmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sigara içimi varlığında, sigara içmeyen KOAH'lılara ve KOAH olmayan aktif sigara içicilerine oranla akciğer kanseri gelişimi için daha uygun bir zemin oluşabilmektedir. Sigara içimi gibi çevresel faktörler, genetik açıdan bazı değişikliklere neden olarak, duyarlı zeminin de varlığında, bu hastalıkların ayrı ayrı veya birlikte gelişimine yol açabilirler. Sigara içme süresinin uzunluğu da, kronik hava yolu enflamasyonu süreci nedeniyle bu seyri kolaylaştırmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında meydana gelen bu kronik hava yolu enflamasyonu, hem sigaranın oluşturacağı kanserojen etkiyi artırmakta, hem de bu süreçte görülen oksijen radikalleri gibi oluşumlarla doğrudan tümör başlatıcı etki yapabilmektedir. Sonuç olarak, sigara içimi ve çevresel toksinlerin, genetik açıdan duyarlı kişilerde, hava yollarında enflamasyon ve hasara neden olarak, displastik ve neoplastik değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir (13).

Genetik Değişiklikler

Alfa-1 antitripsin yokluğunun veya eksikliğinin, akciğer amfizemi gelişmesi açısından risk faktörü olduğu gibi, akciğerde direkt veya indirekt olarak doku hasarına yol açtığı için, akciğer kanseri gelişme riskini de artırabileceği sanılmaktadır (16). Özellikle alfa-1 antitripsin ile ilgili homozigot anormal alelin bulunduğu kişilerde akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığı belirtilmektedir (17).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik değişiklikler üzerinde durulmuş ve her iki hastalıkla da ilişkili

olabilecek pek çok gen ve kromozomal varyant ile ilgili ileri araştırma yapılmıştır. Bu gen ve kromozomal bölgelerin iki hastalıkla da ilişkili olabilecekleri glutatyon S-transferaz1 (GSTM1), 4q22, 4q31, 5q33, 6p21 ve 15q24-25 olarak belirtilmektedir (9) (**Tablo 1**).

ADAM19, disintegrin ve metalloproteinaz domain 19; AGER, Gelişmiş glikozilasyon son ürüne özgü reseptör; BAT3, HLA-B ilişkili transkript 3; CHRNA, Kolinerjik reseptör, nöronal nikotinik, Alfa; CRR9, Sisplatin direnç ilişkili protein; FAM13A; GPR126, G protein reseptör 126; GSTCD, glutatyon S-transferaz, C-terminal içeren; GSTM1, glutatyon S-transferaz Mu1; GYPA, glikoforin A; HHIP, *hedghog interacting* protein; HTR4, 5-hidroksitriptamin reseptör 4; IL6R, interlökin-6 reseptör; OGG1, 8-2 Oksoguanin DNA glikozilaz; SNP, Tek nükleotit polimorfizmi; SOD3, superoksit dismutaz 3; TERT, telomeraz ters transkriptaz; TGF- β , Dönüştürücü büyüme faktörü- β ; TNF- α , tümör nekroz faktör- α ; TP53, transformasyon ilişkili protein 53; XPD, Kseroderma pigmentozum Grup D proteini; XRCC3, X- ışını tamir geni protein 3.

Tablo 1: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA) ve Akciğer Kanseri ile ilişkili Olası Kromozomal Lokuslar ve/veya Aday Genler (9).

