

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA  
SENTİNEL LENF NODLARININ BELİRLENMESİ VE  
ANALİZİ**

**Dr. Cumhur Murat TULAY**

**Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2009**



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KÜÇÜK HÜCRE DİŐİ AKCİĞER KARSİNOMLARINDA  
SENTİNEL LENF NODLARININ BELİRLENMESİ VE  
ANALİZİ

Dr. Cumhur Murat TULAY

Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç. Dr. Muammer Cumhur SİVRİKOZ

ESKİŞEHİR  
2009

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA;

Dr.Cumhur Murat TULAY'a ait "Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ve analizi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20/10/2009

Jüri Başkanı	Doç.Dr.M.Cumhur SİVRİKOZ Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.İlknur AK SİVRİKOZ Nükleer Tıp Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr.Murat İkizler KVC Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
..... tarih ve / ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık tezimin çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ile araştırma görevlilerine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr.Cumhur Murat TULAY

## ÖZET

**Tulay, CM. Küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ve analizi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009.** Bu çalışmada amacımız erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde intraoperatif sentinel lenf nodu biyopsisinin kullanılabilirliğini araştırmaktır. Çalışmaya Kasım 2007 - Nisan 2009 arasında erken evre (Evre I - II) küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan 23 olgu dahil edildi. Mediastinal değerlendirme her olguda bilgisayarlı pozitron emisyon tomografi ve mediastinoskopi ile yapıldı. Olgulara posterolateral torakotominin ardından peroperatif Teknesyum - 99m nano - kolloid peritümöral dört kadrana eşit dozlarda enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 - 45 dakika sonra tümörün komplet rezeksiyonu için anatomik diseksiyon yapıldı. Sentinel lenf nodlarının belirlenmesi için gama- probe ile in - vivo ve ex - vivo lenf nodları radyoaktivitesi ölçüldü. Tüm hastalara sistematik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Sentinel lenf nodlarına immünohistokimyasal inceleme yapıldı. %78 oranında sentinel nod tespit edildi. 23 hastanın 5'inde rutin hemotoksilen-eosin ile hiler lenf nodlarında metastaz saptandı. İmmünohistokimyasal inceleme ile ek metastaz saptanmadı. Hiçbir hastada mediastinal lenf nodu metastazı tespit edilmedi. False - negatif oran %0, sensitivite %100 olarak hesaplandı. Preoperatif PET - BT'nin kullanılması ve her hastaya mediastinoskopi yapılması mediasten değerlendirilmesinde gereklidir. Sentinel lenf nodu immünohistokimyasal boyama ile daha doğru değerlendirilebilir. Sonuç olarak preoperatif PET - BT ve mediastinoskopi yoluyla daha iyi hasta seçimi yapılarak sentinel lenf nodu biyopsisi mediasten diseksiyonunun sınırlandırılması konusunda yeterli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel nod, akciğer kanseri, mediastinal lenf nodları

### ABSTRACT

**Tulay, CM. Detection and analysis of sentinel lymph nodes in non – small cell lung cancer. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Thoracic Surgery, Eskişehir, 2009.** The aim of the study is usage of sentinel lymph node biopsy in early stage of non – small cell lung cancer to detect mediastinal lymph node metastasis. In this study, 23 patients who were diagnosed early stage non – small cell lung cancer between November 2007 and April 2009 were included. Mediastinal evaluation was done by PET – CT and mediastinoscopy. Four quadrants of the peritumoral tissue were injected with Technetium - 99m nano - colloid suspension after posterolateral thoracotomy procedure. Anatomical dissection was made for complete resection of tumor 30 – 45 minutes after injection. Radioactivity of lymph nodes were measured by gamma – probe in - vivo and ex - vivo. Systematic lymph node dissection was done to all patients. Immunohistochemical analysis was performed to sentinel nodes. Sentinel nodes were found %78. Metastasis in hilar lymph nodes was detected in 5 of 23 patients with routine hematoxylen – eosin staining. There was no additional metastasis with immunohistochemical staining. Mediastinal lymph node involvement was not detected in any of patients. False - negative value and sensitivity were calculated %0 and %100 respectively. PET - CT scanning and mediastinoscopy is necessary to all patients for mediastinal lymph node evaluation. Sentinel lymph nodes could be better evaluated by immunohistochemical staining. In conclusion, sentinel lymph node biopsy for limitation of mediastinal dissection could be done by selection of patients by using PET –CT and mediastinoscopy.

Key Words: Sentinel nodes, lung cancer, mediastinal lymph nodes.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ	5
2.2. AKCİĞER KANSERİ	17
2.3. SENTİNEL LENF NODU	27
2.4. GAMA PROBU VE TEKNESYUM 99m SÜLFÜR KOLLOİD	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

PET	Pozitron emisyon tomografi
PET – BT	Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi
SUVmax	Maximum standardised uptake value

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Bronşial hava yolları, pulmoner arter ve venler etrafındaki lenfatik damarlar	8
2.2. Lenf nodu haritası	25
4.1. Tümör tipi dağılımı	36
4.2. Cerrahi tipleri	37
4.3. Sentinel lenf nodu bulunma oranı	37
4.4. Hematoksilen - eozin X10 büyütme	40
4.5. Keratin x10 büyütme	41

**TABLULAR**

	Sayfa
3.1. Olgulara ait tümör yerleşim yeri, radyolojik tümör lenf nodu boyutu, PET - BT'de lenf nodlarına ait SUVmax değeri, tümör tipi	32
3.2. Olgularda diseksiyon uygulanan toplam lenf nodu sayısı	33
4.1. Klinik - radyolojik evreler	36
4.2. Sağ üst lob tümörlerinde sentinel lenf nodları	38
4.3. Sağ orta lob tümörlerinde sentinel lenf nodları	38
4.4. Sağ alt lob tümörlerinde sentinel lenf nodları	39
4.5. Sol üst lob tümörlerinde sentinel lenf nodları	39
4.6. Sol alt lob tümörlerinde sentinel lenf nodları	39
4.7. Postoperatif patolojik evreler	42

## 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, görülme sıklığı yirminci yüzyılın başlarından itibaren artan önemli bir sağlık problemi olup, insidansı yaşla artar. En sık 50 - 70 yaşlarında görülür (22, 23, 71). Gelişmiş ülkelerde erkeklerde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden olmakla birlikte kadınlar için de insidans giderek artmaktadır (66). Ülkemizde akciğer kanseri, yetmişli yıllarda nedeni bilinen ölümler arasında dördüncü sıradayken, günümüzde kalp - damar hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükseldi (6, 14, 19, 33).

Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin 1997 yılında yayımlanan raporunda, akciğer kanserleri tüm kanser türleri içinde %17,6 oranıyla birinci sıradadır. Ülkemizde 1994 yılında genel kanser insidansı 33,1/100000'dir; akciğer kanseri insidansı ise 5,9/100000'dir (14, 19, 33).

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde noninvasiv ve invaziv yöntemler kullanılır. Tanı ve evrelemede kullanılan noninvazif yöntemler akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, pozitron emisyon tomografisi (PET), beyin magnetik rezonans görüntüleme, batin tomografisi, kemik sintigrafisi ve gerektiğinde toraks magnetik rezonans görüntülemedir. İnvaziv yöntemler fleksible veya rijid bronkoskopi, ultrason destekli transbronşial ve transözofageal biopsi, transtorasik biyopsi, video yardımcı torakoskopi, mediastinoskopi, mediastinotomi ve gerekirse torakotomidir (62, 74, 90).

Akciğer kanserinde en uzun sağ kalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan özellikle erken evre hastalardır. Günümüzde küçük hücre dışı akciğer kanseri evrelemesinde TNM ( T: primer tümör; N: lenf nodu; M: metastaz) sınıflaması kullanılır. TNM sınıflaması olgularda tedavi alternatiflerinin ve postoperatif prognozun belirlenmesinde önemli yer tutar (7). Bu olgularda mediastinal lenf nodu tutulumu prognoz açısından önemli bir belirleyicidir (84).

Akciğer kanseri farklı klinik aşamalarda tetkik ve tedavi yöntemlerine göre evrelenir. Bunlar;

1.Klinik - radyolojik evreleme: Fizik muayene, radyolojik incelemeler, bronkoskopi ile değerlendirme ve biyopsi sonuçları ile ortaya konulan evreleme biçimidir. Klinik - radyolojik evreleme ile hangi tür tedavinin seçileceğine karar verilir (7, 34, 55, 60).

2. Cerrahi - patolojik evreleme: Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda operasyon sırasında elde edilen bulgular ve rezeksiyon sonrası gönderilen materyallerin patolojik incelemesi ile bu inceleme sonuçlarına göre yapılan evreleme çeşididir. Patolojik incelemede primer tümörün boyutu, komşu yapılarla olan ilişkisi ya da invazyonu, bölgesel lenf nodlarının tutulumu ayrıntılı olarak tanımlanır. Patolojik evrelemeye göre hastanın adjuvan tedavi alıp almayacağına karar verilir (7, 34, 55, 60).

Cerrahi uygulama mediastinal lenf nodu örneklemesinden sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonuna kadar çeşitlilik gösterir. Ancak son yıllarda kabul gören uygulama sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonudur (20, 42, 67). Bizim klinik uygulamamız da sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu şeklindedir.

Lenf nodlarındaki metastazların belirlenmesinde rutin hematoksilen-eosin ile boyamanın dışında immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılır. İmmünohistokimyasal incelemeler sayesinde %24 - 32 oranında hematoksilen - eozin ile belirlenemeyen metastazlar tespit edilebilir (44). Küçük hücre dışı akciğer kanserli cerrahi uygulanmış hastalarda rutin hematoksilen - eosin ile yapılan incelemelerde lenf nodlarında belirlenmemiş metastazlar nedeniyle %40'a varan oranlarda rekürrens görülür (3, 46, 52).

Akciğerlerin lenfatik drenajı yüzeyel ve derin lenfatik ağlar vasıtasıyla olur. Yüzeyel lenf damarları plevranın hemen altında bulunur. Visseral plevra ile akciğeri drene eder ve hilusda bulunan bronkopulmoner lenf nodlarına açılır. Buradan da trakeal bifurkasyonun üst ve alt kısmında bulunan superior ve inferior trakeobronşial lenf nodlarına ulaşır. Derin lenf damarları bronkusların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda yer alır; bronşların komşuluğunda uzanarak sırasıyla bronkopulmoner, trakeobronşial

ve paratrakeal lenf nodlarına drene olur (78). Ancak, zaman zaman tariflenen rutin akım yolları devre dışı kalır. İntraparankimal ve hiler lenf nodu tutulumu olmadan mediastinal lenf nodlarının direkt tutulumuna “skip metastaz” adı verilir (3, 45).

Sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanan küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda nervus larengius recurrens hasarı, şilotoraks, bronşial devaskularizasyon, bronkoplevral fistül, kanama ve immünsüpresyon gibi komplikasyonların artışı ile karşılaşılır (5). Mediasten diseksiyonu konusunda son yıllardaki farklı önerilerden biri de sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ile ilgili pilot çalışmalardır (70).

Sentinel lenf nodu, solid tümörlerin ilk drene olduğu lenf noduna verilen isimdir. Doğal olarak lenfatik metastazların da en sık görüldüğü bölge sentinel lenf nodudur (3, 49).

Sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ve bu bilgi üzerinden tedavi uygulaması meme kanserli ve melanomlu olgularda aktif olarak kullanılır (18, 64). Bu tümörlerde sentinel lenf nodlarının belirlenmesi sayesinde axilla ve kasık bölgesindeki morbiditeye sebep olabilecek lenf nodu diseksiyonları sınırlandırılmıştır (45). Bu teknik yardımıyla akciğer kanserli olgularda sistemik mediastinal diseksiyona gerek olmadan selektif sentinel lenf nodu diseksiyonunun yeterli olabileceği düşünüldü ve yapılan pilot çalışmalarla bu hipotez kanıtlanmaya çalışıldı (49).

