



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA N2 LENF NODU
POZİTİFLİĞİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. İsmail Can KARACAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cemal ÖZÇELİK

ADANA- 2019



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA N2 LENF NODU
POZİTİFLİĞİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. İsmail Can KARACAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cemal ÖZÇELİK**

ADANA- 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	X
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Histopatolojik sınıflama	4
2.1.4. Evreleme.....	7
2.1.5. Akciğer Kanserinde Tanı	14
2.1.5.1. Semptom ve Bulgular	14
2.1.5.2. Akciğer Kanserinde Noninvaziv Tanı Yöntemleri	15
2.1.5.2.1. Direkt grafi.....	15
2.1.5.2.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT)	15
2.1.5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	16
2.1.5.2.4. Ultrasonografi (USG).....	16
2.1.5.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	17
2.1.5.2.6. PET-MR	17
2.1.5.2.7. Labratuar Testleri	18
2.1.5.2.8. Balgam Sitolojisi.....	18
2.1.5.3. Akciğer Kanserinde İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	19
2.1.5.3.1. Bronkoskopi.....	19
2.1.5.3.2. Endoskopik Bronkoskopi ile İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA) ...	20
2.1.5.3.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi (TTİA/TTİAB)	20

2.1.5.3.4. Mediastinoskopi	21
2.1.5.3.5. Anterior mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü).....	21
2.1.5.3.6. Video Eşliğinde Torakoskopik Mediasten Lenf Nodu Biyopisi.....	22
2.1.5.3.7. Torakotomi	22
2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	23
2.1.6.1. Gizli (occult) Hastalıkta (TxN0M0 tümör) tedavi	23
2.1.6.2. Evre 1-2 Hastalıkta (T1-3, N0-1, M0 tümör) tedavi.....	23
2.1.6.3. Evre 3 Hastalıkta tedavi	24
2.1.6.3.1. N2'siz (T3N1, T4N0-1) Evre 3'de tedavi	24
2.1.6.3.2. Sürpriz N2 (kN0-1 ve pN2) Evre 3'de tedavi	24
2.1.6.3.3. Olası rezektabl N2 (pN2) Evre 3'de tedavi	25
3. MATERYAL VE METOD	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. Cinsiyet ve Yaş	32
4.2. Tümör histolojisi ve yerleşim yeri	32
4.3. İnvaziv mediastinal lenf nodu değerlendirmesi.....	33
4.3.1. Persistan N2.....	34
4.3.2. Bilinen tek N2	34
4.3.3. Sürpriz N2	35
4.4. Neoadjuvan tedavi.....	36
4.5. Histopatolojik değerlendirme	36
4.6. Rezeksiyon Tipi	36
4.7. Adjuvan tedavi.....	38
4.8. Genel Sağlık Değerlendirmesi.....	38
4.8.1. Yaş ve cinsiyet.....	39
4.8.2. Tümör histolojisi ve yerleşim yeri	40
4.8.3. Rezeksiyon Tipi	40
4.8.4. Cerrahi sınırlar	41
4.8.5. Histopatolojik değerlendirme	42
4.8.6. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi	44
4.8.7. Mediasten inceleme	46

5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55



TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması	5
Tablo-2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde T Faktörü	8
Tablo-3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde N Faktörü.....	8
Tablo-4 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde M Faktörü.....	9
Tablo 5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi.....	9
Tablo 6. Bölgesel lenf nodları	10
Tablo-7 Bronkoscopide direkt ve indirekt tümör bulguları.....	19
Tablo 8. Metastatik mediastinal lenf nodlarının tümörün yerleşim yerine göre dağılımı.....	35
Tablo 9. Metastatik lenf nodlarının tek-çok istasyon durumunun tümörün yerleşim yerine göre dağılımı.....	35
Tablo 10. Genel Sağkalım Değerlendirmesi.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) çalışma grubunun lenf nodu seviyelerini zonlara dönüştürülme önerisinin haritası.....	13
Şekil 2. Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin bildirdiği T faktörüne göre ameliyat olabileceği düşünülen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılabilecek mediastinal evreleme şeması.....	23
Şekil 3. Hastalara klinik yaklaşım	29
Şekil 4. Cinsiyete göre sağkalım grafiği	39
Şekil 5. Tümör histolojisine göre sağkalım grafiği.....	40
Şekil 6. Rezeksiyon tipine göre sağkalım grafiği.....	41
Şekil 7. R0 ve R1 rezeksiyon sağkalım karşılaştırma grafiği.....	42
Şekil 8. Tümör boyutuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği.....	43
Şekil 9. Lenfovasküler invazyon olup olmamasına göre sağkalım karşılaştırma grafiği.....	43
Şekil 10. Viseral plevra invazyonu varlığına göre sağkalım karşılaştırma grafiği	44
Şekil 11. Neoadjuvan KT uygulanması durumuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği.....	45
Şekil 12. Adjuvan KT uygulanması durumuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği	45
Şekil 13. Skip N2 olan ve olmayan hastaların sağkalımlarının karşılaştırma grafiği	46
Şekil 14. Tek istasyon N2 ve Çok istasyon N2 mevcudiyetine göre sağkalım karşılaştırma tablosu	47
Şekil 15. Bilinen tek N2, persistan N2 ve sürpriz N2 gruplarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması grafiği	47

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP	: American College of Chest Physicians
EBL	: Endobronşiyal lezyon
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal Ultrasonografi- Transbronşiyal iğne aspirasyonu
EUS-İİA	: Endoskopik Ultrasonografi- İnce iğne aspirasyonu
FDG	: Fluoro deoksi glukoz
IASLC	: International Association for The Study of Lung Cancer
IARC	: International Agency for Research on Cancer
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi- Bilgisayarlı tomografi
PET-MR	: Pozitron emisyon tomografisi-Manyetik rezonans
RT	: Radyoterapi
SPN	: Soliter pulmoner nodül
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
VATS	: Video assisted thoracoscopic surgery
WHO	: World Health Organisation
TBİA	: Trans bronşiyal iğne aspirasyonu

TEŞEKKÜRLER

Çukurova Üniversitesi Göğüs Cerrahi asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunurken eğitimim boyunca;

Değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, yorulmak bilmeden çalışmaya devam etmesiyle, keskin ve sert uyarılarıyla beni her an herşeye hazır durumda tutan ve bunu hayat felsefesi haline getirmemi sağlayan, tez hazırlama süresinde hep yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. Cemal Özçelik'e,

Cesareti ve azmiyle en zor anları kolaylıkla atlatan, tecrübelerini benden esirgemeyen, sevgisiyle ve babacanlığıyla ilham kaynağım olan sevgili hocam Prof. Dr. Suat Gezer'e,

Eğitim sürem boyunca hasta yaklaşımı konusunda, ameliyathanede veya akademik çalışmalarda, desteğini esirgemeyen, beni yüreklendiren, her zaman yanımda olan sevgili abim Öğr. Gör. Dr. Alper Avcı'ya,

Bana portegü-penset tutmayı öğreten, destekleri sayesinde şu anki halime gelmemde azımsanamayacak katkısı bulunan, dürüstlüğüyle insanlara örnek olan ablam Hmş. Nebile Yıldız Taşçı'ya, hastalarla iletişim konusunda örnek aldığım, bitmek bilmez enerjisiyle ve çalışkanlığıyla her türlü zorluğun altından kalkan ve kalkmayı öğreten sevgili ablam Hmş. Beşire Babacan'a ve tüm ameliyethane ve servis hemşirelerimize,

Bu günlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbirzaman esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını bilmenin rahatlığını ve huzurunu hissettiren annem ve babam Gülşen ve Nevzat Karacaoğlu'ya,

Gece gündüz, en zor zamanlarda, daima bana hayat enerjisi veren, kalbimi sürekli sevgi dolduran, kızım Defne'nin annesi Dr. Pelin Karacaoğlu'ya

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan ve akciğer rezeksiyonu yapılan hastalar arasında ipsilateral mediastinal metastatik lenf nodu (N2) olanlar belirlenerek, saptanan N2 lenf nodunun yerinin, sayısının, büyüklüğünün, N1 lenf nodu metastazı olmaksızın N2 lenf nodu pozitifliğinin (skip N2) ve N2'ye yaklaşıma göre oluşturulan sürpriz N2 ile olası rezektabl N2 gruplarının sağkalıma etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, preoperatif veya intraoperatif küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı konulan ve akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar retrospektif taranarak içlerinden patolojik N2 (pN2) pozitif olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hastaları önce iki gruba ayırdık; preoperatif N2 pozitifliği saptanmayan, intra/postoperatif pN2 gösterilen "sürpriz N2" grubu ile preoperatif patolojik veya klinik N2 (kN2) pozitif olduğu bilinen ve rezektabl olarak değerlendirilen "olası rezektabl N2" grubu. Olası rezektabl N2 grubunu kendi arasında ikiye ayırdık; neoadjuvan kemoterapi (KT) veya kemoradyoterapi (KRT) uygulanan ve tedavi sonrası pN2'lerinde kısmi veya tam regresyon gözlenen "persistan N2" grubu ile neoadjuvan tedavi uygulanmayan, öncelikle cerrahiye alınan "bilinen tek N2" grubu. Klinik veya patolojik N2 pozitif olup neoadjuvan KT veya KRT alan hastalardan cerrahi sonrası N2 lenf nodu tamamen kaybolan, patolojik N2 saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Saptanan N2 lenf nodunun yerinin, sayısının, büyüklüğünün, skip N2 durumunun, sürpriz N2, ve olası rezektabl N2 gruplarının (persistan N2 ve bilinen tek N2) sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Hastalarda; yaş, cinsiyet, tümörün histopatolojik özellikleri, neoadjuvan ve adjuvan tedavi uygulanıp uygulanmaması, kitle yeri, rezeksiyon tipi, insizyon tipi, rezeksiyon sınırları, tümör boyutu ile bunların sağkalıma etkisi analiz edilmiştir. Genel sağkalım sürelerinin incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi (p) 0.05 olarak alındı.

Bulgular: Araştırma kapsamında Ocak 2011 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuş, KHDAK tanısı preoperatif veya intraoperatif konulmuş, rezeksiyon uygulanmış 953 hasta retrospektif olarak incelendi. Bunlardan, postoperatif patolojik N2 pozitifliği bulunan 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 59 ± 9 (37- 82) olarak hesaplandı. Hastaların tümör histolojisi incelendiğinde %51,5'i adenokarsinom, %40,4'ü squamöz hücreli karsinom, %8,1'i ise diğerleri olarak tespit edildi. 8. Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasında T faktörüne göre; hastaların %2'si T0, %1'i pT1a, %10,1'i pT1b, %14,1'i pT1c, %18,2'si pT2a, %14,1'i pT2b, %24,2'si pT3, %16,2'si pT4 olarak tespit edildi. Hastaların %34,4'ü (n=34) bilinen tek N2, %17,1'i (n=17) persistan N2, %48,5'i (n=48) sürpriz N2 olarak değerlendirildi. N2 pozitifliği; 78 hastada tek istasyon, 21 hastada çok istasyon olarak mevcuttu. Hastaların %40,4'ünde N1 pozitifliği olmadan N2 pozitifliği (skip N2) mevcuttu. Kadın hastalar istatistiksel olarak erkek hastalardan daha iyi prognoza sahiptiler (p:0.025). Adjuvan KT uygulanan hastalar uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak daha iyi prognoza sahiptiler (p:0.014). Hastaların genel ve 5 yıllık sağkalımı sırasıyla 38.3 ay \pm 3.9 (30.66- 46.06) ve

%24,8 olarak tespit edildi. Sürpriz N2, persistan N2, bilinen tek N2 gruplarının sağkalım kıyaslamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: >0.05).

Sonuç: Mediasten lenf nodu metastazı olan KHDAK hastalarının tedavisinde cerrahi tedavinin yeri konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda cerrahi uygulanmış hastalarda “sürpriz N2” ve “olası rezektabl N2” alt gruplarının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Kadınlar erkeklere göre, adjuvan KT uygulananlar uygulanmayanlara göre daha iyi prognoza sahiptiler. N2 alt gruplarının incelenmesi için daha geniş hasta gruplarıyla çalışmaların gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, N2, mediastinal lenf nodu, sürpriz N2, skip N2, tek N2, multipl N2.



ABSTRACT

Purpose: The aim of the study is to identify the patients displaying preoperative or postoperative pathology of ipsilateral mediastinal metastatic lymph node (N2) among the patients who were diagnosed with non-small cell lung cancer and subjected to lung resection and to examine the heterogeneous characteristics of the identified N2 lymph node, such as its presence in the absence of N1 lymph node metastasis (skip N2), its location, amount and size with respect to their impact on survival.

Material and Method: Patients who applied to Çukurova University Medical Faculty Thoracic Surgery Department with the diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) and who were subjected to lung resection were retrospectively scanned to identify the patients with pathological positive N2. Some of these were pre-operative clinical N0 or N1 with intra-operative or post-operative N2 positivity and were categorized as the surprise N2 group. Some others were those who were categorized as potentially resectable N2 as they were known to have pre-operative N2 positive and were subjected to surgery. Patients categorized as potentially resectable N2 were divided into two as those who were subjected to neo-adjuvant chemotherapy and those who were subjected to lung resection without receiving neo-adjuvant treatment. Patients with stable lymph node, who received neo-adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy and who exhibited regression in N2 lymph node after treatment, were categorized as persistent N2 group. Patients who were not subjected to neo-adjuvant treatment but to surgical operation were categorized as the single-N2. The location, number and size of the N2 lymph node and the presence of N2 lymph node positivity in the absence of N1 lymph node metastasis (skip N2) and pathological N2 groups were statistically analysed with respect to their effect on survival. Patients were analysed with respect to age, gender, cell type, the presence or absence of neo-adjuvant and adjuvant treatment, location of mass, resection type, incision type, resection borders, tumour size, histopathological features of the tumour and their effect on survival.

Results: Patients who applied to Çukurova University Medical Faculty Thoracic Surgery Department between January 2011 and December 2017 with lung mass diagnosed with NSCLC and who were subjected to resection were examined retrospectively and 953 patients were identified. Among these, 99 patients with post-operative pathological N2 positivity were included in the study. Age average of the patients was found to be 59. Tumour histology of the patients revealed adenocarcinoma in 51.5% (n=51), squamous cell carcinoma in 40.4% (n=40) and other in 8.1% (n=8). In consideration of the T factor, 2% (n=2) of the patients were diagnosed with T0, 1% (n=1) of them were diagnosed with pT1a, 10.1% (n=10) of them were diagnosed with pT1b, 14.1% (n=14) of them were diagnosed with pT1c, 18.2% (n=18) of them were diagnosed with pT2a, 14.1% (n=14) of them were diagnosed with pT2b, 24.2% (n=24) of them were diagnosed with pT3 and 16.2% (n=16) of them were diagnosed with pT4. 34.4% (n=34) of the patients were diagnosed with single N2, 17.1% (n=17) of them were diagnosed with persistent N2 and 48.5% (n=48) of them were diagnosed with surprise N2. The patient group consisted of 78 patients with single-station N2 positivity and 21 patients with multiple-station N2 positivity. The survival rate of male patients was statistically lower than female patients (p: 0.025). Patients who received adjuvant chemotherapy had a statistically higher survival rate (p: 0.014). Overall and 5 year

survival rate of the patients was respectively estimated to be 38.3 months \pm 3.9 (30.66-46.06) ve %24,8. Comparison of the heterogeneous N2 sub-groups did not reveal any statistically significant difference with respect to their impact on survival (p: >0.05).

Conclusion: There is no consensus on the role of surgery in the treatment of NSCLC patients with mediastinal lymph node metastasis. Our results have revealed no statistically significant impact of heterogeneous N2 sub-groups on survival of patients who went through a surgical operation. It is necessary to conduct further studies with larger groups of patients for the analysis of the sub-groups of N2.



GİRİŞ

Kanser, dünyada ve ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir (1) (2). Dünyada en yaygın kanser tipi olan akciğer kanseri yılda 1,8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin %12,9'unu oluşturmaktadır (3).

Kanser, dünya genelinde ve ülkemizde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke yol açmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu ile açıklandığı üzere (Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan 2012 verilerine göre) Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanseri iken kadınlarda akciğer kanseri 5. sırada yer almaktadır. 2015 yılı için akciğer kanserinin erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hızı 100.000'de 52,5 iken kadınlarda ise 9 olarak verilmektedir (4) (5).

Akciğer kanseri için genel risk faktörleri; sigara, radyasyon maruziyeti, çevresel toksinler, pulmoner fibrozis, HIV, genetik faktörler ve alkoldür (6).

Akciğer kanseri, histolojik tipler açısından değerlendirildiğinde %80,5'inin küçük hücreli dışı, %16,1'inin ise küçük hücreli olduğu görülmektedir. Kalanı ise diğer histolojik tipler oluşturmaktadır (7).

KHDAK hastalarının yalnızca %15-20'si tanı anında erken evrede (Evre IA, IB, IIA, IIB) olup opere edilebilirken, %30'u lokal ileri hastalık (Evre 3A ve 3B) olarak tespit edilmektedir (8). Ülkemizde tespit edilen akciğer kanserlerinin %18'i lokalize, %30'u bölgesel yayılımı olan ve %52'si uzak metastaz yapmış olarak belirlenmiştir (9). Klinik evrelemeye göre KHDAK'nde 5 yıllık sağkalım; Evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV için sırasıyla %82, %66, %52, %47, %36, %19, %6 olarak tespit edilmiştir (10).

Akciğer kanseri tedavi seçeneklerinde cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi yer almaktadır. Kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere rağmen erken evre akciğer kanserinde en iyi tedavi seçeneği halen cerrahi tedavidir.