Çalışma Tipleri	KOAHA	Akciğer Kanseri
Aday genler	GSTM1	GSTM1
	TGF- β 1 (rs 1800470)	XRCC3 (T241M)
	TNF- α (rs 1800629)	XPB (K571Q)
	SOD3 (rs 1799896)	TP53 (R72P)
		OGG1 (S326C)
Genomlar (kromozomal lokuslar)	1q23 (IL6R)	1q21 (CRP)
	4q22 (FAM13A)	4q22 (FAM13A)
	4q24 (GSTCD)	
	5q33 (HTR4/ADAM19)	5q33 (ADAM19)
	6q24 (GPR126)	5p15 (CRR9/TERT)
	15q25 (CHRNA)	15q25 (CHRNA)
	4q31 (HHIP/GYPA)	4q31 (HHIP/GYPA)
	6p21 (BAT3/AGER)	6p21 (BAT3)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri gelişiminde yer alabilecek ortak genler ise şunlardır: CHRNA-3, CH-RNA5, CHRNB-4, TP53 P21 ve RB-1 (18). Bu genlerinde mutasyon bulunan kişilerin, akciğer kanseri ve KOAH gelişimi açısından daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanserinde ortak kromozomal değişikliklerle ilgili, 15q24/25'deki nikotinik asetilkolin reseptör gen üzerinde yer alan değişikliklerin, akciğer kanseri ve amfizem hastalığında ortak bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmuştur (19). Aynı şekilde, 6q ve 12p üzerindeki genlerde de ortak bir işlevin söz konusu olabileceği düşünülmüştür (4, 20). Kromozom 6q'nun akciğer kanseri ve bozulmuş akciğer fonksiyonları ile, 12'nin ise, akciğer kanseri, KOAH ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (21). 4q31 ve 4q22'nin, KOAH ve akciğer kanseri gelişimi riskini azalttığı ileri sürülmüştür (22).

Son çalışmalarda, sigara içen KOAH hastalarının ve akciğer kanserli olguların balgamlarında "mikrosatellit DNA instabilitesi" saptanmış ve bunun her iki hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (23).

Son zamanlarda, DNA'daki çift iplikli kırıkların özellikle sigara içenlerde KOAH patogenezi ile ilişkili olabileceği, sigaranın bırakılmasından sonra bile varlığını sürdüren DNA hasarının, akciğer kanseri gelişimi ile ilgili olabileceği düşüncesi mevcuttur (24).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, epigenetik değişikliklerin de olabileceğinden söz edilmektedir. Epigenetik modifikasyonlar, DNA sıra yapısında değil ama genlerin sunumu ve ilgili hücrelerde fonksiyon değişikliklerini kapsamaktadır (7). Sigara içimine bağlı olarak gelişen oksidatif stres ve enflamatuar değişikliklerin, epigenomlarda genetik değişikliklerden çok, epigenetik modifikasyonlara yol açtığı belirtilmektedir (5). Bu değişiklikler, en çok DNA metilasyonu ve histonların değişimlerini içermektedir. Epigenetik değişimlerde rol oynayan başlıca enzimler DNA metil transferaz, histon asetilaz/deasetilaz ve histon metiltransferaz/demetilaz'dır (5). Bu modifikasyonlardan, KOAH ve akciğer kanseri ile ilişkili kromatine bağlı gen ekspresyonu, apoptozis, anti-oksidanlar, büyüme faktörleri ve tümör süpresör genler etkilenebilmektedir (25, 26). Bu enzimler KOAH, akciğerde tümör gelişimi ve progresyonu ile ilgili önemli rollere sahiptir.

Enflamatuar Değişiklikler

KOAH'ta uzun süreli sigara dumanına maruziyet, hem hava yollarında hasar gelişmesine, hem de kronik enflamatuar bir sürecin başlamasına neden olur (4). Yukarıda bahsedildiği gibi, bu kronik enflamasyon, KOAH ile akciğer kanseri arasında bir köprü görevi görmektedir ve önemli bir rol oynamaktadır (27).

Kronik enflamasyon ile meydana gelen oksidatif stres ve oksijen radikalleri, solu-