Cerrahi rezeksiyon planlanan küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularında, intraoperatif sentinel lenf nodlarının belirlenmesi sayesinde lenf nodu tutulumu olmayan olgularda, sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonundan uzaklaşma fikri ile operasyon süresinde kısalma, komplikasyon oranında azalma, yaygın lenfatik ablasyonun neden olabileceği immünolojik yan etkilerden uzak kalınabileceği düşünülür (70).

Bu çalışmada erken evre akciğer kanserinde henüz kanıtlanmamış olan sentinel lenf nodu yeterliliği hipotezini desteklemek için klinik bir değerlendirme yapmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Anatomisi

Solunum sisteminin distal kısmını oluşturur. Kalbin büyük kısmının solda yer alması nedeni ile sağ akciğer biraz daha büyüktür; ancak volüm olarak çok belirgin farkları yoktur. Sağ akciğerde 3, sol akciğerde 2 lob bulunur. Sağ akciğer üst, orta ve alt lobdan oluşurken; sol akciğer üst ve alt loblardan oluşur. Sol akciğerde bulunan lingula, sağ akciğerde orta lobun karşılığı olarak değerlendirilir. Akciğerin giriş kısmına pulmoner hilus ismi verilir. Hilus içerisinde akciğere giren ve çıkan yapılardan pulmoner arter ve venler, bronş, lenf damarları, bronşial arter ve sinirler yer alır (73, 82).

#### 2.1.1. Bronşial Anatomi

Akciğerlerin anatomik değerlendirilmesinin temel prensibini pulmoner arter, ven ve bronştan oluşan bronkopulmoner segmentler oluşturur. Herbir bronkopulmoner segment, yapı ve fonksiyon açısından ayrı, bağımsız bir birimdir. Akciğerin anatomik, fonksiyonel ve cerrahi bölümüdür. Bronkopulmoner segment tanımlaması, hastalıkların yerlerinin belirlenmesi ve segmentlerin ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlar (73, 78, 82).

Sağ ve sol ana bronşlar akciğere girdikten sonra lobar bronşlara, lobar bronşlar da segmental bronşlara dallanır. Sol ana bronş, sağa göre dar, uzun ve yataydır. Karinadan 4 - 6 cm sonra, sol ana bronştan anterosuperior olarak sol üst lob bronşu çıkar. Üst lob bronş başlangıcının yaklaşık 0,5 cm distalinden sol alt lob bronşu çıkarak segmental dallarını verir (73, 78).

Sağ ana bronş sistemi karinadan dik olarak ayrılır. Sağ üst lob bronşu karinadan 1 - 2 cm sonra posterosuperior olarak çıkar ve segmenter dallarını verir. Sağ üst lob bronşunu verdikten sonra sağ ana bronş yaklaşık 1,7- 2 cm intermedier bronş olarak devam eder. İntermedier bronştan aynı seviyede anteromedial olarak orta lob bronşu, posterolateral olarak alt lob bronşu çıkarak segmental dallarını verir (73, 78, 82).



### **2.1.2. Pulmoner Arter Sistemi**

Ana pulmoner arter aortanın solundan çıkar, superiora ve sola devam eder. Sol ana bronş önünde sağ ve sol ana pulmoner arter dallarına ayrılır. Sağ ana pulmoner arter intraperikardial olarak sola göre daha uzundur. Ancak ekstraparikardial olarak sol ana pulmoner arter daha uzundur. Pulmoner arterlerin dallanma paternleri standart olmayıp varyasyonlar gösterebilir. Arter dalları segmental bronşlara yakın seyrederek ilgili segmentlere ulaşır (73).

Sağ ana pulmoner arterin ilk dalı sağ üst lobun majör arteri olan anterior trunkustur. Anterior trunkus anterior - apikal - posterior rekürren arter dallarını üst loba verir. Pulmoner arterin interlobar kısmı intermedier bronş üzerinden devam ederken üst loba posterior asendan arter dalını verir. Pulmoner arterin interlobar kısmının anteromedialinden orta lob arteri çıkar. Bu arterin orijini yaklaşık olarak horizontal ve oblik fissürlerin kesişim noktasıdır. Alt lob superior segment arteri orta lob arterinin karşısından çıkar, devam eden pulmoner arter basal trunkusu oluşturarak alt loba dağılır (73).

Sol ana pulmoner arterden ayrılan sol üst lob arteri 2 ile 7 arasında üst loba dal verebilir. Pulmoner arterin fissüre girdiği bölgede alt lob superior segment dalını verir. Fissür içinde lingulaya dallarını verir. Bazal trunkus olarak devam ederek alt loba dağılır (73, 82).

### **2.1.3. Pulmoner Venöz Sistem**

Akciğerlerin venöz drenaj sisteminde genel olarak her iki akciğerde 2 major trunkus yer alır. Bunlar superior ve inferior pulmoner venlerdir.

Sağ superior pulmoner ven, pulmoner arterin anterior ve inferiorunda yer alır. Çoğunlukla 4 daldan oluşur. Üst ve orta lob dallarını drene eder. Nadir olarak orta lob veni direkt sol atriuma açılabilir. Daha az oranda alt lob veni ile birleşebilir. Sağ inferior pulmoner ven, superior pulmoner venin inferior ve posteriorunda yer alır (73, 82).

Sol superior pulmoner ven pulmoner arterin anterior ve inferiorunda yer alır. Sol üst lobu drene eden 3 - 4 daldan oluşur. Sol inferior pulmoner ven pulmoner arterin inferior ve posteriorunda bulunur ve sol alt lobu drene eder (73, 78, 82).

#### **2.1.4. Bronşial Arter Anatomisi**

Sistemik dolaşımdan orijin alan bronşial arterler kardiyak outputun %1'ini alır. Aortadan, interkostal arterlerden, subklavian arter veya brakiosefalik trunkustan orijin alabilir (73, 82).

#### **2.1.5. Akciğerin Nöral İnnervasyonu**

Akciğere parasempatik lifler vagus siniri ile gelirken, simpatik lifler simpatik trunkustan gelir (73, 78, 82).

#### **2.1.6. Akciğerin Lenfatikleri**

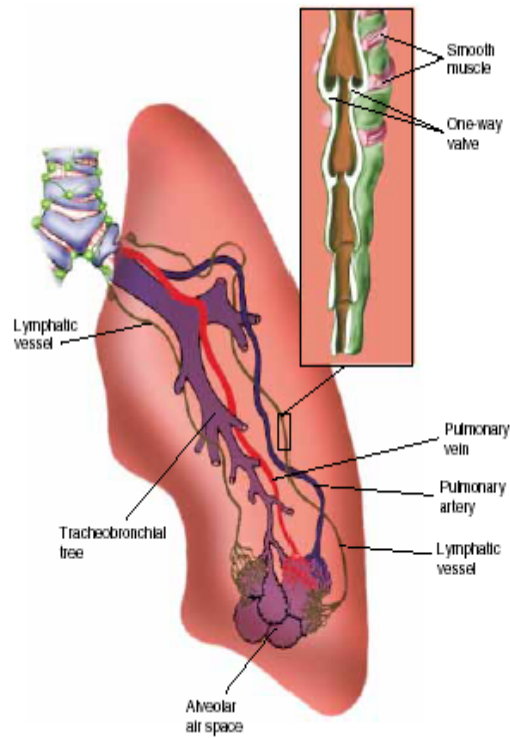
Lenfatik sistem intrauterin 5. haftanın sonunda mezodermden gelişmeye başlar. Vücudun sıvı kompartmanlarından birini oluşturur. Lenfatik sistemin fonksiyonları arasında enfeksiyon ajanlarına, yabancı cisim ve hücre infiltrasyonuna karşı savunma fonksiyonu ve kapillerlerden sızan protein moleküllerinin absorbe edilmesi vardır (31, 78).

Lenf sistemi lenf sıvısı, lenf damarları ve lenf düğümlerinden oluşur.

Akciğerlerin yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenf damar ağı bulunur. Yüzeysel lenf damarları plevranın hemen altında yer alır. Visseral plevra ve akciğeri drene eder. Sonuçta akciğer hilusunda bulunan bronkopulmoner lenf nodlarına, buradan da trakeobronşial lenf nodlarına açılır. Derin lenf damarları bronkusların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda bulunur. Bunlar sırasıyla bronkopulmoner lenf nodlarına, trakeobronşial lenf nodlarına ve paratrakeal lenf nodlarına açılır. Sağ ve sol akciğerin lenfatik drenajı, kendi tarafındaki bronkmediastinal lenf nodlarına

olmasına rağmen, mevcut kollaterallerle kontralateral tarafa drenajı da mümkündür. Bu durum özellikle sol alt lob için daha sık görülür (78).

Akciğer lenfatik damar ağı tek yönlü kapakçık içeren lenf damarları yoluyla lenf sıvısını hilusa doğru yönlendirir. Alveol duvarlarında lenfatik damarlar olmamasına rağmen bazı alveollerin etrafında peribronkovasküler lenfatik damarlar mevcuttur. Bu lenfatik damarlara “juxta - alveolar lenfatik damarlar” ismi verilir. Bu lenfatik damarlar alveol içi mayinin emilimini sağlar (Şekil 2.1) (31).



**Şekil 2.1.** Bronşial hava yolları, pulmoner arter ve venler etrafındaki lenfatik damarlar - Jardins(31)'den alınmıştır.

Akciğerin lenfatik drenajının olduğu lenf nodları pulmoner ve mediastinal lenf nodları olmak üzere iki gruba ayrılır (59).

**Pulmoner Lenf Nodları:** İntrapulmoner ve bronkopulmoner olmak üzere iki gruba ayrılır.

**Intrapulmoner Lenf Nodları:** Bu lenf nodları visseral plevranın altında bulunurlar. Periferik yerleşimleri nedeni ile soliter pulmoner nodül olarak karşımıza çıkabilir. Intrapulmoner lenf nodları nadiren bulunur (21,59, 72).

**Bronkopulmoner Lenf Nodları:** Hiler ve lobar olmak üzere iki alt grupta incelenir. Bronkopulmoner lenf nodlarına sık rastlanır. Bronkopulmoner lenf nodlarının sayıları değişkenlik göstermekle birlikte, çocuklarda erişkinlere göre daha çok sayıda bulunurlar. Bu lenf nodları erişkinlerde atrofiye uğrar. Pulmoner enfeksiyon, malignite dışı patolojiler ve malignite ile birlikte sayılarında belirgin artış olur (59, 74).

**Lobar Bronkopulmoner Lenf Nodları:** Sağ ve sol akciğerde bronkial açılanma bölgelerinde, pulmoner damarlara yakın komşulukta yer alır. Bu lenf nodlarına önceleri interlobar lenf nodları ismi verilse de daha sonradan lenfatik sump adı verildi (31, 72, 73).

**Sol Lenfatik Sump:** Ana fissürde üst - alt lob bronşları arasında yer alır. Üst lob lingular bronş ile yakın ilişkide üst - alt lob ayırımında sabit bir lenf nodu bulunur. Sol ana bronş membranöz kısmı boyunca devam eden bronşial arter dalı bu lenf nodunu işaret eder. Diğer lenf nodları fissürde sol ana pulmoner arterin interlobar kısmında ve arterin dalları arasında yer alır (72).

**Sol Akciğerin Diğer Lenf Nodları:** Sump nodlarının dışında sol üst lob bronşunun medial, posterior ve lateralinde de lenf nodları bulunur. Alt lobun lenf nodları çoğunlukla superior segment bronşu etrafındadır. Alt lobun diğer lenf nodları ise basal segment bronşları arasında yer alır (72).

**Sağ Lenfatik Sump:** Sağ akciğerde lenfatik sump içindeki lenf nodları intermedier bronşla ilişkilidir. Sağ akciğerde en sık iki lokalizasyonda bulunur:

1. Superior sump, üst lob ve orta lob bronşları arasında yer alır.
2. Inferior sump, orta lob bronşunun hemen altında alt lob bronşuna yakın olarak bulunur (72).