İpsilateral mediastinal metastatik lenf nodu mevcut lokal ileri evre akciğer kanserinde ise günümüzde önerilen tedavi yaklaşımı definitif kemoterapi (KT) veya eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT)'dir, cerrahi tedavi ön planda düşünülmemekle birlikte

seçilmiş hastalarda uygulanabilir, bu konuda tartışmalar devam etmektedir. N2 lenf nodu pozitif evre 3 hastalarda cerrahinin yeri ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda cerrahi yapılmış olan N2 pozitif KHDAK hastalarında “sürpriz N2”, “olası rezektabl N2” alt gruplarının sağkalıma etkisi ve prognostik faktörler araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada kansere bağlı ölümler kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada görülmektedir (1) (2). Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı olan "International Agency for Research on Cancer" (IARC) kurumu, kanser araştırmaları yapmakta ve düzenli olarak kanser istatistiklerini yayınlamaktadır. En son 2018 verilerine göre her iki cinsiyet birlikte ele alındığında akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde yine en sık etken akciğer kanseridir (3). Akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (11). IARC 2018 verilerine göre Türkiye'de akciğer kanseri insidansı 34.703(16,5%) ile kanserler arasında görülme sıklığı ilk sıradadır, bunun erkeklerde insidansı ise 29.405(24.7%) dir (3). Mortalite açısından yine akciğer kanseri Türkiye'de 33.683(30.8%), dünyada ise 1.761.007(18.4%) rakamlarla kansere bağlı ölümlerde ilk sıradadır (3).

2.1.2. Etyoloji

Akciğer kanserinin bilinen en önemli nedeni sigara kullanımınıdır. Sigara dumanında bulunan 4000'den fazla içeriğin yaklaşık 60 tanesi karsinojendir. Yirminci yüzyılda akciğer kanserinin görülme sıklığının artması özellikle tütün endüstrisinin gelişmesiyle ve sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla gerçekleşmiştir. Dünyada 1,2 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğu ve bugünkü sigara kullanım alışkanlıkları ve eğilimi devam ederse 2030 yılında yaklaşık 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir (12). Sigara dumanında polisiklik hidrokarbonlar, nikel, aldehidler, peroksitler, vinil klorid, nitrozaminler, benzopiren gibi kanserojenler tanımlanmış olanlardan bazılarıdır (13). Histolojik tipler incelendiğinde, sigara içmeyenlerde adenokarsinom akciğer kanserinin önemli bir kısmını oluştururken, sigara içenlerde yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanseri ön plana çıkmaktadır (14) (15).

Sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci en sık nedeninin radon olduğu saptanmıştır (16). Diğer akciğer kanseri ile ilişkili etkenler arasında asbest, arsenik, krom, kadmiyum, berilyum, nikel, silisyum, dizel dumanı, is-kurum, kömür dumanı maruziyeti sayılabilir (17).

2.1.3. Histopatolojik sınıflama

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılmasında son iki dekatta belirgin değişiklikler olmuştur. Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin %25'inden %15'in altına inmiştir (18). Squamöz hücreli karsinomun yerine en baskın histolojik tip adenokarsinom olarak değişmiştir. KHDAK ana histolojik tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom şeklinde belirlenmiştir, ayrıca bu histolojik alt tiplerin farklı kemoterapötik ajanlara farklı tepkiler vermeleri açısından bu ayrım önemlidir. Prognozu belirlemek ve tedavi planı yapabilmek için sınıflama yapılması gerekmektedir. En sık kullanılan sınıflama WHO'nun 2015'de revize ettiği sınıflamadır (19) (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması (2015 WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart'den alınmıştır (19))

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
Invaziv müsinöz adenokarsinom
Mix invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom
Nonmüsinöz
Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
İn situ adenokarsinom
Nonmüsinöz
Müsinöz
Skvamöz hücreli karsinom
Keratinize skuamöz hücreli karsinom
Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvazive lezyonlar
İn situ skuamöz hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid tümör
Atipik karsinoid tümör

Tablo 1. (devamı)

Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar
Pleomorfik karsinom
İğsi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Diğer ve sınıflandırılmamış karsinomlar
Lenfoepitelyom benzeri karsinom
NUT karsinom
Tükrük bezi tipi tümörler
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom
Pleomorfik adenom
Papillomlar
Skvamöz hücreli papillom
Ekzofitik
Inverted
Glandüler papillom
Mix skuamöz ve glandüler papillom
Adenomlar
Sklerozan pnömositom
Alveoler adenom
Papiller adenom
Musinöz kistadenom
Muköz bez adenom
MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Pulmoner hamartom
Kondrom
PEComatöz tümörler
Lenfanjioleiomyomatöz
PECom, benign
Berrak hücreli tümör
PECom, malign
Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiomatözis
Inflamatuvar myofibroblastik tümör
Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
Plöropulmoner blastom

Tablo 1. (devamı)

Sinovyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkom
Pulmonary mixoid sarkom (EWSR1–CREB1 translokasyonu birlikteliğinde)
Myoepitelyal tümörler
Myoepitelyoma
Myoepitelyal karsinom
LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER
Mukoza ilişkili extranodal marjinal zon lenfoma
Lenfoid doku (MALT lenfoma)
Diffüz büyük hücreli lenfoma
Lenfomatooid granülomatozis
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma
Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz
Erdheim–Chester hastalığı
EKTOPİK ORJİNLİ TÜMÖRLER
Germ hücreli tümörler
Teratom, matür
Teratom, immatür
Intrapulmoner timoma
Melanom
Menenjiom, NOS
METASTATİK TÜMÖRLER

2.1.4. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek, tedavi seçimi ve prognozu hakkında fikir edinmek amacıyla evrelendirme yapılması gerekmektedir. KHDAK’de en sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörün boyut ve çevre ile invazyon ilişkisini; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil eder. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından Ocak 2017’de Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komite Ortaklığı katılımı ile sekizinci TNM sınıflaması yürürlüğe girmiştir (Tablo 2-3-4-5) (20).

Tablo-2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde T Faktörü

Tablo 2. T-Primer tümör		
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
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 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 yüzeysel 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-3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde N Faktörü

Tablo 3. 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 supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo-4 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri TNM 8. Evreleme Sisteminde M Faktörü

Tablo 4. 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 yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

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

Tablo 5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)

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	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
IIIC	T4	N2	M0	
	T3	N3	M0	
T4	N3	M0		
	Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N
Herhangi bir T			Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	

Tablo 5 (devamı)

	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

Evrelemede N (bölgesel lenf nodlarının) faktörünün net anlaşılabilmesi için bölgesel lenf nodlarının tanımı ve anatomik haritası aşağıdadır (Tablo 6-Resim1).

Tablo 6. Bölgesel lenf nodları

Mediyastinal lenf nodları (N2)	Bronkopulmoner lenf nodları (N1)
Süperior mediyastinal nodlar	10. Hiler
1. Alt servikal, supraklaviküler, sternal	11. İnterlober
2. Üst paratrakeal	12. Lober
3. Prevasküler ve retrotrakeal	14. Subsegmental
4. Alt paratrakeal	
Aortik nodlar	
5. Subaortik	
6. Paraaortik	
İnferior mediyastinal nodlar	
7. Subkarinal	
8. Paraözefageal	
9. Pulmoner ligaman	

1. Yüksek mediyastinal lenf nodları (Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları):

Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı, alt sınırını bilateral klavikular ve orta hatta manibrumun üst sınırı oluşturur.

2. Üst paratrakeal lenf nodu:

2R; üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı, alt sınır: trakea ile innominate venin kesişim yeri.

2L; üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı, alt sınır arkus aortanın üst sınırındır

3. Prevasküler ve Retrotrakeal lenf nodları:

3a; (prevasküler) Sağda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava superiorun önü sınırları oluşturur. Solda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur.

3p; (retrotrakeal) Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur.

4. Alt paratrakeal lenf nodu:

4R; trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan paratrakeal nodları içerir. Üst sınır; trakea ile innominate venin kesişimi, alt sınır; azigos venin alt sınırındır.

4L; trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf odalarını içerir. Üst sınır; arkus aortanın üst sınırı, alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarındır.

5. Subaortik (aortikopulmoner pencere) lenf nodu:

Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları. Üst sınır; arkus aortanın alt sınırı, alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarındır.

6. Para-aortik lenf nodu:

Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodlarıdır. Üst sınır; arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi, alt sınır; arkus aortanın alt sınırındır.

7. Subkarinal lenf nodu:

Üst sınır; karina, alt sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırındır.

8. Paraözefageal nodu:

Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır. Üst sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı, alt sınır; diyafragmadır.

9. Pulmoner ligaman nodu:

Pulmoner ligaman boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınır; inferior pulmoner ven, alt sınır; diyafragmadır.

10. Hiler lenf nodu:

Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları. Üst sınır; sağda azigos venin alt kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı, alt sınır; her iki tarafta interlober bölgedir.

11. İnterlober lenf nodu:

Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları

11s (süperior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasındadır.

11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasındadır.

12. Lober lenf nodu:

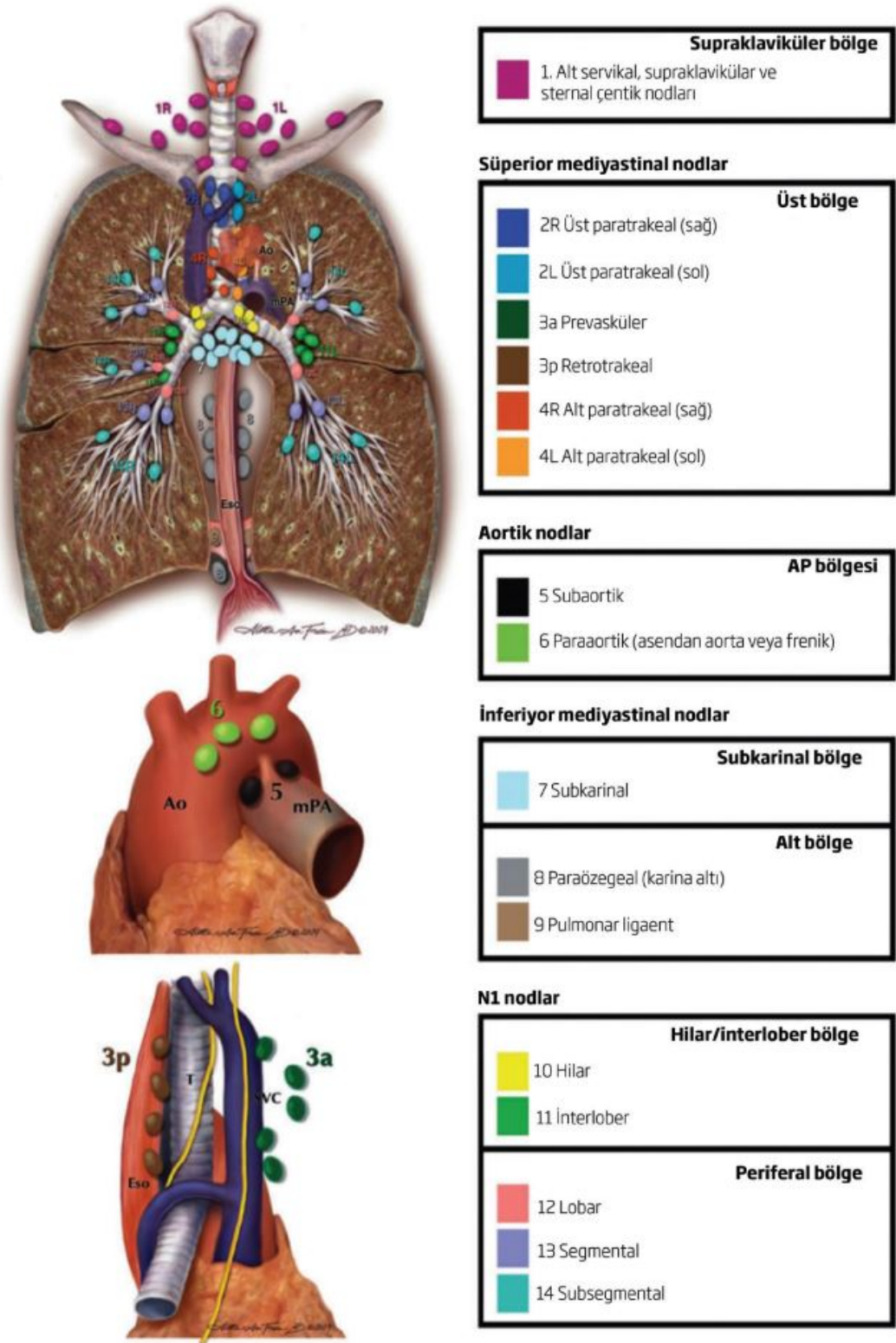
Lober bronşa bitişik lenf nodlarıdır.

13. Segmental lenf nodu:

Segment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.

14. Subsegmental lenf nodu:

Subsegment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.



Şekil 1. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) çalışma grubunun lenf nodu seviyelerini zonlara dönüştürülme önerisinin haritası (21)

2.1.5. Akciğer Kanseri Tanı

2.1.5.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri erken evrede asemptomatik veya nonspesifik semptomlara neden olduğundan tanı konulduğunda, genellikle lokal ileri veya ileri evrededir. Akciğer kanserli hastaların %90'dan fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (22). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi benzer semptomları veren hastalıkların akciğer kanseriyle birlikteliğinin sık olması, akciğer ve bronşlarda ağrı duyusunun olmaması, akciğer kanserinin öksürük gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkması gibi sebepler tanıya ulaşmada gecikmeye neden olmaktadır (23).

Primer tümörün neden olduğu başlıca semptomlar: öksürük, hemoptizi, nefes darlığıdır. Öksürük, santral yerleşimli tümörlerde en sık karşımıza çıkan semptomdur. Ortaya yeni çıkabileceği gibi daha önceden var olan öksürüğün karakterinin değişmesi de önemlidir. Nefes darlığı ise tümör kitlesinin veya gelişen plevral effüzyonun majör hava yollarına yaptığı bası veya endobronşial kitlenin yol açtığı atelektazi sonucu meydana gelebilir (24).

İntratorasik yayılım nedeniyle ortaya çıkan semptomlar genellikle tümörün bası yaptığı bölgeye veya invazyon derinliğine göre değişir. Toraks duvar invazyonuna bağlı; ağrı, vena cava superiora basıya bağlı; boyunda, omuzda kollarda genişlemiş kolleteraller ve yüzde ödem bulguları, özofagus basısına bağlı; disfaji, frenik sinir invazyonuna bağlı; diyafram elevasyonu ve nefes darlığı, sol taraf tümörlerde daha sık görülen rekürren laringeal sinir felcinde; ses kısıklığı şikayetleri, stellar ganglion invazyonunda ise; tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve anhidroz ile seyreden Horner Sendromu saptanabilir (24) (25) (26).

Tümörün kendisi veya metastazlarından salgıladıkları hormonlar, hormon benzeri peptidler, sitokinler, prostoglandinler, immün kompleksler gibi maddelerin oluşturduğu tümörden uzak bölgede oluşan semptomlara paraneoplastik sendrom denir. Küçük hücreli akciğer kanserinde sıklıkla görülmektedir. Ektopik ACTH salgılanması sonucu "Cushing Sendromu", ADH salgılanmasına bağlı Uygunsuz ADH Sendromu, jinekomasti, kemik metastazı olmadan gelişen hiperkalsemi bunlardan birkaçıdır.

Ayrıca lökomoid reaksiyon, trombositopeni gibi hematolojik bulgular ile akantozis, hipertrikozis gibi cilt lezyonları da saptanabilir (27).

2.1.5.2. Akciğer Kanserinde Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde radyoloji; tanı, evreleme ve tedavi takibi amacıyla kullanılır.

2.1.5.2.1. Direkt grafi

Akciğer görüntülenmesinde ucuz, kolay ulaşılabilir ve ilk tetkik olan radyografi dikkatli incelendiğinde akciğer kanseri tanısı yönünden çok yardımcı olmaktadır. Standart radyografilerde; hilus değişiklikleri, mediastinal değişiklikler, parankim lezyonları (nodül, kitle, atelektazi, kavitasyon, konsolidasyon, lenfanjitik yayılım ve interstisyel infiltrasyonlar) ve plevra patolojileri saptanabilmektedir. Ancak kör noktalar diye adlandırılan sağ ve sol paratrakeal alanlar, birinci kostakondral birleşim yeri, diyafram çevresinde olan lezyonlar, kalp arkası ve akciğerin periferik bölgeleri görüntülenmesindeki güçlük nedeniyle tanı koymak zorlaşabilmektedir. Buradaki lezyonların atlanmaması için radyogram sistematik olarak incelenmeli, yan grafi mutlaka çekilmeli, varsa eski grafi ile karşılıklı değerlendirilmeli ve şüpheli lezyonlar var ise ileri incelenme istenmelidir (28). Bir cm'den küçük, kalp ve kemik ile superpoze olan, sınırları ve morfolojisi net ayırt edilemeyen nodüllerin direkt grafide saptanması ve takibinde direkt grafi yerli sınırlıdır (29).

2.1.5.2.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT)

Bilgisayarlı toraks tomografisi, üç boyutlu bilgi vermesi nedeniyle şüpheli primer kitle hakkında radyografiye göre daha doğru bilgiler verir. Bronkoskopi, mediastinoskopi, transtorasik iğne biyopsisi, video görüntülemeli torakoskopi gibi tanısal girişimlere yol gösterici olur. Kitleye yönelik boyutun hesaplanması, morfolojisi ve çevre yapılar ile ilişkisi hakkında bilgi verir. Periferik plevra tabanlı lezyonlarda kenar açısına bakarak tümörün plevral veya parankim kaynaklı olup olmadığı ayırımında yardımcı olur. Kenar açısı geniş ise lezyon plevral, dar ise lezyon parankimaldir (30).

Özellikle kontrastlı BTT çekimlerinde çevre damarların, hiler kitlenin ve lenf nodlarının ayırımına olanak sağlar.

BTT soliter pulmoner nodül (SPN) hakkında direkt grafiye göre daha doğru bilgi verir. BTT'de boyutu, sınır-kenar özellikleri, yağ veya kalsifikasyon içermesi, buzlu cam gibi morfolojik özellikleri, yerleşim yeri ve takiplerinde büyüme hızı hakkında bilgiler verir. Saptanan nodülün malign olma olasılığı çap ve büyüme hızı ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık %15-20 si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık %40-45'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise %80-95'i kansere bağlıdır (31).

Periferik karsinomlar %10-20 oranında kavitasyon ile bulgu verir. Kavitasyonun duvar kalınlığını, düzensizliğini, yerleşim yerini en iyi gösteren görüntüleme yöntemi BTT'dir. Kavitasyonun cidar kalınlığı 15 mm'nin üzerine çıkan olgularda, malignite riski artar; düz ve ince bir kavitasyon duvarı ise sıklıkla benign lezyon lehine kabul edilir. Kavite duvarındaki nodülerite ise tümoral yayılımı ifade eder (32) (33). Squamöz hücreli karsinomda kavitasyon sık görülür.