num yolu mukoza hücrelerinde DNA hasarına neden olarak, düzensiz proliferasyon ve tamir mekanizmasında bozukluklar gibi bazı değişikliklerin oluşmasına yol açar (7). Onkogen aktivasyonu, tümör süpresör gen inaktivasyonu, apoptozisin önlenmesi ile atipik hücreler çoğalabilmektedir. Enflamasyonun devamı ile birlikte, kronik enflamatuar destrüksiyon, bazal hücrelerde metaplazik ve displazik değişiklikler ile, epitelyal örtüde mezenkimal yönde değişiklikler ortaya çıkar; böylece hem tümör başlatıcı, hem de tümör gelişimini kolaylaştırıcı özellikler ile birlikte, neoplastik değişikliklerin başladığı süreç gelişebilir (28). Hastalarda artmış enflamatuar yanıt ile birlikte, hava yolu epiteli ve matrikste *remodeling* ve bu duruma özgü büyüme faktörü salımı ile matriks metalloproteinaz (MMP) artışı söz konusudur (29, 30, 31). Enflamatuar reaksiyon ve oksidatif stres ile KOAH'ta gelişen *remodeling* süreci ile meydana gelen epitelyal mezenkimal dönüşüm (EMD), genetik yatkınlığı da olan kişilerde akciğer kanseri gelişme riskini artırmaktadır. EMD, KOAH'ta hava yolu *remodeling*'inde ifade edilen, akciğer kanseri de dahil epitelyum kökenli kanserlerin gelişiminde prekürsor olarak bilinen bir süreçtir (32, 33). Matriks *remodeling* ve büyüme faktörleri salımının EMD'de etkisi büyüktür; bu etkinin özellikle kollajen 1 üzerinden gerçekleşebildiği söylenmektedir (32). Özellikle epitelyal hücrelerin mezenkimal örtüye benzer hücrelere dönüşmesi, kararsız hücrelerin önce atipik, sonra da malign karakterli hücrelere dönüşümünü kolaylaştırmaktadır. Skuamöz hücre metaplazisi ve hücre atipisi gibi sigara içimine bağlı değişiklikler, akciğer kanseri gelişimini sağlayan hücresel özelliklerdir.

Her ne kadar KOAH'taki kronik enflamatuar süreçte meydana gelen makrofaj, T-lenfosit ve nötrofillerin, kanserojen hücreleri yok edebileceği düşünülse de, yine bu enflamasyon nedeniyle ortaya çıkan tümör gelişimine uygun ortamda, bir şekilde bu hücreler antitümöral aktiviteden kendilerini koruyabilmektedirler (27).

Mediyatörler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik enflamasyonda rol alan bazı mediyatörler, tümöral sürecin gelişimine katkıda bulunurlar. Bu mediyatörler arasında *transforming* büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile tetiklenen faktör (HIF), galaktin-3, nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve bazı kimokin ile prostaglandinler yer almaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem gelişiminde önemli bir yere sahip olan proteinazlardan salınan TGF- β ve VEGF gibi maddeler, tümör gelişimine ve metastatik sürecin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (27). Bu maddeler, yukarıda da sözü edilen ve KOAH'ta tümöral sürecin gelişiminde önemli bir yere sahip olan epitelyal hücrelerin mezenkimal yapıya dönüşmesine yardımcı olmaktadır.

Pulmoner Fonksiyonlara Göre Akciğer Kanseri ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Birlikteliği

Basit spirometrik ölçümlerle tespit edilen hava yolu obstrüksiyonunun akciğer kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (34). KOAH hastalarında FEV₁'in, diğer faktörlerden bağımsız olarak akciğer kanseri gelişimi açısından belirleyici bir etken olduğu gösterilmiştir. Düşük FEV₁ değerinin akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü oluşunun, kalıtıma bağlı olduğu öne sürülmüştür (35). Sigara içmeyen ama FEV₁'i düşük olan kişilerde akciğer kanseri riskinin daha yüksek olması da bunun bir göstergesidir (36).

Sigara içen ve FEV₁ değeri düşük olan kişilerin, sigara içen ancak akciğer fonksiyonları normal olanlara göre akciğer kanserine yakalanma riskinin 4-6 kat arttığı ortaya konulmuştur (37). Beklenen FEV₁ değerinin %10 azalmasının bile, akciğer kanseri riskinin yaklaşık 3 kat artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olan akciğer rezervi ne kadar düşük olursa, akciğer kanseri gelişme riski o kadar yüksektir. Bir çalışmada, hafif KOAH olgularında akciğer kanseri gelişme riskinin, akciğer fonksiyonları normal olanlara göre daha yüksek olduğu, orta ve ağır KOAH'ta ise bu riskin anlamlı derecede yükseldiği belirlenmiştir (35). FEV₁ değeri %70'in altında olanlarda akciğer kanseri gelişme yüzdesinin %8,8 olmasına karşılık %85'in üzerinde olanlarda bu oran %2 bulunmuştur (39). Düşük FEV₁'li KOAH hastalarında, akciğer kanserine bağlı mortalite oranları da daha yüksek bulunmuştur (40). Sigara içen akciğer kanseri olgularında %50-80 gibi yüksek bir prevalansta düşük FEV₁ değeri bulunması, FEV₁'in sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski açısından önemli bir biyolojik marker olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (40).