Superior sump'ı tarif eden Nohl-Osler, sağ üst lob bronşu ile intermediate bronş arasında major fissürün üst posterior kısmında bir lenf nodu olduğunu gösterdi. Superior sump'a ait bir başka lenf nodu da pulmoner arterin, posterior asendan arteri ile alt lob superior segment arterlerini verdiği interlobar bölümünde bulunur (72).

Bu lenf nodu alt lob superior segment bronşunun üzerinde yer alan sabit lenf nodu ile devam eder. İnferior sump'ı oluşturan lenf nodları major fissür tabanında, pulmoner arterin interlobar kısmında, orta lob bronşunun hemen altında alt lob bronşuna yakın olarak bulunur (72).

**Sağ Akciğerin Diğer Lenf Nodları:** Sump nodlarına ek olarak diğer interlobar lenf nodları üst – orta - alt lob lokalizasyonlarına göre gruplanır. Sağ üst lob lenf nodları üst lob bronşu üstü, mediali ve arkasında yer alır. Üst kısımda yer alan lenf nodları sağ ana bronş distalindeki hiler lenf nodları ile devam eder. Orta lobdakiler orta lob bronşunun medial ve lateralinde lokalizedir. Alt lobdakiler ise superior segment bronşunun medialinde ya da superior segment ile basal segment bronşları arasında bulunur (31, 72).

**Hiler Bronkopulmoner Lenf Nodları:** Hiler bronkopulmoner lenf nodları ana bronşun alt kısımlarında ya da pulmoner arter ve venler boyunca visseral plevra içerisinde yer alır. Hiler lenf nodları distalde lobar, proksimalde mediastinal lenf nodları ile devam eder. Bu lenf nodu grubu sağ ana bronkus superiorundan azygos venin alt sınırına ulaşır. Tisi ve ark.(81), eğer lenf nodları sağ ana bronşun medialinde, trakeal karinadan uzak ve visseral plevra içerisinde yer alıyor ise hiler lenf nodları olarak isimlendirilmesini; lenf nodları trakeal karinanın hemen yakınında bulunuyorsa subkarinal lenf nodu olarak isimlendirilip mediastinal lenf nodları olarak kabul edilmesini önerdi.

Sol tarafta hiler ve mediastinal lenf nodlarının ayrımı, assendan ve dessendan torasik aortanın lateral yüzlerinden hayali olarak geçen hat ile yapılır. Sol hiler lenf nodları azalan sırayla sol ana bronkusun medial, anterior, posterior ve lateralinde yer alır. Anterior grup sol ana pulmoner arter ile yakın ilişkidedir. Bu grup lenf nodları proksimalde subaortik lenf nodlarıyla

devam ederken, sol ana bronkusun medialinde kalan grup ise yukarıya doğru subkarinal lenf nodu olarak devam eder (72).

### **2.1.7. Akciğer Loblarının Lenfatik Drenajı**

Akciğerin lenfatik drenaj yolları opere edilen akciğer kanseri olgularında ve otopsi çalışmalarında gösterilmeye çalışıldı (72).

Akciğer loblarının lenfatik drenajı bronkopulmoner lenf nodları üzerinden mediastene doğrudur. Ancak araştırmacılar bronkopulmoner lenf nodlarına uğramadan direkt mediastinal lenf nodlarına drenaj olduğunu gösterdiler (72). Subplevral bölgede bulunan yaygın lenfatik ağın akciğer hilusuna drenajı olmakla beraber, mediastene direkt bağlantısı da vardır (20). Bu bilgi skip metastazı açıklar (44, 45).

**Sağ akciğerin bronkopulmoner lenf nodlarına drenajı:** Sağ üst lob lenfatik drenajı intermedier bronşun lateralindeki superior sump nodlarına ve sağ üst lob bronşunun üzerindeki ve medialindeki sump dışı lenf nodlarına doğrudur. Buradan da hiler lenf nodlarını geçerek mediastinal lenf nodlarına drenaj olur. Sağ superior lenfatik sump altındaki lenf nodlarına drenaj sık değildir (72).

Sağ orta lob lenfatik drenajı hem superior hem de inferior sump lenf nodlarına doğru olabilir. Okada ve ark.(61) subkarinal lenf nodlarına direkt drenaj olabileceğini gösterdi. Ayrıca Watanabe (85) ve Asamura (2) yaptıkları çalışmalarda subkarinal lenf nodları yanında orta hatta pretrakeal mediastinal lenf nodlarına da direkt akım olduğunu gösterdi.

Sağ alt lobun lenfatik drenajı inferior ve superior sump nodlarına doğrudur. Sağ alt lobdan subkarinal lenf nodlarına direkt drenaj olabilir (72).

**Sağ akciğerin mediastinal lenf nodlarına drenajı:** Sağ üst lobun apikal ve posterior segmentlerinin lenfatik drenajı bronkopulmoner lenf nodlarından ipsilateral trakeobronşial nodlara, buradan üst paratrakeal nodlara ve ipsilateral skalen lenf nodlarına doğrudur. Üst lob anterior

segment lenf drenajının yarısı da aynı yolu izler. Diğer yarısı ise subkarinal ya da anterior mediastinal lenf nodlarına doğrudur. Subkarinal lenf nodlarına olan drenaj pretrakeal ve ipsilateral paratrakeal lenf nodları vasıtası ile ipsilateral skalen lenf nodlarına ve bir miktar da kontralateral paratrakeal lenf nodlarına ve oradan da kontralateral skalen lenf nodlarına drene olur. Sağ anterior mediastinal lenf nodlarına olan akım sol brakiosefalik ven boyunca devam ederek kontralateral anterior mediastinal lenf nodlarına ve kontralateral skalen lenf nodlarına doğrudur (31, 72).

Sağ orta lob ve sağ alt lob superior segment lenfatik drenajı benzer özellikler gösterir. Bu akciğer alanlarından gelen lenfatik akım subkarinal ya da ipsilateral trakeobronşial nodlara, ardından ipsilateral paratrakeal lenf nodlarına olabilir. Orta lob lenfatik drenajının bir kısmı sağ üst lob anterior segmentine benzer şekilde subkarinal, ipsilateral paratrakeal ve kontralateral paratrakeal lenf nodlarına ya da ipsilateral anterior mediastinal lenf nodlarına olabilir (72).

Sağ alt lob bazal segmentlerinin dominant drenajı bronkopulmoner lenf nodları vasıtasıyla subkarinal lenf nodlarına, buradan da ipsilateral paratrakeal lenf nodları, ardından ipsilateral skalen lenf nodlarına doğrudur. Sağ alt lob bazal segmentlerinin kontralateral lenf nodlarına drenajı nadirdir (69, 72).

**Sol akciğerin bronkopulmoner lenf nodlarına drenajı:** Sol üst lobun tüm segmentlerinin drenajı sol lenfatik sump nodlarına olmakla birlikte, sol üst lob bronşu ve sol ana bronş etrafındaki lenf nodlarına da olur.

Sol alt lob lenfatik drenajı peribronşial lenf nodları ve interlobar sump nodlarına olur. Buradan hiler ve / veya mediastinal lenf nodlarına doğrudur (72).

**Sol akciğerin mediastinal lenf nodlarına drenajı:** Hata ve ark.(26) sol akciğerin lenfatik drenajı için major olarak dört yol tanımladı. Bunlardan ilki subaortik nodlardan geçer ve ikiye ayrılır. Birinci yol sol vagus siniri

boyunca ilerleyerek sol skalen lenf nodlarına giderken, ikincisi ise sol rekürren larengial sinir boyunca ilerleyerek sol yüksek mediastinal lenf nodlarına ulaşır. İkinci yol paraaortik lenf nodları ile sol frenik sinir boyunca anterior mediastinal lenf nodlarına ve de sol skalen lenf nodlarına ulaşır. Sol ana bronkus boyunca devam eden üçüncü yol sol superior trakeobronşial nodlara ve paratrakeal lenf nodlarına gider. Sol trakeobronşial lenf nodlarından lenfatik drenaj iki ayrı yol ile devam eder. Biri mediasteninin sağ tarafına uzanarak sağ üst pretrakeal nodlara ilerlerken diğeri ise trakeanın sol kenarı boyunca yukarıya doğru uzanarak sol yüksek mediastinal lenf nodlarına ulaşır. Dördüncü yol ise sol ana bronşun altından subkarinal nodlara ilerler. Subkarinal lenf nodlarından sonra sağ üst trakeobronşial nodlara ya da alt pretrakeal nodlar ile sağ üst paratrakeal lenf nodlarına drene olabilir. Lenfatik drenajın bir kısmı trakeanın sol kenarı boyunca ilerleyerek sol yüksek mediastinal lenf nodlarına gider (26).

Sol akciğerin lenfatik drenajı değişkenlik göstermekle birlikte segmentlerin lenfatik drenajı major olarak şöyledir: sol üst lob apikoposterior segmentinin ana drenaj şekli birinci yoldur. Sol üst lob lingular ve anterior segmentlerinin major drenaj yolu ikinci yoldur. Ancak diğer yollar da bu segmentler tarafından kullanılır. Sol alt lob superior segment birinci, üçüncü ve dördüncü yollar vasıtasıyla lenfatik drenajını sağlarken, sol alt lob bazal segmentleri major olarak dördüncü yolu kullanırlar (26, 72).

Sağ orta, sağ alt ve sol alt lob lenfatik drenajları mediastinal lenf nodları içerisinde sayılan pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodlarına doğru olabilir. Bu lenf nodları Borrie tarafından sağ pulmoner ligamentte %12, solda ise %47 olarak tespit edildi (72).

**Mediastinal Lenf Nodları:** Akciğerlerin lenfatik drenajında önemli yere sahip olan mediastinal lenf nodları birbiri ile bağlantılı dört gruba ayrılır.

1. Anterior mediastinal (prevasküler) lenf nodları
2. Trakeobronşial lenf nodları
3. Paratrakeal lenf nodları



4. Posterior mediastinal lenf nodları (mediastenin visseral kompartmanında)

**Anterior Mediastinal Lenf Nodları:** Mediastenin prevasküler kompartmanında perikard ve yukarıya doğru uzanan büyük damarların üstünde yer alır. Sağ tarafta sağ frenik sinirin anteriorunda, superior vena cava boyunca yukarıya sağ brakiosefalik venin altına doğru uzanır. Solda pulmoner arterin başlangıcı ve ligamentum arteriosumun proksimalinde yer alır. Sol frenik sinir boyunca yukarıya uzanarak sol superior interkostal venin sol brakiosefalik vene katıldığı yere kadar devam eder (72).

**Trakeobronşial Lenf Nodları:** Trakeal bifurkasyon etrafında 3 gruba ayrılır. Sağ ve sol superior trakeobronşial lenf nodları pretrakeal fasianın dışında, trakea ve ana bronşlar arasında yer alır. Sağ superior trakeobronşial lenf nodları azygos ven arkının altında ve sağ pulmoner arterin üzerinde bulunur. Distalde sağ superior hiler lenf nodlarıyla, proksimalde sağ paratrakeal lenf nodlarıyla devam eder. Sol superior trakeobronşial lenf nodları aort arkının alt - posteriorunda yer alır. Bu lenf nodu grubunun bir bölümü sol rekürren larenjial sinir ile ilişkilidir. Diğer bölümü ise daha anteriorda ligamentum arteriosum ve sol pulmoner arter kökündeki nodlar ile ilişkilidir. Bu ilişki visseral kompartman ile anterior mediastinal lenf nodları arasındaki bağlantıyı açıklar. İnférieur trakeobronşial lenf nodları subkarinal lenf nodları olarak adlandırılır. Superior trakeobronşial lenf nodlarının aksine pretrakeal fascia içinde yer alır. Bronkoperikardial membranın dışında bulunur. Bu lenf nodları sağ ve sol ana bronş medialindeki hiler lenf nodlarıyla devam eder. Subkarinal lenf nodlarının bir kısmı daha posteriorde yerleşerek trakeal bifurkasyon ile özafagus anteriorunda yer alarak posterior grup lenf nodları ile bağlantı kurar (31, 72).

