



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**T3 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER
TÜMÖRLERİNDE SAĞKALIM ANALİZİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet ULUŞAN
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Maruf ŞANLI**

OCAK - 2015

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**T3 KÜÇÜK HÜCRE DİŐI AKCİĞER
TÜMÖRLERİNDE SAĞKALIM ANALİZİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet ULUŞAN
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DoÇ. Dr. Maruf ŞANLI**

OCAK – 2015

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

T3 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Ahmet ULUŞAN

16.01.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Maruf ŞANLI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Maruf ŞANLI
2. Prof. Dr. Cemal ÖZÇELİK
3. Prof. Dr. A. Ferudun IŞIK

Maruf Şanlı
Cemal Özçelik
A. Ferudun Işık

I. ÖNSÖZ

Önce “İnsan olabilmek”, daha sonra da “İnsanlığa hizmet edebilmek” için; çok çalışmam ve büyük çaba göstermem gerektiğini bana hatırlatan ve onlara güvenerek bu zorlu yolda iyisiyle kötüsüyle hakkını vermeye çalıştığım, tecrübeleri ve öğretileri ile beslendiğim, sabır ve desteklerinden dolayı saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Levent ELBEYLİ’ye, Prof. Dr. Bülent TUNÇÖZGÜR’e, Prof. Dr. A. Feridun IŞIK’a ve bu tezi hazırlamamda öngörüsü ve yardımıyla yanımda olan, değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Maruf ŞANLI’ya, istatistik verilerle doğru sonuçlara ulaşmamı sağlayan Doç. Dr. Seval KUL’a,...

Aramızdan zamansız ayrılmasıyla derin üzüntü yaşatan değerli abim Dr. Ersin ASLAN’a, yardımlarıyla birlikte olduğumuz, dostluklarını özlemle anacağım arkadaşlarım Dr. Miray ERSÖZ’e, Dr. Bekir ELMA’ya, Dr. M. Mustafa ÖZDEN’e, Dr. M. Yunus BENLİ’ye ve Dr. Onur BAYRAKÇI’ya ve bütün göğüs cerrahisi ailesine teşekkür ederim.

Bugünlere başarıyla, grurla gelmemi sağlayan, desteğini ve gücünü her daim sırtımda hissettiğim, bana güç ve güven veren kıymetli annem ve babam; Naciye&Hüseyin ULUŞAN’a ve sevgili kardeşlerime, sabrı ve sevgisiyle benimle beraber hayata göğüs geren sevgili eşim BEGÜM’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ULUŞAN

Gaziantep, 2015

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörleri.....	2
2.1.1. Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması.....	2
2.1.2. Akciğer tümörlerinde TNM evrelemesi ve güncel yaklaşımlar.....	2
2.2. T3 Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörlerine Tedavi Yaklaşımları.....	9
2.2.1. Cerrahi tedavi yaklaşımları ve akciğer rezeksiyonu çeşitleri.....	9
2.2.2. Kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları.....	10
2.3. Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörlerinde Sağkalım.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Gereç (Materyal).....	15
3.2. Hasta Uygunluk Ölçütleri.....	16
3.3. Hasta Dışlama Ölçütleri.....	16
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	18
4.2. Sağkalım ve Prognoz Karşılaştırmaları.....	20
4.2.1. Yaş ve cinsiyet.....	20
4.2.2. Operasyon tipi.....	22
4.2.3. Tümör histopatolojisi.....	25
4.2.4. T3 evrelendirme kriteri.....	27
4.2.5. Tümör evresi.....	29
4.2.6. Lenf nodu tutulumu.....	30

4.2.7. Kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları.....	31
4.2.8. Nüks durumu.....	32
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	45

III. ÖZET

T3 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Ahmet ULUŞAN
Uzmanlık Tezi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: DoÇ. Dr. Maruf ŞANLI
Ocak 2015, 52 sayfa

Akcığer kanserleri, kanser ilişkili ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, T3 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda prognoz ve sağkalımı etkileyen faktörleri ve bu faktörlerin birbirleriyle olan iliŐkilerini incelemektir.

Kliniğimize 1997 – 2013 yılları arasında başvurarak opere edilen T3 tümörlü 129 olgu; yaş, cinsiyet, uygulanan rezeksiyon tipi, tümör histopatolojisi, T3 alt sınıfı, TNM evresi, lenf nodu tutulumu, kemoterapi ve radyoterapi ile nüks durumu açısından, retrospektif olarak incelenmiŐtir.

İstatistik olarak Kaplan – Meier Survival Analizi, Cox Çoklu Değişkenli Regresyon Analizi; anlamlılık hesaplamalarında ise Log – Rank Test ve Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) Testlerine baŐvurulmuŐtur.

Çalışmamızda, tüm olgu grubu için toplam 2 yıllık sağ kalım oranı % 58.5, 5 yıllık sağ kalım oranı %30.9 bulunmuştur. Tüm olgu grubu evre açısından değerlendirildiğinde; evre IIB ve IIIA için ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 49 ve 34 aydı ($P = 0.201$). Lobektomi uygulanan hastalarda pnömonektomiye oranla (49 ve 32 ay olmak üzere) daha yüksek sağkalım oranları görülmüştür. Lenf nodu tutulumunda N1 hastalık 1.2 kat ($P=0.561$), N2 hastalık ise 2,2 kat kötü prognozla ilişkili bulunmuştur ($P = 0.033$). Kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 42 ayken, kemoterapi almayan hastalarda benzer olarak 41 aydı. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tümör histopatolojisinin tek başına prognoz öngördürücü değeri olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; hastalık evresi ile lenf nodu tutulumu gibi evre ilişkili faktörler T3 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda sağkalım değerlendirmesinde kötü prognostik faktörlerdir. Bunun dışındaki demografik ve klinik parametreler, ancak hastanın diğer özellikleriyle birlikte anlamlı sonuç verebilir.

Anahtar Kelimeler: T3 KHDAK, Prognostik faktörler, Sağkalım

IV. ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS IN PREDICTION OF SURVIVAL IN T3 STAGE NON-SMALL CELL LUNG TUMORS

Ahmet ULUŞAN, MD

Residency Thesis, Department of Thoracic Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Maruf ŞANLI, MD

January 2014, 52 pages

Lung cancer is the leading cause of mortality among cancer related deaths. Our aim in this study is to investigate the factors affecting survival and prognosis in patients with T3 stage non-small cell lung cancer, as well as their relationship with each other.

129 cases with T3 tumors who were admitted to our clinic for surgery between the years of 1997 – 2013, were evaluated retrospectively for age, sex, type of the resection, histopathological classification of tumor, type of T3, lymph node infiltration, chemo-/radiotherapy and recurrence.

Kaplan – Meier Survival Analysis and Cox Multiple Regression Analysis were used for statistical survival measures. Statistical significance calculations were done by using Log-Rank Test and Breslow (generalized Wilcoxon) Test.

According to our results; the overall 2 and 5 year survival rates of all patients were 58.5% and 30.9%, respectively. When all cases were evaluated for stage; the patients with stage IIB disease had a median survival of 49 months, while stage IIIA disease group had a median survival of 34 months ($P = 0.201$). The patients who underwent lobectomy had better median survival compared to pneumonectomy group with 49 months and 32 months, respectively. In terms of lymph node involvement; N1 disease was related to poor prognosis 1.2 times ($P = 0.561$), and N2 disease 1.5 times compared to N0 group ($P = 0.146$). Patients who have been on chemotherapy had a better median survival with 43 months compared to 41 months of the patients who did not have any other treatment other than surgery. It was well observed in our study that the parameters of age, sex, histopathological class of tumor alone did not have any predictive value in survival analysis.

As a conclusion; stage of the disease and stage related factors such as lymph node involvement along with other treatments performed other than surgery have a value of bad prognosis in evaluation of survival and prognosis in patients with T3 non-small cell lung cancer. The other demographic and clinical parameters can only give significant results when analyzed together with other characteristics of the patient.

Keywords: T3 NSCLC, Prognostic factors, Survival

V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması.....	3
Tablo 2. TNM Sınıflama ve Evrelendirmesi (6. versiyon).....	4
Tablo 3. Zubrod (ECOG) Performans Değerlendirme Ölçeği.....	13
Tablo 4. Olguların yaşları ve uygulanan operasyon türü.....	18
Tablo 5. Olguların seçilmiş klinik özelliklere göre sayı ve yüzde dağılımları.....	19
Tablo 6. Tümör histopatolojisine göre diğer değişkenlerin Cox Regresyon Analizi.....	27
Tablo 7. T3 alt gruplarının birbiri arasında hazard-risk karşılaştırması.....	29
Tablo 8. Cox Regresyon Analizi ile TNM evrelerinin birbiri arasında hazard-risk karşılaştırması.....	30
Tablo 9. Seçilmiş parametrelerin birbiriyle hazard-risk karşılaştırması.....	34
Tablo 10. Lenf nodu tutulumu açısından literatür verilerinin karşılaştırılması...	39

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Son TNM Sınıflamasına göre lenf nodu zonları.....	7
Şekil 2. Güncellenmiş TNM Evrelendirme Sistemi.....	9
Şekil 3. Olguların yaş dağılımları.....	18
Şekil 4. Tüm çalışma popülasyonu için sağkalım grafiği.....	20
Şekil 5. 50 yıl yaş sınırı alınarak her iki grup için sağkalım eğrileri.....	21
Şekil 6. Cinsiyet için sağkalım eğrileri.....	22
Şekil 7. Operasyon tipi açısından her üç grup için sağkalım eğrileri.....	23
Şekil 8. 50 ve 50'den küçük yaş grubu için operasyon türlerine göre sağkalım eğrileri.....	24
Şekil 9. 50'den büyük yaş grubu için operasyon türlerine göre sağkalım eğrileri.....	25
Şekil 10. Tümör histopatolojisine göre tüm gruplar için sağkalım eğrileri.....	26
Şekil 11. İnvazyon (toraks duvarı ve diğer: mediastinal plevra, diafragma, parietal plevra) ve tümör büyüklüğüne göre T3 olarak evrenmiş grupların sağkalım eğrileri.....	28
Şekil 12. Hastalık evresine göre tüm grupların sağkalım eğrileri.....	29
Şekil 13. Lenf nofu tutulumuna göre N0, N1 ve N2 grupların sağkalım eğrileri....	30
Şekil 14. Kemoterapi alan ve almayan grupların sağkalım eğrileri.....	31
Şekil 15. Radyoterapi alan ve almayan hasta gruplarının sağkalım eğrileri.....	32
Şekil 16. Nüks durumuna göre her iki grubun sağkalım eğrileri.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, akciğer doku hücrelerinin kontrolsüz büyümesi olarak tanımlanır. Tedavi edilmediğinde, bu büyüme çevre akciğer dokularına, bölgesel lenfatik yollara ve vücudun diğer organlarına yayılabilir. Akciğer kaynaklı tümörlerin birçoğu epitel hücrelerinden köken alan karsinomlardır (1).

Uzun dönem sigara ve tütün ürünleri kullanımının akciğer kanserlerinin %80-90'ından sorumlu olduğu bilinmektedir (1). Sigara veya diğer tütün ürünleri kullanım öyküsü olmayan akciğer kanseri olguları, tüm akciğer kanserleri içinde %10-15'lik bir oran teşkil etmektedir (2) ve bu olgularda genellikle genetik faktörler (3) radon gazı (3), asbest (4), hava kirliliği (3) ve tütün ürünlerine pasif maruziyet sorumlu tutulmaktadır (5, 6).

Dünya çapında akciğer kanseri, kadın ve erkek cinsiyet için kansere bağlı ölümlerin başında gelmekte olup, 2008 yılında akciğer kanseri nedeniyle 1 milyon 380 bin ölüm bildirilmiştir (7). Türkiye'de ise akciğer kanseri insidansı erkeklerde yüz binde 75.8, kadınlarda yüz binde 9.6 olarak bildirilmiştir (8).

Akciğer kanserleri en genel haliyle küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücre dışı akciğer karsinomu olarak sınıflandırılabilir.

Evre, prognoz ve sağkalım için oldukça önemli bir faktördür. Son TNM sınıflama versiyonunda T3 için; tümör çapının 7 cm'den büyük olması ya da göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri de dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal/parietal plevra, parietal perikard tutulumu; karınaya 2 cm'den daha yakın olan ana bronş tümörleri, tüm bir akciğerde tümöre bağlı atelektazi ya da obstrüktif pnömoni veya aynı akciğer lobunda birbirinden farklı tümör nodülleri olması tanımını getirilmiştir.

Akciğer kanserlerinde tedavi seçenekleri ve uzun dönem sağkalım; tümörün türüne, kanserin evresine, kişinin genel sağlık durumuna göre değişiklik göstermektedir.

Bu çalışmada amacımız, 1997 – 2013 yılları arasında kliniğimizce opere edilen ve patolojik T3 olarak sınıflanan küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların alt grup analizini yaparak, sağkalım ve prognostik faktörler açısından değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörleri

2.1.1. Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması

Akciğer tümörleri yaygın olarak iki farklı sınıflama sistemine tabi tutulmaktadır. Bunların biri Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen histolojik sınıflandırma olup, Tablo 1.'de gösterilmiştir (9). Bu sınıflama sistemi 1999'da geliştirilmiş olup; 2004 yılında revize edilmiştir. Revize edilen sistemdeki başlıca kanser tipleri yassı hücreli karsinomlar, adenokarsinomlar, küçük hücreli karsinomlar ve büyük hücreli karsinomlardır.

2.1.2 Akciğer tümörlerinde TNM evrelemesi ve güncel yaklaşımlar

Akciğer kanseri olgularının %85'i küçük hücre dışı akciğer kanseri olup, tedavi seçenekleri; cerrahi rezeksiyon, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve tümörün evresine ve tedavi hedeflerine göre bunların seçilmiş kombinasyonlarıdır. Hastalığın doğru evrelemesi, benzer prognoza sahip hastaların belirlenmesi ve kabaca sağkalımın öngörülebilmesi ile birlikte; benzer tedavi seçeneklerinden faydalanabilecek hastaların belirlenmesi ve klinisyenler ile araştırmacılar için ortak bir dil kullanımına da olanak sağlar.

19. yüz yıl ortalarında Pierre Denoix tarafından, bir tümörün büyüme, bölgesel lenf nodlarına yayılma ve uzak organlara metastaz yapma eğilim ve özelliklerinin keşfi ile 1946 yılında TNM sınıflamasına ilişkin ilk adım atılmıştır (10). Bunu ilerleyen yıllarda birtakım güncellemeler izlemiştir (11), 1997 yılında beşinci versiyonu (12) ve herhangi bir değişikliğe uğramadan 2002 yılında altıncı versiyonu yayınlanmıştır (Tablo 2) (13, 14) . İlk defa beşinci versiyonda benzer prognozlu tümör gruplaması yapılarak, evre I tümörler evre IA ve IB, evre II tümörler evre IIA ve IIB'ye ayrılmış; T3N0M0 tümörler evre IIIA'dan evre IIIB'ye aktarılmıştır (11). Bu değişiklik için Kuzey Amerika'da, 1975 – 1988 yılları arasında cerrahi tedavi alan 5.319 hasta verileri baz alındığından, bu evrelemeye ilişkin belirgin kısıtlamalar mevcuttur (15). Öncelikle, bu

çalışma popülasyonu yalnızca cerrahi tedavi alan hastalardan ve sınırlı bir coğrafi bölgeden ibaret olduğundan tüm kanser hastalarını temsil etmekten uzaktır.

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Malign Epitelial Tümörler	
Skvamöz Hücreli Karsinom	Sarkomatoid Karsinom
Papiller Karsinom	Pleomorfik karsinom
Berrak Hücreli Karsinom	İğsi hücreli karsinom
Küçük Hücreli Karsinom	Dev hücreli karsinom
Bazaloid Hücre Karsinomu	Karsinosarkom
	Pulmoner blastom
Küçük Hücreli Karsinom	
Kombine Küçük Hücreli Karsinom	Karsinoid tümörler
	Tipik karsinoid
	Atipik karsinoid
Adenokarsinom	
Adenokarsinom, mikst alt tip	Preinvaziv lezyonlar
Asiner Adenokarsinom	Skvamöz karsinoma <i>in situ</i>
Papiller Adenokarsinom	Atipik adenomatöz hiperplazi
Bonkoalveoler karsinom	Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Nonmusinöz	
Musinöz	
Nonmusinöz - musinöz mikst, veya indeterminate	Mesenşimal tümörler
Musin üretimli Solid Adenokarsinom	Epiteloid hemajioendotelyoma
Fetal adenokarsinom	Anjiosarkom
Musinöz (kolloid) karsinom	Plevropulmoner blastom
Taşlı Yüzük Adenokarsinom	Kondroma
Berrak Hücreli Adenokarsinom	Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
	Diffüz pulmoner lenfanjiomatoz
Büyük Hücreli Karsinom	İnflamatuvar myofibroblastik tümörler
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	Lenfanjioleiomyomatoz
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Sinoviyal sarkom
Bazaloid Karsinom	Monofazik
Lenfoepitelioma-benzeri karsinom	Bifazik
Berrak Hücreli Karsinom	Pulmoner arter sarkomu
Rhabdoid fenotip Büyük Hücreli Karsinom	Pulmoner ven sarkomu
Adenoskuamöz Karsinom	

Bu kısıtlamaların fark edilmesi üzerine “International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), International Staging Committee (ISC)” adı altında, uluslararası üyelerin katılımıyla oluşturulan bir komite kurmuş olup, bu komitenin analizleri sonrası 2009 yılında TNM sınıflamasına dayalı yedinci evreleme versiyonu ortaya konmuştur (16).