Ancak bazı çalışmalarda da, bu durumun tersine, GOLD Evre I-II'de, yani hava yolu darlığının daha hafif şiddette olduğu hastalarda, akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu iddia edilmiştir (6). Bunun olası nedeni ise, ağır KOAH olgularında immün sistemin sürekli uyarılması ve bu durumun akciğer kanseri gelişme riskini azaltması olarak gösterilmiştir (13).

Klinik

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava akımında kısıtlanma olmasının, akciğer kanseri gelişimine yardımcı olabileceği bilinmektedir. Bu teori, hava akımı kısıtlılığından dolayı kanserojen maddelerin akciğerden temizlenememesi ve bu durumun, akciğer kanseri gelişimine zemin hazırlaması düşüncesine dayanmaktadır (41).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, şüphesiz en önemli ortak risk faktörü sigara içimidir. Akciğer kanserli hastaların çoğunda, KOAH ve sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Sigara içimi dışında, çevresel ve pasif maruziyetler de, KOAH ve akciğer kanseri gelişimi için güçlü risk faktörleridir.

Ayrıca, vücut kitle indeksi düşük ve yaşlı KOAH hastalarında daha sık akciğer kanseri geliştiği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda gelişen sebepsiz kilo kaybı, uygun tedaviye rağmen gerilemeyen atak bulguları, lokalize bölgelerde ortaya çıkan ağrılar ve uzamış öksürük varlığı, bu hastalarda akciğer kanseri ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Akciğer Kanseri Tipi

Sigara içmekte olan KOAH hastalarında, skuamöz hücreli akciğer kanseri histolojik alt tipinin gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (39). Bu durumun, sigara içenlerde skuamöz hücre metaplazisi ve hücre atipisinin daha sık, bunun da akciğer kanseri gelişiminin habercisi olabilmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir.

Cinsiyet

Akciğer kanseri ile KOAH arasındaki birlikteliğin, sigara içme oranı daha yüksek olarak görülen erkek cinsiyette daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, akciğer kanseri olan erkeklerde KOAH sıklığının kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (42, 43). Akciğer kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerin yaklaşık dörtte üçü, kadınların ise yaklaşık yarısında KOAH varlığı saptanmıştır (15, 44). Bir başka çalışmada ise, preinvazif akciğer kanseri lezyonu bulunan KOAH hastalarının %56'sının erkek, %44'ünün ise kadın olduğu gösterilmiştir (37).

Ancak son yıllarda, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara içiminin artmasıyla, kadınlarda da bu birlikteliğin görülme sıklığında artış olmaktadır. Sigara içen kadın KOAH hastalarının, akciğer kanseri gelişimine daha duyarlı olduklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (45). Aynı yoğunluk ve sürede sigara içen veya dumanına maruz kalan kadınlarda, erkeklere göre akciğer kanseri gelişme riski 1,5 kat yüksek bulunmuştur (46). Bir başka çalışmada, sigara maruziyeti ile kadınlarda erkeklere göre p53 geninde daha yüksek oranda DNA hasarının olduğu ve sigara içen kadınların erkeklere göre akciğer kanseri için daha yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (47). Sigara içen kadınlarda, içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme insidansının yaklaşık 5 kat arttığı saptanmıştır (48). Bu yüzden,

sigara içen kadınlar, KOAH açısından olduğu gibi, akciğer kanseri gelişimi açısından da ciddi bir risk potansiyeline sahiptir.