**Paratrakeal Lenf Nodları:** Superior trakeobronşial lenf nodlarının üzerinde trakeanın her iki yanında yukarıya uzanır. Sağ paratrakeal lenf nodları trakeanın anterolateralinde ve brakiosefalik arterin sağında yer alır. Superior vena cavanın üzerinde yer alan bu lenf nodları, daha üst kesimlerde

trakeanın sağında, sağ brakiosefalik arterin arkasında ve üzerinde seyrederek torasik inlete ulaşır. Sol paratrakeal lenf nodları aşağıda aortik arkın arkasında trakeobronşial ağının üzerinde bulunur. Daha yukarıda ise büyük damarların arkasında aortik arkın üzerinde yer alarak torasik inlete uzanım gösterirler. Sol paratrakeal lenf nodları, sağa göre daha az sayı ve boyuta sahiptir (31, 72).

**Posterior Mediastinal Lenf Nodları:** Paraözafageal ve pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodları olmak üzere ikiye ayrılır. Mediasteninin inferiorunda, superioruna göre daha sık rastlanır. Paraözefageal lenf nodları azygos ven arkı seviyesinde retrotrakeal olarak yer alır. Bu lenf nodları solda daha sık bulunur. İnferiorda diafragma altında paraaortik lenf nodları ile bağlantılıdır. Pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodları inferior ligamentte, her iki tarafta iki ya da daha fazla sayıda bulunabilir. Bu lenf nodlarından daha büyük ve sabit olanı inferior pulmoner venin hemen altında yer alır (31, 72).

### 2.1.8. Akciğerin Kontralateral Lenfatik Drenajı

Sağ akciğerin lenfatik drenajı genel olarak aynı tarafa doğru olmakla birlikte, karşı mediastene geçiş seyrekdir. Sağ üst lobdan kontralateral paratrakeal lenf nodlarına ve ipsilateral prevasküler lenf nodlarından kontralateral prevasküler lenf nodlarına drenaj olabileceği Hata ve arkadaşları tarafından açıklandı (72). Sağ üst lobdan subkarinal lenf nodlarına drenaj olabilir. Birçok araştırmacı bu sonuca ulaşmış olup, Watanabe'nin sağ üst lob tümörlü 45 hasta üzerinde yaptığı çalışmada %13 oranında subkarinal lenf nodu metastazı saptandı (84). Libshits ve ark.(43) bu oranı %14 olarak buldu.

Sağ orta lob ve alt lob superior segmentten de aynı yollarla kontralateral geçiş olabilir. Sağ alt lob bazal segmentlerinden sol mediastene drenaj çok nadir olmasına rağmen Riquet ve ark.(69) sağ bazal segmentlerden sol pulmoner ligamente direkt bir yol tespit etti. Nohl - Oser sağ üst lob tümörlerinde karşı mediastinal lenf nodlarına metastaz oranını

%5, sağ alt lob tümörlerinde ise %7 olarak buldu. Greschuchna ve Massen ise sağ üst lob tümörlerinde %9, sağ alt lob tümörlerinde %5 olarak kontralateral mediastene metastaz tespit etti (72).

Sol üst lobun superior kısmının subkarinal lenf nodlarına drenajı nadir olarak karşımıza çıkmakla birlikte sol üst lobun inferior kısmı olarak isimlendirilen lingular bölümünden subkarinal lenf nodlarına drenaj sıklığıdır (72).

Rouviere ve ondan sonraki birçok araştırmacının açıkladığı üzere sol akciğerden karşı mediastene lenfatik drenaj daha sıklığıdır. Sol alt lobdan kontralaterale geçiş sık olup, bu geçiş subkarinal lenf nodları aracılığı ile olur (72). Riquet ve ark.(69) sol paratrakeal nodlardan kontralateral paratrakeal nodlara direkt bir geçiş gösterdi(69). Nohl-Oser, Greschuchna ve Maassen'in mediastinoskopi çalışmalarında mediastinal lenf nodu metastazlı sol üst lob tümörlerinde kontralateral mediastene metastaz oranını sırasıyla %22 ve %21 olarak bulunurken, sol alt tümörlerinde %40 ve %33 olarak tespit edildi. Tüm sol akciğer kanserlerinin mediastenine sağ tarafına metastaz oranı %6-11 olarak bulundu (72). Bu sonuç Hata ve ark.(26) %7-11 olarak ortaya koydukları oranlar ile uyumludur.

### **2.1.9. Akciğerin Skip Metastazı**

Her iki akciğerden bronkopulmoner lenf nodlarına uğramadan direkt olarak mediastinal lenf nodlarına lenfatik kanallar mevcuttur. Akciğer kanserli hastalarda hiler lenf nodlarında metastaz olmadan mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmasına "skip metastaz" denir. Skip metastaz subplevral lenfatiklerin mediastene direkt drenajı ile olur (1, 28, 43, 48, 68, 72).

Sağ üst lobdan superior trakeobronşial lenf nodlarına skip metastazlar sıklığıdır. Seyrek olarak paratrakeal lenf nodu grubuna, daha az oranda subkarinal lenf nodlarına olabilir. Sağ alt lob tümörlerinin skip metastazı subkarinal lenf nodlarına ve pulmoner ligament lenf nodlarına olur. Sol üst lob tümörlerinde skip metastazlar aortik pencere ve subkarinal lenf nodlarına olurken, sol alt lob tümörleri sağ alt lob lezyonlarına benzer şekilde

subkarinal ve pulmoner ligament lenf nodlarına skip metastaz yapma eğilimindedir. Sağ mediastende skalen lenf nodlarına drenaj sol mediastene göre daha fazladır (72).

## **2.2. Akciğer Kanseri**

### **2.2.1. Karsinogenez**

Hücre büyüme ve proliferasyonu üzerinde pozitif etkiye sahip protoonkojenlerin aktive olması ile mutasyon ve genlerde translokasyon meydana gelir. Tümör supresör genler ise hücre büyümesi üzerinde negatif yönde etkilidir. Tümör supresör genlerin inaktivasyonu ya da kaybı ve protoonkojenlerin aktivasyonu ile hücrede malign transformasyon gelişebilir (74).

Akciğer kanserinde en sık tespit edilen protoonkojenler “K-ras, c-myc, c-jun, c-fos ve growth factor” olup, en sık tespit edilen tümör supresör genler ise “p53, 3p, retinoblastoma ve nm23” genleridir (74).

### **2.2.2. Predispozan Faktörler**

Kanser tüm dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biridir. İstatistiklere göre ölüme yol açan nedenler içerisinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alır. Akciğer kanserinin dünya genelinde insidansı artmakta olup, sigara ile olan ilişkisinden dolayı önlenemez tek kanser türüdür (6, 14, 19, 22, 23, 33, 66, 71). Günde içilen sigara sayısı ve kullanım süresi ile akciğer kanseri gelişmesi arasında bağlantı bulunur. Sigara içmedikleri halde buldukları yerlerde sigara dumanına maruz kalan ve pasif içici olarak kabul edilen kişilerde de akciğer kanseri oranı artmaktadır. Yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomda sigara predispozan faktördür. Sigara dışında akciğer kanseri nedenleri arasında, hava kirliliği, mesleki maruziyet (arsenik, uranyum, asbest, hidrokarbonlar, radon gibi), akciğerin yapısal bozukluğuna sebep veren akciğer hastalıkları (diffüz akciğer fibrozisi, tüberküloz, silikozis, kronik bronşit gibi) ve genetik faktörler sayılabilir (7, 74).

### 2.2.3. Histopatoloji

Akciğer kanserinde kesin tanı doku örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulur. Histolojik tiplere göre yapılan sınıflandırma 1999'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenmiş olup, günümüzde de bu sınıflama kullanılır. Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanserleri olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Akciğer kanserinin en sık görülen tipleri yassı hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Bu tümörlerin de çeşitli alt tipleri mevcuttur (63, 74).

#### Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

**a) Yassı hücreli karsinom (skuamöz hücreli, epidermoid karsinom):** En sık görülen kanser türüdür. Yerleşim yeri genellikle santraldir. Periferik yerleşimli yassı hücreli karsinomlar da mevcuttur. Endobronşial alana doğru büyüme, distal parankimde atelektazi, bronşiektazi, pnömoni oluşturabilir. Makroskobik olarak solid, gri renkli bir tümördür. Kavite oluşturabilir. Mikroskobik olarak keratinizasyon ve / veya hücreler arası köprüleşme gösteren hücrelerden oluşan malign epitelyal tümördür. İyi diferansiye tümörlerde keratinizasyon keratin incileri şeklinde iken, az diferansiye tümörlerde az belirgin ve fokal olur. Bazen yassı hücreli karsinoma glandüler bir komponent eşlik edebilir. Bu komponent tümörün %10'undan fazlasını oluşturuyorsa adenoskuamöz karsinom olarak değerlendirilmelidir. Nekroz yassı hücreli karsinomda tespit edilebilir. Bu bulgunun neovaskülarizasyon hızını aşan tümör büyümesi ve intimal fibrozisin damar lümenini daraltmasından olduğu düşünülür. Yassı hücreli karsinomun intraepitelal yayılım özelliği mevcuttur (63, 74).

**b) Adenokarsinom:** İnsidansı giderek artan kanser türüdür. Çoğu periferik yerleşimlidir. Lokal semptomlar geç olduğundan ya tesadüfen ortaya çıkar ya da metastaza bağlı semptomlar nedeniyle tanı alır. Makroskobik olarak orta sertlikte ya da yumuşak kıvamlı olabilir. Müsin içeriği dolayısıyla parlak kesit yüzü içerebilir. Santralinde skar bulunabilir, kavite nadirdir.

Yüzeyindeki plevra genellikle çekintilidir. Adenokarsinomlar büyük oranda glandüler diferansiyasyon gösteren ve müsin oluşturan tümörlerdir (63, 74).

**c) Büyük hücreli karsinom:** Diğer tanıları dışlayarak ulaşılabilecek bir tanıdır. Bir akciğer kanseri küçük hücreli karsinoma özelliklerini göstermiyorsa, glandüler ya da skuamöz yönde diferansiyasyon tespit edilmemişse büyük hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Daha çok periferik yerleşimlidir. Genellikle iyi sınırlı kitleler oluşturur. Tipik olarak belirgin nükleole sahip, büyük nükleuslu hücrelerdir (63, 74).

**d)Adenoskuamöz karsinom:** Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomun karışımından oluşur. Hilus ya da periferik yerleşimli olabilir. Adenoskuamöz karsinom tanısını koyabilmek için her bir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir (63, 74).

### **Küçük Hücreli Akciğer Kanseri**

Nöroendokrin özellikler gösteren endodermal kök hücrelerinden kaynaklanır. Agresif seyirli bir tümördür. Hızlı büyüme ve erken sistemik yayılım önemli özelliğidir. Özellikle santral yerleşimlidir. Büyük bronş duvarları boyunca normal döşeyici epiteli bozmadan submukozal olarak ilerler. Daha ileri dönemde akciğer parankimi içerisine doğru nodüler tümör büyümesi gelişir. Küçük hücreli kanserde erken mediastinal lenf nodu tutulumu tipik özelliklerindedir. Mikroskopik olarak dar sitoplazmalı belirgin olmayan hücresel sınırlara sahip, ince granüler kromatinli, nükleolü belirgin olmayan küçük boyutlu hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır (63, 74).

### **2.2.4. Klinik Bulgular**

Klinikte primer tümörün neden olduğu lokal semptomlara %27 rastlanırken, metastaza bağlı semptomlara %32 ve nonspesifik semptomlara %34 rastlanır. %2 hastada paraneoplastik sendroma bağlı semptomlar görülebilir. Lokal semptomlar arasında öksürük, hemoptizi, wheezing veya stridor, dispne, ağrı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı sayılabilir. Metastaza bağlı

ise kemik ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, çift görme, mental durum değişikliği olabilir. Bunların dışında vena cava superior sendromu, ritim bozukluğu, Horner Sendromu ile semptom verebilir (74).