Santral yerleşimli kitleler ise radyolojik olarak kitle lezyonu, hiler genişleme veya lezyonun periferinde obstrüktif pnömoni ve kollaps ile karşımıza çıkabilir. Vasküler genişlemeler kontrastsız BT'lerde yanıltıcı olabilir. Bu durumda ayırım için BTT-anjio yardımcıdır. BTT ile mediasten invazyonu %60-90 arasında değişen oranlarda doğru gösterilebilmektedir (34).

2.1.5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer kanserinde en iyi görüntüleme yöntemi BTT olmasına rağmen MRG bazı durumlarda; mediasteninin değerlendirilmesinde veya göğüs duvar invazyonunu belirlemede BTT'ye üstün bulunmuştur (32). Tümör invazyonu ile kompresyonunu ayırmada daha doğru sonuçlar verir ve günümüzde daha sık kuşkulu kemik, karaciğer, beyin ve adrenal metastazların tutulumunu tespit etmede kullanılmaktadır (33) (35).

2.1.5.2.4. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi genel olarak, akciğern görüntülenmesinde hava ve kemik yapının olumsuz etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır, patolojik tanı koymak için USG

eşliğinde yapılan işlemlerde, periferik yerleşimli göğüs duvarı invaziv tümörlerde USG nin invazyonun değerlendirilmesinde malign benign ayırımına işe yaradığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (36).

2.1.5.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi, çalışma prensibi olarak intravenöz radyoaktif madde uygulaması sonrası bunun dokulardaki dağılımının görüntülenmesi esasına dayanır. Günümüzde en sık kullanılan radyofarmasötik ise tümör hücrelerinin yüksek düzeyde glukoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (37).

PET-BT'nin akciğer kanserinde kullanım endikasyonları; soliter pulmoner nodülün benign-malign ayırımı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi, prognostik bilgi edinilmesi.

Hiler ve mediastinal lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde duyarlılık %98, özgüllük%92; toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık %93, özgüllük %98; sürrenal bez metastazlarının saptanmasında duyarlılık %96 özgüllük %98 gibi yüksek oranlara sahiptir (38).

Tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz, histoplazmozis gibi inflamatuvar durumlarda yalancı pozitiflik saptanabilir. Low grade adenokarsinomlarda, minimal invaziv kanserde, 1 cm 'den küçük soliter pulmoner nodülde, karsinoid tümörde ise tanı değeri düşük olup yanlış negatif sonuç elde edilebilmektedir. Ayrıca beyin metastazları tanı oranı düşüktür.

2.1.5.2.6. PET-MR

Evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi PET/BT ile benzer kullanım amacı ile kullanılan PET ile MR kombine edilerek görüntü almayı sağlayan yeni bir teknoloji olup klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.1.5.2.7. Labratuar Testleri

Tüm hastalarda tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albümin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, Na, K ve Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Anemi nonspesifiktir. Eozinofilinin mekanizması tam bilinmemektedir. Eozinofil sayısı nekroz varlığında ve ilerlemiş olgularda belirgin şekilde artmaktadır. Lökositöz tümöre sekonder obstrüktif pnömonide, lökopeni, trombositopeni ve trombositoz ise, kemik iliği metastazlarında ortaya çıkar (39). Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (40). CEA, sialik asit, nöron spesifik enolaz ve β -HCG gibi çeşitli moleküller ve biyolojik maddeler kanser varlığını ya da progresyonunu belirlemede araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (41).

2.1.5.2.8. Balgam Sitolojisi

Akciğer kanserinin malign hücreleri bronş sekresyonlarına karışarak dışarı atılırlar. Akciğer kanseri olduğu şüphe edilen hastalar tarafından çıkarılan balgamın incelenmesi tecrübeli ellerde yüksek tanısal değere sahiptir. Sabah çıkarılan ilk balgam yüksek tanısal değere sahiptir ve hastalar için ucuz, risksiz bir tetkiktir. Balgam sitolojisi ile santral bronş kanserlerinde yaklaşık %80, periferik bronş kanserlerinde ise %50 oranında pozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Pozitiflik tümörün büyük çapta olması, alt lob lokalizasyonu, konsolidasyon ve kollaps bulguları ile iyi korelasyon göstermektedir. Tek balgam örneğinde %40, üç-dört balgamda %80-90, daha fazla balgam örneğinde %90'dan fazla tanı pozitifliği mevcuttur. Balgam sayısı arttıkça buna paralel tanı pozitifliği de artmaktadır (42) (43) (44) (45).

2.1.5.3. Akciğer Kanseride İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.1.5.3.1. Bronkoskopi

Akciğer tümörlerinde bronkoskopi; tümörün lokalizasyonu, yaygınlığı, operasyona uygunluğu, histolojik tip tayini, tümörün gizli dönemde tespiti, tümörün evrelendirilmesi, endobronşial tümör tedavisinde önemli bir konuma sahiptir (39).

Akciğer tümörleri radyolojik olarak santral yerleşimli ise daha çok rijid, periferik ise fleksibl fiberoptik bronkoskoplar (FFOB) tercih edilmektedir. FFOB'un genel tanı oranı %78, periferik lezyonlarda %73, santral olanlarda ise %80'dir (46). Bronkoskopik olarak direkt ve indirekt tümör bulguları (Tablo-7) mevcut ise kesin tümör tanısı ve patolojik tip tayini için bronkoskopik lavaj örnekleri sitolojik, biyopsi örnekleri de histopatolojik olarak değerlendirilir.

Tablo-7 Bronkoskopide direkt ve indirekt tümör bulguları (39)

<u>Direkt</u>	.Endobronşial kitle .Submukozal infiltrasyon .Mukozada ülserasyon
<u>İndirekt</u>	.Mukoza parlaklığının kaybı .Mukozada eritem .Bronş düzeninin kaybı .Tren rayı gibi mukozal kalınlaşma .Bronşa dıştan bası ile stenoz, distorsiyon

Bronkoskopik yöntemle tümör tanısı, tümörün hücre tipi, lezyonun şekli, büyüklüğü, bronkoskopi yapan hekimin deneyimi, alınan biyopside dokunun büyüklüğü ve biyopsi sayısı 60 kadar, patoloğun deneyimi ile de artmaktadır. Hücre tiplerine bakıldığında skuamöz hücreli tipin diğer tipşere göre daha yüksek tanı oranlarına sahip olduğu görülmüştür (46).

Tümörün santral, yani endobronşial olması durumunda balgam ve FFOB ile forseps biyopsi tüm olgularda tanı koydurucudur. Periferik lezyonlarda bronkoskopinin yardımcı lezyon çapı 2 cm'den küçük / büyük olmasına ve lokalizasyonuna göre değişir. Bu durumlarda tanı yüzdesi lavaj, fırçalama, transbronşial biyopsi (TBB), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ve transtorasik ince iğne aspirasyonu (TTİİA) ile birlikte olursa artar (47). Mediastinal ve hiler kitlelerde bu tetkiklerle sonuç alınamaz ise video

eşliğinde torakoskopik cerrahi (VETC), mediastinoskopi ve mediastinotomi yapılarak kesin tanıya varılır.

Tümörün cerrahiye uygun olup olmadığı yani cerrahi öncesi endobronşial ve mediastinal evrelendirilmesi, lobektomi veya pnömonektomi kararı da bronkoskopik inceleme başta olmak üzere tüm bu yöntemlerle değerlendirilir.

Bronkoskopik işlemler esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar; kanama, pnömotoraks, hipoksemi, kardiyak aritmi, ateş, pnömoni olarak sıralanabilir.

2.1.5.3.2. Endoskopik Bronkoskopi ile İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA)

EBUS ile mediastinal lenf nodlarından bilateral üst ve alt paratrakeal (No:2-4), subkarinal (No:7), bilateral hiler lenf nodları örneklenebilir. Ayrıca tecrübeli bronkologlar tarafından interlober ve lobar lenf nodlarından (No:11-12) da örnekleme yapılabilir. EBUS, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve eş zamanlı biyopsi yapılabilmesi ile günümüzde mediastinoskopiye alternatif bir yöntem haline gelmiştir (48).

Endoskopik transözofageal ultrason ile ince iğne aspirasyonu (EUS-TBİA) yapılması; alt paratrakeal (No:4), subkarinal (No:7), paraözofageal (No:8) ve inferior mediastinal (No:9) istasyonlarından örnekleme yapılabilir. EUS ve EBUS ile birlikte yapılmış mediastinal evrelemenin hassasiyeti %83-94 arasında değişmektedir (48).

2.1.5.3.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu/Biyopsisi (TTİA/TTİAB)

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi önemli bir tanı aracıdır (49). Değişik araştırmacılar %80-95 arasında değişen tanı oranları bildirmektedir (50) (51) (52) (53) (54). Özellikle periferik lezyonlarda tanı için bronkoskopiden üstündür. 1,5 cm'nin üzerinde çapa sahip lezyonlardatanı oranı yüksekken 1,5 cm'nin altındaki lezyonlarda ek tanısal işlemler düşünülmelidir. Tümör nekrozu, tümör etrafındaki inflamasyon dokusu ve yetersiz örnekleme nedeniyle Yalancı negatiflik oranı yüksektir ve %20-30 civarındadır (54). TTİAB'de sık rastlanılan komplikasyonlar; pnömotoraks, hematoraks, hemoptizi ve çok nadiren hava embolisidir.

2.1.5.3.4. Mediastinoskopi

Bilinen ya da şüpheli akciğer kanserinde invaziv mediasten evrelemenin altın standardı standart servikal mediastinoskopidir. En sık servikal mediastinoskopi endikasyonları akciğer kanserinde evreleme ve açıklanamayan mediastinal lenfadenopatilerden doku biyopsisinin sağlanmasıdır. PET BT tutulumundan bağımsız olarak Toraks BT de büyümüş mediastinal lenf nodu olan hastalara ve lenf nodu boyutunda artış olmasa bile PET BT tutulumu olan hastalara mediastinoskopi uygulanmalıdır. Servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek lenf nodu istasyonları; bilateral alt ve üst paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodlarıdır. Juguler çentik üst hizasından yapılacak 3-5 cm'lik kesi ile operasyona başlanır. Künt ve keskin diseksiyonla orta hatta pretrakeal membrana ulaşılır ve membran kesilir. Parmak diseksiyonu yardımıyla trakea önü serbestleştirilerek bir kanal oluşturulur. Bu sırada brakiosefalik arter (sağ innominate arter) palpe edilir. Sonrasında mediastinoskopi portu bu kanala yerleştirilir ve bahsedilen istasyonlar diseke edilir. Mediastinoskopi sanıldığı gibi aksine pek de masum olmayan bir işlemdir. İşlemlerle alakalı raporlanan morbidite oranı %1,5-%3 arasındadır, mortalite oranı ise %0,09'dur (55). İşlem sırasında gelişebilecek başlıca komplikasyonlardan bazıları; major kanama, pnomotoraks, vokal kord paralizisi, şilotoraks olarak sayılabilir (55).

2.1.5.3.5. Anterior mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü)

Genel anestezi altında supin pozisyonda uygulanır. İkinci kotal kıkırdağın altından ve sternomanubriyal eklem hemen lateralinden 4-5 cm'lik yatay bir insizyonla yapılır. Pektoral kas künt diseksiyonla ayrılır. Künt diseksiyonla plevral boşluğa girilir. Operasyon sırasında tek akciğer ventilasyonu genelde gerekmez. İnternal mammarian arter ve venin, frenik sinirin yaralanmamasına dikkat edilir. Direk görüş altında ön mediasten kitlelerinden, aortikopulmoner lenf nodundan, paraaortik lenf nodundan biyopsi alınabilir. Kateter ile sol göğüs boşluğundaki serbest hava direne edilir ve operasyon sonlandırılır. Mortalite (%0,09) ve morbidite (%1,5) çok düşüktür (56).

2.1.5.3.6. Video Eşliğinde Torakoskopik Mediasten Lenf Nodu Biyopisi

Operasyon için tek akciğer ventilasyonu gerekmektedir. Ön aksiler hat ile yedinci interkostal aralık kesişim noktasından 1cm'lik giriş insizyon uygulanır. Künt diseksiyonla hemitoraksa girilir ve kamera portu yerleştirilir. Cerrahın tercihinine göre ön ya da orta aksiler hatta, dördüncü interkostal aralığa denk gelecek şekilde 3-5 cm'lik yatay insizyonla hemitoraksa girilir. Videotorakoskopi ile sağ hemitorakas da hiler, alt-üst paratrakeal, subkarinal, paraözefageal inferior ligaman lenf nodlarına ulaşılabilir. Sol hemitoraksta aortikopulmoner, paraaortik, subkarinal, paraözefageal ve inferior ligaman lenf nodları örneklenebilir, lenf bezlerinde %100 sensitivite ve spesifiteye sahiptir (57). Endikasyonları şöyle sıralanabilir; malign plevral sıvıların tanı ve tedavisi, plevraya oturmuş (mezotelyoma gibi) kitlelerin tanısı, immüsuprese kanser olgularındaki akciğer infiltrasyonlarında wedge biyopsi, mediastinal kitle ve tümörlerde rezeksiyon ve biyopsi, perikardiyal sıvıların tanı ve tedavisi, akciğer kanserinde evreleme, periferik pulmoner nodüllerden biyopsi ile tanı, periferik akciğer kanserlerinde lobektomi, metastazektomi, mediastinal lenf bezlerinin evrelenmesi.

2.1.5.3.7. Torakotomi

Hastada radyolojik bulgular ve mevcut risk faktörleri akciğer kanserini düşündürüyor, fakat tüm yapılan tetkiklerle kesin tanı konamamış ise tanı amacıyla yapılabilmektedir. Tanı algoritminde en son başvurulacak işlem olmalıdır (39). Metastaz taramaları negatif ve operasyon da düşünülüyorsa rezeksiyon amacıyla torakotomi yapılmaktadır.

2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

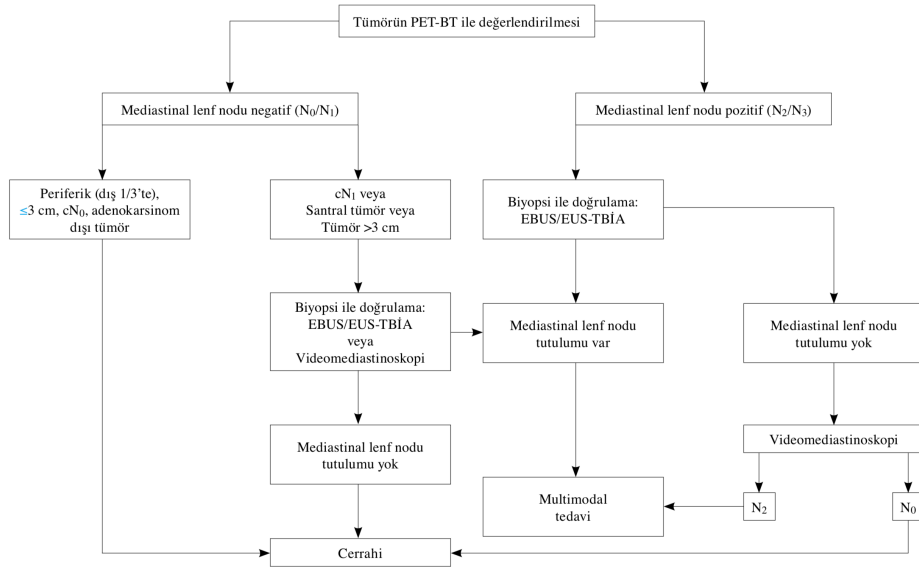
Akciğer kanserinde tedavi, tümör histolojisine (küçük hücreli veya küçük hücreli dışı), evreye ve hastaya özgü faktörlere (örn., Yaş, pulmoner fonksiyon, komorbidite) bağlıdır.

2.1.6.1. Gizli (occult) Hastalıkta (TxN0M0 tümör) tedavi

Primer tedavi cerrahidir. Cerrahi kabul etmeyen olgularda fotodinamik tedavi, brakiterapi, argon plazma koagulasyon, elektrokoter, kriyoterapi tercih edilecek başlıca yöntemlerdir (58).

2.1.6.2. Evre 1-2 Hastalıkta (T1-3, N0-1, M0 tümör) tedavi

Tek taraf akciğer ile sınırlı kitleleri olan, mediasten veya daha uzak bölgeleri içermeyen, lokalize KHDAK'li evre 1 veya evre 2 hastalarda birincil yaklaşım kontrendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyondur. Evre 1 ve evre 2 hastalık KHDAK tanı hastaların %30'unu oluşturur (59). Tedavi şeması Şekil 2'de görülmektedir (60). Evre 3 hastalarda ise tedavi konusu tartışmalıdır.



Şekil 2. Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin bildirdiği T faktörüne göre ameliyat olabileceği düşünülen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılabilecek mediastinal evreleme şeması (60)

2.1.6.3. Evre 3 Hastalıkta tedavi

KHDAK tanısı konulan hastaların tanı anında yaklaşık %30'u evre 3 olmakla birlikte, bu grup oldukça heterojen yapıdadır (61).

2.1.6.3.1. N2'siz (T3N1, T4N0-1) Evre 3'de tedavi

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan "frozen section" çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve radikal mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (62).

2.1.6.3.2. Sürpriz N2 (kN0-1 ve pN2) Evre 3'de tedavi

Evre 3A olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde aynı taraf mediastinal lenf nodu metastazı mevcuttur. Bu hasta grubu, rezeksiyon sonrası tespit edilen mikroskopik lenf nodu metastazından (gizli N2 hastalık), multiple ve istasyon ayrımı yapılamayan lenf nodu metastazına kadar çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir. KHDAK tedavisinde aynı taraf mediastinal lenf nodu tutulumunda (N2 pozitif) uygulanacak tedavi yöntemi en tartışmalı ve en zorlayıcı durumdur.