Tablo 2. TNM Sınıflama ve Evrelendirmesi (6. versiyon)

<p>T - Primer Tümör</p> <p>TX Primer tümör değerlendirilememektedir ya da tümör balgam veya bronşial yıkama sıvısında malign hücre olmasıyla kanıtlanmış olup radyolojik olarak veya bronkoskopik olarak görüntülenememektedir.</p> <p>T0 Primer tümöre dair herhangi bir kanıt yok</p> <p>Tis İn situ karsinom</p> <p>T1 Tümör en geniş yerinde 3 cm veya daha az yarı çaplı, akciğer ya da viseral plevra ile çevreli, lobar bronş proksimaline bronkoskopik invazyon göstermeyen (tümör ana bronşta olmamak kaydıyla)[1]</p> <p>T2 Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip olan tümör * En geniş yerinde 3 cm veya daha büyük olması * Ana bronş tutulumu olan, karınaya 2 cm uzaklıkta veya daha distalinde * Viseral plevra invazyonu * Hilar bölgeye kadar uzanan ancak tüm akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömonit ile ilişki</p> <p>T3 Aşağıdakilerden herhangi birine invazyon gösteren herhangi bir tümör (boyutuna bakılmaksızın); Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri de dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikardium, karına tutulumu olmaksızın karınaya 2 cm'den daha distal tutulum [1], veya ilişkili tüm akciğer tutulumu olan atelektazi veya obstrüktif pnömonit</p> <p>T4 Aşağıdakilerden herhangi birine invazyon gösteren herhangi bir tümör (boyutuna bakılmaksızın); Mediasten, kalp, büyük damarlar, trake, özefagus, vertebral kemikler, karına; aynı lob içinde farklı tümör nodülleri; malign plevral effüzyon</p>	<p>N - Bölgesel Lenf Nodları</p> <p>NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.</p> <p>N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.</p> <p>N1 Doğrudan invazyon da dahil olmak üzere ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hilar lenf nodu ve intrapulmoner lenf nodu tutulumu</p> <p>N2 İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu</p> <p>N3 Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu tutulumu</p>																																																
	<p>M - Uzak Metastaz</p> <p>MX Uzak metastaz değerlendirilememektedir.</p> <p>M0 Uzak metastaz yoktur.</p> <p>M1 İpsilateral veya kontralateral farklı lobda farklı tümör nodülleri, uzak metastaz</p>																																																
	<p>Evre Gruplaması</p> <table border="1"> <tr> <td>Gizli karsinom</td> <td>TX</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre 0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IA</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IB</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IIA</td> <td>T1</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IIB</td> <td>T2</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IIIA</td> <td>T1, T2</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N1, N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IIIB</td> <td>-</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T4</td> <td>-</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Evre IV</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>M1</td> </tr> </table>	Gizli karsinom	TX	N0	M0	Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IA	T1	N0	M0	Evre IB	T2	N0	M0	Evre IIA	T1	N1	M0	Evre IIB	T2	N1	M0		T3	N0	M0	Evre IIIA	T1, T2	N2	M0		T3	N1, N2	M0	Evre IIIB	-	N3	M0		T4	-	M0	Evre IV	-	-	M1
Gizli karsinom	TX	N0	M0																																														
Evre 0	Tis	N0	M0																																														
Evre IA	T1	N0	M0																																														
Evre IB	T2	N0	M0																																														
Evre IIA	T1	N1	M0																																														
Evre IIB	T2	N1	M0																																														
	T3	N0	M0																																														
Evre IIIA	T1, T2	N2	M0																																														
	T3	N1, N2	M0																																														
Evre IIIB	-	N3	M0																																														
	T4	-	M0																																														
Evre IV	-	-	M1																																														
<p>Notlar</p> <p>[1] İnvaziv komponenti ana bronş proksimaline kadar ve bronş duvarıyla sınırlı olmak şartıyla, boyutu ne olursa olsun yüzeysel tümörler T1 olarak sınıflandırılırlar.</p> <p>[2] Akciğer kanserlerinde çoğu plevral effüzyonlar tümör kaynaklıdır. Ancak bazı olgularda plevral sıvının incelenmesi tümör hücresi, kan ya da eksuda niteliği taşımaz. Efüzyonun tümör kaynaklı olmadığı sitolojik inceleme ve klinik olarak desteklenirse, plevral efüzyon bu sınıflamaya kriter olarak alınmamalı ve tümör T1, T2 veya T3 olarak sınıflandırılmalıdır.</p>																																																	

Günümüzde de halen kullanımda olan bu versiyonda; 1990 – 2000 yılları arasında 19 ülke ve 46 kuruluş verileri incelenerek elde edilen, cerrahi rezeksiyondan yalnızca destek tedavisine kadar geniş bir yelpazede tüm tedavi seçenekleri dahil edilerek, primer akciğer kanseri olan 100,869 hastanın verileri retrospektif olarak toplanmıştır (16). Ulaşılamayan veriler nedeniyle bu toplamdan, 67,725'i küçük hücre dışı akciğer kanseri ve 13,290'ı küçük hücreli akciğer kanseri olan 81,015 hasta verileri

kullanılarak gerekli analizler yapılmıştır. Bu analizlerin sonucunda T, N ve M faktörlerinde uygun güncellemeler yapılmıştır. Bu güncellenmenin yayınlanmasının ardından klinik ve patolojik sınıflama açısından son versiyonun, prognoz ve sağkalım öngörüsü açısından daha geçerli bir araç olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (17).

T – Tümör

T faktörü; primertümörün uzun eksenine göre boyut, yerleşim ve invazyon derecesi dikkate alınarak belirlenmiştir. Sitolojik olarak saptanabilen, ancak radyolojik veya bronkoskopik yöntemlerle kitle saptanamayan olgular TX olarak değerlendirilmektedir. Primer tümöre ilişkin sitolojik ya da radyolojik veya bronkoskopik herhangi bir kanıt olmaması T0 olarak gösterilir. Tis, bronş mukozasını aşmayan, erken evre karsinoma in situ tümörleri için kullanılmaktadır.

TNM sınıflamasının son versiyonunda yapılan analizlerde her bir tümör çapı için farklı beş yıllık sağkalım oranları bulunduğu; altıncı versiyonda 3 cm olarak verilen tümör boyut limiti, güncel versiyonda çeşitlendirilmiştir. Mevcut sistemin analizleri sırasında 2 cm çaplı tümörler için %53, 3 cm çaplı tümörler için %47, 5 cm çaplı tümörler için %43, 7 cm ve 7 cm’yi aşan tümörler için sırasıyla %36 ve % 26’lık beş yıllık sağkalım oranları tespit edilmiştir. Bu sıralamaya uygun olarak; 2 ve 3 cm çaplı tümörler sırasıyla T1a ve T1b; 5 ve 7 cm çaplı tümörler ise sırasıyla T2a ve T2b kabul edilmiştir.

Çapı 7 cm’yi aşan tümörlerin, önceki TNM sınıflandırmasında, göğüs duvarı, diafragma, mediastinal plevra veya perikarda invazyon gösteren, karınaya 2 cm’den daha yakın ana bronş tutulumu veya tüm akciğerde obstrüktif atelektazi varlığı ile tarif edilen T3 tümörlerle benzer sağkalım vermesi üzerine; çapı 7 cm’yi aşan tümörler T3 sınıfına sokulmuştur. Daha önceki sınıflandırmada T4 olarak değerlendirilen; aynı lobda satellit nodül gösteren tümörlerde beş yıllık sağkalım oranının %28 ile T3 tümörlere benzer olmasından dolayı, bu tümörler de T3 sınıfına dahil edilmiştir.

İpsilateral akciğerin farklı loblarında metastatik nodülleri saptanan, önceki sınıflamaya göre M1 kabul edilen tümörler ise; M1 tümörlerden daha iyi ve T3 tümörlerden daha kötü prognoz göstermeleri nedeniyle T4 kabul edilmiştir (18).

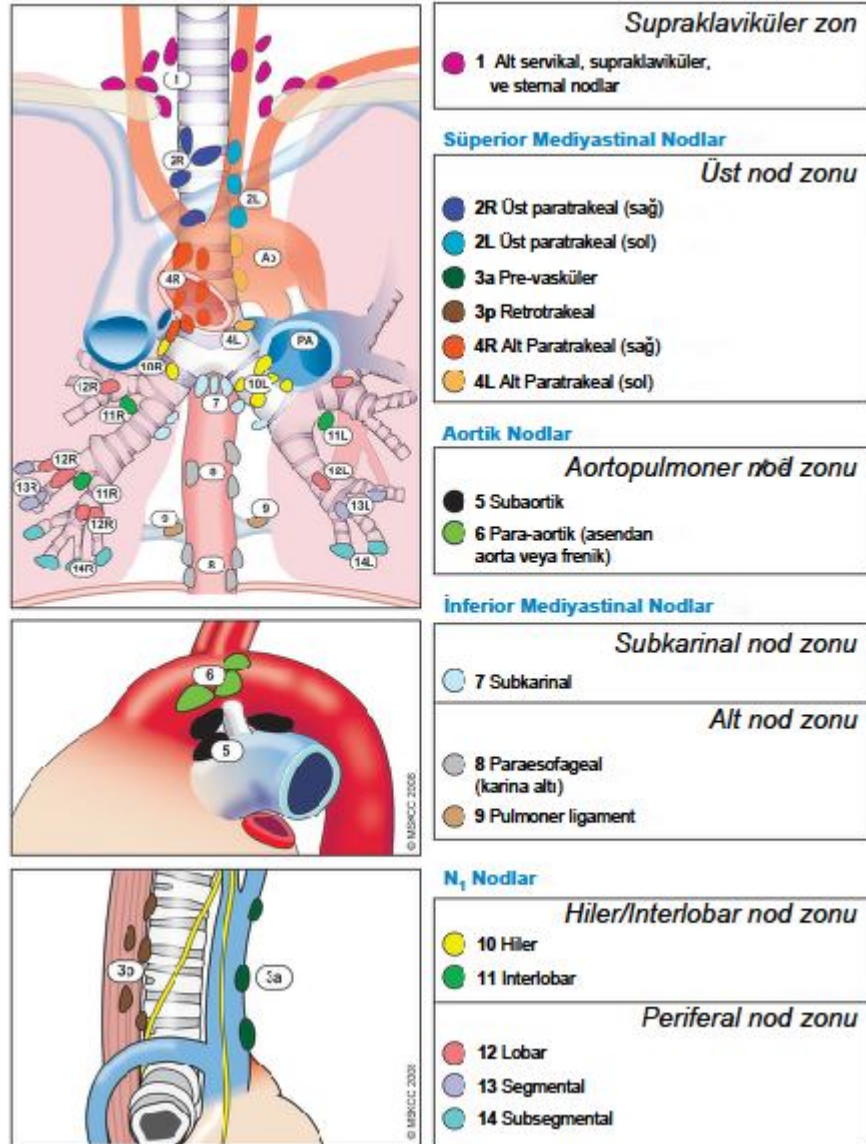
N – Bölgesel lenf nodu

N kriteri, primer tümörün ilişkili bölge lenfatik drenaj invazyonuna göre belirlenmektedir. Lenf nodu tutulumu belirlenemeyen tümörler NX, herhangi bir lenf nodu tutulumu göstermeyen tümörler ise N0 olarak tanımlanırlar. N1 tümörler, ipsilateral peribronşial ve hiler lenf nodları ile intrapulmoner lenf nodlarını tutar. İpsilateral karinal, subkarinal ve mediastinal lenf nodu tutulumu N2 olarak değerlendirilir. Kontralateral mediastinal, hiler veya bronşiyal lenf nodu tutulumu ise N3 sınıflamasına tabiidir.

Son TNM evreleme versiyonunda, altıncı versiyona eklenen herhangi bir güncelleme olmamıştır; ancak mevcut on dört lenf nodu bölgesi birleştirilerek 6 nodal zon belirlenmiş; böylece farklı coğrafi bölgelerde varyasyon gösteren lenf nodu haritaları için evrensel bir tanım getirilmiştir (19, 20, 21). Buna göre;

1. Üst nod zonu 1 – 4
2. Aortopulmoner nod zonu 5 – 6
3. Subkarinal nod zonu 7
4. Alt nod zonu 8 – 9
5. Hiler nod zonu 10 – 11
6. Periferik nod zonu 12 – 14'tür (Şekil 1).

Mevcut analizlerde; N sınıflaması ne olursa olsun, yukarıda verilen altı nod zondan kaç tanesinin tutulduğuna göre birbirinden farklı sağkalım tespit edilmiştir (22, 23). T evresine bakılmaksızın, herhangi bir metastaz göstermeyen N1 tümörlerde çoklu nod zonu tutulumlu için 31 aylık ortalama sağkalım gösterilirken, tek zon nodu tutulumunda ortalama 52 aya yükselmektedir (22, 24). Benzer farklılıklar N2 tümörler için görülse de, olgu sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.



Şekil 1. Son TNM Sınıflamasına göre lenf nodu zonları. Fotoğraflar MSKCC 2008'den alıntılanmıştır.

M – Metastaz

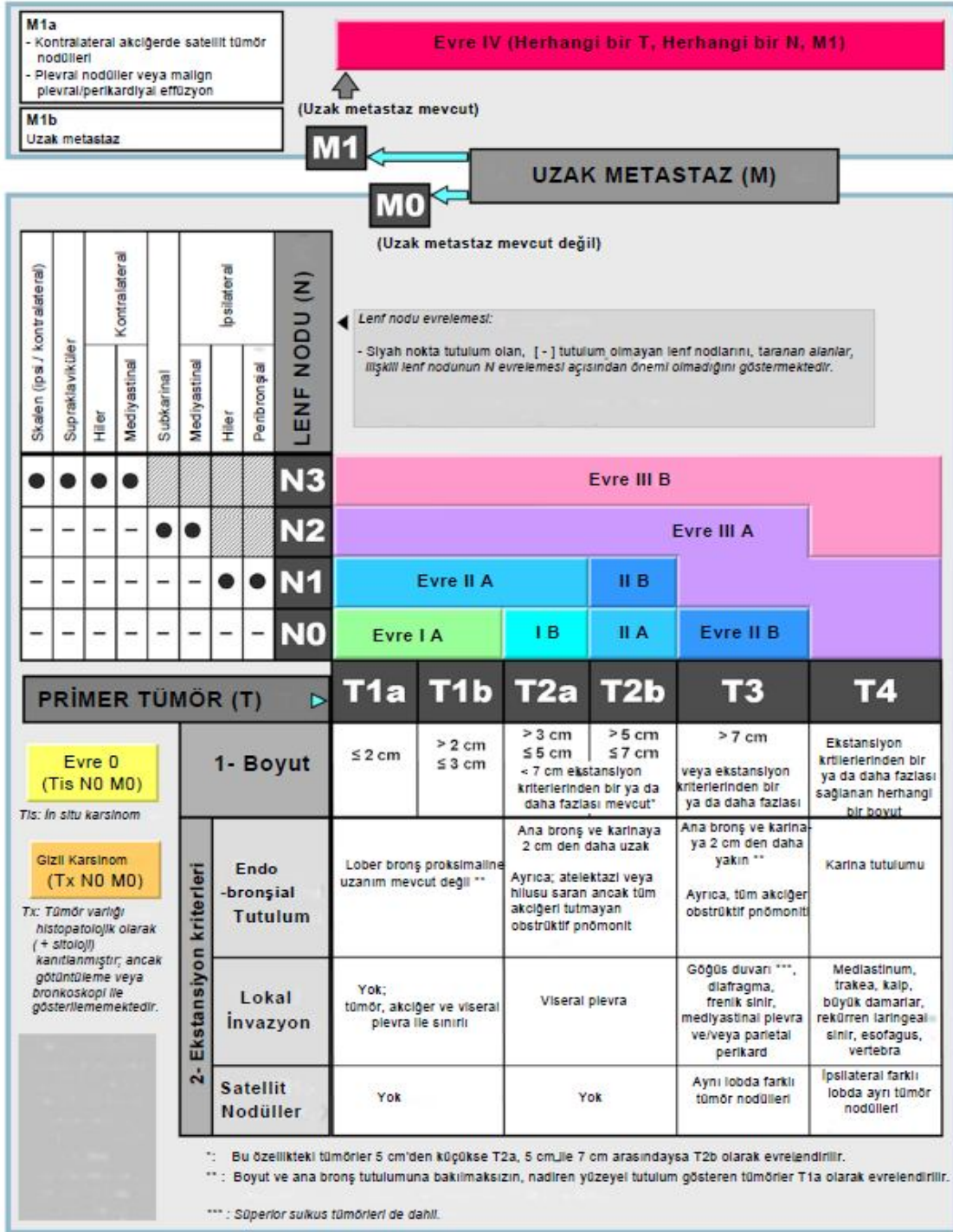
M kriteri uzak metastaz varlığı ile belirlenir. M0 tümörler için uzak metastaz mevcut değilken; mediasten, kalp, büyük damarlar, karina, trakea, özofagus ya da vertebra tutulumu olan ya da göğüs dışı uzak organ veya dokularda primer tümör histopatolojik özelliklerine sahip nodül tespit edilmesi durumunda, tümörler M1 olarak tanımlanır.

Önceki TNM evreleme versiyonunda; sitolojik veya biyokimyasal olarak tümör ile bağlantısı olmadığı gösterilenler hariç tutulmak kaydıyla, malign plevral ya da

perikardial efüzyon ile ilişkili bulunan T4 tümörler; güncel evreleme sistemi analizlerinde, T4 tümörler için belirlenmiş ortalama 13 aylık sağkalımdan daha kötü prognoz gösterdiklerinden (8 ay), yedinci TNM evreleme sisteminde M1 olarak kabul edilmiştir. M kriteri için yapılan güncellemelerden diğeri ise, metastatik (M1) tümörlerin; plevral tutulum ya da metastaz gösteren tümörlerde %6, kontralateral akciğer metastazı gösteren tümörlerde %3 ve uzak organ metastazı gösteren tümörlerde %1'lik beş yıllık sağkalım oranlarının tespit edilmesi ile (25); göğüs içi ve uzak organ metastazları ayrımı yapılarak, M1a ve M1b şeklinde iki gruba ayrılmasıdır.

Evre gruplandırması

Güncel evreleme sisteminde elde edilen farklı sağkalımlar ve bunlardan yola çıkılarak yapılan T ve M kriterlerindeki değişikliklere dayanılarak evre gruplandırmasında da yeni öneriler olmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Güncellenmiş TNM Evrelendirme Sistemi (7. versiyon).

2.2. T3 Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörlerine Tedavi Yaklaşımları

2.2.1. Cerrahi tedavi yaklaşımları ve akciğer rezeksiyonu çeşitleri

T3 tümörler, herhangi bir lenf nodu tutulumu ya da uzak organ metastazı olmadığı durumda evre IIB; N1 veya N2 lenf nodu tutulumunda evre IIIA; N3 lenf nodu

tutulunda evre IIIB ve tüm diğer T sınıflarıyla birlikte, herhangi bir metastaz varlığında evre IV olarak değerlendirilirler.