### **2.2.5. Tanı**

Akciğer kanserinin tanısında ilk basamak ayrıntılı anamnez alınması ve fizik muayene uygulanmasıdır. Rutin laboratuvar tetkiklerinin (biyokimya, hemogram, tümör markerları) ardından radyolojik incelemeler yapılır. Ön - arka akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, gerekli görülürse toraks magnetik rezonans görüntüleme uygulanır. Akciğer parankiminde dansite artışı, kaviter kitle, düzensiz sınırlı nodüler oluşum, segmental konsolidasyon, bir hilusta genişleme ve / veya mediastinal genişleme, segmental atelektazi radyolojik olarak tespit edilebilecek bulgulardır.

Kesin tanı alınacak doku örneklerinin mikroskopik incelemesi ile konulur. Santral lezyonlu ve hemoptizi ile başvuran hastalarda balgam sitolojisi kullanılabilir; ancak fiberoptik bronkoskopinin yaygın olarak kullanılması dolayısıyla bu teknik pratikte çok kullanılmamaktadır. Bronkoskopi santral yerleşimli tümörlerde tanıda kullanılır. Endobronşial biyopsi, bronkoalveolar lavaj alınması ve transbronşial iğne aspirasyonu için bronkoskopi aktif olarak kullanılır. Transtorasik biyopsi periferik yerleşimli tümörlerde ultrasonografi ya da tomografi eşliğinde uygulanabilir. Ancak bu yöntemlerle tanıya ulaşılamazsa video yardımcı torakoskopi, torakotomi, mediastinoskopi, mediastinotomi ile kitleden ve lenf nodüllerinden tanıya ulaşılabilir. Akciğer kanserinde metastaz taramaları için, bilgisayarlı beyin ve batin tomografisi, kemik sintigrafisi, batin ultrasonografisi ve PET - BT kullanılır.

### **2.2.6. Evreleme**

1. Klinik ve radyolojik evreleme: Tedavinin seçilmesinde temeli oluşturur. Klinik ve radyolojik değerlendirmelerinin sonucunda ulaşılan evrelemedir. Radyolojik evreleme sonucunda mediastinal lenf bezlerinin

şüpheli tutulumu durumunda klinik ve radyolojik evrelemenin bir parçası olarak ileri evreleme tekniklerine başvurulur.

2. Cerrahi ve patolojik evreleme: Operasyon sırasında elde edilen bulgular ve rezeksiyon materyali ile birlikte çıkarılan mediastinal lenf bezlerinin patolojik incelemesinin bütününden oluşur. Daha çok T ve N hakkında ayrıntılı bilgi verir. Patolojik evrelemeye göre hastanın adjuvan tedavi alıp almayacağına karar verilir.

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: primer tümör, N: lenf nodu, M: uzak metastaz) evreleme sistemi hastalığın tedavisinde standardizasyon sağlayıp, uygun tedavi protokolünün belirlenmesine olanak sağlar (72).

Primer tümörü tanımlayan T faktörü, tümörün boyutu, yerleşimi ve invazyonunun durumuna göre Tx, To, Tis, T1, T2, T3 ve T4 olarak sınıflandırılır.

Tx: Primer tümörün belirlenmemesi ya da balgam- bronşial lavajda malign hücrenin saptanmasına karşın görüntüleme teknikleri – bronkoskopi ile tümörün görülmemesi

To: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümörün en geniş çapı 3 cm ya da küçük, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon bulgusu yok

T2: Tümörün en geniş çapı 3 cm'den büyük, karinadan en az 2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni varlığı

T3: Tümör herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, perikarddan herhangi birine



doğrudan invazyon, karinaya 2 cm'den yakın karina tutulumu olmayan tümör, tüm akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

T4: Tümör herhangi bir boyutta olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi, malign perikardiyal ya da plevral sıvı ile birlikte olan tümörler, primer tümörle aynı lobda satellit nodül varlığı ile T faktörünün evrelendirme üzerindeki belirleyicileri ortaya konmuştur.

Akciğer kanseri evrelemesinde bölgesel lenf nodlarını "N" kriteri ile tanımlanır. Tutulan lenf nodu istasyonuna göre N evresi belirlenir. Primer tümörün lenfatik drenajı ile bağlantılı olarak lenf nodu invazyonuna göre Nx, N0, N1, N2 ve N3 olarak isimlendirilir. Bölgesel lenf nodunun değerlendirilemediği tümörler Nx, bölgesel lenf nodu metastazı olmayan tümörler ise N0 olarak isimlendirilir. N1, aynı taraf peribronşial ve / veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz, intrapulmoner lenf nodlarının primer tümör ile doğrudan tutulması olarak değerlendirilir. (Aynı taraf 10, 11, 12, 13, 14 numaralı lenf nodu tutulumu) Aynı taraf mediastinal ve / veya subkarinal lenf nodlarına metastaz N2 olarak evrelendirilir. N3, karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı ya da karşı taraf skalen ya da supraklavikular lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır. N2 ile N3 lenf nodu tutulumunu ayırabilmek için orta hattan çizilen hayali çizgi kullanılır. Subkarinal lenf nodları orta hattı geçmelerine rağmen N2 olarak değerlendirilir.

### **Lenf Nodlarının Lokalizasyonlarına Göre Haritalandırılması:**

Anatomik yerleşimlerine göre numaralandırılan lenf nodlarından mediastinal plevra içerisinde kalan tüm lenf nodları "N2" olarak isimlendirilirken, visseral plevra içerisinde kalan lenf nodları "N1" olarak isimlendirilmektedir. Buna bağlı olarak lenf nodlarının numaralandırılması şu şekilde yapılır (52) (Şekil 2.2):

N2 lenf nodları (hepsi mediastinal plevra içerisinde yer alır):

1. Üst mediastinal lenf nodları: Brakiosefalik venin orta hatta sola yukarıya uzandığı yerin üst sınırından çizilen horizontal hattın üzerinde yer alırlar.
2. Üst paratrakeal lenf nodları: 1 numaralı lenf nodlarının alt sınırının altında aortik arkın üst sınırından çizilen horizontal hattın üzerinde yer alırlar.
3. Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları: 3A ve 3P olarak ayrılır. 3A anterior mediastinal kompartmanda yer alıp superior vena cavanın anterior duvarında bulunur. 3P ise santral retrotrakeal lenf nodları olup, 1 numaralı lenf nodlarının alt sınırından başlayarak trakeal bifurkasyoya kadar devam eder. (1999'da Naruke ve ark.(55), Mountain – Dressler(52) sınıflamasından farklı olarak pretrakeal bölgede 3 numaralı lenf bezlerini tanımladı.)
4. Alt paratrakeal lenf nodları: Sağda (4R) trakea orta hattının sağında mediastinal plevra içinde yer alan aortik arkın üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun üst kenarı hizasında ana bronş boyunca uzanırlar. Solda (4L) trakea orta hattının solunda mediastinal plevra içerisinde yer alan aortik arkın üst kenarından geçen doğrunun altında, sol üst lob bronşunun üst kenarı hizasına kadar sol ana bronş boyunca bulunur.
5. Subaortik lenf nodları (aortikopulmoner): Ligamentum arteriosum, aorta ya da sol pulmoner arterin lateralinde sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde mediastinal plevra içindeki lenf nodlarıdır.
6. Paraaortik lenf nodları (assendan aortik veya frenik): Assendan aorta, aortik ark ya da brakiosefalik arterin anterior ve lateralinde yer alır.
7. Subkarinal lenf nodları: Karinanın alt seviyesinde, alt lob bronşu ya da arterleri ile ilişkili olmayan lenf nodlarıdır.
8. Paraözafageal lenf nodları (karinanın altında): Subkarinal lenf nodları haricinde özafagusa komşu lenf nodlarıdır.
9. Pulmoner ligaman lenf nodları: İnférieur pulmoner venin posterior duvarının altında inferior pulmoner ligament içindeki lenf nodlarıdır.

N1 lenf nodları (visseral plevra içerisinde mediastinal plevra distalinde bulunurlar.):

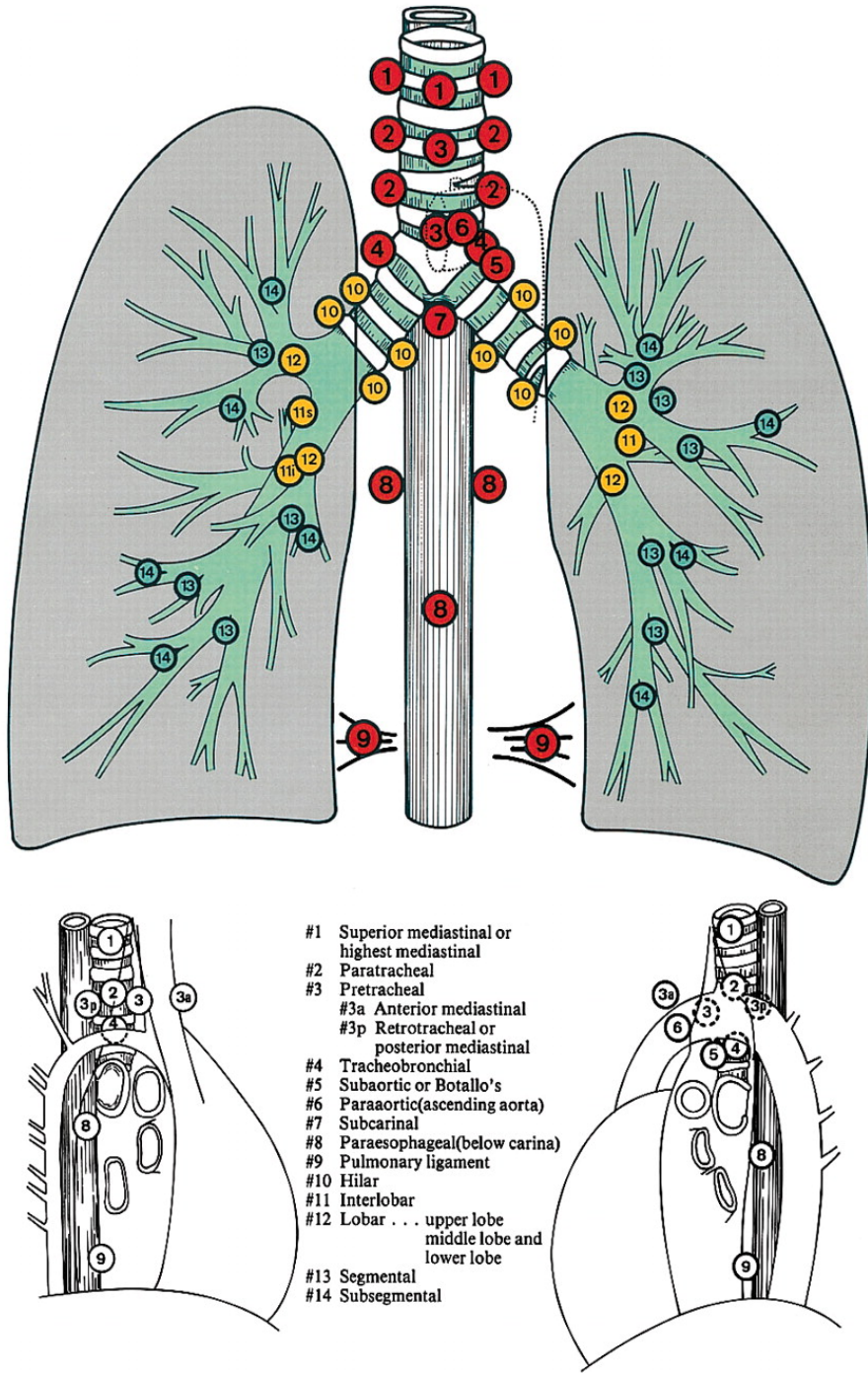
10. Hiler lenf nodları: Sağda intermedier bronşa kadar devam eden, distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alır.

11. İnterlobar lenf nodları: Lobar bronşlar arasında yer alır.