Klinik olarak santral yerleşimli lezyonlarda, N1 tutulumu olan hastalarda, 3 cm'den büyük akciğer kitlelerinde, Toraks BT'de ve PET BT de mediasten lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalarda invaziv mediastinal girişim yapılması gerekir. Preoperatif eksiksiz olarak yapılan değerlendirmelere rağmen yine de %10 beklenmedik (sürpriz) N2 metastazı ile karşılaşma ihtimali vardır (63). Eğer ameliyat sırasında tümör içeren fakat rezektabil mediastinal lenf nodu tespit ediliyorsa, tam rezeksiyon ile beraber radikal mediasten lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir, göğüs cerrahlarının da eğilimi bu yöndedir. Eğer hastada multiple mediasten lenf nodu tutulumu ya da bulky (istasyon ayrımı yapılmayacak kadar büyümüş) mediastinal hastalık varsa rezeksiyon tercihinde kar-zarar değerlendirilmesi iyi yapılmalıdır. Eğer hastanın genel

sağlık durumu itibariyle yüksek operatif ve postoperatif riski varsa akciğer rezeksiyonu yapılmamalıdır. İnkomplet rezeksiyon yapılan hastalar ise nadiren uzun sağkalım göstermektedir (63). En iyi sağkalım minimal N2 pozitifliği ve komplet rezeksiyonda görülmüştür.

2.1.6.3.3. Olası rezektabl N2 (pN2) Evre 3'de tedavi

Preoperatif olarak invaziv mediastinal girişimlerle veya görüntüleme yöntemleriyle klinik veya patolojik olarak N2 hastalık saptanan evre 3 akciğer kanserli hastalarda kesin tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Cerrahi debulking prosedürler önerilmemektedir. Performans durumu iyi olan bulky N2 hastalarda öncelikli olarak eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (64).

Evre 3A, 3B, 3C ve 4'de yalnızca cerrahi tedavi uygulanmamaktadır çünkü yalnızca cerrahinin kar-zarar dengesinde zarar yönüne kaydığı görülmüştür. Evre 3A (N2 pozitif) hastalıkta, sadece cerrahi yapılan hasta gruplarında 5 yıllık sağkalım sonuçları %14-30 arasında bulunmuştur (63). Seçilmiş hastalarda multidisipliner tedavi yaklaşımı ile başarılı sonuçlar elde edilebilir (65). Bu hastalara neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi uygulandıktan sonrasında cerrahi tedavi değerlendirilebilir (66).

Bulky hastalığı olan hastalarda preoperatif kemoterapiyle operabilitenin artırılması sonucu, teorik olarak sağkalımın da artırılabilineceği düşünülmektedir. Ancak indüksiyon kemoterapisi sonrasında ileri evreden erken evreye geçen hastalarda da ameliyatın uygulanma kolaylığı konusunda şüpheler vardır. Hastalara KT ve RT uygulandıktan sonra mediasteninin tekrar değerlendirilmesi için yapılacak re-mediastinoskopinin riski ilk işleme göre oldukça yüksektir.

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2011 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı olan veya tanısı kliniğimizde preoperatif ve/veya intraoperatif konulan ve akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar retrospektif taranarak içlerinden patolojik N2 pozitif olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hastaları önce iki gruba ayırdık; preoperatif N2 pozitifliği saptanmayan, intra/postoperatif pN2 gösterilen “sürpriz N2” grubu ile preoperatif patolojik veya klinik N2 pozitif olduğu bilinen ve rezektabl olarak değerlendirilen “olası rezektabl N2” grubu. Olası rezektabl N2 grubunu kendi arasında ikiye ayırdık; neoadjuvan KT veya KRT uygulanan ve tedavi sonrası pN2'leri devam eden (stabil seyreden veya regresyon gözlenen) “persistan N2” grubu ile neoadjuvan tedavi uygulanmayan, öncelikle cerrahiye alınan “bilinen tek N2” grubu. Neoadjuvan KT veya KRT alan hastalardan KT sonrası N2 lenf nodu tutulumu tamamen kaybolan ve cerrahi yapıp postoperatif pN2 saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Saptanan N2 lenf nodunun yerinin, sayısının, büyüklüğünün, skip N2 durumunun, sürpriz N2, ve olası rezektabl N2 gruplarının (persistan N2 ve bilinen tek N2) sağkalıma etkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Hastaların dijital ortamdaki verileri ve arşiv dosyaları incelenerek, tanı anındaki demografik özellikleri, tümörün histolojik tipi ve yerleşimi, tanı tarihi, yapılan invaziv mediastinal girişim, klinik ve patolojik TNM evreleri (8. TNM evrelemesi), uygulanan tedavi ve genel sağkalım değerleri tespit edildi.

Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi ve İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü üzerinden hastaların ölüm tarihleri tespit edildi. Hastalar 8. TNM Sistemi'ne göre evrelendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Genel sağkalım sürelerinin incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

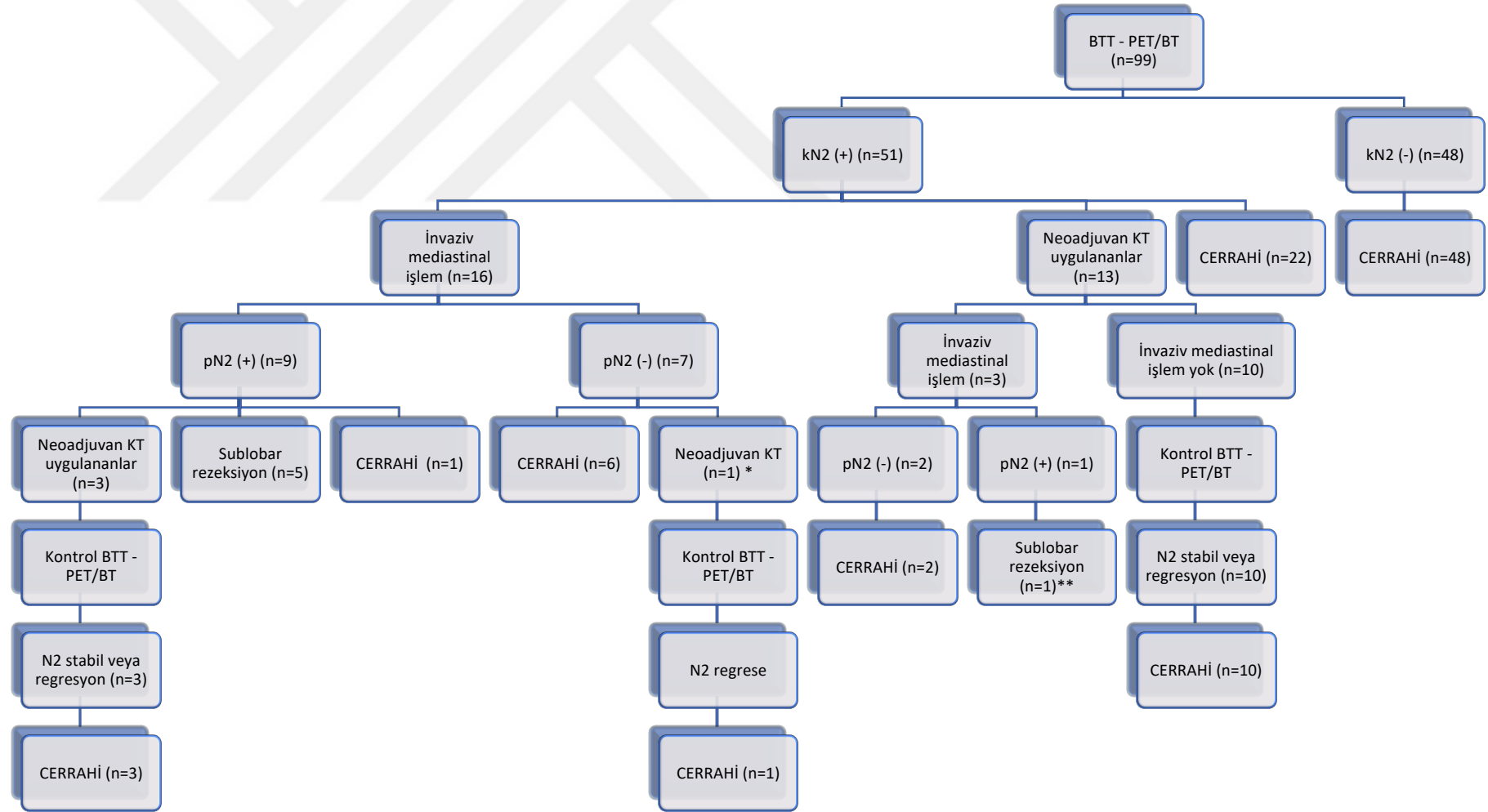
SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.



4. BULGULAR

Ocak 2011 ile Aralık 2017 tarihleri arasında, hastanemizde KHDAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan 953 hasta retrospektif olarak tarandı. pN2 pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi (n=99, %10,3). Retrospektif taramada hastalara klinik yaklaşım şeması aşağıdaki gibidir (şekil 3).





Şekil 3. Hastalara klinik yaklaşım

kN2; klinik N2, pN2; patolojik N2, invaziv mediastinal işlem; mediastinoskopi veya VATS eksplorasyon

*. Sol üst lobda kitlesi olan, PET/BT'de paratrakeal, subkarinal ve AP pencerede hipermetabolik lenf nodları olan ve tanısı olmayan hastaya tanısal ve evreleme amaçlı öncelikle N3 lenf nodlarına yönelik mediastinoskopi yapılmıştır, hastanın 4R ve 7 nolu istasyonları reaksiyoner olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında hastaya tanısal sol VATS eksplorasyon yapılarak kitleden biyopsi ile tanı konulmuştur ancak intraoperatif, kitlenin hiler bölgeye yakınlığı ve büyüklüğü nedeniyle AP pencereden lenf nodu örnekleme yapılamamıştır. Hastaya adenokarsinom tanısı konularak kN2(+) olarak neoadjuvan tedavi görmesini takiben kN2'de regresyon sonrası cerrahiye alınmıştır.

**Sağ orta lobda KHDAK tanılı kitlesi olan, PET/BT'de paratrakeal, subkarinal ve sağ hiler hipermetabolik lenf nodları olan hastaya neoadjuvan KT uygulanarak kontrol PET/BT'de N2 lenf nodlarında regresyon gözlenerek VATS ile ekplorasyona alınmış ve intraoperatif kitleye ekplorasyonda oluşan hemorajiye sekonder wedge rezeksiyon ile birlikte paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarından örnekleme yapılmıştır. Frozen sectionda 4R ve 7 nolu istasyonların pN2(+) olması üzerine anatomik rezeksiyona devam edilmemiştir.

Çalışmamızdaki 99 hastanın 51'inde BTT- PET/BT'de mediastende ipsilateral lenfadenomegali (kN2 (+)) gözlenmiştir, 48 hastada ise gözlenmemiştir.

Ellibir kN2 (+) hastanın 13'üne öncelikle neoadjuvan KT uygulanmış,16'sına öncelikle invaziv mediastinal inceleme yapılmış, 22'si ise direkt cerrahiye alınmıştır.

Ellibir kN2 (+) hastanın invaziv mediastinal inceleme yapılmadan neoadjuvan KT uygulanan 13'ü kliniğimize başvurmadan önce kN2 (+)'liği ile neoadjuvan tedavi görmüştür ve tarafımıza yönlendirilmişlerdir. Bu 13 hastanın kontrol BTT- PET/BT lerinde N2 hastalıkta tam veya kısmi regresyon gözlenmiştir. Bunlardan kısmi regresyon gözlenip iki istasyon kN2(+)'liği bulunan 3 hastaya invaziv mediastinal inceleme (2 hastaya VATS eksplorasyon, 1 hastaya mediastinoskopi) yapılmıştır. İki hastada pN2 (-) gözlenerek rezeksiyona devam edilmiş, postoperatif başka istasyon pN2 (+) saptanmıştır. Bir hastada ise VATS ile wedge rezeksiyon ve mediasten lenf nodu diseksiyonu birlikte yapılarak çok istasyon pN2 (+) saptanmış ve anatomik rezeksiyona devam edilmemiştir. Onüç hastanın 10'unda ise tek istasyon N2'nin neoadjuvan KT sonrası regresyonu gözlenerek invaziv mediasten inceleme yapılmadan cerrahiye devam edilmiştir.

Ellibir kN2 (+) hastanın öncelikle invaziv mediastinal inceleme yapılan 16'sının 9 'unda pN2 (+) saptanmıştır. Bu dokuz hastanın 3'ünde paratrakeal ve subkarinal lenf nodu istasyonu birlikte pN2(+) gözlenmiş (2 hastaya mediastinoskopi, 1'ine VATS eksplorasyon) ve neoadjuvan KT uygulanarak kontrol BTT- PET/BT de N2'de tam yanıt gözlenmesi üzerine hastalara cerrahi uygulanmış, postoperatif pN2(+) liği raporlanmıştır (2 hastada 4 ve 7 numarada, 1 hastada sadece 4 numarada pN2(+)). Bu 9 pN2(+) hastanın 5'ine ise preoperatif tanı konulamayarak, tanısal amaçlı yapılan VATS ile wedge rezeksiyon ve mediasten lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. İntraoperatif frozen sectionda hem kitleleri hem mediasten lenf nodları KHDAK saptanması üzerine anatomik rezeksiyona devam edilmemiştir. Dokuz pN2(+) hastanın birinde ise sol alt lob tümöründe gözlenen paratrakeal ve subkarinal LAP nedeniyle yapılan mediastinoskopide 4R ve 7'nin reaksiyoner, 4L'nin ise metastatik gelmesi üzerine tek istasyon N2 olarak cerrahiye devam edilmiştir. İnvaziv mediastinal işlem yapılan 16 hastanın pN2(-) gözlenen 7'sinde cerrahiye devam edilmiştir, bu hastalarda postoperatif pN2(+) saptanmıştır. Bu 7 hastanın 3'üne VATS eksplorasyon, 4'üne mediastinoskopi yapılmıştır. Mediastinoskopi yapılan 2 hastada frozen sectionda reaksiyoner gözlenen

paratrakeal lenf nodu postoperatif metastatik saptanmıştır, diğer 5 hastanın frozen sectionda incelenen lenf nodundan farklı istasyonlarda pN2(+) liği saptanmıştır.

Ellibir kN2 (+) hastanın 22'sine ise direk cerrahi uygulanmıştır. Yirmiiki hastanın 13'ünde sol üst lob kitlesi ile tek istasyon, bulky olmayan, aortikopulmoner lenf nodu birlikteliği mevcuttu. Yedi hastada subkarinal, 2 hastada paratrakeal tek istasyon milimetrik boyutlarda, PET/BT'de SUVmax değeri 3 ve altında FDG tutulumu gösteren mediastinal lenf nodları mevcuttu.

Kırksekiz hasta ise BTT- PET/BT ile kN2 saptanmayarak cerrahi uygulanmış ve postoperatif pN2 (+) olarak saptanmıştır.

Özet olarak çalışmamızdaki hastalardan kN2(+) olanların 17'si neoadjuvan KT/KRT görüp cerrahiye alınmışken (persistan N2), 34'ü Neoadjuvan KT/KRT görmeden cerrahiye alınmıştır (bilinen tek N2). kN2(-) olan 48 hastaya ise direkt cerrahi uygulanmıştır (sürpriz N2).

4.1. Cinsiyet ve Yaş

Doksan dokuz hastanın 88'i erkek, 11'i kadındı. Hastaların 3 farklı yaş aralığında yoğunlaştıkları görüldü; 55 yaş altında 30, 55 ve 64 yaş arasında 41 ve 65 yaş ve üstünde ise 28 hasta bulunmaktaydı.

4.2. Tümör histolojisi ve yerleşim yeri

Histolojik tiplerine göre değerlendirmede en sık görülen tümör histolojisi adenokarsinom idi (n=51), bunu squamöz hücreli karsinom (n=40) ve diğerleri (n=8) takip etmekteydi. Diğerleri olarak adlandırılan grupta 4 pleomorfik karsinom, 2 adenosquamöz karsinom, 1 büyük hücreli karsinom, 1 büyük hücreli ve squamöz hücreli kombine karsinom tanıları mevcuttu.

Tümörlerin akciğerdeki yerleşimine bakıldığında 30'unun sağ üst lobda, 2'sinin sağ orta lobda, 20'sinin sağ alt lobda, 30'unun sol üst lobda, 10'unun sol alt lobda, 1'inin sağ hiler, 6'sının ise sol hiler yerleştiği görüldü.

4.3. İnvaziv mediastinal lenf nodu değerlendirmesi

Hastaların 19'una invaziv mediastinal işlem uygulanmıştır. Dokuzunda mediastinoskopi ile, 10'unda VATS eksplorasyon ile mediasten değerlendirilmiştir. Hastanemizde ve ilimizde EBUS-TBİA mevcut olmadığından takibimizdeki hastalarımızda EBUS-TBİA uygulanmamıştır.

Mediastinoskopi yapılan hastaların 2'sine mediastinoskopide paratrakeal ve subkarinal lenf nodu metastazı sonucunu takiben neoadjuvan KT uygulanmıştır, kontrol PET/BT de mediastende patolojik lenf nodu gözlenmeyerek rezeksiyon yapılmış ve postoperatif sistematik lenf nodu diseksiyonunu takiben iki hastada da subkarinal pN2 saptanmıştır. 5 hastada yapılan mediastinoskopide frozen sectionda paratrakeal lenf nodu reaksiyoner gelmesi üzerine rezeksiyona devam edilmiş ve postoperatif başka istasyon pN2 pozitifliği gözlenmiştir. İki hastada ise mediastinoskopide örneklenen paratrakeal lenf nodunun frozen sectionda reaksiyoner gelmesi sonrası yapılan rezeksiyonda, sistematik lenf nodu diseksiyonunu takiben paratrakeal lenf nodu postoperatif metastatik saptanmıştır.

VATS eksplorasyon yapılan hastaların 5'inde, işlem hem tanısal hem evrelendirme amacıyla yapılmıştır. Bu hastalar preoperatif tanı konulamamış hastalardır. Beş hastada da nodüllere wedge rezeksiyon ve mediastinal örnekleme birlikte yapılmış olup frozen sectionda hem nodül hem N2, KHDAK olarak değerlendirilmesi üzerine anatomik rezeksiyon yapılmamıştır. Bu hastalar neoadjuvan KT sonrası çok istasyon kN2 progresyonu nedeniyle anatomik rezeksiyona tamamlanmamışlardır. VATS eksplorasyon yapılan 4 hastada ise örneklenen lenf nodlarının frozen sectionda reaksiyoner değerlendirilmesi sonrası rezeksiyon yapılmış ancak postoperatif başka istasyon N2 pozitifliği saptanmıştır. Postoperatif pN2 saptanan N2 istasyonları PET/BT'de kN2 olarak gözlenmeyen istasyonlardı (iki hastada VATS ile paratrakeal lenf nodu örneklenmiş, rezeksiyon sonrası subkarinal lenf nodu metastatik saptanmıştır, iki hastada subkarinal lenf nodu örneklenmiş, rezeksiyon sonrası birinde AP pencere diğesinde inferior ligaman lenf nodu metastazı saptanmıştır). VATS eksplorasyonu yapılan bir hastada ise frozen sectionda paratrakeal ve subkarinal lenf nodu metastazı saptanmış ve hasta neoadjuvan KT görmüştür. Kontrol PET/BT ile tam regresyon (mediastende FDG tutulumu yok) gözlenerek hastaya rezeksiyon yapılmış ancak postoperatif paratrakeal ve subkarinal pN2 saptanmıştır.