Evre IIB küçük hücre dışı akciğer tümörlerinde lobektomi, pnömonektomi, segmental rezeksiyon, wedge rezeksiyonu ya da sleeve rezeksiyon uygulanabilir. Cerrahiden görülecek faydayı değerlendirmek için hastanın genel durumunun, özellikle de pulmoner rezervinin değerlendirilmesi büyük önem taşır. Ani ve yaşa bağlı postoperatif mortalite ile birlikte, pnömonektomilerde %5 ile %8 arası, lobektomilerde ise %3 ile %5 arası mortalite oranları bildirilmiştir (26). Toplam 1910 hastanın bilgilerinin incelendiği 11 randomize çalışmanın analizinde; operabl evre I, II ve IIIA küçük hücre dışı akciğer tümörlerinde rezeksiyon ve komplet ipsilateral mediastinal lenf doku disseksiyonunun, rezeksiyon ile birlikte yalnızca lenf nodu örnekleme yapılanlara oranla daha yüksek dört yıllık sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (CI %95; 0.65 – 0.93; $P = 0.005$). Komplet ipsilateral mediastinal lenf nodu disseksiyonu (KMLND) grubunda lokal veya uzak tümör rekürrensi önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (CI %95, 0.61 – 1.00; $P = 0.05$). Bununla birlikte KMLND grubunda 5 günden uzun süren hava kaçağı riski daha yüksektir (26).

Evre IIIA tümörlerde klinik evreleme ne kadar titizlikle yapılırsa yapılırsa, operasyonda mediastinal N2 tutulumu görülebilir. Bu tümörlerin tedavisinde cerrahi tedavi için bir fikir birliği mevcut değildir. Tümör ve lenf nodlarının komplet rezeksiyonu mümkünse, bu hastaların cerrahiden fayda görme şansı daha yüksektir (26).

Evre IIIB küçük hücre dışı akciğer tümörlerinde yalnızca cerrahinin başarısı oldukça düşüktür ve bu hastalar için en uygun tedavi yaklaşımı; tümör tutulum alanları ve hastanın genel durumuna göre cerrahi ile birlikte preoperatif kemoterapi, kemoterapi ve radyoterapi veya yalnızca radyoterapidir.

2.2.2. Kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları

Kemoterapi

Akciğer kanserlerinde potansiyel kür şansı cerrahi tedavilerde en yüksektir. Postoperatif kemoterapi, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde ek fayda sağlayabilir.

Postoperatif cisplatin kombinasyon kemoterapisinin, evre II küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde önemli bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Preoperatif kemoterapi de bazı hastalarda belirli ölçülerde fayda sağlayabilir (27). Cerrahi sonrası

birçok hastada bölgesel veya uzak metastaz gelişmektedir (28). Mevcut meta analizlerin incelenmesi ile komplet rezeksiyon sağlanan evre II küçük hücre dışı akciğer kanserli bu hastalarda postoperatif cisplatin temelli kemoterapinin önemli ölçüde fayda sağladığı söylenebilir (29).

İleri evre akciğer kanserlerinde, kemoterapi ya da epidermal büyüme faktör reseptör kinaz (EGFR) inhibitörlerinin ortalama sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (30,31); ancak hastalığın ileri evre olması nedeniyle genel sağkalım beklentisi bu hasta grubunda düşüktür.

Kemoterapi, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde, hastalığa bağlı semptomlarda kısa dönem iyileşme sağlamaktadır. Kemoterapinin tümöre bağlı semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran bazı klinik çalışmalarda, tümöre bağlı semptomların, genel yaşam kalitesinde herhangi bir bozulma olmadan, kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (32, 33); yine de kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Radyoterapi

Adjuvan radyoterapinin etkilerini inceleyen, on randomize kontrollü klinik çalışmanın verileri ve 2,232 olgu bazlı bir meta analizde, yalnızca cerrahiye kıyasla postoperatif radyoterapi alan evre I, evre II ve N0 - N1 hastalarda ölüm riskinde %18'lik bir artış ve genel sağkalımda %52 - %58 azalma gösterilmiştir (34) ($P = 0.002$). Postoperatif radyoterapinin bu olumsuz sonuçlarının yalnızca evre I ve II, N kriteri 0 ve 1 olan hastalarda olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, postoperatif radyoterapinin, verilen hasta gruplarında lokal ve uzak metastaz açısından da dezavantajlı olduğu gösterilmiştir (34) ($P = 0.02$).

Buna karşın, primer radyoterapinin inoperabl olan iyi pulmoner rezervli hastalarda avantajlı olduğu bilinmektedir. Tam küratif seans uygulandığı durumlarda bu hastalarda %20'lik bir üç yıllık sağkalım oranı elde edildiği gösterilmiştir (35). Geniş serili bir retrospektif analizde, 152 inoperabl küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasında, primer radyoterapinin beş yıllık sağkalım açısından %10'luk bir oran verdiği, T1 tümörlü 44 hastanın %60'ında hastalıktan tamamen kür sağlandığı bildirilmiştir (36).

Tüm bu tedavi yöntemleri için, belirli evrelerde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları için önerilen bir sıralama bulunmamaktadır. Tümörün komplet rezeksiyon olasılığı değerlendirilerek, genellikle bu karar klinik duruma göre verilmektedir. Bazı hastalarda preoperatif kemoterapi/radyoterapi rezeksiyon şansını artırabilirken, bazı durumlarda postoperatif adjuvan tedavinin daha yüksek fayda sağladığı bilinmektedir. Toplam 76 T3 ve T4 tümörlü küçük hücre dışı akciğer kanserli olgu ile yapılan güncel bir çalışmada, tüm olgular için üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83.8 ve %78.9 olup; preoperatif kemoterapi alan hastalarda oran %66.8, postoperatif kemoterapi alan hastalarda %56.5 bulunmuştur (37) ($P = 0.0092$). Bununla birlikte, klinik evrelemesi T3 ve T4 olup, N0 – N1 tutulum gösteren hastalar incelendiğinde, cerrahi öncelikli postoperatif kemoterapi uygulamasının daha uzun süre sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (37) ($P = 0.019$).

2.3 Küçük Hücre Dışı Akciğer Tümörlerinde Sağkalım

Akciğer kanserinde bir dizi klinik faktörün prognoz ve sağkalıma etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (28, 38). Öne çıkan prognostik faktörler; hastalığın evresi, hastanın performans durumu, cinsiyet ve yaştır. Doğrudan kötü prognozla ilişkili bulunan faktörler ise;

- Pulmoner semptomların varlığı,
- 3 cm'den büyük tümör boyutu,
- Skuamöz olmayan hücre histolojisi,
- Son TNM versiyonunda belirlenen lenf nodu sınıflamasında birden fazla zon tutulumu (39) ve
- Vasküler invazyondur (40 – 42).

Hastanın performans durumunu değerlendirmek için kullanılan standardize edilmiş bazı ölçekler mevcuttur. En yaygın kullanılan Karnofsky skoru olup, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Zubrod skoru kullanılmaktadır. Çocuk hastalar için genellikle Lansky skoru kullanılır (43).

+Karnofsky ölçeği: Karnofski ölçeği, bir kişinin performansını sıfır ile yüz değerleri arasında ifade eder. 100 “mükemmel” iken, 0 ölüme tekabül eder. İlk defa David A. Karnofsky (44) tarafından 1949 yılında tanımlanmıştır.

+ **Zubrod (ECOG) ölçeği:** İlk defa 1982 yılında Oken ve çalışma arkadaşları (45) tarafından tanımlanan Zubrod ölçeği, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ölçeği olarak da bilinmektedir. Bu ölçek; 0 tamamen sağlıklı ve 5 ölüme tekbül etmek üzere, bir hastanın performansını semptomlara dayanarak sıfır ile beş arasında değerlendirir (Tablo 3). Kullanımının daha pratik olması açısından Karnofsky ölçeğinden daha üstündür.

Tablo 3. Zubrod (ECOG) Performans Değerlendirme Ölçeği

Puan	Açıklama
0	Asemptomatik Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir.
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama mevcuttur; ancak ayakta ve hafif işleri (hafif ev ve ofis işleri) yapabilir.
2	Semptomatik ve %50'den daha fazla ayakta Ayakta ve kendi bakımını yapabilir; ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir.
3	Semptomatik ve %50'den daha az ayakta Kendi bakımını yapmakta zorlanır ve gündüz saatlerinin %50'den azını ayakta geçirebilir.
4	Yatağa bağımlı Kendi bakımını yapamaz ve tam olarak sandalye veya yatağa bağımlıdır.
5	Ölüm hali

Beş yüzden fazla akciğer kanseri hastasında yapılan bir prospektif çalışmada bu ölçekler birbiriyle kıyaslandıklarında, her iki ölçeğin de kullanılabilir olduğu sonucuna varılarak ikisi arasında bir eşleştirme yapılmıştır (46). Buna göre; Zubrod 0 ve 1 değerleri Karnofsky ölçeğinde 80 ile 100 arası, Zubrod 2 değeri Karnofsky ölçeğinde 60 ile 70 arası ve Zubrod ölçeği 3 ve 4 skorları Karnofsky ölçeğinde 10 ile 50 arasında bir skora karşılık gelmektedir (46).

Metastatik akciğer kanserli olgularda bu ölçekleri kullanarak yaşam kalitesi tahmini yürütmeyi ve bu ölçeklerin kullanılabilirliğini ölçmeyi amaçlayan bir çalışmada, her ne kadar bu ölçeklerin yaşam kalitesi ve prognoz açısından ilişkili olduğu gösterilse de, bir olgunun genel prognoz ve yaşam kalitesinde meydana gelen değişimleri ölçmek mümkün olmamıştır (47). Bunda, yüksek olasılıkla kanser gibi

multidisipliner yaklaşım gerektiren karmaşık hastalıklarda tedavinin bu skorlara etkisini değerlendirirken, farklı branş hekimlerince yapılan farklı değerlendirmeler neden olmaktadır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre sıfır ve iki arasında ECOG ve yetmiş üzerinde Karnofsky skorları daha iyi sağkalım oranları vermektedir.

Yaş ve cinsiyet etkisini inceleyen bazı araştırmalarda; genç hastalarda hastalığın daha agresif seyirli olduğu ve hızlı ilerlediği, dolayısıyla daha kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (48). Buna karşın, 50 yaş altı hastalarda prognozun daha iyi olduğu yönünde sonuçlar elde eden çalışmalar da vardır (49). Seksen yılı sınır olarak alıp yaş ve cinsiyetin prognoza etkisini inceleyen başka bir çalışmada; 80 yaşından daha genç hastalarda prognozun daha iyi olduğu; ancak cinsiyetin prognoza etkisi olmadığı gösterilmiştir (50). Yine aynı çalışmada, tümör boyutu 7 cm'den büyük olan olguların selektif analizinde; göğüs duvarı invazyonu gösterenlerde sağkalımın daha düşük ve prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (50)($P = 0.047$).

Bununla birlikte, inoperabl tümörlerde zayıf performans durumu ve %10'dan fazla kilo kaybı da kötü prognozla ilişkilidir. Bazı klinik çalışmaların meta analizlerinde ileri evre hastalıklarda tedavi ile yanıt ya da sağkalımda iyileşme olmadığı gösterilmiştir (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç (Materyal)

Bu çalışma Helsinki Deklarasyon Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak yapılmış olup, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Etik kurul tarihi: 20.03.2014 Karar No: 97). Olgular, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde 1997 – 2013 yılları arasında küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alarak opere edilen; uluslararası TNM sınıflamasında, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumu gözetilmeksizin T3 tümörlü (tümör çapı 7 cm'den büyük olan ya da (süperior sulkus tümörleri de dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal/parietal plevra, parietal perikard tutulumu; karınaya 2 cm'den daha yakın olan ana bronş tümörleri ile tüm bir akciğerde tümöre bağlı atelektazi ya da obstrüktif pnömonit veya aynı akciğer lobunda birbirinden farklı tümör nodülleri olan) ve histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri gruplaması dışında kalan olgular içinden retrospektif olarak seçildi. Çalışmaya toplam 129 olgu alındı.

Bu olgular için geriye dönük operasyon tarihi, operasyon tarihindeki yaş, cinsiyet gibi demografik faktörlerle birlikte; yapılan operasyon türü, operasyon sonrası histopatolojik tanı, tümör evreleme gibi klinik bilgileri ayrıca kaydedildi.

TNM sınıflamasında T3 olan olguların T3 alt sınıflaması; toraks duvarı invazyonu, 7 cm. üzeri tümör boyutu ve diğer invazyonlar olarak 3 grupta yapıldı. Lenf nodu tutulumu durumlarına göre; bölgesel lenf nodu tutulumu olmayanlar N0, ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler bölge lenf nodları ile tümörün doğrudan invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu olanlar N1, ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu olanlar N2 ve kontralateral mediastinal/hiler, ipsilateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu tutulumu olanlar N3 olarak sınıflandırıldı. Bununla birlikte, tümör cerrahi evresi de her olgu için ayrı ayrı kaydedildi.

Yapılan operasyonlar pnömonektomi, lobektomi ve diğer (genişletilmiş – ekstended- rezeksiyon, sleeve rezeksiyon ve wedge rezeksiyon) olarak alt gruplara ayrıldı.

Etik kurul onayını takiben, olguların hastane sisteminde var olan tüm geçmiş tıbbi kayıtları incelenerek; operasyon sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi alıp almadığı, nüks görülme durumu kaydedildi.

Yine etik kurul onayı sonrası olguların iletişim bilgileri alınarak her biri için kendileri/yakınları ile telefon aracılığıyla görüşme sağlanarak tıbbi durumları, sağkalım durumları, olgu artık yaşamıyorsa ölüm nedenleri öğrenildi ve kaydedildi.

Etik kurul onayı sonrası hastalarla iletişim kurulduktan sonra; yaşamını sürdürmeyen olgular için ölüm tarihleri kaydedilerek, operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasında geçen süre sağkalım süresi olarak değerlendirildi ve ay cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Yaşamını sürdüren olgular için referans tarihi görüşme yapılan tarih olarak alındı ve operasyon tarihi ile görüşme yapılan tarih arasındaki zaman sağkalım süresi olarak değerlendirilerek ay cinsinden kaydedildi. Hastalarla yapılan telefon görüşmeleri, görüşme zamanının sonuçları etkilemesini engellemek için toplamda 2 hafta içinde tamamlandı.

3.2. Hasta Uygunluk Ölçütleri

Çalışmaya, T3 küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alarak, kliniğimizde opere edilen 129 olgu alındı. Bu olgular için lenf nodu tutulumu derecesi gözetilmedi. Ancak, kontralateral mediastinal ve/veya hiler lenf nodu tutulumu cerrahi rezeksiyon için kontraendikasyon oluşturduğundan (52), geriye dönük postoperatif kayıtlarını incelediğimiz olgularda N3 tutulumuna rastlanmadı. Opere edilebilmiş küçük hücreli akciğer kanserli olgu sayısı ihmal edilebilecek kadar az olduğundandır değerlendirme dışı bırakıldı.

3.3. Hasta Dışlama Ölçütleri

Çalışmaya kabul edilen olgulardan operasyon sonrası tıbbi kayıtlarına, kemoterapi/radyoterapi/nüks durumuna ilişkin bilgilere ulaşılamayan; iletişim bilgileri mevcut olmayan ya da mevcut iletişim bilgileri ile kendilerine/yakınlarına ulaşılamayan

ve dolayısıyla güncel tıbbi durum ve sağkalım durumlarına ilişkin bilgileri elde edilemeyen olgular çalışmadan hariç tutuldu.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Tüm olgular için sağkalım süresi değerlendirmede Kaplan-Meier Survival Analizi kullanıldı. Kaplan-Meier Analizi ile olguların yaş, cinsiyet, nüks durumu, operasyon tipi, lenf nodu tutulum durumları, kemoterapi/radyoterapi alıp almaması, T3 tümör alt sınıfı ve tümörlerin histopatolojik tanılarına göre ayrı ayrı gruplandırılarak oluşturulmuş tabloları log-rank testi ve Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi ile karşılaştırıldı. İkili ve ikiden çoklu faktör kombinasyonları değerlendirilirken multideğişkenli regresyon analizi ile sağkalım süresini etkileyen potansiyel etkenler belirlendi ve kombinasyonları Mantel-Cox Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. Her bir analiz ve kombinasyon için 0.05'ten küçük *P* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tüm mevcut veriler ve veri kombinasyonları Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) paket veri programı 20.0 Windows versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi.

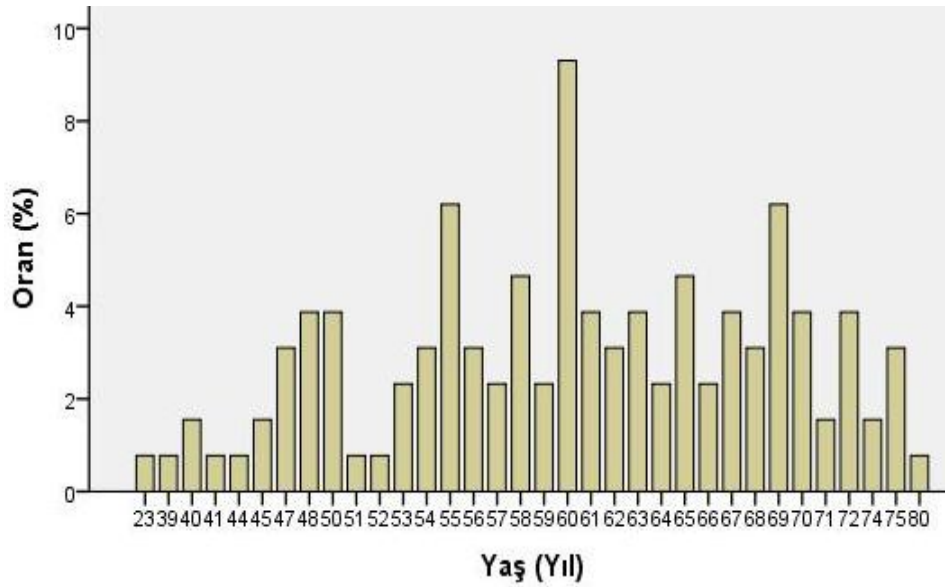
4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam 129 olgunun 125'i (%96.9) erkek, 4 tanesi (%3.1) kadındı (Tablo 4). Tüm hastaların yaş ortalaması 60 ± 9.27 bulundu (Şekil 3). Hastaların 67'sine (%51.9) lobektomi, 48'ine (%37.2) pnömonektomi ve 14'üne (%10.9) diğer (eks tended, sleeve veya wedge) rezeksiyondan biri uygulandı.