12. Lobar lenf nodları: Lobar bronşların distalindedir.

13. Segmental lenf nodları: Segment bronşların etrafındadır.

14. Subsegmental lenf nodları: Subsegmental bronşların etrafındadır.



Şekil 2.2. Lenf nodu haritası- Naruke ve ark. (55)'dan alınmıştır.

Uzak metastaz durumunu açıklayan M evrelendirmesinde, Mx uzak metastazın değerlendirilememesi, M0 uzak metastazın olmadığı, M1 uzak metastaz olarak belirlenir.

Akciğer kanserinin “T”, “N”, “M” durumlarına göre belirlenen TNM sınıflamasına göre evreleme şu şekilde belirlenmiştir:

<u>Evre 0:</u>	karsinoma in situ	
<u>Evre I:</u>	Evre IA	T1N0M0
	Evre IB	T2N0M0
<u>Evre II:</u>	Evre IIA	T1N1M0
	Evre IIB	T2N1M0
		T3N0M0
<u>Evre III:</u>	Evre IIIA	T3N1M0
		T1N2M0
		T2N2M0
		T3N2M0
	Evre IIIB	T(herhangi bir)N3M0
		T4N(herhangi bir)M0
<u>Evre IV:</u>		T(herhangi bir)N(herhangi bir)M1

### **2.2.7. Tedavi ve prognoz:**

Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavi yöntemleri uygulanır. Cerrahi tedavi yöntemlerinden lobektomi, pnömonektomi, segmentektomi, bronkoplastik prosedürler,

extended rezeksiyonlar radikal rezeksiyonlar olarak isimlendirilir. Wedge rezeksiyonlar ise palyatif rezeksiyon grubuna girer. Mediastinal lenfatik sistem üzerinde örneklemeden sistematik mediastinal diseksiyona kadar giden farklı uygulamalar olmakla birlikte küratif cerrahi için kabul gören uygulama sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonudur (25, 74).

Akciğer kanserinde inoperabilite kriterleri uzak organ metastazı olması (aynı hemitoraks farklı lob metastazı, sürrenal metastazı, tek beyin metastazı hariç), ses kısıklığı, superior vena cava sendromu, Horner Sendromu, intraplevral ve / veya intraperikardial malign hücre bulunmasıdır. En sık metastaz yerleri karaciğer, beyin, kemik ve sürrenal bezlerdir (25, 74).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde cerrahi tedavinin 5 yıllık sağ - kalım oranları şöyledir (25, 74):

<b>Evre IA</b>	T1N0M0	% 80- %63
<b>Evre IB</b>	T2N0M0	% 78 - % 43
<b>Evre IIA</b>	T1N1M0	% 57 - % 40
<b>Evre IIB</b>	T2N1M0	% 42 - % 38
	T3N0M0	% 38 - % 32
<b>Evre IIIA</b>	T3N1M0	% 39 - % 25
	T1-3N2M0	% 23 - % 15
<b>Evre IIIB</b>	T4N0-3M0	<% 10
	T1-4N3M0	<% 10
<b>Evre IV</b>	Herhangi T ve N,M1	<%1-5

### 2.3. Sentinel Lenf Nodu

Sentinel lenf nodu tümörün ilk drene olduğu lenf nodunu tanımlar (3, 49, 56, 80).

Sentinel lenf nodu belirlenmesi ile ilgili çalışmalar meme kanseri ve malign melanom hastalarında aktif olarak kullanılır. Teknesyum 99m sülfür kolloid kullanımı ile % 90'ın üzerinde doğruluk elde edilir (17, 18, 40, 64).

Günümüzde cerrahi sınırlarda olan küçük hücre dışı akciğer kanserinde sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulaması rutin olarak kullanılmakta ve önerilmektedir (20, 42). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu tutulumu en önemli sağ - kalım belirleyicisidir (74). Hematoksilen - eozin ile yapılan rutin patolojik incelemenin dışında, polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyasal incelemelerin sentinel lenf nodlarına uygulanması ile daha doğru patolojik evreleme yapılır (46, 52). Yapılan pilot çalışmalarda küçük hücre dışı akciğer kanserinde de sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ile sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonundan uzaklaşılacağı görüşü öne sürüldü. Özellikle erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ile intraoperatif patolojik incelemeler yapılır. Hipotez olarak tümörün ilk drene olduğu sentinel lenf nodundan alınan örneğin patolojik incelemesinde metastaz saptanmaz ise sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmayabilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde sentinel lenf nodu haritalandırılmasının yapılması ile prognostik ve diagnostik doğruluk oranı artacaktır. Patoloji tarafından rutin olarak hematoksilen - eozin ile yapılan incelemeler dışında sentinel lenf nodlarına yapılan ek seri kesitler, immünohistokimya ve polimeraz zincir reaksiyonları ile mikrometastazlar saptanabilir, aynı zamanda skip metastazlar ortaya konabilir (45, 46).

#### **2.4. Gama Probu ve Teknesyum 99m Sülfür Kolloid**

Lenfatik endotel hücrelerinde vasküler endotelden farklı olarak devamlı bir bazal membran yoktur. İnterstitiyel doku içerisinde bulunan kollajen lifler fiber bandlara asılı olarak yerleşmişlerdir. Bu yerleşimi sağlayan fiber bandlar lenfatik damar duvarında düzenli olarak yerleşirler ve iki hücre arasında bağlantıyı sağlar. Konnektif dokuda interstitial sıvı artışı olursa fiber bandlar gerilime uğrar. Böylece endotel hücreleri arasında ayrılma meydana

gelir. Partiküllerin veya tümör hücrelerinin lenfatik damarlara geçişi bu bağlantılar ile olur (38).

Lenfosintigrafide Teknesyum 99m ilk kez 1965'de kullanıldı. Nükleer tıp uygulamalarında sık kullanılan radyonükleid maddedir. Yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Bu maddeye sülfür kolloid, nano kolloid, human albumin, tin kolloid gibi radyofarositik maddelerin bağlanması sebebi verilen asıl maddenin taranmasını sağlar. Verilen dozun çok küçük miktarlarda olması nedeniyle hasta üzerinde farmakolojik yan etkileri yoktur. Madde enjeksiyonun ardından küçük partiküller enjeksiyon bölgesinden intersellüler aralığa büyük moleküllere göre daha hızlı geçer. Büyük moleküllerin göç süresi daha uzun olduğundan tarama süresi de daha geç olur (37). Bizim çalışmamızda küçük moleküllü Teknesyum 99m nano kolloid kullanılarak radyoizotop maddenin erken migrasyonu sağlandı. Lenfatik damarlar tarafından erken dönemde yakalanan madde gama kamera yardımıyla değerlendirilir. External gama problemler görüntüleme amaçlı değil, tarama amacıyla ve intraoperatif kullanılmak üzere düzenlenmiştir. Madde enjeksiyonundan sonra en yüksek madde birikimi olan yerde prob aracılığı ile sinyal alınarak değerlendirme yapılır (79).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya Kasım 2007 - Nisan 2009 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan ve preoperatif tetkiklerinde erken evre (Evre I - II) olarak değerlendirilen 23 olgu (21 erkek - 2 kadın) dahil edildi. Yaş ortalaması 58,6 (45 - 76 yaş arası) olarak hesaplandı. Preoperatif tüm olguların anamnezleri alındı, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri yapıldı. Klinik evrelemede tüm hastalara akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi, uzak metastaz taramaları için beyin magnetik rezonans görüntüleme, kontrastlı bilgisayarlı batın tomografi, kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET-BT) çekildi. Tüm olgulara solunum fonksiyon testi uygulandı. Olguların tümünün solunum fonksiyon testleri, rezeksiyon cerrahisi için uygun olarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili olarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (31 Aralık 2007 gün ve 28 sayılı karar ile). Hastalara yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onam formu imzalatıldı.

Olguların hepsine mediastinoskopi ve gerekirse extended mediastinoskopi yapıldı. Mediastinal istasyonlardan lenf nodu örnekleme yapılarak patolojik inceleme için frozen gönderildi. Mediastinal lenf nodu tutulumu tespit edilmeyen olguların tamamında posterolateral torakotomiye geçildi. Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından Colloidal rhenium sulphide, Nano - colloid, (Nanocis, Iba Molecular, CIS bio international) 1 - 2 ml Technetium 99m (Tc 99m) pertechetate (Monrol, Kocaeli) ile usulüne uygun olarak işaretlendi. Colloidal partiküllerin ortalama çapı 100 nm civarındaydı. Toraksa girildikten sonra peroperatif dönemde 1 ml'de 250 µCi Teknesyum 99m nano - colloid olacak şekilde peritümöral dört kadrana eşit dozlarda enjekte edildi. Radyonükleid maddenin migrasyonu esnasında büyük oranda lenfatiklerin bulunduğu bronşial ve peribronşial bölgenin diseksiyonundan uzak duruldu. Daha önce yapılan pilot çalışmalarda radyonükleid maddenin ortalama migrasyon zamanının 30 - 60 dakika olması baz alınarak, enjeksiyondan 30 - 45 dakika sonra tümörün komplet rezeksiyonu için

anatomik diseksiyon uygulandı (3, 45, 46, 56, 70, 80). Tümör eksizyonunun ardından lenf nodlarından gamma prob ile 10'ar saniyelik sayımlar alındı, herbir sayım kaydedildi. Rezeksiyon ve lenf nodlarının eksizyonundan sonra tüm lenf nodları ex-vivo olarak masa üstünde tekrar sayıldı. Lenf nodunda geri plan değerlerine göre 3 kat daha yüksek sayım elde edildiğinde radyofarmasotiğin migrasyonu başarılı olarak kabul edildi. En yüksek sayımı gösteren lenf nodları ile geri plan aktivitesinde göre 3 kat fazla sayım gösteren lenf nodları sentinel lenf nodu olarak tanımlandı.

23 olgunun 10'unda sol akciğerde (%47), 13'ünde ise sağ akciğerde (%53) malignite mevcuttu. 23 olguya ait tümör yerleşim yeri, radyolojik tümör - lenf nodu boyutu, PET - BT'de lenf nodlarının SUVmax değerleri, tümör tipi Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu için sol akciğer lokalizasyonlu tümörlerde 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 numaralı lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Sağ akciğer lokalizasyonlu tümörlerde 2 - 4 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 numaralı lenf nodu diseksiyonları uygulandı. 23 olgudan toplam 430 adet lenf nodu eksize edildi (ortalama 18,7 adet) (Tablo 3.2).