Kırk hastada N1 pozitifliği olmadan N2 pozitifliği (Skip pN2), 59 hastada hem N1 hem N2 pozitifliği gözlenmiştir.

Hastaların 78'inde tek istasyon N2 pozitifliği, 21'inde çok istasyon N2 pozitifliği gözlenmiştir.

4.3.1. Persistan N2

Hastaların 17'si PET/BT'de kN2(+) gözlenen, KHDAK tanısı konulmuş neoadjuvan KT/KRT gören ve neoadjuvan tedavi sonrası KRT görenlerde BT'de, KT görenlerde PET/BT'de kN2'lerinde tam veya kısmi regresyon gözlenen hastalardı. Bu hastalar persistan N2 grubu olarak adlandırılmıştır.

4.3.2. Bilinen tek N2

Hastaların 34'ü preoperatif veya intraoperatif KHDAK tanısı konulmuş, PET/BT'de tek istasyon kN2 (+)'liği gözlenmiş hastalardır. Bu hastalarda kN2 'nin boyutu milimetre düzeyinde ve tek istasyon gözlenmiştir. Otuzdört hastanın 28'i kN2(+), 6'sı pN2(+) idi. Altı pN2(+) hastanın 1'inin pN2(+)'liği rezeksiyon öncesi saptanarak tek istasyon N2 pozitifliği bilinerek hastaya rezeksiyon yapılmıştır, 5'i ise tanısal ve evreleme amaçlı yapılan VATS eksplorasyonda wedge rezeksiyon ve lenf nodu örnekleme birlikte yapılarak pN2(+) saptanarak anatomik rezeksiyona devam edilmemiş hastalardır. 28 kN2(+) hastanın 8'ine invaziv mediastinal işlem uygulanarak rezeksiyon öncesi frozen sectionda lenf nodu örnekleme ile pN2(-) olarak değerlendirilmişlerdir. Bu hastalar rezeksiyon sonrası, sistematik lenf nodu diseksiyonu pN2(+) saptanmışlardır. Kalan 20 kN2(+) hastaya ise direk cerrahi yapılmıştır. Yirmi hastanın 11'i sol üst lob tümörü ile kN2(+) tek istasyon milimetrik AP pencere lenf nodu birlikteliği gösteren hastalardı. Diğer 9 hastanın ise PET/BT'de milimetrik boyutlarda kN2(+) lenf nodlarının FDG tutulumu 3 ve altındaydı. Bu hastalarının 3'ünün AP pencerede, 5'inin subkarinal istasyonda 1'inin ise paratrakeal istasyonda lenf nodu mevcuttu.

Klinik veya patolojik olarak tek N2 pozitifliği bilinerek rezeksiyon yapılan bu hastalar, bilinen tek N2 grubu olarak adlandırılmıştır.

4.3.3. Sürpriz N2

Doksandokuz hastanın 48'inde preoperatif PET/BT'de kN2 gözlenmeyerek cerrahi yapılp, postoperatif pN2 pozitifliği saptanmıştır. Bu hasta grubu sürpriz N2 olarak adlandırılmıştır.

Bu hastaların 4'ünde torakotomi sonrası intaroperatif N2 şüphesi olması üzerine mediasten incelemesi için frozen section çalışılarak; 2 hastanın N2'si reaksiyoner olması sonrası operasyona devam edilmiş, 2 hastanın N2'si metastatik saptanarak tek istasyon N2 olması nedeniyle rezeksiyona devam edilmiştir.

Metastatik mediastinal lenf nodlarının tümörün yerleşim yerine göre dağılımını gösterir tablo aşağıdadır.

Tablo 8. Metastatik mediastinal lenf nodlarının tümörün yerleşim yerine göre dağılımı

Hasta Sayıları (n)		Lenf nodu zonları				
		Paratrakeal	Aortikopulmoner	Subkarinal	Paraözafagial	Pulmoner ligaman
Sağ akciğer	Üst lob	26		9	1	
	Orta lob			2		
	Alt lob	8		16	4	2
	Hiler	1		1		
Sol akciğer	Üst lob	1	27	2		2
	Alt lob		5	6		
	Hiler		1	5		
Toplam		36	33	41	5	4

İstasyonlara göre en sık subkarinal lenf nodu metastazı gözlenmiştir.

Metastatik lenf nodlarının tek-çok istasyon durumunun tümörün yerleşim yerine göre dağılımını gösterir tablo aşağıdadır.

Tablo 9. Metastatik lenf nodlarının tek-çok istasyon durumunun tümörün yerleşim yerine göre dağılımı

Hasta sayıları(n)	Sağ akciğer				Sol akciğer		
	Üst lob	Orta lob	Alt lob	Hiler	Üst lob	Alt lob	Hiler
Tek istasyon N2	25	2	13	2	19	8	6
Çok istasyon N2	5		7		10	2	
Toplam	30	2	20	2	29	10	6

4.4. Neoadjuvan tedavi

Onyeddi hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmış olup bu hastaların 6'sına KT ve RT birlikte uygulanmış, 11'üne sadece KT uygulanmıştır.

4.5. Histopatolojik değerlendirme

Neoadjuvan tedavi sonrası lobektomi yapılan 2 hastada canlı tümör hücresi görülmeyerek T0 olarak değerlendirilmiştir, 1 hasta T1a, 10 hasta T1b, 14 hasta T1c, 18 hasta T2a, 14 hasta T2b, 24 hasta T3, 16 hasta ise T4 olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 79'unda lenfovasküler invazyon mevcuttu. Viseral plevra invazyonu ise 11 hastada saptandı.

Hastaların 59'u evre 3A, 40'ı evre 3B olarak değerlendirildi.

4.6. Rezeksiyon Tipi

Hastaların 72'sine lobektomi (72 hastanın 9'u bilobektomi), 20'sine pnömonektomi, 6'sına ise sublobar rezeksiyon yapılmıştır. Kullanılan insizyon ise 89'unda torakotomi, 10'unda VATS şeklindedir. Sublobar rezeksiyon olarak 6 hastaya da wedge rezeksiyon uygulanmış olup 2 hastada solunum rezervi kısıtlılığı nedeniyle wedge rezeksiyon uygulanmış, 4 hastaya da preopertatif N2 lenf nodlarının PET/BT de FDG tutulumu kitleden fazla olarak saptanarak tanısız olarak operasyona girilmesini takiben hem kitleler wedge rezeksiyon ile rezeke edilerek hem de mediasten lenf nodu değerlendirilmesi sonrası frozen section sonucuyla N2 pozitifliği saptanması üzerine anatomik rezeksiyona devam edilmemiştir.

Cerrahi sınırlar

Hastaların 82'sinde R0 rezeksiyon sağlanmıştır. Onaltısında R1 rezeksiyon, 1 hastada ise R2 rezeksiyon uygulanmıştır. R2 rezeke edilen hastanın sol üst lobektomisini takiben aort üzeri alanda ilk başta adezyon olarak düşünülüp serbestlenilen alandan şüphe duyulup frozen section ile tümör mevcudiyeti görülmesi sonrası bu bölgenin unrezektabl olduğu düşünülerek operasyon sonlandırılmıştır. Güvenli cerrahi sınır sağlanması amacıyla özellikle santral tümörler için, periferik tümörlerde ise ancak makroskopik görünümde bozukluk varsa intraoperatif frozen section inceleme yöntemi rutin olarak kullanılmaktadır. R1 rezeksiyon sağlanan 16 hastanın 3'ünde intraoperatif, 13'ünde postoperatif olarak bronş cerrahi sınırda tümör gözlenmiştir. Onaltı hastanın 3'ünde intraoperatif bronş cerrahi sınıra yönelik rezeksiyon yapılmış ancak R0 rezeksiyon sağlanamamıştır, bu üç hastanın birinde sol pnömonektomi sonrası intraoperatif seri frozen sectionlarla bronş cerrahi sınırda tümör görülmesi üzerine karinaya sıfır mesafede rezeksiyona gidilmiş ancak halen cerrahi sınırda tümör görülmesi üzerine operasyon sonlandırılmıştır, 1 hastamızda frozen sectionda bronş cerrahi sınır pozitifliğini takiben bronşial sleeve üst lobektomi sonrası anastomozun karinaya yapılmasını takiben tekrar frozen sectionda intraoperatif cerrahi sınır pozitifliği görülüp hastanın solunum rezervinin pnömonektomiyi kaldırmaması üzerine operasyon sonlandırılmıştır, 1 hastamızda ise sağ alt lobektomiyi takiben intraoperatif saptanan bronş cerrahi sınır pozitifliği sonrası bilobektomi inferiorun bronş sınırı olarak üst lob bronş sınırından yapılması sonrası tekrar saptanan bronş sınır pozitifliğinde hastanın pnömonektomiyi tolere edemeyecek olması nedeniyle operasyon sonlandırılmıştır. Postoperatif bronş cerrahi sınırında tümör saptanan 13 hasta, N2 pozitifliği de gözlenmesi nedeniyle postoperatif dönemde 7'sine adjuvan KT ve cerrahi sınırlara RT, 6'sına ise sadece adjuvan KT verilerek takip edilmiştir. NCCN 2019 KHDAAK rehberine göre postoperatif N2 pozitif evre 3A/3B olarak değerlendirilen hastalarda R1 veya R2 rezeksiyon uygulanması sonrası eşzamanlı KRT veya ardışık KT ve RT önerilmektedir, rezeksiyon öneriler arasında bulunmamaktadır (66).

4.7. Adjuvan tedavi

Doksanbir hastaya adjuvan tedavi uygulanmış olup bu hastaların 66'sına sadece KT, 23'üne KT ve RT, 2'sine ise sadece RT uygulanmıştır. 8 hastaya ise herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştır.

4.8. Genel Sağlık Değerlendirmesi

Tablo 10. Genel Sağlık Değerlendirmesi

Hasta Özellikleri	Alt Gruplar	n, %	Ortalama Sağlık (ay)	Median Sağlık	p
Yaş	<55	30 (%30,3)	36,267 (24,903- 47,631)	26,000 (15,543- 36,457)	0,313
	55-65	41 (%41,4)	33,347 (26,700- 39,994)	29,000 (10,170- 47,830)	
	>65	28 (%28,2)	30,575 (17,606- 43,543)	22,000 (5,156- 38,844)	
Cinsiyet	Kadın	11, (%11,1)	69,58 (47,00- 92,15)		0,025
	Erkek	88, (%88,9)	33,57 (26,57 – 40,57)		
Hücre Tipi	Adenokarsinom	51, (%51,5)	40,971 (30,261- 51,682)	29,000 (19,939- 38,061)	0,496
	Squamos hücreli karsinom	40, (%40,4)	32,906 (23,988- 41,824)	26,000 (11,769- 40,231)	
	Diğer	8, (%8,1)	23,313 (9,860- 36,765)	16,000 (2,141- 29,859)	
Neoadjuvan tedavi	KT almayanlar	79, (%79,8)	39,98 (31,22- 48,75)	26,00 (17,613-34,387)	0,744
	KT alanlar	20, (%21,2)	30,27 (19,06- 41,49)	27,00 (15,402-38,598)	
Adjuvan tedavi	KT almayanlar	10, (%10,1)	30,90 (9,55- 52,25)	3,00 (0,000-13,847)	0,014
	KT alanlar	89, (%89,9)	38,48 (30,57- 46,39)	27,00(19,123-34,877)	
Kitle yeri	Sağ üst lob	30, (%30,3)			
	Sağ orta lob	2, (%2)			
	Sağ alt lob	20, (%20,2)			
	Sol üst lob	29, (%29,3)			
	Sol alt lob	10, (%10,1)			
	Sağ santral	2, (%2)			
	Sol santral	6, (%6,1)			
Rezeksiyon tipi	Lobektomi	72 (%72,7)	41,568 (32,372- 50,764)	29,000 (22,575- 35,425)	0,043
	Pnömonektomi	21 (%21,2)	31,761 (20,509- 43,013)	21,000 (8,233- 33,767)	
	Sublobar rezeksiyon	6 (%6,1)	12,333 (3,405- 5,660)	9,000 (4,199- 13,801)	
İnsizyon şekli	Torakotomi	89, (%89,8)	41,568 (32,372- 50,764)	29,000 (22,575- 35,425)	0,457
	VATS	10, (%10,2)	31,761 (20,509- 43,013)	21,000 (8,233- 33,767)	
Rezeksiyon sınırı	R0	82 (%82,8)	39,457 (31,089- 47,824)	27,000 (17,291- 36,709)	0,246
	R1	16 (%16,2)	24,563 (14,609- 34,516)	16,000 (2,560- 29,440)	
	R2*	1*			
Bronş cerrahi sınırda tümör	Var	16 (%16,2)	24,563 (14,609- 34,516)	16,000 (2,560- 29,440)	0,227
	Yok	83 (%83,8)	39,825 (31,433- 48,218)	27,000 (17,321- 36,679)	
Patolojik T durumu	≤3 cm	28 (%28,2)	28,555 (21,656- 35,454)	33,000 (17,860- 48,140)	0,718
	>3 cm, ≤5 cm	31 (%31,3)	35,243 (25,183- 45,303)	29,000 (15,590- 42,410)	
	>5 cm, ≤7 cm	24 (%24,2)	42,400 (26,381- 58,418)	26,000 (16,751- 35,249)	
	>7 cm	16 (%16,1)	32,063 (15,930- 48,195)	14,000 (10,080- 17,920)	
Lenfovasküler invazyon	Var	79 (%79,7)	33,351 (27,167- 39,536)	26,000 (17,576- 34,424)	0,836
	Yok	20 (%20,3)	40,605 (23,412- 57,797)	27,000 (14,347- 39,653)	
Viseral plevra invazyonu	Var	11 (%11,1)	23,273 (11,083- 35,462)	15,000 (,000- 30,105)	0,192
	Yok	88 (%88,9)	39,341 (31,192- 47,490)	27,000 (18,442- 35,558)	
Patolojik N2 durumları	Tek istasyon N2	78 (%78,7)	41,640 (32,676- 50,604)	29,000 (19,420- 38,580)	0,092
	Çok istasyon N2	21 (%21,2)	21,828 (16,510- 27,146)	19,000 (10,864- 27,136)	
	Skip N2 olan	40 (%40,4)	35,912 (27,774- 44,051)	33,000 (26,099- 39,901)	0,452
	Skip N2 olmayan	59 (%59,6)	36,537 (26,095- 46,979)	22,000 (15,753- 28,247)	
N2 grupları	Sürpriz N2	48 (%48,5)	38,486 (27,128- 49,844)	27,000 (12,432- 41,568)	

	Olası rezektabl N2	Persistan N2	17 (%17,1) 34 (%34,4)	33,863 (21,265- 46,460) 37,735 (25,517- 49,952)	33,000 (17,622- 48,378) 22,000 (8,888- 35,112)	0,904
		Bilinen tek N2				

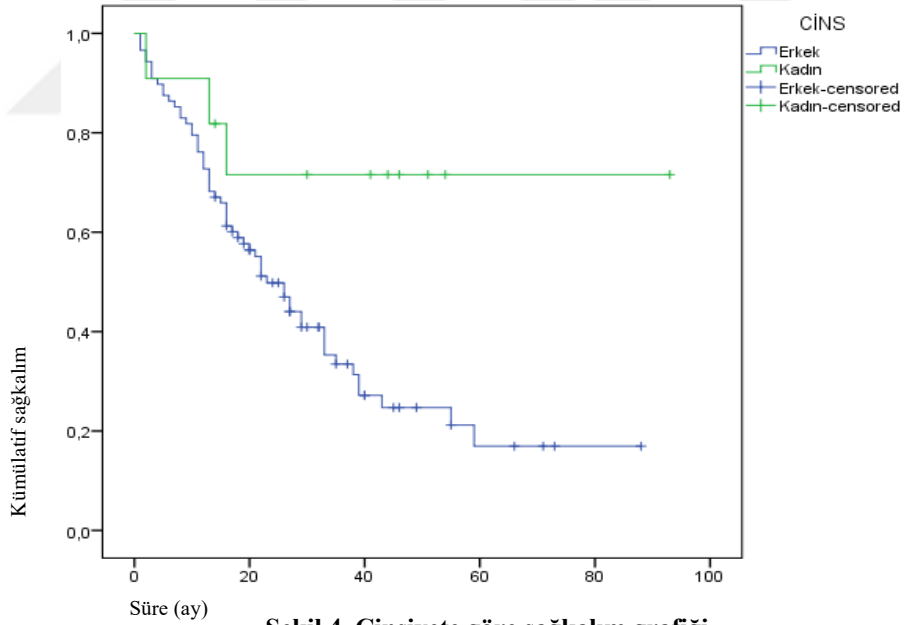
*: R2 rezeksiyon yapılan 1 hasta olduğu için R0-R1 sağkalım karşılaştırılmasında değerlendirilmemiştir.

4.8.1. Yaş ve cinsiyet

Tüm hastalarda genel sağkalım değeri 38,36 ay, 5 yıllık sağkalım ise %22,6 olarak bulunmuştur.

Erkek ve kadınlarda sırasıyla 33,57 ay (26,57 – 40,57) ve 69,58 ay (47,00- 92,15) sağkalım süreleri gözlenmiş olup, kadınlar erkeklerden istatistiksel anlamli derecede fazla sağkalım göstermektedir (p:0,025).