Tablo 4. Olguların yaşları ve uygulanan operasyon türü

Kriter	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	125	96.9
Kadın	4	3.1
Operasyon türü		
Lobektomi	67	51.9
Pnömonektomi	48	37.2
Diğer (extended, sleeve, wedge)	14	10.9



Şekil 3. Olguların yaş dağılımları

Yetmişbeş (%58.1) hastada histopatolojik tanı skuamöz hücreli karsinom, 35 (%27.1) hastada adenokarsinom ve 19 (%14.7) hastada diğer (büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve sarkomatoid karsinom) idi. Yetmişdört (%57.4) olgu evre IIB, 55(%42.6) olgu ise evre IIIA hastalığa sahipti. Tümörlerin T3 kriteri içinde değerlendirilmesinin nedeni incelendiğinde; 27 (%20.9) hastada göğüs duvarı invazyonu, 36 (%27.9) hastada göğüs duvarı dışı invazyon ve 66 (%51.2) hastada 7 cm'den büyük tümör mevcuttu. Yetmişdört (%57.4) hasta N0 ve 29 (%22.5) hasta N1 iken, 26 (%20.2) hastada N2 tutulum mevcuttu. Doksan (%70.3) olgu kemoterapi alırken, 38 (%29.7) olgu kemoterapi almamıştı. Radyoterapi alan ve almayan hastaların sayıları birbirine yakındı (63 - %48.8 ve 65 - %50.4). Altmışbeş (%50.4) olgu yapılan görüşme sırasında sağ iken, 64'ü (%49.6) hayatını kaybetmişti. Nüks durumu incelendiğinde 47 (%36.4) kişide nüks saptanırken, 78 (%60.5) kişide nüks mevcut değildi (Tablo 5).

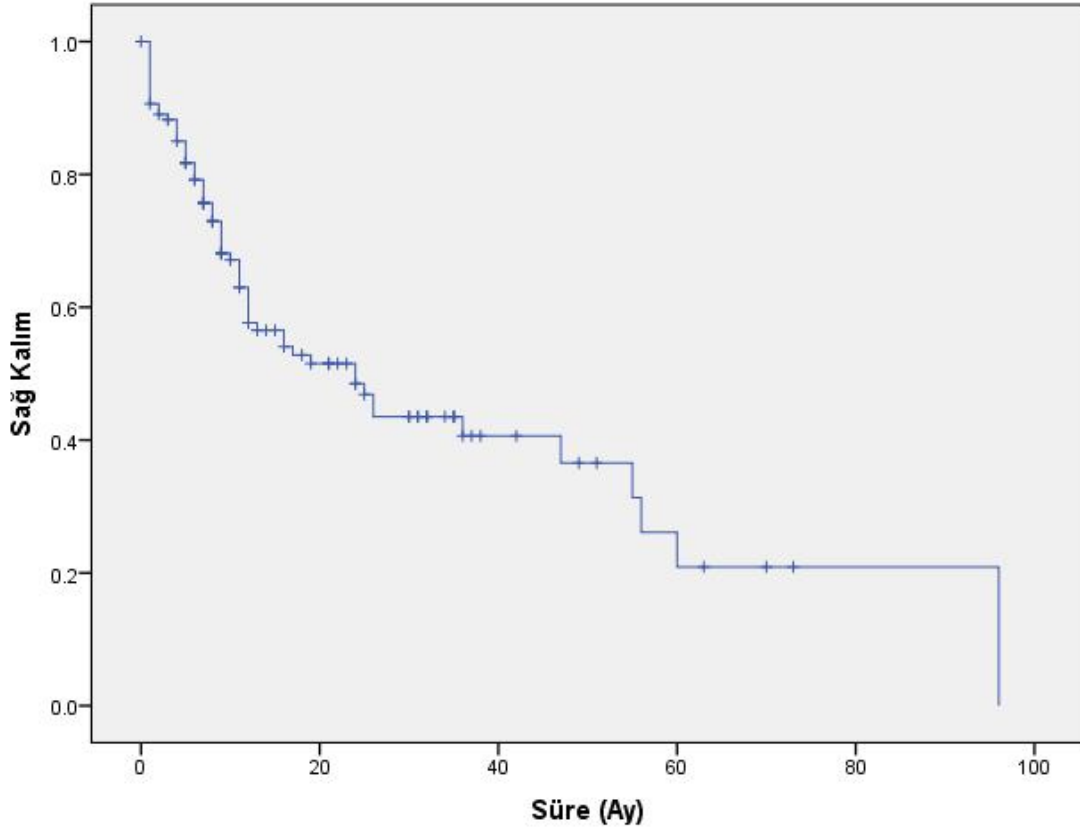
Tablo 5. Olguların seçilmiş klinik özelliklere göre sayı ve yüzde dağılımları

Kriter	Sayı	%
Histopatolojik Tanı		
Skuamöz hücreli karsinom	75	58.1
Adenokarsinom	35	27.1
Diğer (adenoskuamöz, büyük hücreli, sarkomatoid)	19	14.7
Evre		
Evre IIB	74	57.4
Evre IIIA	55	42.6
T3 tümör özellikleri		
> 7 cm.	66	51.2
Göğüs duvarı invazyonu	27	20.9
Diğer invazyon	36	27.9
N özellikleri		
N0	74	57.4
N1	29	22.5
N2	26	20.2
Kemoterapi*		
Evet	90	69.8
Hayır	38	29.5
Radyoterapi*		
Evet	63	48.8
Hayır	65	50.4
Nüks Durumu*		
Var	47	36.4
Yok	78	60.5

*Verilerine ulaşılabilen olgularda yapılan değerlendirme sonuçlarıdır.

4.2. Sağkalım ve Prognoz Karşılaştırmaları

Çalışma popülasyonuna dahil edilen tüm olguların genel sağkalım oranları çıkarıldığında, 2 yıllık sağ kalım oranı %58.5 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %30.9 olarak tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Tüm çalışma popülasyonu için sağkalım grafiği (Kaplan – Meier).

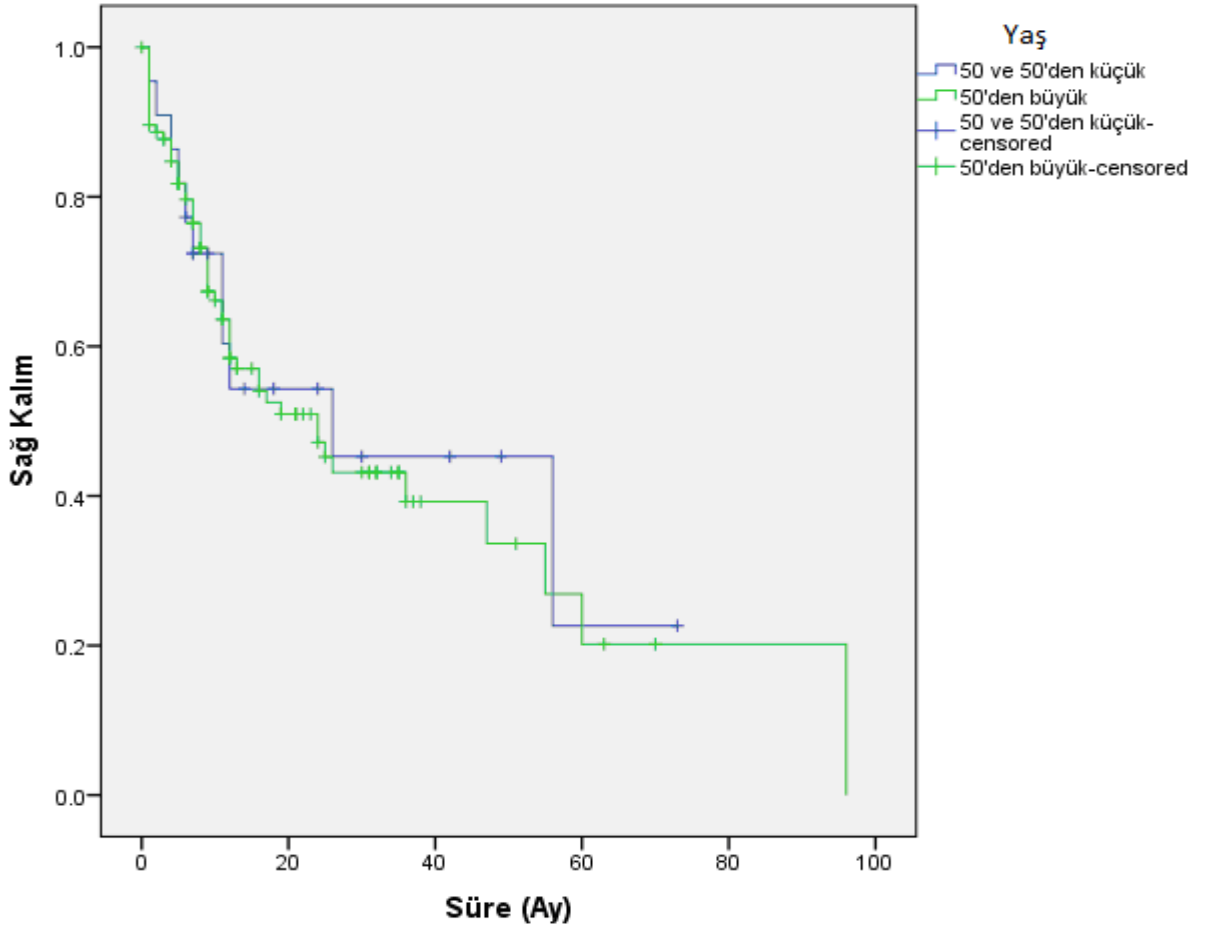
Çalışma parametreleri için ayrı ayrı sağkalım değerlendirmeleri aşağıda alt başlıklar halinde verilmiştir.

4.2.1. Yaş ve cinsiyet

Olguların yaş ortalaması 60 bulundu. Yaş ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($P = 0.794$).

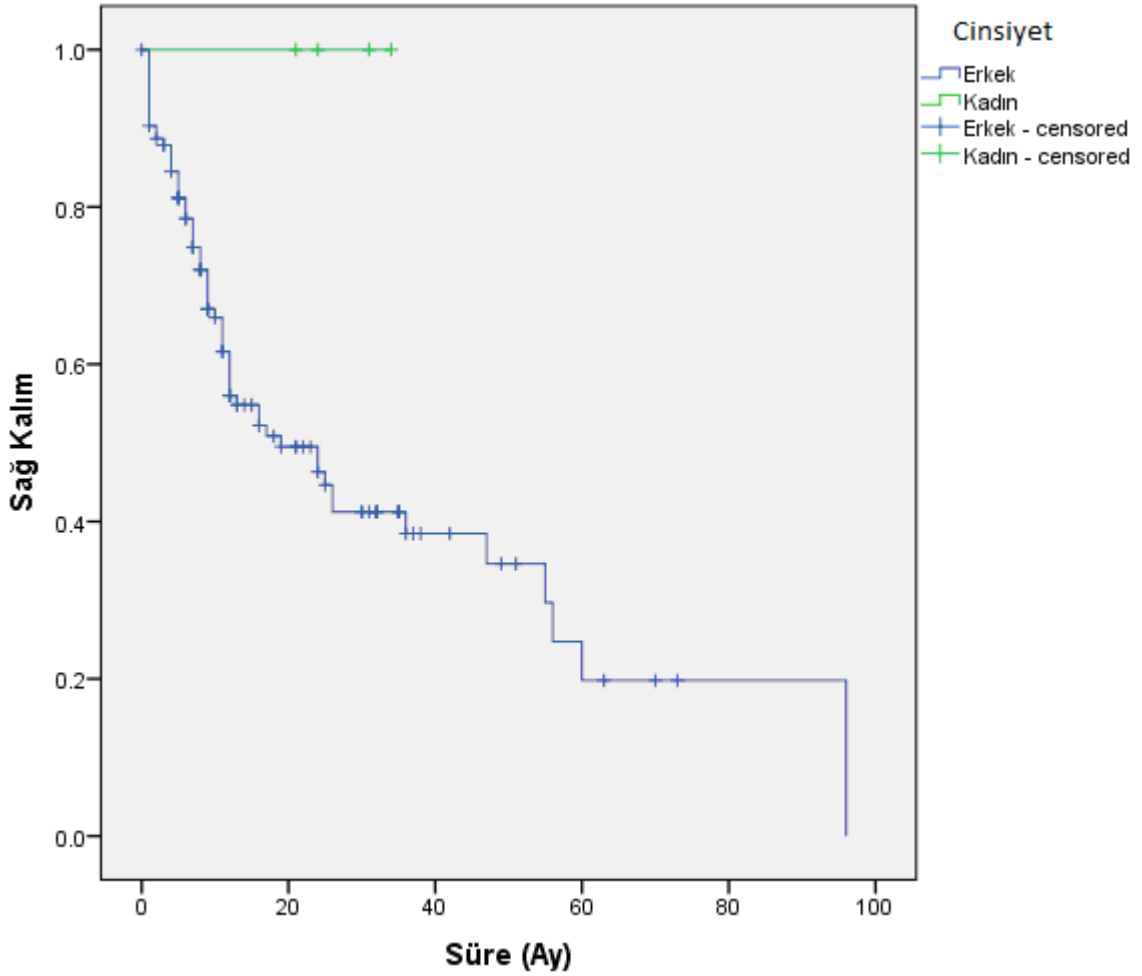
Hastalar yaş sınırı 50 alınarak tekrar karşılaştırmaya tabi tutuldu. 50 yaş sınır alınarak; 50 yıl ve daha az yaşa sahip olanlar ile 50 yaşından büyük olanlar kıyaslandığında; ilk grup için ortalama sağkalım 41.7 ± 7.2 ay iken (%95 CI, 20.6 – 48.8), 50 yaşından büyüklerde ortalama sağkalım 43.8 ± 5.1 ay bulundu (%95 CI, 26.7 –

46.9) ($P = 0.807$) (Şekil 5). 5 yıllık sağkalım oranı ilk grupta %32, ikinci grupta ise %30.2 bulundu.



Şekil 5. 50 yıl yaş sınırı alınarak her iki grup için sağkalım eğrileri

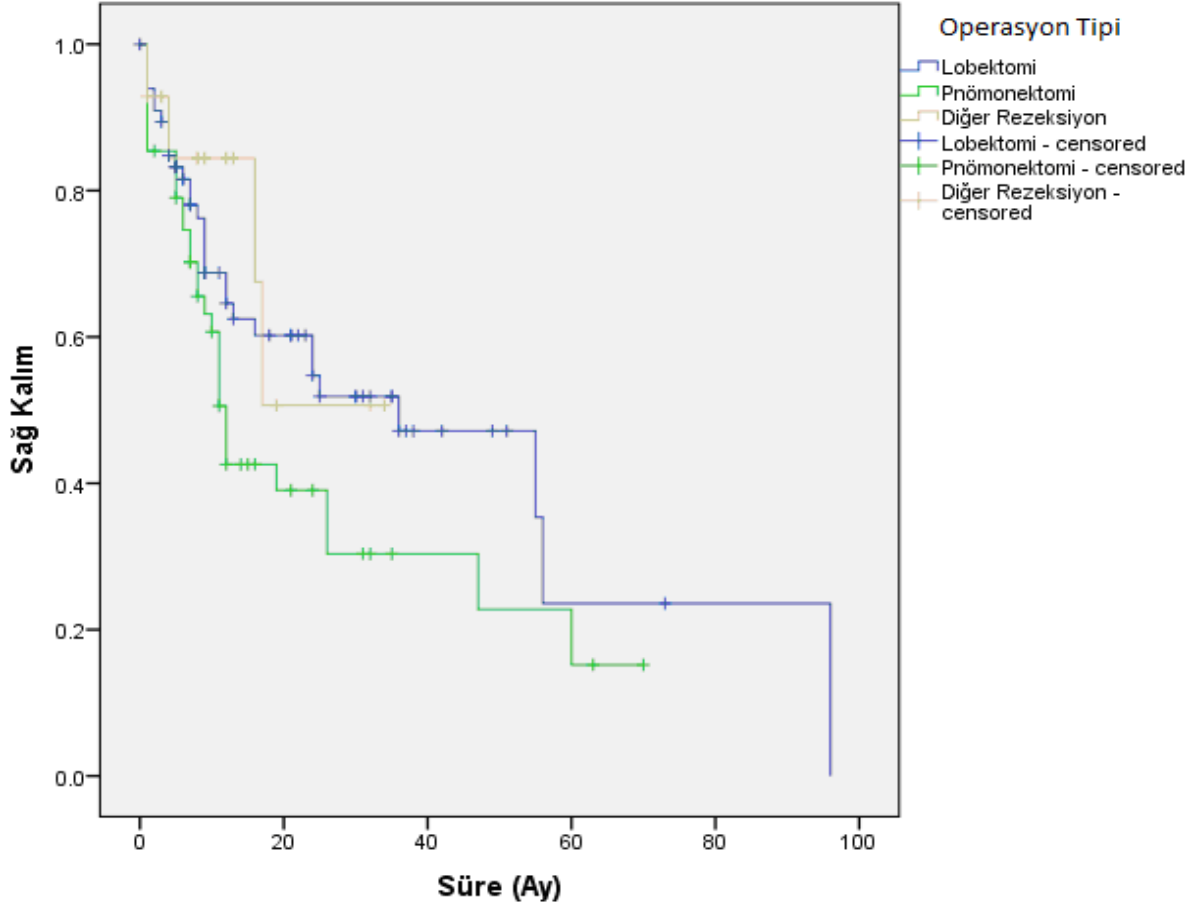
Olguların 125'i erkek, 4'ü kadındı. 125 erkeğin 64'ü hayatını kaybetmişken, kadınların tamamı sağdı. Sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamasa da ($P = 0.07$), kadın sayısının çok düşük olmasının bunda etkisi büyüktü (Şekil 6). Log-rank istatistikleri, kadın olguların tamamının yaşıyor olması nedeniyle hesaplanamadı.