**Tablo 3.1. Olgulara ait tümör yerleşim yeri, radyolojik tümör- lenf nodu boyutu, PET-BT'de lenf nodlarına ait SUVmax değeri, tümör tipi.**

Olgular	Tümör yerleşim yeri	Radyolojik boyut (T)	Mediastinal lenf nodu boyutu (N)	PET-BT Lenf nodu SUVmax değeri	Tümör tipi
1	Sol alt lob	3x2.5x1,5cm	<1 cm	4R:1,67	Adenokarsinom
2	Sağ üst lob	1.5x0.6x1,5cm	<1 cm	4R -10R:3.29	Yassı Hücreli
3	Sol alt lob	9,5x7,5x6 cm	<1 cm	6:1,59 4R:1,8	Yassı Hücreli
4	Sağ orta lob	4x4x2,5cm	<1 cm	-	Adenokarsinom
5	Sağ orta lob	5x4.5x3 cm	<1 cm	2R:1,76	Yassı Hücreli
6	Sol alt lob	5,5x4x4 cm	<1 cm	4R:1,57 10R:3,06 11L:3,56	Yassı Hücreli
7	Sol alt lob	5x5x4 cm	<1 cm	-	Adenokarsinom
8	Sol üst lob	5.5x4.5x3.4 cm	1 cm	6:3,06	Yassı Hücreli
9	Sağ üst lob	5x5x3 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
10	Sağ üst lob	4x2,5x2,5 cm	<1 cm	4R:2,95	Yassı Hücreli
11	Sol üst lob	7,5x7,5x4,5 cm	1 cm	7-10R:3,07	Yassı Hücreli
12	Sağ üst lob	3x2x1,7 cm	<1 cm	4R:1,21	Yassı Hücreli
13	Sağ üst lob	7x6x6 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
14	Sol alt lob	13X12,5X2,5 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
15	Sağ üst lob	2,5x1,1x0,5 cm	<1 cm	2-4R: 2,08	Yassı Hücreli
16	Sağ üst lob	5,5X6X5 cm	<1 cm	10R:11,35	Adenokarsinom
17	Sol üst lob	4x3,5x2,5 cm	<1 cm	-	Adenokarsinom
18	Sağ alt lob	3x2,5x2,5 cm	<1 cm	10R:1,26	Adenokarsinom
19	Sağ alt lob	6x4x4 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
20	Sol üst lob	3x3x2,3 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
21	Sağ orta lob	3x2,5x2,2 cm	<1 cm	-	Adenokarsinom
22	Sağ alt lob	7x5,5x4 cm	<1 cm	-	Yassı Hücreli
23	Sol alt lob	4.5x3.5x3 cm	<1 cm	-	Adenokarsinom

**Tablo 3.2. Olgularda diseksiyon uygulanan toplam lenf nodu sayısı.**

Olgular	Lenf nodu sayısı
1	17
2	11
3	10
4	23
5	20
6	8
7	24
8	19
9	22
10	20
11	21
12	22
13	20
14	17
15	17
16	22
17	6
18	14
19	20
20	13
21	24
22	37
23	23

**Patolojik değerlendirme:** 23 olguya uygulanan rezeksiyon cerrahisi ve sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu sonrası materyaller Patoloji Anabilim Dalına gönderildi. Sentinel lenf nodu olarak tespit edilen lenf nodu numaraları patolojik inceleme için belirtildi. Tüm lenf nodları rutin hematoksilen - eozin boyası ile boyanarak incelendi. Sentinel lenf nodu

olarak belirlenen tüm lenf nodlarına immünohistokimyasal inceleme için boyama yapıldı. Sentinel lenf nodlarına ait tüm bloklardan rastlantısal 1 - 3 kesite immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

İmmünohistokimyasal inceleme için 4 - 6 µ kalınlıktaki kesitler polizin ile kaplanmış lamlara alındı. Kesitlere rutin deparafinizasyon işlemi uygulandı. Deparafinizasyon işlemi için uygulanan basamaklar şunlardır:

1. On saat 37°C'lik etüv ve ardından 45 dakika 70°C'lik etüvde inkübasyon
2. İki kez beşer dakika ksilen banyosu
3. İki kez beşer dakika etil alkol banyosu

Deparafinizasyon sonrası immünohistokimyasal boyama işlemi için Keratin clon AE1 / AE3 (Neomarkers, USA) antikoları kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama için şu basamaklar takip edildi:

Hydrojen peroksid (%3 aqueose): 10 dakika

Distile su: 30 saniye

Fosfat buffer saline (PBS, pH:7,4): 2x1 dakika

Blocking solüsyonu: 5 dakika

Primer antikor: 60 dakika

Fosfat buffer saline: 2x1 dakika

Link: 15 dakika

Fosfat buffer saline: 2x1 dakika

Streptavidin: 15 dakika

Fosfat buffer saline: 2x1 dakika

Kromojen, AEC: 1-10 dakika

Akan eşme suyu: 30 saniye

Hematoksilen - eozin boyası: 10 saniye

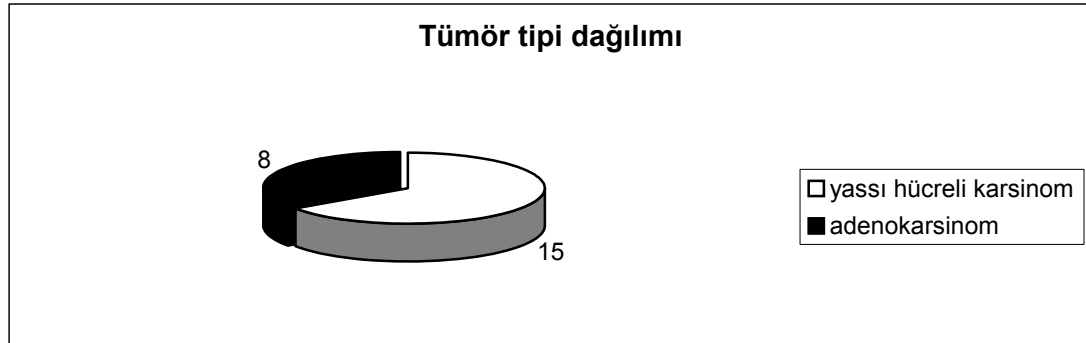
Akan eşme suyu: 30 saniye

Distirle su: 30 saniye

Lamlar havada kurutuldu. Kapatma maddesi Aqueous Mounting Medium 5 damla damlatılıp, lamel kapatıldı. Lamlar ışık almayacak şekilde saklandı. İmmünohistokimyasal boyama uygulanan preparatlar aynı patolog tarafından ışık mikroskobunda değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 23 olgunun 15'i yassı hücreli karsinom (%65), 8'i adenokarsinom (%35) olarak rapor edildi (Şekil 4.1 ).



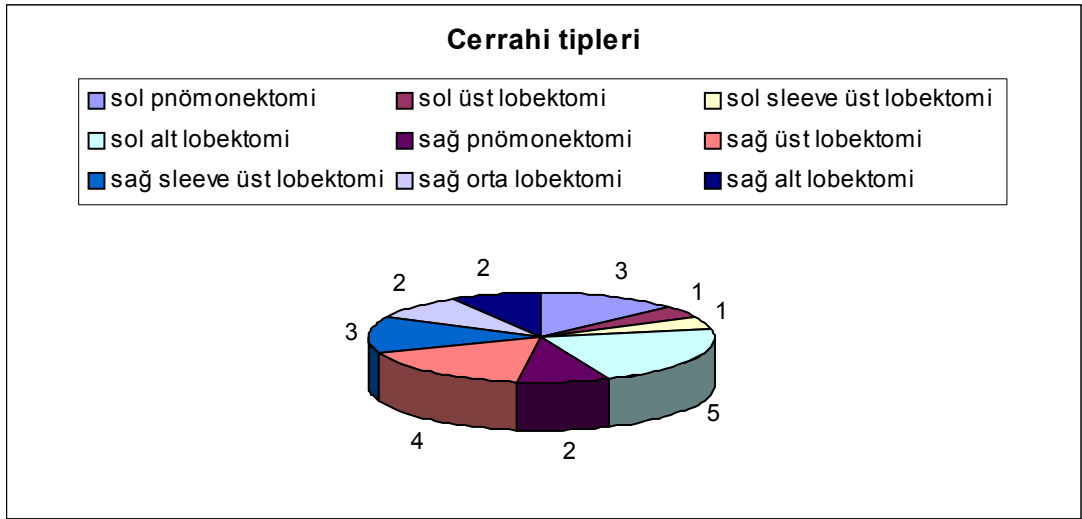
**Şekil 4.1.** Tümör tipi dağılımı.

Olguların klinik ve patolojik TNM evrelemesi 1997 Mountain klasifikasyonuna göre değerlendirildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Klinik - radyolojik evreler.**

Evreler	Olgu sayısı	TNM
Evre IA	7 olgu	T1N0M0
Evre IB	15 olgu	T2N0M0
Evre IIB	1 olgu	T2N1M0

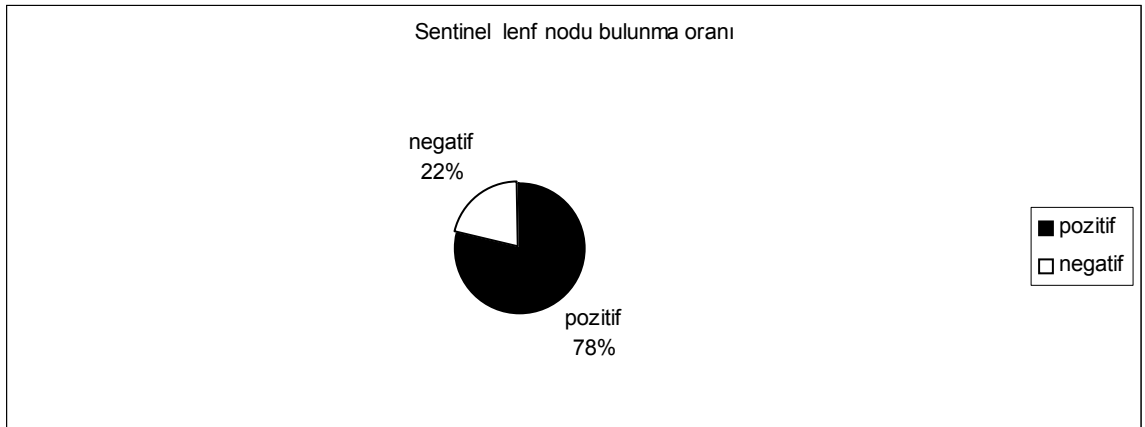
23 olgunun 10'unda sol akciğerde (%47), 13'ünde ise sağ akciğerde (%53) malignite mevcuttu. Operasyona alınan her olguya mediastinoskopi ve gerekli olduğunda extended mediastinoskopi uygulandı. Mediastinal lenf nodu örneklemeleri yapılarak intraoperatif patoloji bölümüne frozen gönderildi. Frozen incelemelerinde malignite saptanmadığı öğrenildi. 3 olguya sol pnömonektomi, 1 olguya sol üst lobektomi, 1 olguya sol üst sleeve lobektomi, 5 olguya sol alt lobektomi uygulandı. 2 olguya sağ pnömonektomi, 4 olguya sağ üst lobektomi, 3 olguya sağ üst sleeve lobektomi, 2 olguya sağ orta lobektomi ve 2 olguya sağ alt lobektomi uygulandı (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Cerrahi tipleri.

Tümör boyutu ortalama 5,021 cm (1,5 - 13 cm) olarak ölçüldü.

23 olgunun 18'inde (%78) sentinel lenf nodu bulunurken, 5 (%22) olguda intraoperatif sentinel lenf nodu tespit edilmedi (Şekil 4.3). Sentinel lenf nodu tespit edilen 18 olgunun 14 'ünde tek sentinel lenf nodu tespit edilirken, 4'ünde 2 farklı sentinel lenf nodu bulundu.



**Şekil 4.3.** Sentinel lenf nodu bulunma oranı.

Primer tümör lokalizasyonunun sağ üst lobda olduğu 7 olgunun 1'inde 2 numaralı lenf nodu; 1'inde 4 numaralı lenf nodu; 2'sinde 10 numaralı lenf nodu; 1'inde 7 ve 10 numaralı lenf nodları; 1'inde 10 ve 12 numaralı lenf



nodları sentinel lenf nodu olarak değerlendirilirken, 1 olguda sentinel lenf nodu tespit edilmedi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Sağ üst lob tümörlerinde sentinel lenf nodları.

Olgular	Sentinel lenf nodları
2	10
9	10 ve 12
10	yok
12	4
13	2
15	7 ve 10
16	10

3 olguda sağ orta lob lokalizasyonlu tümör tespit edildi. 1 olguda 4 numaralı; 1 olguda 4 ve 8 numaralı; 1 olguda 12 numaralı lenf nodları sentinel lenf nodu olarak bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Sağ orta lob tümörlerinde sentinel lenf nodları.

Olgular	Sentinel lenf nodları
4	4
5	4 ve 8
21	12

Primer tümör lokalizasyonunun sağ alt lobda olduğu 3 olgunun 1'inde 10 numaralı; 1'inde 12 numaralı lenf nodları sentinel olarak bulunurken, 1 olguda sentinel lenf nodu tespit edilmedi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Sağ alt lob tümörlerinde sentinel lenf nodları.

Olgular	Sentinel lenf nodları
18	yok
19	10
22	12

Sol üst lobda primer tümör yerleşimli 4 olgunun 1'inde 5 numaralı lenf nodu sentinel lenf nodu olarak tespit edilirken; 3 olguda sentinel lenf nodu tespit edilmedi (Tablo 4.5 ).