Prognoz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer kanserinin varlığı, prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Akciğer kanseri, KOAH'ta gelişen mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (49). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanılı hastalarda, akciğer kanserine bağlı mortalite %4-33 arasında bulunmuştur (41). Turner ve arkadaşlarının bir çalışmasında, amfizemlilerde ve amfizem ile kronik bronşit birlikteliğinde akciğer kanserine bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (50).

Diğer taraftan, akciğer kanseri olgularında KOAH varlığı, hem gelişen KOAH alevlenmeleri, hem de ameliyat olan akciğer kanseri hastalarında KOAH nedeniyle gelişen postoperatif komplikasyonlar nedeniyle prognozu kötü yönde etkilemektedir. Akciğer kanseri ile KOAH birlikteliği olan hastalarda, operasyon, kemoterapi, radyoterapi gibi bağışıklık sistemini olumsuz etkileyen durumlarda KOAH alevlenmesi daha sık görülebilmekte ve bu, mortalite riskinde artışa yol açabilmektedir (43). Bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalımın KOAH'ın da bulunduğu olgularda, KOAH olmayanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (51).

Akciğer kanserinde erken tanı prognozu etkileyen en önemli faktördür ve bu özellik tarama programlarının önemini artırmaktadır. Tarama çalışmalarında anketle sorgulama ve spirometrik değerlendirme ilk aşamada kullanılacak düşük maliyetli yöntemlerdir; yüksek riskli olgularda ise balgam sitoloji ve bilgisayarlı toraks tomografisinin kullanılabileceği ifade edilmektedir (52).

Tedavi

Akciğer kanseri saptanan hastalarda tanı anında rezeksiyona uygunluk durumu yaklaşık %15 olarak belirtilmektedir (53). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, mevcut akciğer fonksiyonları nedeniyle rezeksiyonu tolere edip edememe durumu belirleyici sorudur. KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri nedeniyle ameliyat edilmenin relatif riski, bir çalışmada %4.6 olarak bulunmuştur (54). Bu riskin nedeni, operasyon sonrası gelişen birtakım komplikasyonlar ve solunum yetmezliğidir (55). Bu hastalarda olası bir komplikasyon riski, ölçülen FEV₁ değeri ile uyumludur (55). Ancak hastalardaki preoperatif ve hesaplanan postoperatif FEV₁ değerlerinin operasyonun riskini belirlemede yetersiz kalabileceği, DL_{CO} ölçümünün bu konuda daha belirleyici

olabileceği belirtilmektedir (7). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer kanseri prognozunu en olumsuz etkileyen durumlardan birinin, düşük rezeksiyon oranı olduğu bilgisi de unutulmamalıdır.

Operasyon planlanan KOAH ile akciğer kanseri birlikteliği konusunda birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hastanın mümkün olabilecek en az invazif cerrahi yöntemle ameliyat edilmesidir. Bir diğer önemli nokta da, ameliyat öncesi dönemde hastanın KOAH için en uygun ve etkili tedaviyi alıyor olmasıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akciğer kanserli hastalarda radyoterapi, cerrahinin uygun olmadığı olgularda iyi bir alternatif olarak düşünülebilir.

Son yıllarda gündemde olan ve mevcut konu ile ilgili ileri çalışmaları devam eden hedefe yönelik tedaviler, KOAH tanılı akciğer kanseri hastalarında sağkalım süresi ve yaşam kalitesinin artırılması yönünde olumlu işaretler vermektedir.

KAYNAKLAR

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2013.*
2. *Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: 442.*
3. *National Cancer Institute. SEER Statistics and Facts. [Accessed 25 July 2011.] Available from URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.*
4. *Sin DD, Man SF. Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2008 Mar;14(2):115-21.*
5. *Sundar IK, Mullapudi N, Yao H, et al. Lung cancer and its association with chronic obstructive pulmonary disease: update on nexus of epigenetics. Curr Opin Pulm Med 2011;17:279-85.*
6. *de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstruction pulmonary disease—incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 913-9.*
7. *Metintaş M. Özel durumlarda KOAH. İç: Ulubay G, Yıldız Ö, editörler. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları. Ankara: 2013. p. 457-81.*
8. *Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011;6:e17479.*
9. *Young R, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. Respirology 2011;16:1047-55*
10. *Lopez-Encuentra A, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study of 2992 patients. Lung cancer 2002; 35: 263-9.*
11. *Çilli A, Özdemir T, Özbudak Ö, ve ark. Akciğer kanserli hastalarda KOAH birlikteliği. Solunum 2003; 5(1): 20-4.*
12. *Gönlügür U, Akkurt İ, Kaptanoğlu M, Efeoğlu T. 80 primer akciğer kanserinin retrospektif analizi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 2: 59-63.*
13. *Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients*