Şekil 6. Cinsiyet için sağkalım eğrileri

4.2.2. Operasyon tipi

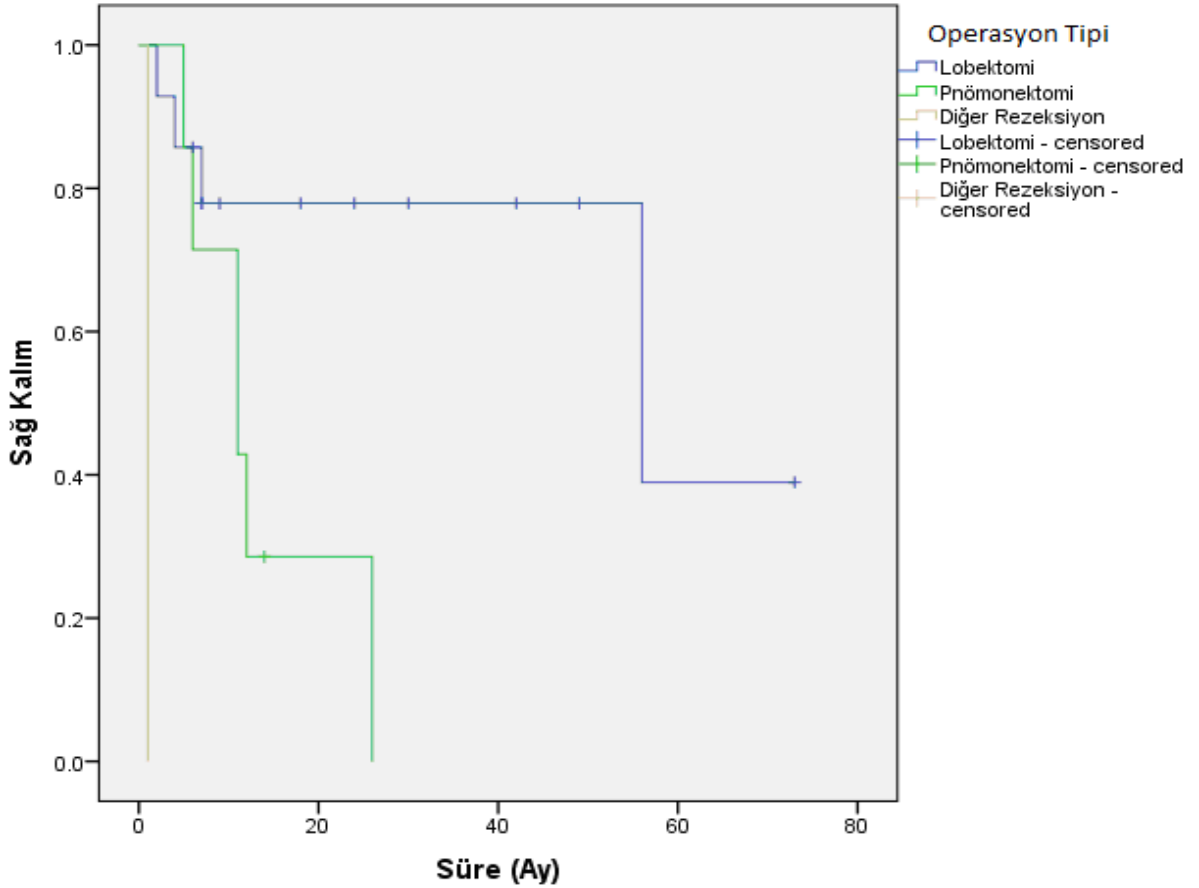
Lobektomi uygulanan 67 hastadan 30'u (%44.8), pnömonektomi uygulanan 48 hastadan 30'u (%62.5) görüşme sırasında vefat etmiş olup, diğer rezeksiyon çeşitlerinden biri uygulanan 14 hastadan 10'u (%71.4) yaşıyordu. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P = 0.672$). Ortalama sağkalım süreleri lobektomi uygulanan grupta 49.1 ± 6.85 ay (%95 CI, 28.742 – 55.609), pnömonektomi uygulanan grupta 32.6 ± 4.3 ay (%95 CI, 17.169 – 34.081) ay ve diğer rezeksiyon uygulanan grupta 30.2 ± 4.07 aydı (%95 CI, 15.210 – 31.193) (Şekil 7).



Şekil 7. Operasyon tipi açısından her üç grup için sağkalım eğrileri

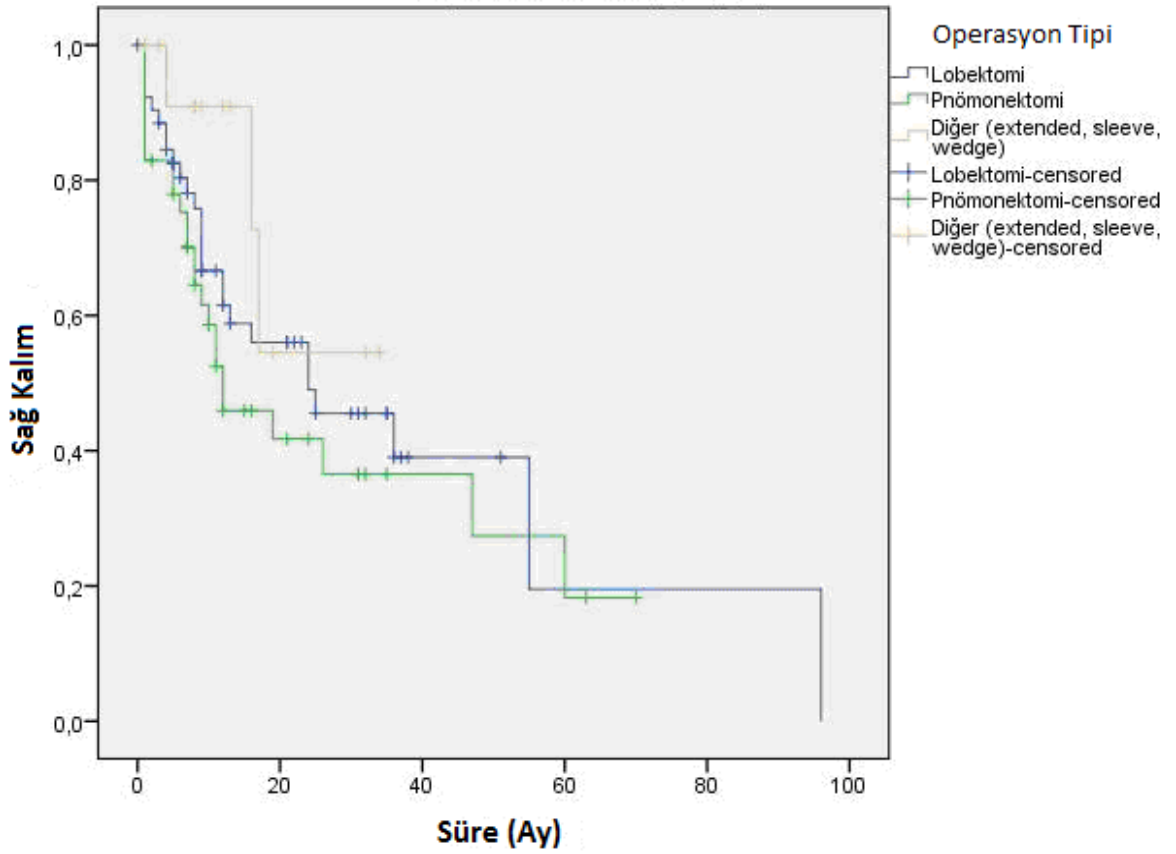
Diğer rezeksiyon grubu hariç tutularak, pnömonektomi ve lobektomi yapılan olgular arasında log rank metodu ile sağkalım kıyaslaması yapıldığında; genel karşılaşmadan daha anlamlı olarak lobektomi lehine istatistiksel sonuç elde edildi ($P = 0.083$) ise de istatistiksel anlamlılık kriteri olan 0.05'lik değere ulaşamadı. Lobektomi yapılan grupta 5-yıllık sağkalım oranı %32.6 iken, pnömonektomi yapılan grupta %25.2 bulundu.

Operasyon çeşitleri ile yaş sınırı 50 alınarak yapılan Cox-Regression çoklu sağkalım analizinde, 50 ve 50'nin altındaki yaş grubu referans alınarak, her üç operasyon tipinin kıyaslamasıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır ($P=0.148$) (Şekil 8 ve 9).



Şekil 8. 50 ve 50'den küçük yaş grubu için operasyon türlerine göre sağkalım eğrileri

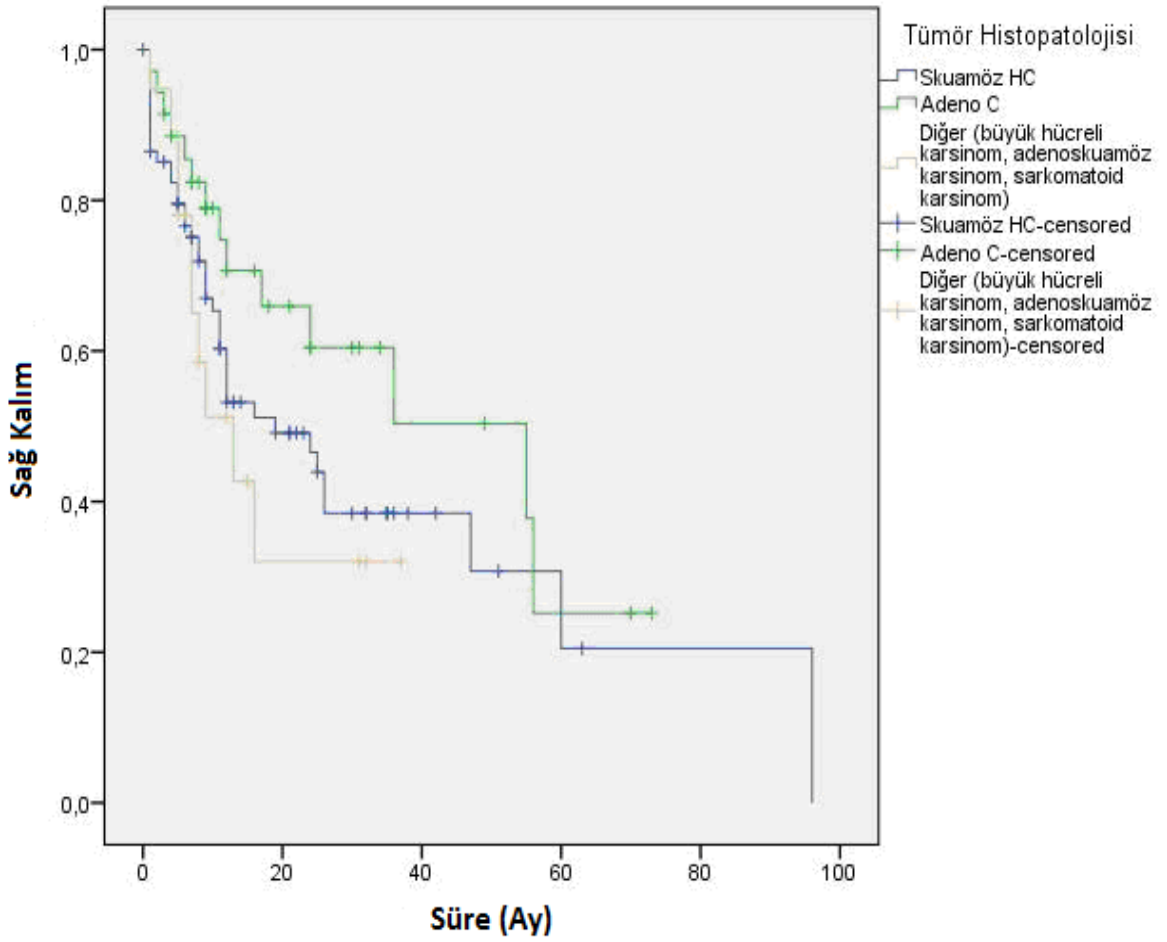
Genel kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesine rağmen; 50 yıl yaş sınırı olarak belirlenen her iki grup ayrı ayrı incelendiğinde farklı sonuçlar elde edilmektedir. Her iki grup arasında (50 yaş ve daha küçükler ile 50 yaşından büyükler) operasyon tipi açısından anlamlı bir sonuç elde edilemezken; yalnızca 50 ve daha küçük yaştaki olgular içinde operasyon tipi değerlendirildiğinde; pnömonektomi uygulanan olgular için ortalama sağkalım 20 ± 3.3 ay (%95 CI, 7.3 – 20.3), lobektomi uygulanan olgular için sağkalım 58.2 ± 8.2 ay (%95 CI, 35.0 – 67.3) bulunmuştur ($P < 0.001$). İkinci grupta ise (50'den büyük yaş grubu); pnömonektomi grubunda 35.11 ± 4.9 (%95 CI, 18.4 – 37.7) ve lobektomi grubunda 44.49 ± 7.9 (%95 CI, 21.9 – 53.0) ay ile operasyon tipi ile sağkalım arasında belirgin bir fark gösterilememiştir ($P = 0.262$).



Şekil 9. 50'den büyük yaş grubu için operasyon türlerine göre sağkalım eğrileri

4.2.3. Tümör histopatolojisi

Tüm olgular skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve diğer (büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz ve sarkomatoid karsinom) olarak üç grupta incelendiğinde; skuamöz hücreli karsinomda ortalama sağkalım 42.8 ± 6.0 ay (%95 CI, 24.0 – 47.6), adenokarsinom grubunda 47.0 ± 5.8 ay (%95 CI, 28.6 – 51.4) ve diğer grubunda 24.5 ± 3.7 ay (%95 CI, 10.2 – 24.9) olarak hesaplandı (Şekil 10). Log rank testinde bu üç grup için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($P = 0.808$).



Şekil 10. Tümör histopatolojisine göre tüm gruplar için sağkalım eğrileri (Kaplan-Meier)

Tüm değişkenler (yaş, rezeksiyon tipi, tümör evresi, kemoterapi ve radyoterapi) tümör histopatolojisi açısından Cox Regresyon modeli ile incelendiğinde; tümör histopatolojisinin çalışma grubumuz için istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermediği sonucuna varıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Tümör histopatolojisine göre diğer değişkenlerin Cox Regresyon Analizi^a

Değişkenler	Anlamlılık (P)	Hazard Oranı	Güven Aralığı (%95 CI)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0.908	0.998	0.973	1.025
Operasyon Tipi				
Lobektomi	Referans			
Pnöminektomi	0.479	1.482	0.498	4.406
Diğer	0.241	1.912	0.646	5.653
Lenf Nodu tutulumu				
N0	Referans			
N1	0.693	1.140	0.595	2.184
N2	0.041	2.080	1.030	4.200
T3 Evreleme kriteri				
Göğüs duvarı inv	Referans			
Tümör çapı > 7 cm.	0.593	1.194	0.622	2.292
Diğer inv.	0.545	1.007	0.590	2.780
Kemoterapi	0.132	0.562	0.266	1.189
Radyoterapi	0.363	0.767	0.386	1.144
Nüks	0.049	1.716	1.006	3.165

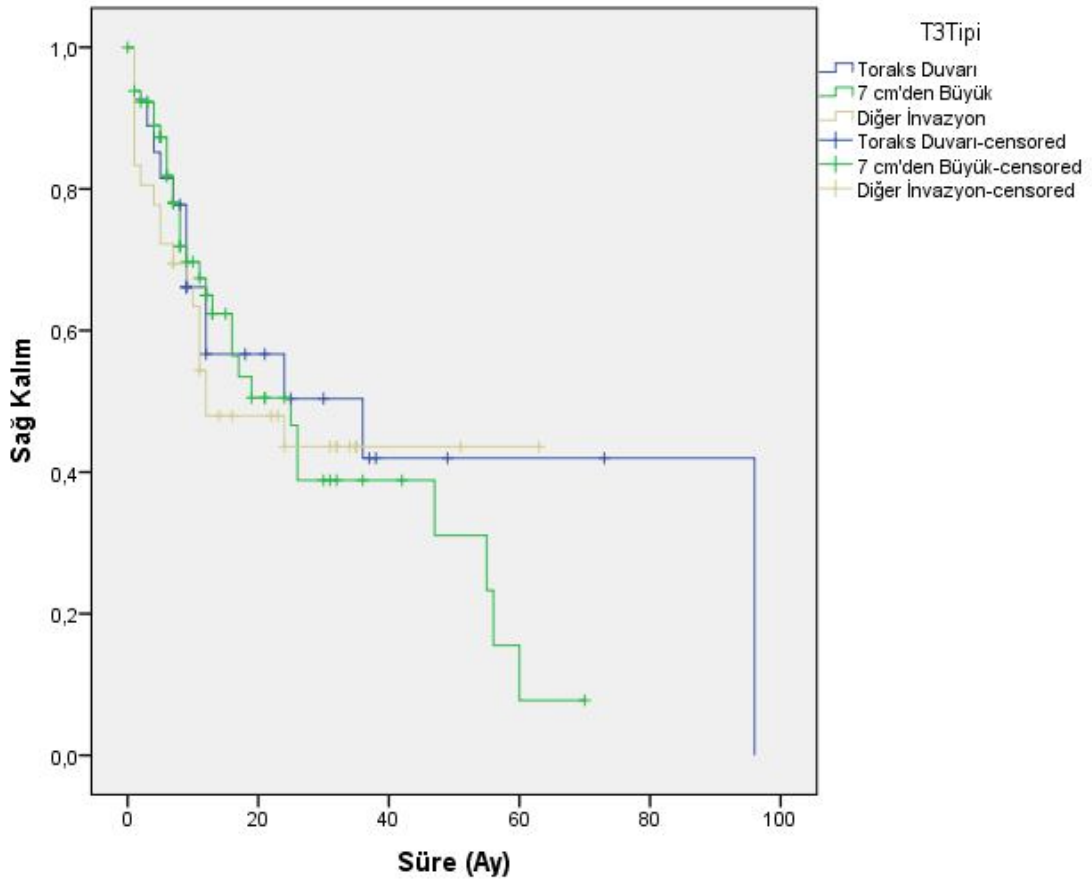
a. Tüm değişkenler ayrı ayrı tümör histopatolojik sınıflamasına göre (adenokarsinom referans alınarak) Cox regresyonuna tabi tutulmuştur. Tablo, tüm değişkenlerin birbiriyle olan ilişkilerine ilişkin bilgi vermez.