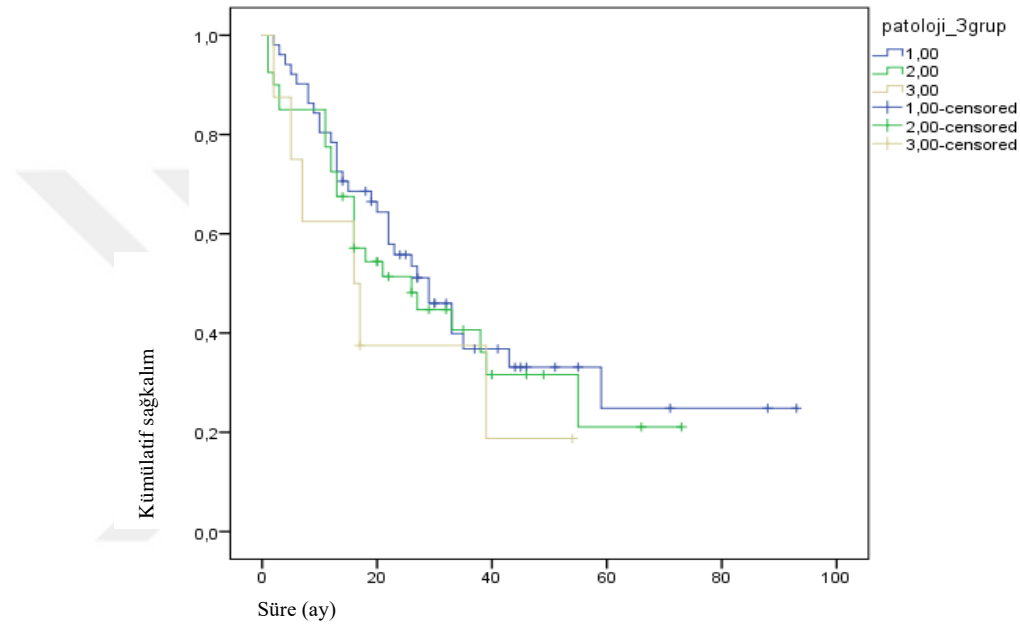
Hastalar yaşa göre gruplandırıldıklarında 55 yaş ve altı, 55 ile 65 yaş arası, 65 yaş ve üstü gruplarda birbirleriyle ilişkilerinde anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (p:0,313).



Şekil 4. Cinsiyete göre sağkalım grafiği

4.8.2. Tümör histolojisi ve yerleşim yeri

Histolojik tiplerine göre karşılaştırmada adenokarsinom, squamoz hücreli karsinom ve diğerlerinde sırasıyla 40,971 ay (30,261- 51,682), 32,906 ay (23,988- 41,824) ve 23,313 ay (9,860- 36,765) sağkalım süreleri gözlenmiştir. Hücre tipine göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,496).



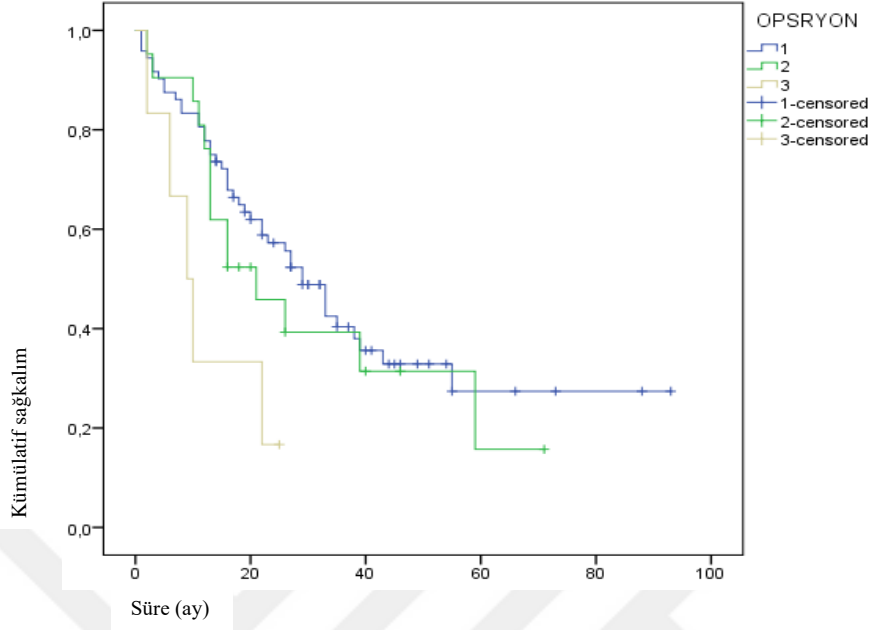
Şekil 5. Tümör histolojisine göre sağkalım grafiği (1. Adenokarsinom, 2. Squamoz hücreli karsinom, 3. Diğerleri)

4.8.3. Rezeksiyon Tipi

Hastalara yapılan rezeksiyon tipleri karşılaştırıldığında lobektomi, pnömonektomi ve sublobar rezeksiyonlar sırasıyla 41,56 ay (32,372- 50,764), 31,76 ay (20,509- 43,013), 12,33 ay (3,405- 5,660) sağkalım sürelerine sahiptirler. Sublobar rezeksiyon yapılan hastaların sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer rezeksiyon tiplerine göre düşük seyretmekteydi (p:0,043).

Cerrahi insizyonlara göre yapılan karşılaştırmada, torakotomi ile VATS yapılan hastaların sağkalım süreleri ise sırasıyla 41,56 ay (32,372- 50,764), 31,76 ay (20,509-

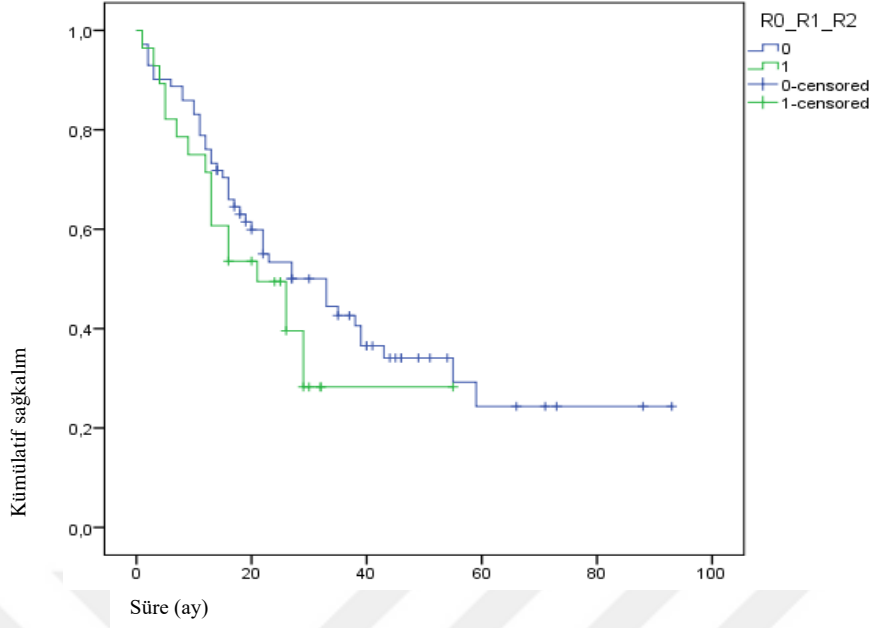
43,013) olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,457).



Şekil 6. Rezeksiyon tipine göre sağkalım grafiği (1. Lobektomi, 2. Pnömonektomi, 3. Sublobar rezeksiyonlar)

4.8.4. Cerrahi sınırlar

Komplet cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların (n=82) ve cerrahi sonrası mikroskopik tümör kalan hastaların (n=16) karşılaştırılmasında sağkalım süreleri sırasıyla 39,457 ay (31,089- 47,824), 24,563 ay (14,609- 34,516) olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,246).



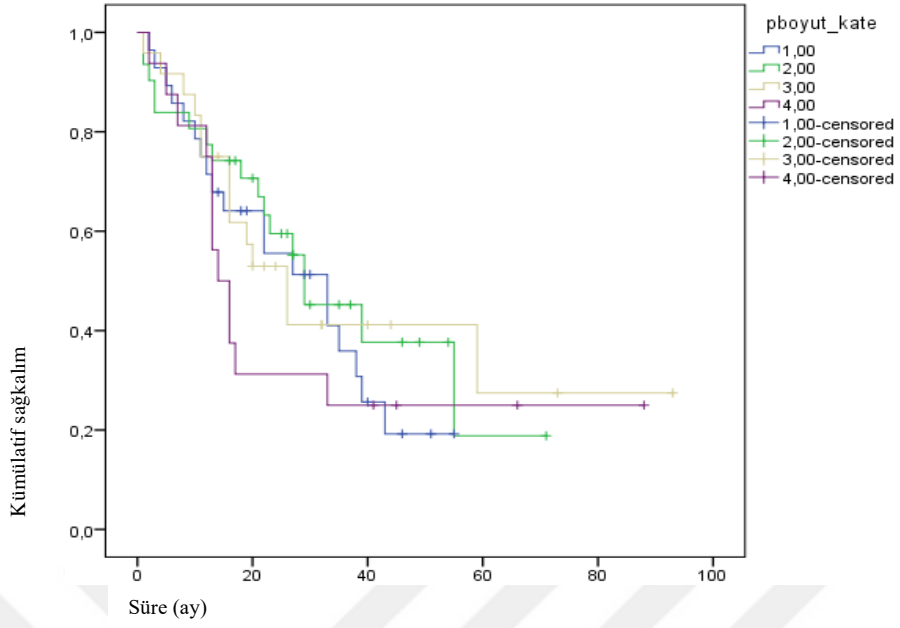
Şekil 7. R0 ve R1 rezeksiyon sağkalım karşılaştırma grafiği (0. R0, 1. R1)

4.8.5. Histopatolojik değerlendirme

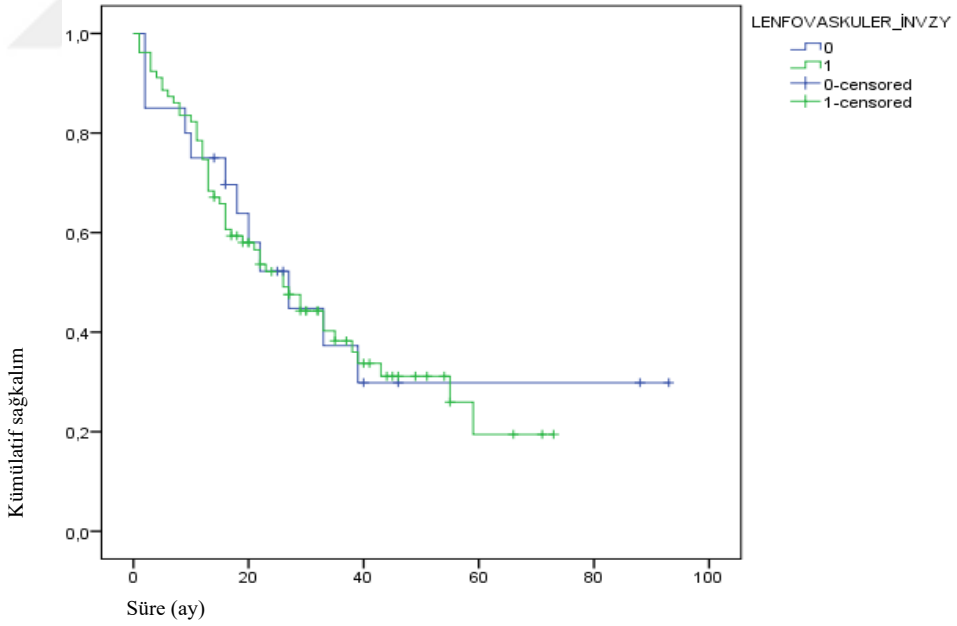
Tümör boyutuna göre sağkalım karşılaştırmasında T1 (n=25), T2 (n=32), T3 (n=24), T4 (n=16) tümörler sırasıyla 28,55 ay (21,656- 35,454), 35,24 ay (25,183- 45,303), 42,40 ay (26,381- 58,418) ve 32,06 ay (15,930- 48,195) sağkalım sürelerine sahiptiler. Aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p:0,718).

Lenfovasküler invazyon gözlenen hastalar (n=79) ile gözlenmeyenler (n=20) arasında sağkalım süreleri sırasıyla 33,35 ay (27,167- 39,536) ile 40,60 ay (23,412- 57,797) olarak tespit edildi, aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,836).

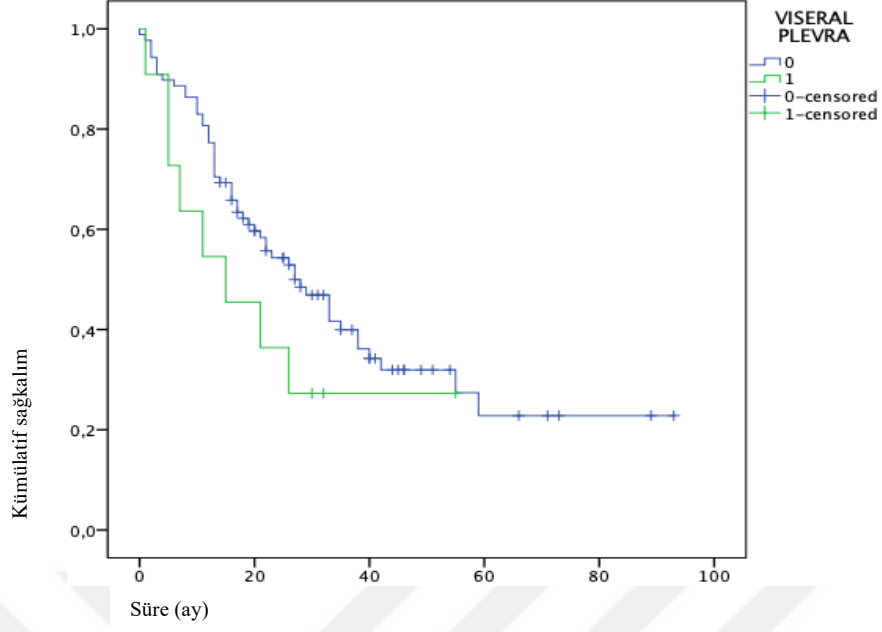
Viseral plevra invazyonu gözlenen (n=11) ve gözlenmeyen (n=88) hastalar arasında sağkalım süreleri sırasıyla 23,27 ay (11,083- 35,462) ile 39,34 ay (31,192- 47,490) olarak tespit edildi, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,192).



Şekil 8. Tümör boyutuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği (1. T1), 2. (T2), 3. (T3), 4. (T4)



Şekil 9. Lenfovasküler invazyon olup olmasına göre sağkalım karşılaştırma grafiği (1.Var, 2. Yok)

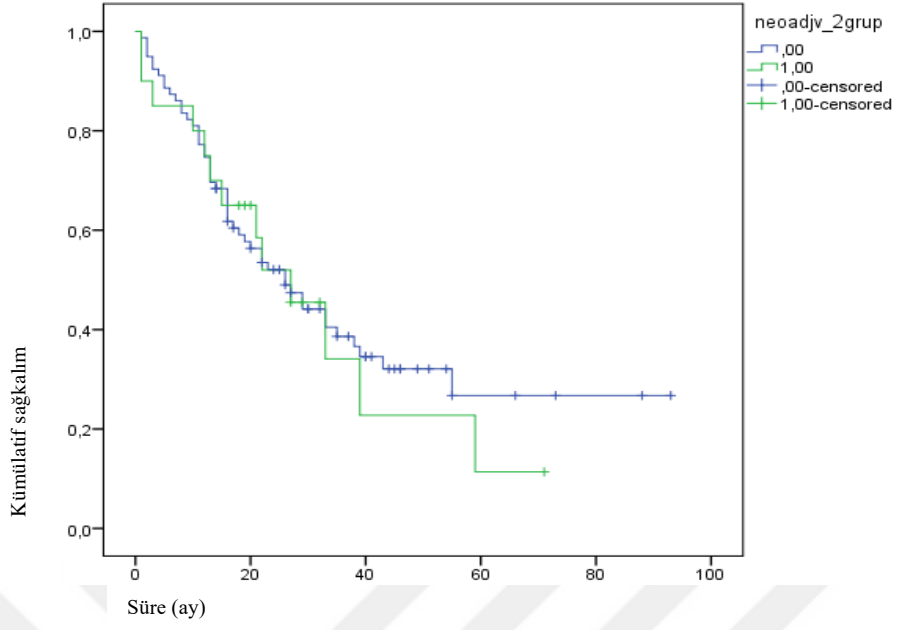


Şekil 10. Viseral plevra invazyonu varlığına göre sağkalım karşılaştırma grafiği (0. Yok, 1. Var)

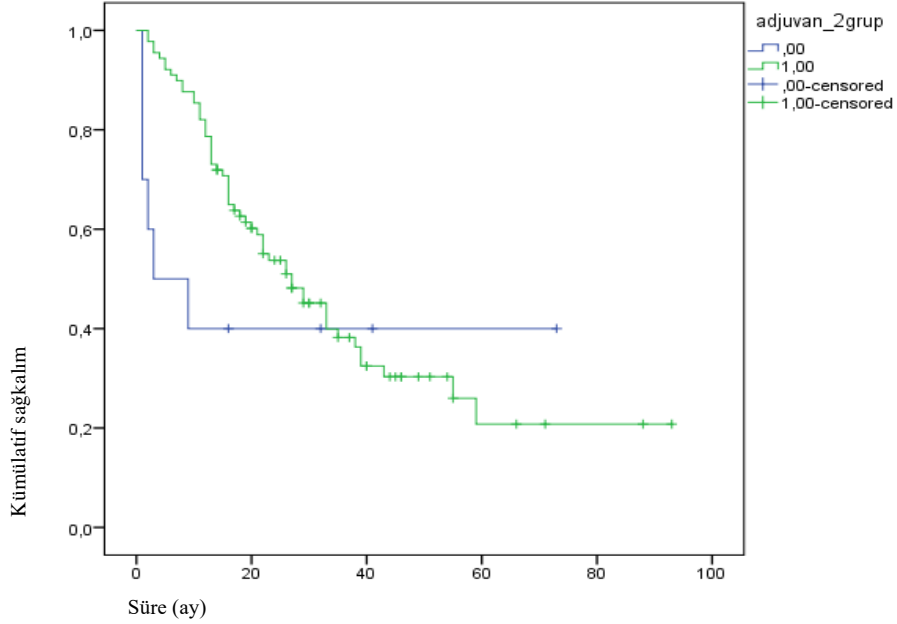
4.8.6. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi

Neoadjuvan KT uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında sırasıyla 30,27 ay (19,06- 41,49), 39,98 ay (31,22- 48,75) olarak tespit edildi, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,744).