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012 Mar;18(2):131-7.
14. Wan ES, Silverman EK. Genetics of COPD and emphysema. *Chest*. 2009; 136(3):859-66.
 15. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125:1929-40.
 16. Yang P, Bamlet WR, Sun Z, et al. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest* 2005; 128: 445-52.
 17. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1097-103.
 18. Caramori G, Casolari P, Cavallese GN, et al. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011 Jul;43(7):1030-44.
 19. Lambrechts D, Buysschaert I, Zanen P, et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 1;181(5):486-93.
 20. Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. *Eur Respir J* 2010; 36: 1375-8.
 21. Caramori G, Papi A. Pathogenic link between chronic obstructive pulmonary disease and squamous cell lung cancer. *Expert Rev Res Med* 2007; 1: 171-5.
 22. Young RP, Hopkins RJ, Whittington CF, et al. Individual and cumulative effects of GWAS susceptibility loci in lung cancer: associations after sub-phenotyping for COPD. *PLoS One* 2011 Feb 3;6(2):16476.
 23. Spandidos, DA, Ergazaki, M, Hatzistamou, J, et al. Microsatellite instability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Rep* 1996;3:489-491.
 24. Aoshiba K, Zhou F, Tsuji T, Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Eur Respir J* 2012; 39:1368-76.
 25. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 2007; 447:407-12.
 26. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:87-95.
 27. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009 Aug;9(4):375-83.
 28. Kern JA, McLennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw-Hill Companies: New York; 1998.p.1695-9.
 29. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 222-32.
 30. Yang IA, Relan V, Wright CM et al. Common pathogenic mechanisms and pathways in the development of COPD and lung cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15: 439-56.
 31. Potton E, McCaughan F, Janes S. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *RespirMed* 2009; 5: 34-7.
 32. Sohal SS, Reid D, Soltami A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airway of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010; 15: 930-8.
 33. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-8.
 34. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 307-11.
 35. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low function and incident lung cancer in the United States. Data from the first National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up.

- Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
36. Strange C. COPD and lung cancer: are they both airways diseases? *Chest* 2010; 138: 1289-90.
 37. Wang Z. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: the missing link. *Chin Med J* 2013;126 (1):154-65.
 38. Calabro E, Randi G, Vecchia CL, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programs. *Eur Respir J* 2010; 35: 146-51.
 39. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-7.
 40. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-74.
 41. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014 Oct 10;5(4):660-6.
 42. Kırkıl G, Deveci F, Deveci SE. Akciğer kanserli olgularda kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklığı. *FÜ Sağ BilTip Derg* 2011; 25 (2): 87 – 92.
 43. Dean G. Lung cancer and bronchitis in Northern Ireland, 1960–1962. *BMJ* 1966; 5502: 1506-14.
 44. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129: 1305-12.
 45. Ben-Zaken Cohen S, Paré PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):113-20.
 46. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-92.
 47. Kure HH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutations in lung tumors: relationship to gender and DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201-5.
 48. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: A 25-Year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289- 98.
 49. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005 Feb 15;142(4):233-9.
 50. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 285-90.
 51. Zhai R, Yu X, Shafer A, et al. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest* 2014; 145: 346-53.
 52. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, et al. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest* 2005; 127: 1140- 5.
 53. Bolliger CT, Koegelenberg CF, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jul;11(4):301-6.
 54. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2011 Dec;32(4):773-82.
 55. Koegelenberg CF, Plekker D, Bolliger CT. Functional evaluation for treatment. *Eur Respir Mon* 2009; 44: 169-86.