Operasyon tipi için lobektomi referans alındığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, tümör histopatolojik sınıflaması regresyonunda, pnöminektominin 1.5 kata yakın daha fazla hazard oranı verdiği sonucu çıkarılabilir ($P = 0.479$). Kemoterapi uygulaması istatistiksel olarak anlam değerine yakın olmasa da, ölüm riskini %50'ye yakın azaltmaktadır ($P = 0.132$). İkili regresyonda kemoterapi uygulamasının özellikle diğer grubu tümörlerde (büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz ve sarkomatoid karsinom) 0.0407'lik hazard oranı ile prognoza %60'a yakın fayda sağladığı görülmüştür ($P = 0.043$). Buna karşın, nüks görülmesi durumunda aynı riskin yaklaşık 1.7 kat arttığı söylenebilir ($P = 0.049$). Radyoterapi uygulanan grup için bakıldığında özellikle diğer grubu (büyük hücreli tümörler, adenoskuamöz hücreli ve sarkomatoid karsinomlar) için %70 oranında prognostik açıdan fayda gösterdiği görülmüştür (Hazard Oranı: 0.333; %95 CI, 0.136 – 0.813; $P = 0.016$).

4.2.4. T3 evrelendirme kriteri

Tüm çalışma popülasyonunun 66'sında (%51.2) kitle boyutu 7 cm'den büyük olduğundan, 27'sinde (%20.9) göğüs duvarı invazyonu ve 36'sında (%27.9) diğer invazyon (diaframa, mediastinal plevra) invazyonu nedeniyle T3 evrelemesi yapılmıştı.

Kaplan-Meier metoduyla sağkalım analizi yapıldığında; toraks duvarı invazyonu gösteren grupta 54.7 ± 9.6 ay (%95 CI, 28.838 – 66.744), 7 cm.'den büyük kitle çapı olan grupta 36.8 ± 3.8 ay (%95 CI, 22.304 – 37.410) ve diğer invazyon gösteren grupta 38.6 ± 4.8 ay (%95 CI, 22.099 – 41.208) ortalama sağkalım süreleri bulundu ($P= 0.518$) (Şekil 11). Göğüs duvarı invazyonu gösteren grupta 5 yıllık sağkalım oranı %45, kitle çapının 7 cm'yi aştığı grupta 5 yıllık sağkalım oranı %23 ve diğer invazyon olan grupta %17.7 bulundu.



Şekil 11. İnvazyon (toraks duvarı ve diğer: mediastinal plevra, diafragma, parietal plevra) ve tümör büyüklüğüne göre T3 olarak evrenmiş grupların sağkalım eğrileri (Kaplan - Meier)

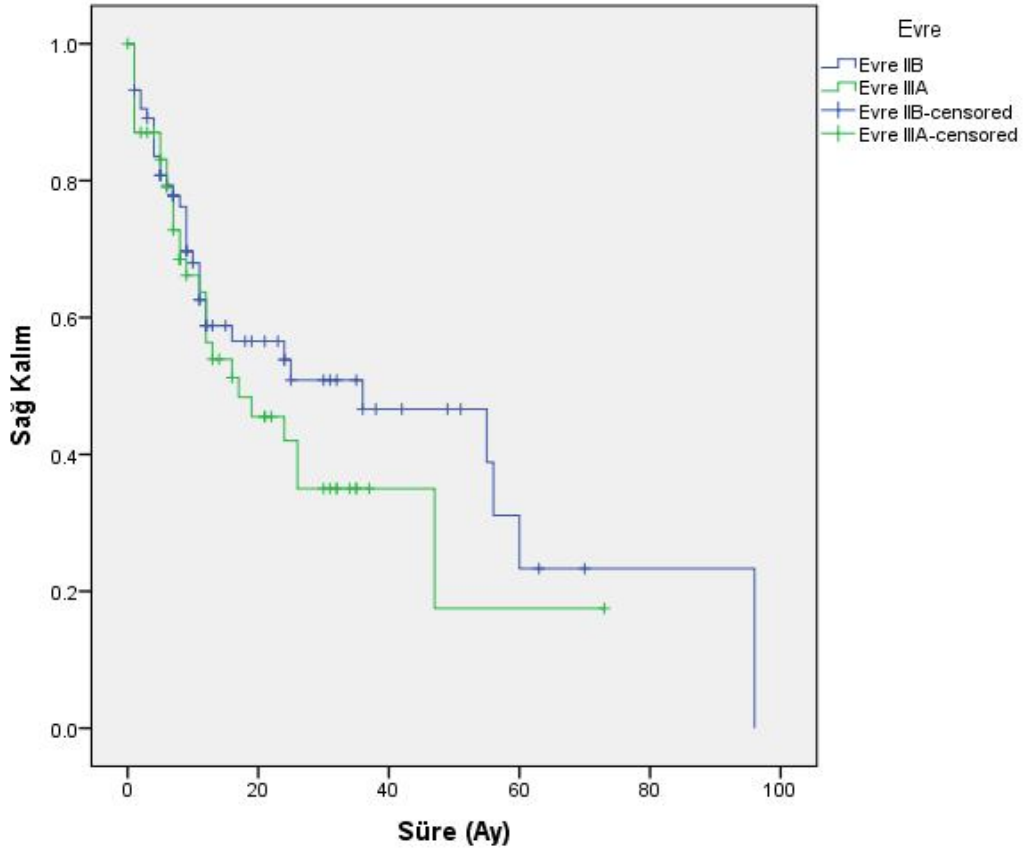
T3 alt grupları için ayrıca Cox regresyon analizi yapıldığında (Tablo 7), sağkalım ve kötü prognoz açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 7. T3 alt gruplarının birbiri arasında hazard-risk karşılaştırması (Cox Regresyon Analizi)

Değişken	Karşılaştırılan Parametre	Hazard Oranı	Anlamlılık	Güven Aralığı (%95 CI)
T3 Evreleme Kriteri	Göğüs Duvarı Invazyonu	Referans		
	>7 cm tm.	0.907	0.47	0.330 – 1.668
	Diğer Invazyon	0.742	0.82	0.390 – 2.105

4.2.5. Tümör evresi

Çalışma popülasyonunda 75 kişinin (%57.4) evre IIB, 55 kişinin (%42.6) evre IIIA olduğu tespit edildi. Evre IIB grubunda ortalama sağkalım 49.6 ± 6.1 ay (%95 CI, 30.598 – 54.614) ve evre IIIA grubunda ortalama sağkalım 27.4 ± 4.8 aydı (%95 CI, 18.040 – 36.893) ($P = 0.201$) (Şekil 12).

**Şekil 12.** Hastalık evresine göre tüm grupların sağkalım eğrileri (Kaplan – Meier)

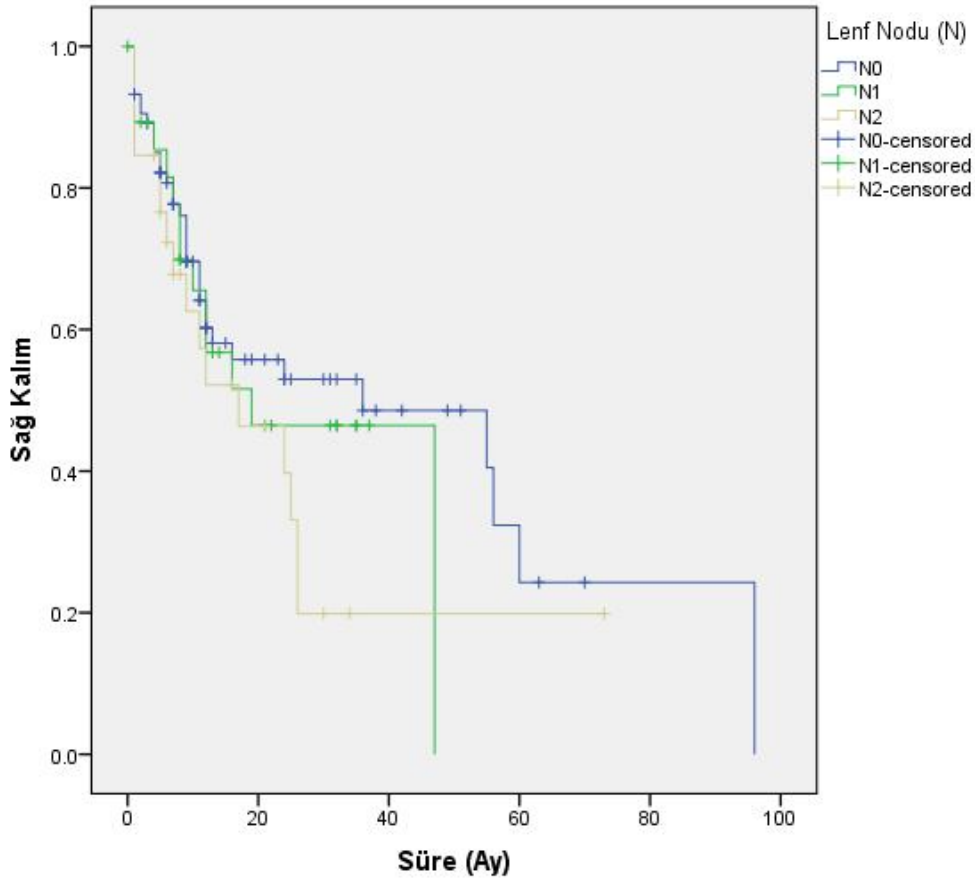
Evre tek başına Cox regresyonuna tabi tutulduğunda evre IIB referans alınarak, evre IIIA'nın 1.3 kat (hazard oranı 1.375, %95 CI, 0.834 – 2.226; $P = 0.212$) kötü prognozla ilişkili olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Cox Regresyon Analizi ile TNM evrelerinin birbiri arasında hazard-risk karşılaştırması

Değişken	Karşılaştırılan Parametre	Hazard Oranı	Anlamlılık	Güven Aralığı (%95 CI)
Tümör Evresi	Evre IIB Evre IIIA	Referans 1.375	0.212	0.834 – 2.266

4.2.6. Lenf nodu tutulumu

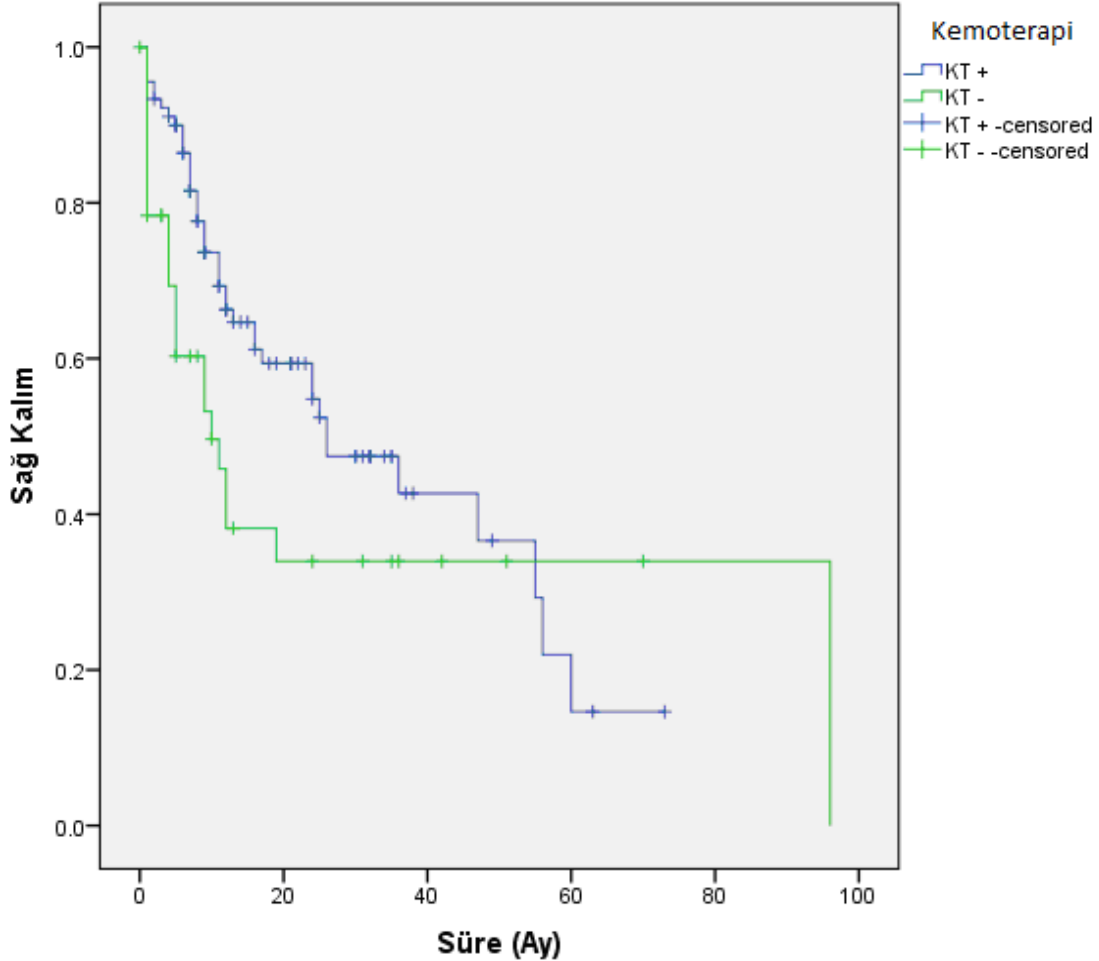
Tüm çalışma popülasyonunda, herhangi bir lenf nodu tutulumu görülmeyen 74 (%57.4), N1 evre 29 (%22.5) ve N2 evre 26 (%20.2) olgu vardı. Ortalama sağkalım süresi lenf nodu tutulumu olmayan (N0) grup için 49.6 ± 6.1 ay iken (%95 CI, 30.598 – 54.614); N1 ve N2 tutulum gösteren gruplarda sırasıyla 33.5 ± 4.1 ay (%95 CI, 18.384 – 34.639) ve 31.9 ± 4.5 (%95 CI, 13.385 – 36.554) hesaplandı ($P= 0.324$) (Şekil 13).



Şekil 13. Lenf nodu tutulumuna göre N0, N1 ve N2 grupların sağkalım eğrileri (Kaplan - Meier)

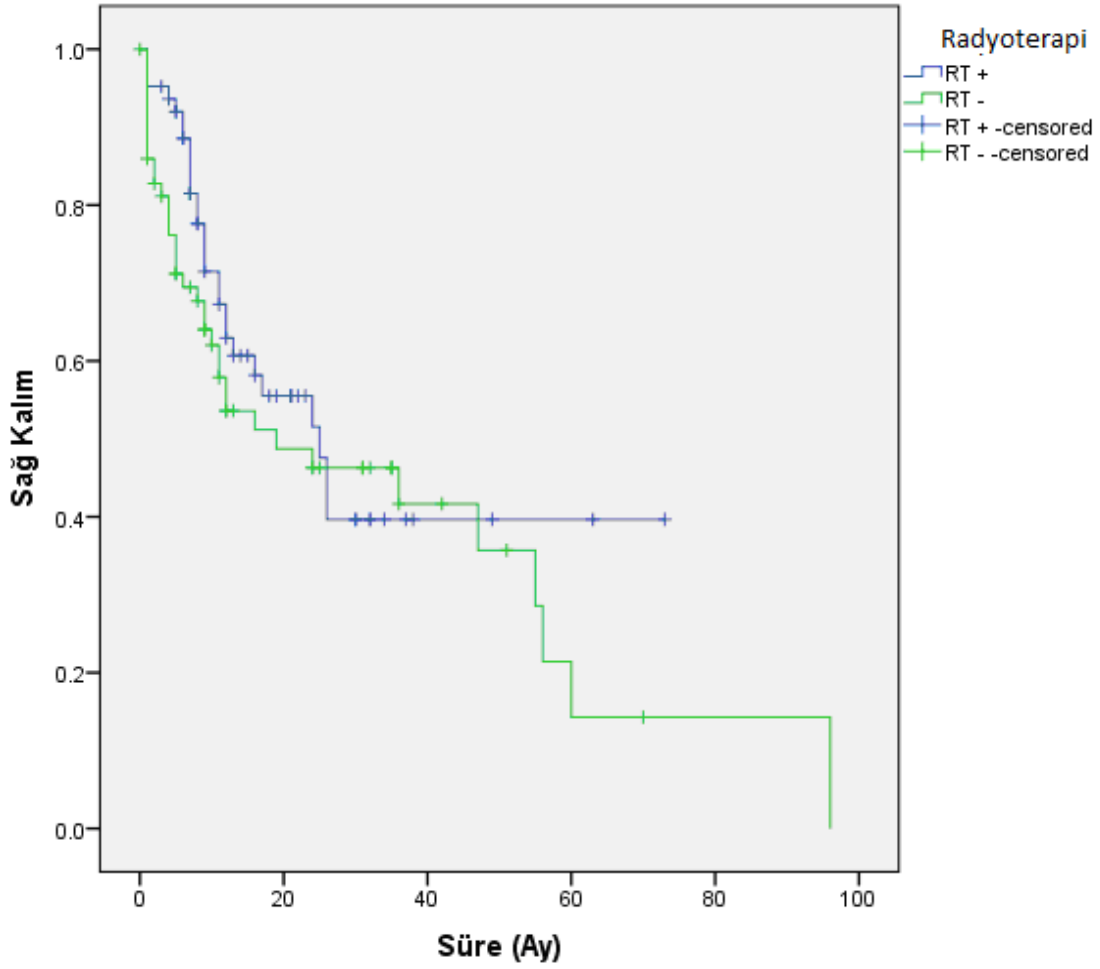
4.2.7. Kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları

Çalışma popülasyonunda 90 hasta (%70.3) kemoterapi almış, 38 hasta (%29.7) kemoterapi almamıştı. Kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 45.7 ± 8.08 ay (%95 CI, 20.9 – 52.5) iken, kemoterapi almayan hastalar için sağkalım 40.1 ± 3.5 ay (%95 CI, 27.14 – 41.1) bulundu ($P = 0.003$) (Şekil 14).



Şekil 14. Kemoterapi alan ve almayan grupların sağkalım eğrileri (Kaplan - Meier).