Adjuvan KT uygulanan ve uygulanmayan hastalar arası sağkalım süreleri ise sırasıyla 38,48 ay (30,57- 46,39), 30,90 ay (9,55- 52,25) olarak tespit edilmiş olup adjuvan KT uygulanan hastalar istatistiksel anlamlı olarak uygulanmayanlara göre daha fazla sağkalım göstermekteydiler (p: 0,014).



Şekil 11. Neoadjuvan KT uygulanması durumuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği (0. Uygulanmayanlar, 1. Uygulananlar)



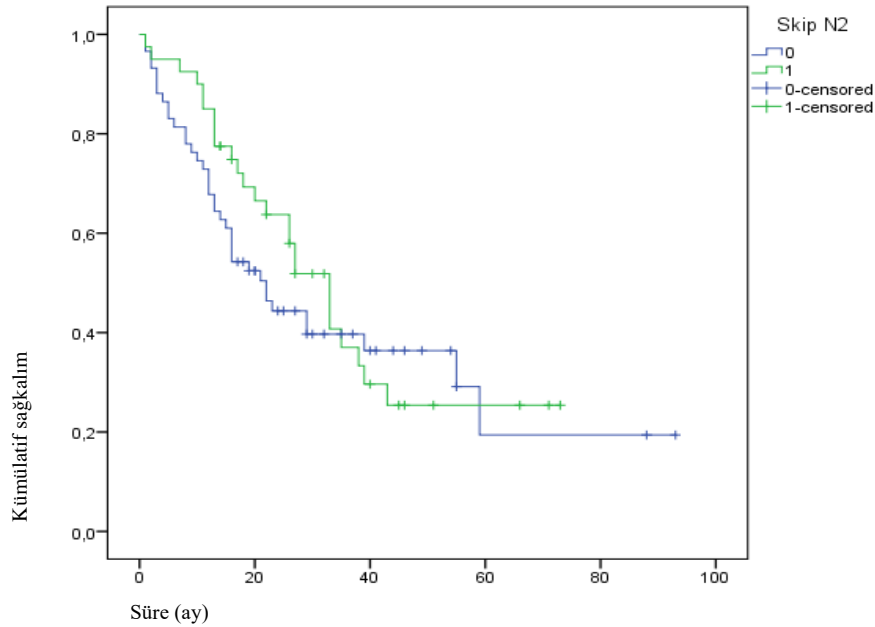
Şekil 12. Adjuvan KT uygulanması durumuna göre sağkalım karşılaştırma grafiği (0. Uygulanmayanlar, 1. Uygulananlar)

4.8.7. Mediasten inceleme

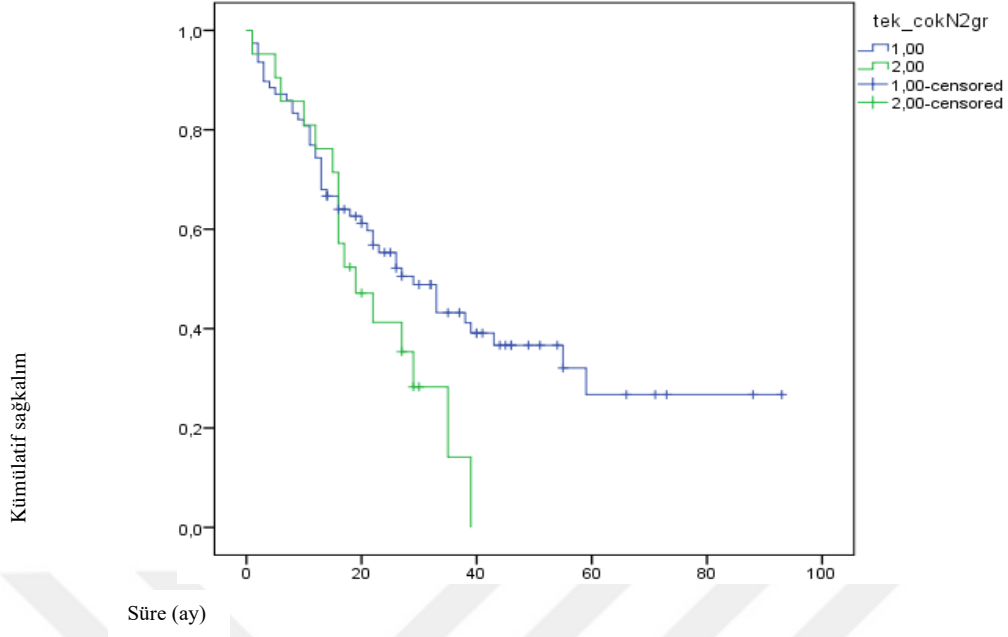
Skip N2 olan (N1-N2+) (n=40) ve olmayan (N1+N2+) (n=59) hastaların sağkalım süreleri sırasıyla 35,91 ay (27,774- 44,051), 36,53 ay (26,095- 46,979) olarak tespit edilmiş olup gruplar arası sağkalım sürelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,452).

Tek istasyon N2 (n=78) ve çok istasyon N2 (n=21) gözlenen hastaların sağkalım süreleri sırasıyla 41,64 ay (32,676- 50,604), 21,82 ay (16,510- 27,146) olarak tespit edilmiştir. Grupların sağkalım karşılaştırılması sonucu istatistiksel anlamlı sağkalım farkı tespit edilmemiştir (p: 0,092), ancak bu sonuç neredeyse anlamlıydı. Örneklem grubunun daha fazla olması halinde iki grup arası sağkalım sürelerinin tek istasyon N2 de fazla olacak şekilde anlamlı olarak farklı gözleneceği düşünülmüştür.

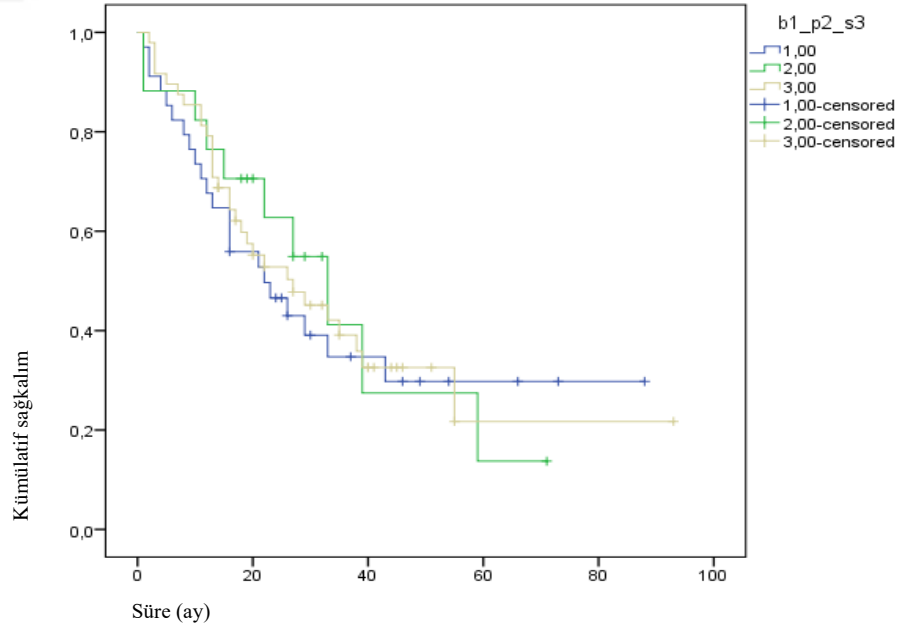
Sürpriz N2 (n=48) ve olası rezektabl N2 grupları olan persistan N2 (n=17) ile bilinen tek N2 (n=34) gruplarının sağkalım süreleri sırasıyla 38,48 ay (27,128- 49,844), 33,86 ay (21,265- 46,460), 37,73 ay (25,517- 49,952) olarak gözlenmiştir, grupların birbirleriyle karşılaştırılmalarında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı tespit edilmemiştir (0,904).



Şekil 13. Skip N2 olan ve olmayan hastaların sağkalımlarının karşılaştırma grafiği (0. Olmayanlar, 1. Olanlar)



Şekil 14. Tek istasyon N2 ve Çok istasyon N2 mevcudiyetine göre sağkalım karşılaştırma tablosu (1. Tek istasyon N2, 2. Çok istasyon N2)



Şekil 15. Bilinen tek N2, persistan N2 ve sürpriz N2 gruplarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması grafiği (1. Bilinen tek N2, 2. Persistan N2, 3. Sürpriz N2)

5. TARTIŞMA

KHDAK, akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. KHDAK' de prognozu belirleyen en önemli faktör, hastalığın evresidir (67). KHDAK'nin tanı anında %30'u lokal ileri hastalık (Evre 3A ve 3B) olarak tespit edilmektedir (65). KHDAK üzerine bugüne kadar yapılan çalışmaların birçoğunda prognozu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktör, N2 pozitifliği olarak saptanmıştır (68) (69) (70). Bu nedenle KHDAK'inde sağkalımı arttırabilmenin en önemli yollarından biri mediastinal lenf nodu metastazına yönelik en uygun tedaviyi uygulayabilmektir. Akciğer kanseri tedavisiyle uğraşan hekimler arasında en tartışmalı konu, belki de N2 pozitifliğinin ne şekilde tedavi edileceğidir.

N2 pozitifliği; tek istasyon mikroskobik N2 pozitifliğinden, bulky ve çok istasyon N2 pozitifliğine kadar geniş bir yelpazede seyretmektedir. Hastaların klinik bilgilerine göre; olası rezektabl N2, sürpriz N2 gibi alt gruplar oluşturulabilmektedir. Bunlara ek olarak skip N2, mikroskobik-makroskopik N2 gibi gruplandırmalar da düşünülünce tedavi kararında hastaya sadece N2 pozitif hasta olarak yaklaşmak tartışmalı hale gelmektedir.

IARC'ın en son yayınladığı "World Cancer Report" a göre gelişmiş ülkelerde, adenokarsinom %40 ile en sık görülen KHDAK iken skuamöz hücreli karsinom %20 oranında görülmektedir. N2 pozitif olan KHDAK'li hastalarda da adenokarsinom en sık görülen tümör histolojisi olarak karşımıza çıkmaktadır (69) (70) (71) (72). Çalışmamızdaki hastaların tümör histolojileri incelendiğinde literatür bilgilerine benzer olarak adenokarsinom en sık görülen tümör histolojisiydi, hasta grubunun %51,5'ini (n=51) oluşturmaktaydı, çalışmamızdaki hastaların %40,4'ü (n=40) skuamöz hücreli karsinom, %8,1'i (n=8) ise diğerleri olarak tespit edildi. Diğerleri olarak adlandırılan grupta 4 hastanın tümörü pleomorfik karsinom, 2 hastanın tümörü adenoskuamöz karsinom, 1 hastanın tümörü büyük hücreli karsinom, 1 hastanın tümörü ise büyük hücreli ve skuamöz hücreli kombine karsinom olarak değerlendirildi.

Preoperatif eksiksiz olarak yapılan değerlendirmelere rağmen yine de %10 beklenmedik (sürpriz) N2 metastazı ile karşılaşma ihtimali vardır (63) (74). Boyutu 3 cm ve altında olan, periferik yerleşimli tümörlerde; toraks BT'de mediastinal lenf

nodlarında patolojik boyut artışı yokken cerrahi rezeksiyon sonrası N2 pozitifliği saptanma oranı %10 olarak belirtilmiş olup, yine aynı özelliklere sahip tümörlerde; toraks BT’de mediastinal lenf nodlarında patolojik boyut artışı saptanmamış ve PET BT de artmış metabolik aktivite tutulumu saptanmamışken bile cerrahi rezeksiyon sonrası N2 pozitifliği saptanma oranı %4 olarak belirtilmiştir (75). Çalışmamızdaki hastalar (n=99) tümör boyutlarına göre değerlendirildiğinde; 3 cm ve altında 28 hasta (%28,2) vardı, bu hastalar gözlem yapılan zaman aralığındaki tüm rezeksiyon yapılan KHDAK’li hastaların (n=953) ise %2,9’unu oluşturmaktaydı. N2 pozitifliği, 3 cm ve altındaki tümörlerde de sık olarak karşımıza çıkmaktadır, bu nedenle KHDAK tanılı hastalarda tümör boyutu 3 cm ve altında olsa bile invaziv mediastinal işlemlerden kaçınılmamalıdır.

Akciğer kanseri tespit edilen her hastanın PET/BT ile görüntülenmesi rutin klinik yaklaşım haline gelmiştir. PET/BT, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde toraks BT’den daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir, ayrıca uzak metastazları dışlamada ve operasyon uygunluğunun değerlendirilmesinde de çok faydalıdır. Ancak yine de PET/BT değerlendirilmesi sonrası yanlış pozitiflik veya negatiflik nedeniyle sonuçların biyopsi ile doğrulanmaya ihtiyacı vardır. Çalışmamızda (n=99) hastaların %91,9’una (n=91) PET BT görüntülemesi uygulanmıştır, kalan %8,1 ‘ine (n=8) batın, toraks bilgisayarlı tomografi uygulanmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) rehberine göre tümörün infiltrasyonuna bağlı olmayan mediastinal lenf nodunda patolojik boyut artışı olan hastada, PET/BT’de şüpheli florodeoksiglikoz (FDG) tutulumu olsun ya da olmasın invaziv mediastinal değerlendirme yapılması önerilir (75). Mediastinal lenf nodunda patolojik görünüm ve boyut artışı olmasa dahi PET/BT de şüpheli FDG tutulumu tespit edilen hastalara invaziv mediastinal değerlendirme uygulanması önerilir (75). Toraks BT ve PET BT bulgularına göre N2 metastazı şüphesi yüksek olan hastalarda EBUS-TBİA ve EUS-İİA ilk invaziv işlem olarak uygulanması önerilir (75). Bu yöntemlerle tümör metastazı saptanmayan hastalarda, klinik şüphenin devam etmesi halinde mediastinoskopi, anterior mediastinostomi, VATS ile mediastinal lenf nodu örneklenmesi işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Hastanemizde EBUS-TBİA işlemi yapılmadığı için çalışmamızdaki hastaların hiçbirine bu yöntem uygulanmamıştır (Hastanemize EBUS-TBİA alınması için projelendirme süreci devam etmektedir). Güncel çalışmalarda tam

preoperatif değerlendirme yapıldıktan sonra cerrahi uygulanan hastalarda beklenmeyen N2 pozitifliği ile karşılaşma oranının yaklaşık %10 olduğu belirtilmişti (73) (74). Kliniğimizde Ocak 2011 ile Aralık 2017 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle 953 hastaya akciğer rezeksiyonu yapılmış, 99 hastada (%10,3) N2 pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki (n=99) hastaların %19,1'ine (n=19) invaziv mediastinal işlem uygulanmıştır. Total hasta kohortuna bakıldığında ise 953 hastanın 61'ine mediastinoskopi, 57'sine VATS eksplorasyon yapılmıştır. Çalışmamızda (n=99) hastaların %48,5'ünde (n=48) sürpriz N2 saptanmıştır; KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan (n=953) total cohortun ise %5'inde sürpriz N2 (n=48) saptanmıştır. Aynı tarihler arasında hastanemizde invaziv mediastinal işlem (mediyastinoskopi, anterior mediyastinostomi, VATS ile mediasten lenf nodu değerlendirilmesi) yapılan hasta sayısı 549'dur, KHDAK tanılı hastalara yapılan invaziv mediastinal işlem sayısı ise 210'dur. Preoperatif invaziv mediyastinal işlem uygulama oranının artırılması gerekliliği her zaman için yapılabilecek bir öneri olsa da, total hasta cohortu içinden saptanan sürpriz N2 oranına bakınca literatürde saptanan rakamların altında sürpriz N2 ile karşılaştığımız gözlenmektedir.

Evre 3 (N2 pozitif) hastalarda yapılan çalışmalarda, skip metastaz olması (N1 metastazı olmadan), tek ya da çok istasyon N2 metastazı olmasının sağkalım üzerine etkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır (76) (77). Yazgan S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2007 ve 2017 yılları arası takip edilen 358 hastanın 228'i pN1, 59'u pN0N2 (skip N2), 71'i N1N2 idi ve ortalama 40 ay takip süresi sonunda sırasıyla median ve 5 yıllık sağkalım süreleri ;73,6 ay ve %54,1, 60,3 ay ve %51,2, 20,8 ay ve %21,5 idi. Sonuçları pN1 ve tek istasyon pN0N2 'nin benzer sağkalım süreleri gösterdikleri ve pN1N2 grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha iyi sağkalım gösterdikleri yönünde idi. Zhao J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1999 ve 2005 yılları arasında 803 pN2 hasta değerlendirilerek 137 skip N2-pN0N2, 666 pN1N2 hasta saptandı. Grupların 5 yıllık sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,379). Çalışmamızda ise 99 N2 pozitif hastanın 40'ı skip N2 (pN0N2), 59'ı pN1N2 olarak belirlenmiş olup ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 35,91 ay ve 36,53 aydır. İki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p:0,452).

Misthos ve ark. opere ettikleri 302 vakalık Evre IIIA (N2 pozitif) KHDAK tanıılı hasta grubunda, tek istasyon N2 metastazılı saptanan hastaların çok istasyon N2 metastazılı saptanan hastalara göre daha iyi sağkalım gösterdiklerini tespit etmiştir (78). Çalışmamızda tek istasyon N2 ve çok istasyon N2 lenf nodu metastazılı olan hastaları karşılaştırınca ise sırasıyla 78 hasta (%78,7) 41,64 ay ve 21 hasta (%21,3) 21,82 ay ortalama sağkalım sürelerine sahip olup gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (0,092). Ancak bu sonuç neredeyse anlamlıydı. Örneklemin artması durumunda anlamlı olarak tek istasyon N2 hastalarının daha fazla sağkalıma sahip olacakları düşünülmüştür.

Garelli ve ark. cerrahi uygulanan ve Evre IIIA (N2 pozitif) olan 982 hastalık çalışmalarında 309 hastada mikroskopik N2 metastazılı tespit etmiş ve 5 yıllık sağkalımı %32 olarak saptamışlardır (79). Mikroskopik N2; 0.2 ila 2.0 mm arasında değişen bir tümör kümesi olarak tanımlanmaktadır. Hastalarımız mikroskopik ve makroskopik N2 pozitif hastalar olarak iki gruba ayrıldıklarında sağkalımlarını karşılaştırmak için dengeli sayıda gruplar elde edilemediği için istatistiksel analiz için uygun bulunmadı. Mikroskopik N2 olan 11 hasta mevcutken makroskopik N2 olan 88 hasta mevcuttu.