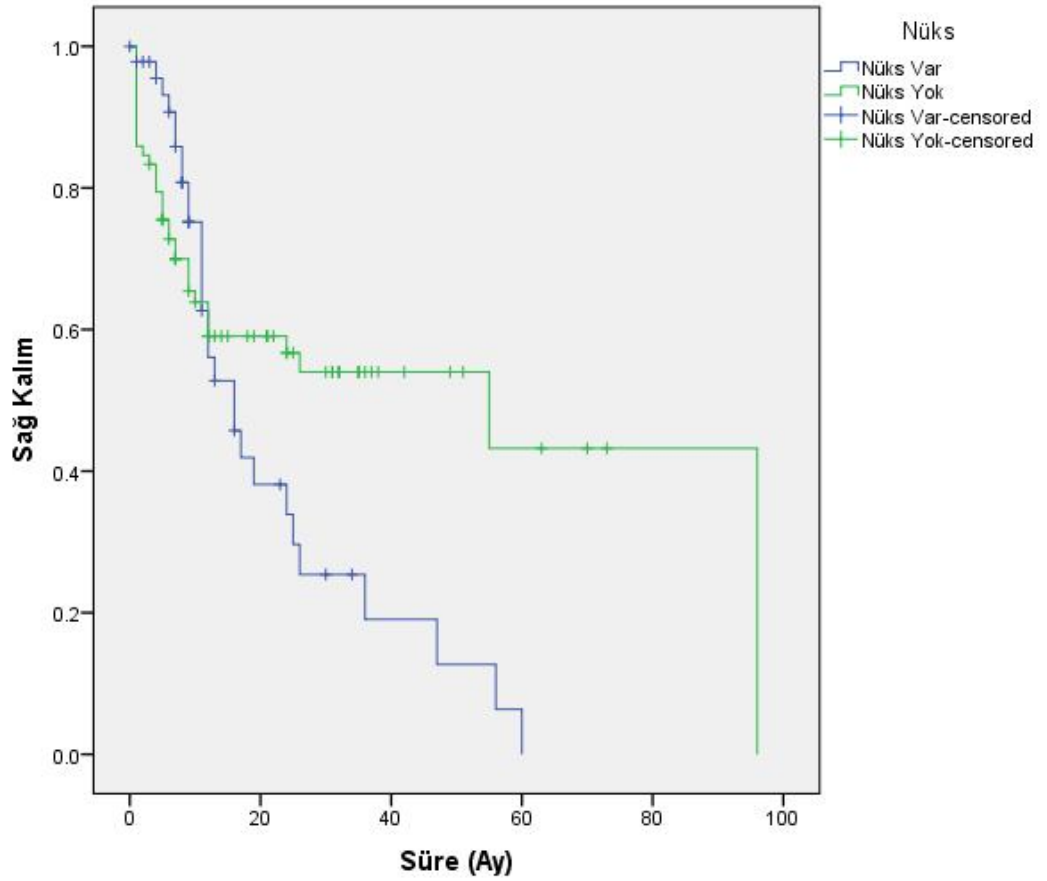
Radyoterapi alan toplam 63 (%48.8) ve almayan 65 (%50.4) olgu mevcuttu. Radyoterapinin sağkalıma etkisi Kaplan-Meier metodu ile incelendiğinde, radyoterapi alan grupta ortalama sağkalım 43.8 ± 4.8 ay (%95 CI, 27.4 – 46.2), almayan grupta ise 41.2 ± 5.5 ay (%95 CI, 23.4 – 45.1) bulundu ($P = 0.11$) (Şekil 15). Radyoterapi uygulaması Cox regresyonu ile tek başına incelendiğinde, radyoterapi almayanların yaklaşık bir buçuk kat daha yüksek ölüm riski taşıdığı tespit edildi (hazard oranı 1.347; %95 CI, 0.297 – 1.435; $P = 0.288$).



Şekil 15. Radyoterapi alan ve almayan hasta gruplarının sağkalım eğrileri (Kaplan - Meier)

4.2.8. Nüks durumu

Çalışma popülasyonunda toplam 47 (%36.4) hastada nüks saptanırken, 78 (%60.5) hastada nüks saptanmadı. Her iki grup için sağkalım analizi yapıldığında; nüks görülen grupta sağkalım ortalaması 29.5 ± 3.33 ay (%95 CI, 15.997 – 29.082) ve nüks görülmeyen grupta sağkalım ortalaması 57.7 ± 6.46 ay (%95 CI, 38.069–63.415) hesaplandı ($P = 0.08$) (Şekil 16).



Şekil 16. Nüks durumuna göre her iki grubun sağkalım eğrileri (Kaplan - Meier)

Aynı parametre risk oranı tespiti için tek başına Cox regresyonuna tabi tutulduğunda; nüks durumunun prognoz açısından bir buçuk kat daha yüksek zararlar (hazard) ilişkili olduğu tespit edildi (hazard oranı 1.839; %95 CI, 1.025 – 3.300; $P = 0.041$). İstatistiksel olarak anlamlılık kriteri 0.05 eşiği elde edilemese de, olguların dağılımı, ortalama sağkalım süreleri ve cox regresyonu sonucu elde edilen hazard oranları sonucu, nüks durumunun prognoz ve sağkalım üzerinde olumsuz bir korelasyon gösterdiği sonucu çıkarılabilir.

Tüm değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri; bağımlılık durumları ve etkileşimleri için Cox regresyon analizi kullanıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Seçilmiş parametrelerin birbiriyle hazard-risk karşılaştırması (Cox Regresyon Analizi)

Değişkenler	Karşılaştırılan Parametre	Hazard Oranı	Anlamlılık	Güven Aralığı (%95 CI)
Yaş	<50 / >50	1.171	0.674	0.562 – 2.437
Rezeksiyon	Lobektomi / Pnömonektomi	1.387	0.563	0.458 – 4.2
	Lobektomi / Diğer rez.	1.899	0.247	0.641 – 5.626
T3 Evreleme Kriteri	Göğüs Dv. Invaz / >7 cm tm.	0.840	0.724	0.509 – 2.645
	Göğüs Dv. Invaz/ Diğer Invaz.	0.814	0.533	0.426 – 1.554
Lenf Nodu Tutulumu	N0 / N1	1.206	0.561	0.641 – 2.269
	N0 / N2	2.237	0.033	1.066 – 4.695
Kemoterapi	KT almayan / KT alan	1.423	0.157	0.270– 1.236
Radyoterapi	RT almayan / RT alan	1.347	0.288	0.297 – 1.435
Nüks	Nüks yok / var	1.839	0.041	1.025 – 3.300

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı mortalite nedenlerinin başında yer almaktadır (53). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı için tahmin edilen akciğer kanseri insidansı, küçük hücreli tümörler de dahil edilerek 224,210, akciğer kanserine bağlı ölüm sayısı tahmini ise 159,260'tır. 1995 – 2001 yılları arasında tanı alan akciğer kanserli hastalarda yapılan bir araştırmada, 5 yıllık sağkalım oranı %15.7 bulunmuş olup; lokal hastalıkta bu oran %49, bölgesel hastalıkta %16 ve uzak metastazlı hastalıkta %2 gösterilmiştir (54).

Suzuki ve çalışma arkadaşları'nın (50) 2010 yılında 168 hasta üzerinde yaptıkları bir retrospektif çalışmada; yaşın T3 küçük hücre dışı akciğer kanserleri üzerindeki prognostik etkileri incelemiştir. Çalışmada yazarlar öncelikle olguları 65 yaşından küçükler, 65 ile 75 yaş arasındakiler, 75 ile 80 yaş arasındakiler ve 80 yaşından büyükler olarak dört gruba ayırarak analiz ettiklerinde; ilk üç gruptaki sağkalım oranlarını birbirine benzer bulmuşlardır. 80 yaş üstü grupta ise prognoz oldukça kötü bulunduğundan, tüm olguları daha sonra 80 yaş kriterine göre iki gruba ayırmış ve sağkalım analizlerini çıkarmışlardır. Çoklu Cox regresyon analizi sonuçlarına göre 80 yaş üstü hastalarda risk 4.17 kat daha yüksek bulunmuştur (Hazard oranı 4.17; %95 CI, 1.48 – 11.7; $P = 0.007$). Takenaka ve çalışma arkadaşlarının (56), 2013 yılında yayımladıkları 145 olgulu bir analizde, T3 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgular 70 yaş sınırına göre iki gruba ayrıldıklarında, 70 yaş üstü grubun, diğerine göre 1.76 kat daha kötü prognoza sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır ($P = 0.02$). Yine 70 yaş kriter alınarak gruplanan 1765 olguya ait 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada, 70 yaş altı grupta ortalama sağkalım süresi 8.1 yıl iken, 70 yaş ve üzeri olan grupta 4.8 yıl bulunmuş; 70 yaş ve üzeri olmanın kötü prognoz açısından 1.64 kat daha yüksek riskle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (57) ($P < 0.001$). Bizim çalışmamızda en yüksek yaş 80 olup yalnızca bir kişi mevcuttu ve hasta yaşıyor olduğundan Kaplan – Meier analizinde sağkalım hesaplamasına dahil edilemedi. Yaş ortalaması dikkate alınarak 50 yaş sınır kabul edilerek iki grup oluşturulduğunda, ortalama ve ortanca

değerlerin her ikisi için de çıkan sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, Log rank test için 0.807, Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) testi için ise 0.902 anlamlılık oranı bulundu. Benzer şekilde; Sonobe ve çalışma arkadaşları (58) 2014 yılında ilk defa internet üzerinden yayımlanan 234 hastalık bir retrospektif analizde; tüm olguları 70 yaş ve altı, 71 – 75 yaş arası ve 76 yaş ve üzeri olarak üç gruba ayırarak sağkalım analizi yaptıklarında, ortalama ve ortanca sağkalım süresi açısından yaş ilişkili herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark gösterememişlerdir ($P = 0.2691$). Yaş açısından geniş analizlerin sonuçlarındaki bu fark; yaşın tek başına prognoz ve sağkalım değerlendirmesinde kullanılmasının, çoklu değişkenli regresyon ve diğer parametrelerin etkileriyle birlikte incelenmesine kıyasla daha az güvenilir olduğu sonucunu vermektedir.

Literatürde küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin prognoz ve sağkalımına etkili parametreleri inceleyen birçok çalışmada cinsiyet açısından erkek ve kadınlar arasında sayıca ciddi bir fark göze çarpmaktadır (56, 58, 59). Iyoda ve çalışma arkadaşları (59) 2010 yılında yaptıkları 86 ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri olgusunun retrospektif analizinde; erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir ($P = 0.56$); ancak birçok çalışmada olduğu gibi, çalışmadaki mevcut kadın sayısının erkeklere kıyasla daha az olması güven aralığını etkilemekte ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmasını önlemektedir. Çalışmamızda yalnızca 4 kadın olup, bunların tamamı sağ olduğundan istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulamadı. Suzuki ve çalışma arkadaşlarının (50) verilerinde ise toplam 24 kadın hasta mevcut olup, cinsiyet ile küçük hücre dışı T3 evre akciğer kanserlerinde prognoz arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, kadınların 0.90 oranında daha az riskli olduğu sonucuna varmışlardır; ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P = 0.74$). 2013 yılında Rena ve çalışma arkadaşları (60) tarafından, özellikle cerrahi tedavi alan küçük hücre dışı akciğer kanserli kadın olgulardaki prognostik faktörleri belirlemek amaçlı yapılan bir çalışmada; kadınların erkeklere oranla daha asemptomatik olduğu, akciğer kanseri ilişkili kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler komorbidite görülme sıklığının %4.6'ya karşı %1.6 ile daha az olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, akciğer kanseri ile ilişkili 5 yıllık sağkalım oranları erkeklerde %51'ken, kadınlarda %66 bulunmuş ($P = 0.0008$) ve kadınların erkeklere kıyasla daha çok segmentektomi ve daha az pnömonektomi geçirdiği gösterilmiştir ($P = 0.001$) (60). Hasta bireylerde yapılan cinsiyet açısından

sağkalım çalışmalarının azında anlamlı sonuç elde edilse de, akciğer kanserlerinin tesadüfi olarak erkek cinsiyette daha yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir (8). Bu yüzden, tedavi sonrası prognoz değerlendirmesinde cinsiyet kritik bir parametre olmasa da, koruyucu hekimlik açısından erkek bireyler için daha fazla önlem alınması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Yapılan rezeksiyonun cinsi, diğer faktörlerin aksine, sağkalım ve prognozu iki farklı açıdan etkilemektedir. Tümörün inkomplet rezeksiyonu ve dolayısıyla tümöre bağlı olumsuz yaşam kalitesi ve düşük sağkalım oranları yapılacak rezeksiyonun belirlenmesinde büyük önem taşırken; çıkarılan akciğer dokusunun büyüklüğü ile doğru orantılı olarak total akciğer kapasitesinde meydana gelen azalma da postoperatif mortalite açısından dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Takeda ve çalışma arkadaşlarının (61) 2006 yılında yaptıkları 62 olguluk bir çalışmada; lobektomi yapılan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %54, pnömonektomi uygulanan grupta ise %33 olarak rapor edildi ($P < 0.0001$). 2014 yılında yayımlanan güncel bir çalışmada, pnömonektominin sağkalım açısından daha iyi sonuçlarla ilişkili olup olmadığı incelendiğinde, pnömonektomi dışındaki diğer rezeksiyon çeşitleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterilememiştir (62) ($P = 0.589$). Bizim çalışmamızda ise lobektomi yapılan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %33.6, pnömonektomi yapılan grupta ise %25.2'dir. Lobektomi referans alınarak yapılan çok değişkenli Cox regresyonuna göre; pnömonektomi 1.38 kat, diğer rezeksiyon çeşitleri ise 1.89 kat daha yüksek risk ile ilişkiliydi. Rezeksiyon türü ile 50 yaş kriter alınarak yapılan çok değişkenli analizde ise; lobektominin özellikle 50 yaşından daha küçüklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi prognozla ilişkili olduğu tespit edildi ($P < 0.001$).

Akciğer kanserlerinde prognoz ve sağkalım değerlendirmesi yaparken en önemli kriterlerden biri tümörün histopatolojisidir. Tümör histopatolojisindeki çeşitlilik, akciğer ve solunum yolu histolojisinin farklılığından kaynaklanır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, skuamöz hücreli karsinomlar genellikle ana bronşa yakın bölgelerden köken alırken; adenokarsinomlar ve bronşioalveoler karsinomlar genellikle periferik akciğer dokusundan köken alırlar. En sık görülen küçük hücre dışı akciğer tümörleri skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olup, bunların prognoz ve tedavi yaklaşımları birbirine benzerdir (54). Iyoda ve çalışma

arkadaşları (59); çalışma popülasyonlarını adenokarsinom ve diğer olmak üzere tümör histopatolojisi açısından iki gruba ayırdıklarında, adenokarsinom görülen grubun sağkalım açısından diğer histopatolojik yapıya sahip olan tümörlere üstünlük sağladığını gösterirken ($P = 0.0011$); tümörün histopatolojik yapısı, çoklu değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak prognoz açısından fark oluşturan bir parametre olarak değerlendirilememiştir ($P = 0.214$). Bizim çalışmamızda da, buna benzer olarak, adenokarsinom grubunda ortalama sağkalım 47 ay iken, skuamöz hücreli grupta 42 ve diğer histopatolojik türlerde 24 aydı. Çoklu analize tabi tutulduğunda; tümör histopatolojisinin (adenokarsinomlar referans alınarak), kemoterapi ($P = 0.04$) ve radyoterapi ($P = 0.05$) uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığı sonucuna varılabilir.

Prognoz ve sağkalım için oldukça önemli bir diğer faktör ise evredir. “The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)” son TNM sınıflama versiyonunda T3 için; tümör çapının 7 cm’den büyük olması ya da göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri de dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal/parietal plevra, parietal perikard tutulumu; karinaya 2 cm’den daha yakın olan ana bronş tümörleri, tüm bir akciğerde tümöre bağlı atelektazi ya da obstrüktif pnömonit veya aynı akciğer lobunda birbirinden farklı tümör nodülleri olması tanımını getirmiştir (63). Önceki sistemde T2 sınıfında değerlendirilen 7 cm’den büyük çaplı kitleler, prognoz ve sağkalım ortalamaları T3 grubu tümörleriyle benzerlik taşıdığından yeni sistemde T3 olarak değerlendirilmiştir. Evreleme sistemleri doğrudan o gün koşullarında yüksek olgu sayılarının analizlerinden yola çıkılarak oluşturulduğundan, genelde güvenilirdir ve bir hastanın yaşam kalitesi beklentisi, tedavi yöntemi, sağkalım süresi ile ilgili nispeten güvenilir bir fikir ve öngörü sağlar; ancak yine de hasta bazlı yaklaşımın önemi göz ardı edilmemeli; risk faktörleri, hastanın eğilim ve günlük alışkanlıkları, tedavi uyumu gibi parametreler mutlaka değerlendirilerek bir tahmine varılmalıdır. Wang ve çalışma arkadaşları (64) tarafından 2014 yılında yayımlanan güncel bir çalışmada, evre IIB için 5 yıllık sağkalım oranı %44.7, evre III için %24.4 olarak verilmiştir. Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak evre IIB hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %35.6, evre IIIA hastalar için ise %23.2 bulunmuştur. Cox regresyon analizinde evre IIB referans alındığında evre IIIA’nın 1.3 kat kötü prognozla ilgili olduğu sonucuna varılmıştır ($P = 0.212$).

Lenf nodu tutulumu, prognoz ve sağkalımın yanı sıra uygun tedavi seçeneğini belirlemek için de kullanılan temel faktörlerden biridir. Literatürde, sağkalım açısından N0 ve N1-2 olguları karşılaştıran birçok çalışma lenf nodu tutulumu olmayan hastaların daha iyi prognoz gösterdiğini doğrulamıştır (50, 56). Suzuki ve çalışma arkadaşlarının (50) 2010 yılında yürüttükleri çalışmada; lenf nodu tutulumu olan hasta grubunda %26.5'lik 5 yıllık sağkalım oranı belirlerken, lenf nodu tutulumu olmayan grupta bu oran %53.3'e yükselmiştir ($P = 0.004$). Bizim çalışmamızda N0 olgular için ortalama sağkalım süresi 49 ay iken, N1 ve N2 grupları için aynı süre sırasıyla 33 ve 31 ay olarak hesaplandı ($P=0.324$). Ancak çoklu değişken regresyonu yapıldığında N0 referans alınarak, N1 hastalığın 1.2 kat, N2 hastalığın 2.2 kat kötü prognoz riskini artırdığı görülmüştür. Takenaka ve çalışma arkadaşlarının (56) elde ettiği bulgular da bizim sonuçlarımızla uyumludur. Yazarlar, analizleri sonucu N0 hastalık N2 hastalık arasında anlamlı sonuçlara ulaşamamış; ancak çoklu değişken analizlerinde lenf nodu tutulumunun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. N0 hastalıkta beklenen sağkalım süresinin uzun olması, 5 yıllık sağkalım değerlendirmesi yapmak için verilen sürede hayatını kaybeden hastaların muhtemel diğer risk faktörlerinin olması, tek değişkenli analiz ile lenf nodu tutulumunun sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmenin güvenilirliğini sarsmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında bizim elde ettiğimiz sonuçlar; N0 hastalık için % 35.6, N1 hastalık için %25 ve N2 hastalık için %20 olup, literatürdeki benzer çalışmalarla (50, 56) uyumluluk göstermektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Lenf nodu tutulumu açısından literatür verilerinin karşılaştırılması (N0 – N1)

	Hazard (risk) oranı	Güven aralığı (%95 CI)	P değeri
Groome ve çalışma arkadaşları 2007(22)	1.52	belirtilmemiş	<0.0001
Rusch ve çalışma arkadaşları 2007 (23)	1.37	belirtilmemiş	<0.0001
Iyoda ve çalışma arkadaşları 2010 (59)	2.11	1.06 – 4.19	0.0314
Suzuki ve çalışma arkadaşları 2010 (50)	1.83	1.17 – 2.87	0.008
Takenaka ve çalışma arkadaşları2013(56)	2.37	1.19 – 4.74	<0.01
Güncel çalışma (2014)	1.20	0.641– 2.269	0.561

Kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının T3 küçük hücre dışı akciğer kanserleri açısından fayda değerlendirmesi dikkatli yapılmalıdır. Her iki tedavi uygulamasının uzun dönem prognoz ve sağkalım açısından faydalarına dair birçok çalışma mevcuttur (27, 28, 32, 35, 36, 62); buna karşın cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulamasının özellikle pnömonektomi sonrası mortaliteyi ciddi biçimde artırdığı da öne sürülmektedir (65, 66). Winton ve çalışma arkadaşları (27) 2005 yılında yaptıkları 482 olguluk bir analizde, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde kemoterapi alan grup için 94 ay, kontrol grubu için ise 73 aylık ortalama sağkalım bildirmişlerdir ($P = 0.04$). Arriagada ve çalışma arkadaşları (29) tarafından 2004 yılında yürütülen 1867 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgunun prospektif kohortunda da benzer şekilde kemoterapi alan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %44.5, almayan grupta ise %40.4 olarak bildirilmiş ($P < 0.03$) ve kemoterapinin uzun dönem sağkalım için önemli ölçüde fayda sağladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kemoterapi alan grupta ortalama sağkalım 45 ay iken, almayan grupta 40 aydı ($P = 0.003$). Benzer şekilde, radyoterapi alan grup için ortalama sağkalım 43 ay, almayan grup için 41 aydı ($P = 0.11$). Tek değişkenli regresyona tabi tutulduğunda radyoterapinin, prognoz açısından bir buçuk kata yakın fayda sağladığı tespit edildi ($P = 0.288$). Buna karşın, evre III küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda kemoterapi ve radyoterapinin prognoza etkisini araştıran bir çalışmada (66) olguların %26'sında kemoterapi ve radyoterapiye bağlı postoperatif mortalite gösterilmiş; yine benzer şekilde Daly ve çalışma arkadaşları (67) tarafından kemoterapi ve radyoterapinin %13.3'lük bir postoperatif mortalite artışı ile ilişkili olduğu; ancak her iki tedavi seçeneğinin de uzun dönem prognoz ve sağkalıma %38 fayda sağladığı belirtilmiştir (67). Uzun dönem prognoz ve sağkalım açısından kemoterapi ve radyoterapinin fayda sağladığına dair sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir; ancak hastalık evresi ilerledikçe, tümör yıkım hızı ve benzer medikal komplikasyonlar nedeniyle, kemoterapi ve radyoterapinin kısa dönemde artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu akılda bulundurulmalı, operasyon sonrası kemoterapi veya radyoterapiye aday gösterilecek olgular mevcut parametreler için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Sonobe ve çalışma arkadaşları (58) tarafından 2014 Mart ayında yayımlanan güncel bir çalışmaya göre, operasyon tarihi itibarıyla bir yıldan daha kısa süre içinde nüks görülen hastalarda ortalama sağkalım 12.8 ay, 1 – 2 yıl arası bir sürede nüks

durumunda 22.4 ay ve 2 yıldan daha uzun süre sonrası nüks görülen hastalarda 59.7 aydır ($P < 0.0001$). Aynı çalışmada, bir yıl içinde ortaya çıkan nüksler için 2.1 kat, 1-2 yıl arası ortaya çıkan nüks durumu için ise 1.8 kat daha yüksek kötü prognoz riski belirtilmiştir ($P = 0.0149$; $P = 0.0021$). Choi ve çalışma arkadaşları (68) tarafından 2013 Aralık'ta yayımlanan başka bir çalışmada da, erken nüks görülen grup için 5 yıllık sağkalım %22.8 iken, geç nüks grubunda aynı oran %57.3 ve nüks görülmeyen grupta %82.1 bulunmuştur (68) ($P = 0.000$). Literatürle uyumlu olarak bizim elde ettiğimiz sonuçlarda nüks görülen olgularda ortalama sağkalım süresi 29.5 ayken, nüks görülmeyen grupta ortalama 57.7 aydı ($P = 0.088$). Tek değişkenli regresyona tabi tutulduğunda nüks durumunun 1.8 kat kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edildi ($P = 0.041$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurarak T3 evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri nedeniyle 1997 – 2013 yılları arasında opere edilen toplam 129 olgu, operasyon sonrası sağkalım değerlendirmesi amacıyla; yaş, cinsiyet, rezeksiyon tipi, tümör histopatolojisi, T3 grubu, evre, lenf nodu tutulumu, operasyon sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi alıp almadığı, ve nüks durumu gibi parametreler açısından incelendi. Çalışma sonucunda;

1. Toplam 129 olgunun yaş ortalaması 60 olup, yaş ile postoperatif mortalite açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.
2. 129 olguda 125 erkek, 4 adet kadın hasta mevcuttu. Kadınların tamamı son kontrol sırasında yaşamına devam ettiğinden, cinsiyetler arası sağkalım açısından istatistiksel hesaplama yapılamadı.
3. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde, özellikle ileri evre tümörlerde, uygulanacak rezeksiyon türüne karar vermek çok önemlidir. Bazı hastalar için temel kötü prognoz etkeni minimal rezeksiyon nedeniyle inkomplet tümör rezeksiyonu iken, özellikle ileri evre olan bazı hastalarda temel kötü prognoz etkeni geniş rezeksiyon nedeniyle akciğer kapasitesindeki ciddi düşüştür. Çalışmamızın sonucuna göre; lobektomili hastalarda ortalama sağkalım 49 ayken, pnömonektomi grubunda 32 ay olup, sonuçlarımız da bunu destekler niteliktedir.
4. Tümör histopatolojisi tek başına T3 evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sağkalım değerlendirmesi için kullanılamaz. Çalışmamızda tümör histopatolojik sınıflamasının tek başına sağkalım açısından anlamlı olmadığı; ancak kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında özellikle adenokarsinomların daha uzun süre sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir ($P = 0.04$; $P = 0.05$).
5. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde en temel prognoz ve sağkalım öngördürücü etken evredir. Çalışmamızda TNM yedinci versiyonu kullanılarak evrelendirme yapılmış olup; evre IIB hastalık için ortalama 49 ay; evre IIIA

hastalık için ortalama 34 ay olduğu görüldü ($P = 0.286$). Risk oranları için çoklu değişkenli regresyon analizinde evre IIB referansında, evre IIIA'nın 1.3 kat daha yüksek kötü prognoz riski ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı ($P = 0.212$).

6. Lenf nodu tutulumu hem tek başına hem de hastalığın evresini değiştirerek prognoz ve sağkalımda önemli bir rol oynamaktadır. Çoklu değişkenli regresyon analizinde N1 hastalığın, N0 hastalığa göre 1.2 kat; N2 hastalığın ise N0 hastalığa göre 2.2 kat kötü prognozla ilişkili olduğu görüldü ($P = 0.561$; $P = 0.033$).
7. Kemoterapi ve radyoterapi; hastaların postoperatif süreçlerine erken ve geç dönemde farklı etkide bulunurlar. Erken dönemde ileri evre hastalıkta medikal komplikasyonlar nedeniyle daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilen kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları, uzun dönemde ise hastalarda daha iyi prognoz ve sağkalım sonucu vermektedir. Çalışmamızda da kemoterapi uygulanan grup için ortalama sağkalım süresi 45 ay, uygulanmayan grup için 40 ay; radyoterapi uygulanan grup için ortalama sağkalım süresi 43 ay, uygulanmayan grup için ise 41 aydı ($P = 0.003$; $P = 0.11$).
8. 129 olgunun 47'sinde nüks saptanırken, 78'inde yapılan son kontrollerinde nüks mevcut değildi. Her iki grup için sağkalım analizi yapıldığında; nüks görülen grupta ortalama 29.5 ay, görülmeyen grupta 57.7 ay sağkalım görüldü ($P = 0.08$). 0.05'lik istatistiksel eşiğe ulaşılmasa da literatür ile karşılaştırma ve nüks görülen gruptaki 1.8 kat daha yüksek hazard oranı ile nüksün sağkalım ve prognozla anlamlı bir ilişkisi olduğu sonucu çıkarıldı.
9. Kanser gibi çoklu risk faktörü, çoklu patofizyolojik mekanizma içeren karmaşık hastalıklarda tedavi seçenekleri gibi tedavi sonrası sağkalım ve prognoz beklentileri de tek bir parametre ile açıklanamaz. Hem bizim çalışmamızda, hem de literatürde mevcut çalışmaların tamamına yakınında tekli risk değerlendirmelerinde anlamsız çıkan birçok sonuç, çoklu değişken analizlerinde anlamlılık vermektedir. Bu; tüm hastalar için tek bir faktörden ziyade var olan tüm kriterlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğine dair en geçerli kanıt niteliğindedir. Bununla birlikte; tüm hastalar için mevcut kanıtlanmış risk parametreleri ışığında hastaya özgü bireyselleştirilmiş bir yaklaşım ve sağkalım beklentisi oluşturulmalıdır.

10. Akciğer kanserlerinde mevcut çalışılmış sağkalım ve prognoz parametreleri ile birlikte yeni çalışılan ve ilişkilendirilen prognostik faktörler mevcuttur (69). Bunlara yönelik çoklu coğrafi bölgeleri kapsayan, geniş olgu serili çalışmaların devamı, prognostik açıdan önemli olan parametrelerin sayısını artıracak ve böylece bu hasta grubunda klinisyen için daha doğru sağkalım öngörüsüne olanak tanıyacaktır.

7. KAYNAKÇA

- 1) Horn, L; Pao W, Johnson DH "Chapter 89". In Longo, DL; Kasper, DL; Jameson, JL; Fauci, AS; Hauser, SL; Loscalzo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed.). McGraw-Hill. 2012; 737–53.
- 2) Thun, MJ; Hannan LM, Adams-Campbell LL et al. "Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies". PLoS Medicine 2008; 5 (9): e185.doi:10.1371/journal.pmed.0050185.
- 3) Alberg AJ, Samet JM "Chapter 46". Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (5th ed.). Saunders Elsevier. 2010; 1098 – 115.
- 4) O'Reilly, KM; Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. "Asbestos-related lung disease". American Family Physician 2007;75 (5): 683– 8.
- 5) Carmona, RH. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General". U.S. Department of Health and Human Services. "Secondhand smoke exposure causes disease and premature death in children and adults who do not smoke." 2006.
- 6) Lu, C; Onn A, Vaporciyan AA et al. "77: Cancer of the Lung". Holland-Frei Cancer Medicine (8th ed.). People's Medical Publishing House. 2010; 796 – 813.
- 7) Ferlay, J; Shin HR, Bray F et al. "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008".International Journal of Cancer 2010; 127 (12): 2893–917.
- 8) Yurdakul AS. Akciğer kanserinde yeni evreleme sistemi. Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 173-80.
- 9) Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {6} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>).

- 10) Motta G, Nahum MA, Testa T, Spinelli E. TNM Staging system of lung carcinoma: historical notes, limitations and controversies. *Annali Italiani di Chirurgia*. 1995; 66: 425-32.
- 11) Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. 2009. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 15: 4 – 9.
- 12) Sobin LH, Wittekind C editörlüğünde.; International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumors. 5. Ed. New York: Wiley-Liss, 1997; 93 – 7.
- 13) Sobin LH, Wittekind C editörlüğünde.; International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumors. 6. Ed. New York: Wiley-Liss, 2002; 99 – 103.
- 14) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, et al. Editörlüğünde; American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer Staging Handbook. 6. Ed. New York: Springer, 2002; 191 – 2003.
- 15) Mountain CF. Revisions in the International System for Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710 – 7.
- 16) Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med* 2010; 104: 1767 – 74.
- 17) Yoshida Y, Murayama T, Sato Y, Yoshio S, Harushisa S, Tanaka N. Validation of 7th TNM staging system for lung cancer, based on surgical outcomes. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2013; 21: 693 – 9.
- 18) Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The New Tumor, Node, and Metastasis Staging System. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 32: 44 – 51.
- 19) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging Project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: s. 568 – 77.
- 20) Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 833 – 9.

- 21) Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718 – 23.
- 22) Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. 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 tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 692 – 705.
- 23) Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603 – 12.
- 24) Kligerman S, Abbott G. A radiologic review of the new TNM classification for lung cancer. *AJR* 2010; 194: 562 – 73.
- 25) Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz Jr EF, Yokomise H. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686 – 93.
- 26) Manser R, Wright G, Hart D, et al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004699.
- 27) Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2589 – 97.
- 28) Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and secondary primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120 – 9.
- 29) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based

adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 351 – 61.

30) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002139.

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

32) Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P; Big Lung Trial Participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: s. 828 – 36.

33) Clegg A, Scott DA, Hewitson P, Sidhu M, Waugh N. Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2002; 57: 20 – 8.

34) PORT Meta-analysis Trialist Group.: Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2) 2005; CD002142.

35) Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, Byhardt RW, Perez-Tamayo C, Clowry L, Choi H, Wilson F, Lopes da Conceicao A, Rangala N. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 362 – 70.

36) Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3 – 9.

37) Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, Oto T, Takemoto M, Date H, Miyoshi S. Induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for clinical T3 or T4 locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2685 – 92

- 38) Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *L Clin Oncol* 1991; 9: 1618 – 26.
- 39) Sayar A, Turna A, Kilicgun A, Solak O, Urer N, Gurses A. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 434 – 8.
- 40) Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, Duffy JP. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 nonsmall cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1173 – 8.
- 41) Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais MJ, Giudicelli R, Fuentes P. Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1065 – 70.
- 42) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145 – 6.
- 43) Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60: 1651 – 6.
- 44) Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod, editörlüğünde, *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. 1949; 196.
- 45) Oken MM, Creech RH, Tormey DC. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649 – 55.
- 46) Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1135 – 41.
- 47) Ganz PA, Haskell CM, Figlin RA, La Soto N, Siau J. Estimating the quality of life in a clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the Karnofsky performance status and the Functional Living Index—Cancer. *Cancer* 1988; 61: 849 – 56.

- 48) Feld R, Arrigata R, Ball DR. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: A Consensus Report. *Lung Cancer* 1991; 7: 3 – 5.
- 49) Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, Kalemkerian GP. Lung cancer in patients <50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest* 1999; 115: 1232 – 6.
- 50) Suzuki M, Shigetoshi Y, Yasumitsu M, Hidehisa H, Teruaki M, Tatsuro O, Yoshino I. Surgical outcomes of newly categorized peripheral T3 non-small cell lung cancers: comparisons between chest Wall invasion and large tumors (>7 cm). *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 11: 420 – 4.
- 51) Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1064 – 70.
- 52) Wright G et al. Surgery for non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2006; *Thorax* 61: 597.
- 53) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014.
- 54) Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer Statistics Review, 1975 – 2002. Bethesda, MD National Cancer Institute, 2005.
- 56) Takenaka T, Katsura M, Shikada Y, Takeo S. Outcome of surgical resection as a first line therapy in T3 non-small cell lung cancer patients. *World J Surg* 2013; 37: 2574 – 80.
- 57) Robinson BM, Kennedy C, McLean J, McCaughan BC. Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer: Pathological Staging and Survival in 1765 Consecutive Cases. *J Thorac Oncol* 2011; 10: 1691 – 96.
- 58) Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, Chen F, Omasa M, Bando T, Date H. Identification of Subsets of Patients with Favorable Prognosis After Recurrence in Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; baskıda. DOI: 10.1245/s 1043-014-3630-9.

- 59) Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Yoshino I. Predictors of Postoperative Survival in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Surg Today* 2010; 40: 725 – 8.
- 60) Rena O, Boldorini R, Papalia E, Turello D, Davoli F, Baietto G, Roncon A, Robustellini M, Casadio C. Non-small cell lung cancer in surgically treated women. *Tumori* 2013; 99: 661 – 6.
- 61) Takeda S, Maeda H, Koma M, Matsubara Y, Sawabata N, Inoue M, Tokunaga T, Ohta M. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non small cell lung cancer: trends over time and 20-year institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 276 – 80.
- 62) Kim WD, Yun JS, Song SY, Na KJ. The Prognosis According to Patterns of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Pathologic Stage IIIA/N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47: 13 – 9.
- 63) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; participating institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) Edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706 – 14.
- 64) Wang J, Wu N, Zheng Q, Feng Y, Yan S, Lv C, Li S, Wang Y, Yang Y. Evaluation of the 7th edition of the TNM classification for lung cancer at a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; baskida: DOI 10.1007/s 00432-014-1636-0.
- 65) Saha SP, Kalathiya RJ, Davenport DL, Ferraris VA, Mullett TW, Zwischenberger JB. Survival after Pneumonectomy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Oman Medical Journal* 2014; 29: 24 – 7.
- 66) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT III, Weick JK. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiography followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880 – 92.
- 67) Daly BD, Fernando HC, Ketchedijan A, Dipetrillo TA, Kachnic LA, Morelli DM. Pneumonectomy after high dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 227 – 31.

68) Choi PJ, Jeong SS, Yeon SS. Prognosis of Recurrence after Complete Resection in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 46: 449 – 56.

69) Zhang PP, Sun JW, Lu JQ, Ma LL, Li K. Correlation between baseline plasma D-dimer levels and prognosis in patients with non small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi – Chinese Journal of Oncology* 2013; 35: 747 – 50.