Çalışmamızın konusu olan KHDAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan N2 pozitif hastalarda, N2 pozitifliğini klinik bilgilere dayanarak alt gruplara ayırıp incelediğimizde; olası rezektabl N2 ve sürpriz N2 olmak üzere gruplar ortaya çıkmıştır. Olası rezektabl N2 grubu preoperatif neoadjuvan KT alıp almamasına göre persistan N2 ve bilinen tek N2 olarak ayrılmıştır. Persistan N2; preoperatif klinik olarak saptanan N2 hastalığı olan ve neoadjuvan KT sonrası klinik N2 hastalığında tam veya kısmi regresyon gözlenen hasta grubu, bilinen tek N2; preoperatif klinik olarak saptanan N2 hastalığı olan ve çeşitli nedenlerden neoadjuvan KT almadan cerrahi uygulanan hasta grubu, sürpriz N2; preoperatif olarak görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan ve intraoperatif veya postoperatif N2 saptanan hasta grubu olarak değerlendirilmiştir. Ortalama sağkalım sürelerine bakılınca persistan N2 (n=17), bilinen tek N2 (n=34) ve sürpriz N2 (n=48) gruplarının sırasıyla 38,48 ay, 33,86 ay ve 37,73 ay oldukları gözlenmiştir. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılmaları sonucu anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir (p: 0,904)

Güncel NCCN rehberinde Evre IIIA (N2 pozitif) hastalıkta definitif eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) uygulanması 'kategori 1' tedavi yöntemi olarak önerilmektedir.

İndeksiyon kemoterapisini takiben cerrahi uygulanması da alternatif tedavi olarak önerilmektedir (66). Ayrık (infiltratif olmayan) N2 pozitifliği preoperatif olarak tespit edilen hastalara ACCP rehberinde sadece cerrahi ya da sadece radyoterapi uygulanması yerine definitif KRT ya da neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir (grade 1A) (80). Yine de yapılan bütün invaziv mediastinal işlemlere rağmen intraoperatif olarak N2 metastazı ile karşılaşılma ihtimali bulunmaktadır, bu durumda primer tümör ve mediasten lenf nodları tam çıkarılabilecekse planlanan rezeksiyonun yapılması önerilmektedir (80). Detterbeck, akciğer rezeksiyonu yapmaksızın sadece torakotomi uygulanan hastalar ile akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar arasında anlamlı hayat kalitesi ve mortalite farkı tespit etmemiştir. Klinik şüphe olmadığı halde intraoperatif olarak N2 pozitifliği tespit edilen hastalarda rezeksiyona devam etmenin daha avantajlı olduğunu savunmuştur (81). Cerrahi sırasında sürpriz N2 pozitifliği tespit edilen hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım %20-25 olarak tespit edilmiştir (82) (83). Çalışmamızda sürpriz N2 olarak değerlendirdiğimiz adjuvan KT alan hastaların (n=48) 5 yıllık sağkalımı literatüre benzer olarak %21,8 olarak tespit edilmiştir.

Evre 3 (N2 pozitif) hastalarda literatürde, cerrahi rezeksiyon türüne göre farklı morbidite ve mortalite oranları tespit edilmiştir. Randomize faz 3 North American Intergroup (INT0139) çalışmasında eşzamanlı neoadjuvan KRT sonrası cerrahi tedavi uygulamasının definitif KRT'ye göre sağkalım üstünlüğü tespit edilememiştir. Yazarlar bu sonucu pnömonektomi vaka sayısının çokluğuna bağlamaktadır. Neoadjuvan KRT sonrası pnömonektomi yaptıkları hastalarda, lobektomi yapılan hastalara göre daha fazla postoperatif morbidite ve mortalite tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada; neoadjuvan KRT sonrası lobektomi yapılan grup ile definitif KRT uygulanan hasta grubu karşılaştırıldığında, neoadjuvan KRT sonrası lobektomi uyguladıkları hastalarda sağkalım avantajı tespit etmişlerdir (84). Çalışmamızda akciğer rezeksiyonu uyguladığımız hastalar (n=99); ameliyat türüne göre değerlendirildiğinde hastaların %72,7'sine (n=72) lobektomi (72 hastanın 9'u bilobektomi), %21,2'sine (n=20) pnömonektomi, %6,1'ine (n=6) ise sublobar rezeksiyon yapılmıştır. Çalışmamızda sağkalım süreleri sırasıyla; 41,56 ay, 31,76 ay ve 12,33 ay olup sublobar rezeksiyonların istatistiksel olarak daha az sağkalım gösterdikleri görülmüştür (p:0,043). Lobektomi ve pnömonektomi rezeksiyon türleri arasında anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir.

Goldstraw ve ark.; IASLC'nin akciğer kanseri evreleme projesinde, klinik evrelemeye göre KHDAK' nde 5 yıllık sağkalımı; Evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV için sırasıyla %82, %66, %52, %47, %36, %19, %6 olarak tespit etmişlerdir (10). Cerfolio ve ark.; neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uyguladıkları Evre IIIA-N2 pozitif hastalarda, 5 yıllık %42 sağkalım tespit etmişlerdir (85). Japon akciğer kanseri kayıt merkezi verileri incelendiğinde Evre IIA, IIB ve IIIA KHDAK için 5 yıllık sağkalım oranları %61, %47,4 ve %32,8 bulunmuştur (86). Akciğer kanseri tedavisinde gelişmelere rağmen tatmin edici sonuçlar alınamaktadır. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım değerlerine bakıldığında Evre IIIA ve IIIB için sırasıyla; %23,0 ve %22,7 olarak saptanmıştır. Sağkalım sürelerinin birbiriyle kıyaslanmasında evreler arası anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (p:0,422). Evre IIIB rezeksiyon yapılan hastalarla ilgili hatırlatılması gereken nokta; çalışmamızda evrelendirmenin 8. TNM sınıflamasına göre yapıldığıdır, yukarda bahsedilen yayınlarda ve kliniğimizde rezeksiyonların yapıldığı tarihlerde ise 7. TNM sınıflaması kullanılmıştır. Örnek gösterirsek; 7 santimetreden büyük boyutlarda N2 (+) tümör, 7. TNM sınıflamasında T3N2 ve evre IIIA olarak değerlendirilirken, 8. TNM sınıflamasında T4N2 ve evre IIIB olarak değerlendirilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Evre 3 (N2 pozitif) KHDAK'nin güncellenen mevcut tedavisiyle bile istenilen sağkalım değerlerine henüz ulaşamamıştır. Multipl N2 metastazında, cerrahi tedavinin sağkalıma katkısı olmadığından preoperatif olarak mediastinal lenf nodlarının eksiksiz değerlendirilmesi gerekir. Bu hastalarda cerrahi tedavi multidisipliner tedavi yaklaşımı ile birlikte deneyimli merkezlerde kabul edilebilir mortalite ve morbidite ile uygulanabilir. Klinik olarak N2 pozitifliği şüphesi olması halinde; özellikle santral yerleşimli tümörü olan, N1 metastazı bulunan, toraks BT de mediastende patolojik boyutta lenf nodu olmadığı halde PET BT de artmış metabolik aktivite tespit edilen hastalarda; invaziv mediastinal işlem uygulanmalıdır. Eksiksiz olarak yapılan bütün invaziv mediastinal girişimlere rağmen intraoperatif olarak N2 pozitifliği ile karşılaşma ihtimali yine de yüksektir. Geniş ve heterojen N2 pozitif hastaların alt gruplarının iyi tanımlanması gerekmektedir. Tek mikroskopik N2 pozitifliğinde cerrahi tedavi sonrasında adjuvan KT-RT uygulaması ile iyi sağkalım değerleri elde edilebilse de istenilen seviye de henüz değildir. N2 pozitif KHDAK'de cerrahi tedavinin yeri hala araştırılmaya değer bir husustur.

KAYNAKLAR

1. Köksel O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, eds. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:73.1029-44.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library- Erişim tarihi Eylül 2018.
4. The Burden Lung Cancer, canceratlas.cancer.org, The American Cancer Society. . [Çevrimiçi]
5. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. .
6. Türkiye Akciğer Kanseri Raporu <http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/754/13112018111030-akcigerkanseriraporu.pdf>. [Çevrimiçi]
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; . WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243-1260.
8. Jhonson DH, Rusch VW, Turrisi AT. Scalpels, beams, drugs, and dreams: challenges of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99(6) 415-8.
9. Şencan İ, İnce G N, Gültekin M, Boztaş G, Utku E Ş et al. Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Kamu Halk Sağlığı Kurumu, Ankara (2016).
10. Peter Goldstraw, K. C. P. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Grouping in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 45.
11. Charles S, Cruz D. The Clinics Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. 2012;32:605-44.
12. 4. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002:30-1.

13. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(6):807-17.
14. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). *Global cancer statistics, 2002*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74-108.
15. Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K. H., Johnen, G., Pohlabein, H., & Wichmann, H. E. (2012). Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *International journal of cancer*, 131(5), 1210-1219.
16. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1361-66.
17. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Guidelines for Detection, Prevention and Risk Reduction, Lung Cancer Screening Guidelines.
18. 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):4539-4544. .
19. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 world health organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10(9):1240-1242.
20. Turhan K, Göksel T. <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1222018223118-030035Evreleme8tnm.pdf>. [Çevrimiçi]
21. De Leyn P, Doomsb C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W and Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014: 1-12 .
22. European Respiratory Monograph 2001; 17: 86-98. 28. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002; 35–50.
23. Yıldızhan A, Candaş FH. Akciğer Kanseri. In: Yücel O; ed. *Göğüs Cerrahisi Ders Notları*. Ankara, Merkez Repro. 2012.p.20- 8.
24. Shim J, Brindle L, Simon M, George S.A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Fam Pract.* 2014;31(2):137-48.

25. . Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:165-73. 77.
26. Parissis H, Young V. Treatment of pancoast tumors from the surgeons prospective reappraisal of the anterior manubrials-ternalapproach. J Cardiothorac Surg 2010; 5: 102.
27. Çıldıg O, Zamani A, Çelik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1: 38-43.
28. Webb, W. R., & Higgins, C. B. (2010). Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology. Lippincott Williams & Wilkins.
29. . Ost D, Fein AM. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 782-7.
30. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. baskı. Berlin: Springer; 1996: 74-76.
31. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD 1997; 249-57.
32. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. Radiol Clin North Am. 2000; 38: 593-620.
33. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT(eds). Lung Cancer, Philadelphia:Lippincott William and Wilkins , 2005:339.
34. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 123-35.
35. Swensen, S. J., Silverstein, M. D., Ilstrup, D. M., Schleck, C. D., & Edell, E. S. (1997). The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: 78 application to small radiologically indeterminate nodules. Archives of internal medicine, 157(8), 849-855.
36. Kaya, T., Çalışır, C., & Özkan, R. (2004). Ultrasonografi Eşliğinde Perkütan Toraks Biyopsileri.
37. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213: 530-6.
38. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.
39. Akkoçlu A. Akciğer kanserlerinde tanı, evreleme ve tedavi öncesi değerlendirme. Toraks derneği data arşivi.

40. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:320-32. 34. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. . Akciğer kanserleri: Tamı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46. .
41. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. Eur Respir J 1994;7:186-97.
42. Drager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic carcinoma . Murray F, Nadel JA (eds) Textbook of Respiratory Medicine Vol.2, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 2000; 46:1415-51.
43. Midthun DF, Jett JR. Lung tumors. Albert RK, Spiro SG (eds) : Comprohensive Respiratory Medicine. London, Harcourt Brace and Company Limited 1999; 8.43.1-43.24 7.
44. Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology in lung cancer. Clin Chest Med 1993;14:69-85.
45. Minna JD. Neoplasms of the lung. Isselbacher KJ, Braunwold E, Wilson J, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds) :Harrison's Principles of Internal Medicine . New York: McGraw- Hill Inc, 1994; 1222.
46. Çağlayan B, Tümer Ö, Saygı A, Özaydın N, Hazar A ve ark.: Akciğer kanserlerinin tanısında fiberoptik bronkoskopinin yeri . Solunum Hastalıkları 1997; 8 (2) :267-75.
47. Salazar AM, Westcott JL: The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer . Clin Chest Med 1993; 14:99-110.
48. Shannon, J. J., Bude, R. O., Orens, J. B., Becker, F. S., Whyte, R. I., Rubin, J. M., ... & Martinez, F. J. (1996). Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. . American journal of respiratory and critical care medicine, 153(4), 1424-1430. .
49. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. Pathology 2001; 33: 13-16.
50. Cohan RH, Newman GE, Braun SD:CT asistance for fluoroscopically guided transthoracic needle aspiration biopsy. J Comput Assist Tomogr 1984;8:1093-8.
51. Gardner D, van Sounenberg E, D'agastino HB: Ct guided transthoracic needle biopsy. Cardiovasc Inter Radiol 1991;14:16-23.
52. Westcott JL: Percutaneous transthoracic needle biopsy. Radiology 1988;169:593.
53. Thornbury JR, Burke DP, Naylor B. Transthoracic needle aspiration biopsy: Accuracy of cytologic typing of malignant neoplasms. Am J Roentgenol 1981; 136: 719-24.

54. Zarbo, R. J., & Fenoglio-Preiser, C. M. (1992). Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. A College of American Pathologists Q-Probe Study of 5264 cases with histologic correlation. . Archives of pathology & laboratory medicine, 116(5), 463-470.
55. Hoeijmakers F, Heineman DJ, Beck N, Klamer J, Tollenaar RAEM, Wouters MWJM, Schreurs WH. Mediastinoscopy for staging of Non-Small Cell Lung Cancer: surgical performance in the Netherlands. Ann Thorac Surg. 2018 Dec 14. pii: S0003-4975(18)31827-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30557538.
56. Öztürk C: Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı ve tedavide endoskopik uygulamalar . Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Tedavi Sorunları (Ed: Öztürk C)'da . Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Grubu, İstanbul, Mart Matbaacılık Sanatları Ltd Şti. 1996; 45-58.
57. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. In:Roth JA, Ruchdeschel JC, Weisenbuger TH. Thoracic Oncology; Philedelphia:WB Saunders Co. 1995:84-103.
58. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
59. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. Aug;2(8):694-705. PubMed PMID: 17762335., The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007.
60. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. basım yeri bilinmiyor : Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2017;25(3):484-498, 2017.
61. Robinson LA, Wagner Jr H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003;123(90010):202S-20S.
62. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO ve 247-253., 2002:.
63. Cerfolio R J, Bryant A S, Eloubeidi M A. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. Chest. 2006; 130(6): 1791-1795.
64. Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, et al. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. Ann Thorac Surg 2006;81(2):427-33.

65. Lary A. Robinson, John C. Ruckdeschel, Henry Wagner, Jr and Craig W. Stevens Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 132 ve 243-265, 2007.
66. Robinson LA, Ruckdeschel J C, Wagner H Jr, Stevens C W, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. Chest 2007;132:Suppl-265S.
67. NCCN guidelines version 4. 2019. Non-small cell lung cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.2016. [Çevrimiçi]
68. Sugarbaker, David J. 2011. Erişkin Göğüs Cerrahisi. [çev.] Mustafa Yüksel. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011. s. 508.
69. Gürses A, Turna A, Bedirhan M A, Özalp T et al. The value of mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer patients with clinical N0 disease. Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Jun; 50(3) :174-7.
70. Youlden D R, Cramb S M, and Baade P D: The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol 2008; 3: pp. 819-831.
71. Novaes F T, et al: Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. J Bras Pneumol 2008; 34: pp. 595-600.
72. Ginsberg M S, Grewal R K, and Heelan R T: Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45: pp. 21-43.
73. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report (2014); IARC. WHO. 2014; 5(1); 350-361.
74. Al- Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 33(1): 104-109. .
75. Silvestri G A, Gonzalez A V et al. : Diagnosis and Management of Lung Cancer: Methods for Staging Non- Small- Cell Lung Cancer: CHEST 2013; 143 (S) (Suppl) : e211S-e250S.
76. Yazgan S, Ucvet A, Gursoy S, Samancilar O, Yagci T. Single-station skip-N2 disease: good prognosis in resected non-small-cell lung cancer (long-term results in skip-N2 disease). Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Jul 31. .
77. Zhao J, Li J, Li N, Gao S. Clinical significance of skipping mediastinal lymph node metastasis in N2 non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018 Mar;10(3):1683-1688. .

78. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulias A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008 Nov;86(5):1626-30. .
79. Garelli E, Renaud S, et al. : Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;1:7.
80. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, . 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e314S-e340S. .
81. Detterbeck F. What to do with ‘surprise’ N2? : intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3: 289–302.
82. Andre F, Grunenwald D, Pignon J P, Dujon A, Pujol J L, Brichon P Y, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small- cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. . *J Clin Oncol* 2000; 18 (16):2981—9. .
83. Vansteenkiste J F, De Leyn P R, Deneffe G J, Stalpaert G, Nackaerts K L, Lerut T E, Demedts M G, Leuven Lung Cancer Group. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63(5): 1441—50. .
84. Albain K S, Swann R S, Rusch V W, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non- small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 379–386.
85. Cerfolio R J, Maniscalco L, Bryant A S: The treatment of patients with stage IIIA non- small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 912-20; discussion 912-20.
86. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Shimokata K, Inoue H, Nukiwa T, Miyaoka E. A Japanese lung cancer registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 46–52.
87. López-Encuentra A, García-Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar;79(3):974-9; discussion 979. PubMed PMID: 15734416. .
88. Van Meerbeeck J P, Kramer G, Van Schil P E, et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol* 2005;23(16S):624s .

İsmail Can Karacaoğlu

23/08/1986

Tel: 0555 7134080

Mail: cankaracaoğlu@gmail.com

Adres: Toros mah. 78059 sok. no:1 Belinay Concept apt. kat:12 no:23
Çukurova/ADANA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi 2011 mezunu

İstanbul Avcılar Toplum Sağlığı Merkezi

2012 yılında 7 aylık Ç.Ü.T.F. Beyin Cerrahi A.D. Araştırma Görevlisi

2013 Kasım'dan itibaren Ç.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D. Araştırma Görevlisi