**Tablo 4.5.** Sol üst lob tümörlerinde sentinel lenf nodları.

Olgular	Sentinel lenf nodları
8	yok
11	yok
17	yok
20	5

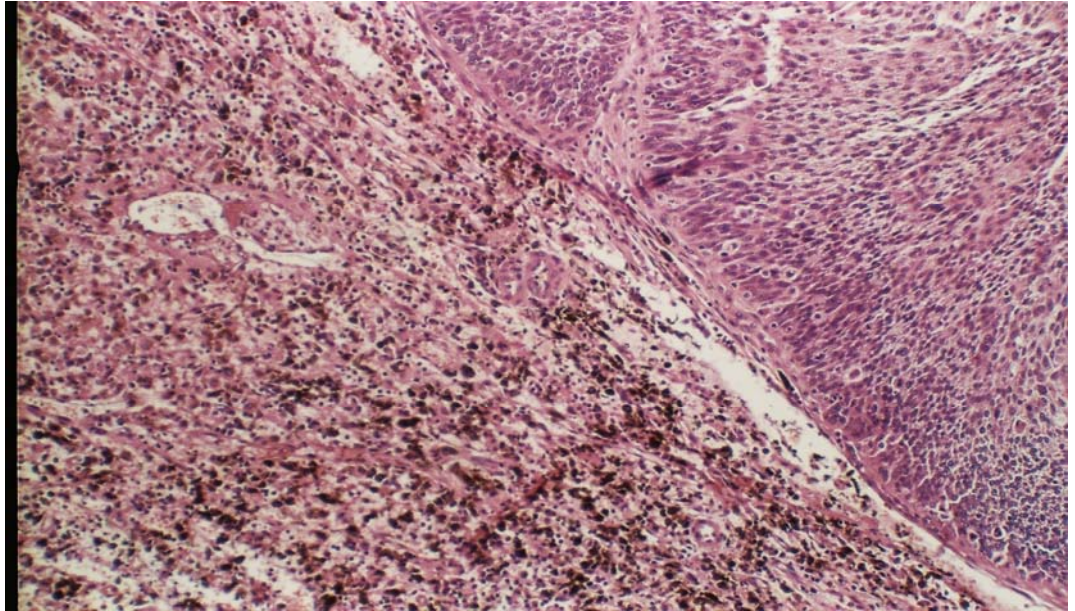
Sol alt lob primer tümör yerleşimli 6 olgunun 1'inde 4 numaralı; 1'inde 6 ve 12 numaralı; 1'inde 7 numaralı; 1'inde 10 numaralı; 2'sinde 11 numaralı lenf nodları sentinel nodu olarak bulundu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Sol alt lob tümörlerinde sentinel lenf nodları.

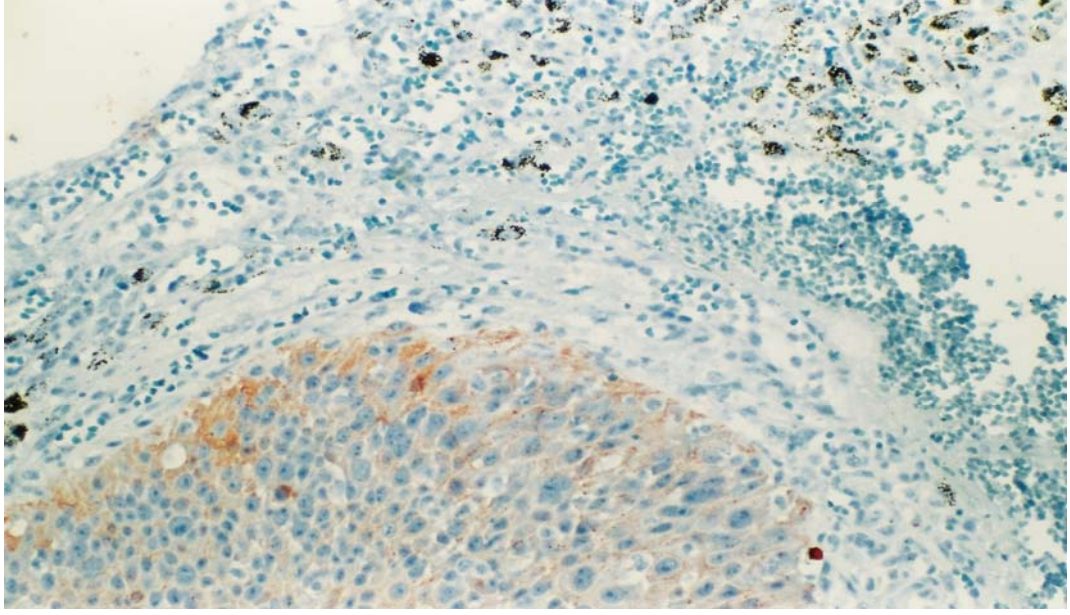
Olgular	Sentinel lenf nodları
1	4
3	7
6	11
7	6 ve 12
14	10
23	11

Hematoksilen - eozin ile yapılan patolojik incelemede mediastinal lenf nodlarında malignite saptanmadı. Buna bağlı olarak, skip metastaz paternine hiçbir olguda rastlanmadı.

23 olgudan toplam 430 adet lenf nodu eksize edildi (ortalama 18,7 adet). 22 sentinel lenf nodunun 10'u (%45) mediastinal yerleşimliydi. Tespit edilen tüm sentinel lenf nodlarına immünohistokimyasal boyama uygulandı. Sentinel olarak bulunan mediastinal lenf nodlarında malignite tespit edilmedi. Hematoksilen - eozin boyama ile metastaz tespit edilen hiler lenf nodlarında immünohistokimyasal olarak da metastaz bulundu. (şekil 4.4 ve 4.5)



**şekil 4.4.** Hematoksilen - eozin X10 büyütme. Sağ st köşede atipik epitelyal hücre grubu görülmekte olup, sol alt kısımda antrakozis pigmenti içeren lenfoid doku sahası.



**Şekil 4.5.** Keratin x10 büyütme. Keratin ile pozitif boyanma gösteren atipik epitel hücreleri ile bunun dışındaki sahada antrakozis pigmenti içeren lenfoid doku sahası.

Postoperatif rutin hematoksilen- eosin ile yapılan patolojik değerlendirme sonucunda 4 olgu Evre IA, 14 olgu Evre IB, 1 olgu Evre IIA, 4 olgu Evre IIB olarak yeniden evrelendirildi (Tablo 4.7). Klinik - radyolojik evrelendirmede Evre IA olarak değerlendirilen 2 olgu patolojik incelemede tümör boyutu nedeni ile Evre IB olarak evrelendirildi. Evre IA olarak değerlendirilen bir olguda rutin patolojik inceleme ile hiler lenf nodunda malignite saptandı ve Evre IIA olarak evrelendirildi. Klinik- radyolojik Evre IB olarak değerlendirilen 3 olguda patolojik inceleme ile hiler lenf nodlarında metastaz saptandı ve Evre IIB olarak yeniden evrelendirildi.

**Tablo 4.7.** Postoperatif patolojik evreler.

<b>Evreler</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>TNM</b>
Evre IA	4 olgu	T1N0M0
Evre IB	14 olgu	T2N0M0
Evre IIA	1 olgu	T1N1M0
Evre IIB	4 olgu	T2N1M0

## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanserinde lenf nodu tutulumu prognozu belirleyen en önemli faktördür. Operasyon planlanan olguların tedavisinde rezeksiyon cerrahisi ile birlikte sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonun uygulanması günümüzde en sık kullanılan cerrahi prosedürdür.

Mediastinal lenf nodu diseksiyonu küçük hücre dışı akciğer kanserinde lokal kontrolü sağlamak, nodal evrelemeyi ortaya koyabilmek için uygulanır. Evre - I akciğer kanserinde %20 - 25 mediastinal lenf nodu metastazı olabilir (51, 52, 54, 57).

Uzak metastaz olmayan akciğer kanserinde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Doğru evrelendirmenin yapılması ile tedavi protokolleri belirlenir. Lenf nodlarının mikroskopik incelemesiyle metastaz saptanır ise kemoterapi ve / veya radyoterapi gibi ek tedavi yöntemleri cerrahi tedaviye eklenir (20, 30, 34, 35, 42).

Akciğer kanserinde preoperatif nodal evrelemenin yapılması için radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bilgisayarlı toraks tomografisinde kısa aksı 1 cm ve üzeri olan lenf nodları şüpheli malign olarak değerlendirilir (16, 29). Ancak kısa aksı 1 cm'nin altındaki lenf nodlarında malign potansiyelin %20 civarında olduğu, bunun yanında kısa aksı 2 cm ve üzerinde olan lenf nodlarının çeşitli benign sebeplerle reaksiyoner olabildiği histopatolojik incelemelerde görüldü (47,74).

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan klinik - radyolojik değerlendirme ile %25 civarında metastatik lenf nodları değerlendirilemez (5, 8, 13, 46). Akciğer kanserinde lenf nodu değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografinin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olup, yapılan çalışmalarda sırasıyla %33'den 77'ye, %53'ten %96'ya tespit edilmiştir (18, 24, 32, 39, 53, 77, 87).

Tümör tipi açısından bakıldığında yassı hücreli kanserde tomografik olarak daha büyük boyutta benign karakterde lenf nodları saptanmasına

rağmen, adenokarsinomda küçük boyutlu lenf nodlarında metastazlar saptanabilir (76).

Sioris ve ark.(76) tarafından yapılan çalışmada lenf nodu büyüklüğü açısından bakıldığında, mediastinal evrelemede bilgisayarlı tomografinin yetersiz olduğu kanısına varıldı. Bilgisayarlı tomografi akciğer kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde ayrıntılı anatomik bilgi vermesi açısından önemlidir (16, 24, 27, 39, 77, 87). 2007'de yayımlanan küçük hücre dışı akciğer kanserinde preoperatif lenf nodu evrelemesi ile ilgili rehberde toraks tomografisinin akciğer kanserinde temel görüntüleme yöntemi olduğu, ancak mediastinal evrelemede yetersiz kaldığı belirtildi (9).

Tomografik değerlendirme ile mediasten hakkında fikir sahibi olmak için bir diğer önemli nokta, tümörün çapı ile mediastinal lenf nodlarının korelasyonudur. Genel beklenti artan tümör çapı ile orantılı olarak mediastinal tutulumun uyumlu olmasıdır. Ancak 3 cm'den küçük T1 olarak değerlendirilen küçük hücre dışı akciğer kanserinde %10 - 25 arasında N2 pozitifliği saptanması bu konuda da dikkatli olmayı gerektirir (28, 76).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu evrelemesinde önerilen bir diğer görüntüleme yöntemi PET'dir (4, 83). Hücrel metabolizma hızı üzerinden değerlendirme yapılan bu tetkik ile hiler ve mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde tomografiye üstünlük sağlaacağı beklenir. PET - BT'nin nodal evrelemede, bilgisayarlı tomografiye göre doğruluk, sensitivite ve spesifite oranları açısından daha güvenilir olduğu gösterildi. Yapılan çalışmalarda PET - BT'in mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde tomografi ile karşılaştırıldığında sensitivite ve spesivitesinin %84 'e %69 olduğu rapor edildi. Bu bilgiler ışığında PET - BT ile mediastinal evreleme daha yüksek doğruluk oranı ile yapılabilir (8, 11, 15, 36, 65, 74, 75). Ancak olası metastazları veya enfeksiyona bağlı yüksek aktiviteleri ayırdedebilmek için histopatolojik değerlendirmeye ihtiyaç vardır (9, 74)

Yang ve ark.(88)'nin yapmış oldukları çalışmada peritümoral yerleşimli lenf nodlarının PET - BT'de düşük oranda belirlenebildiği gösterildi. Bunun nedenini primer tümördeki yoğun radyonükleid madde birikiminin yakın komşuluktaki alanlara görüntüsel saçılması ve infiltrasyonu olarak açıkladılar (88).

Mediastinal lenf nodları açısından histopatolojik evreleme sıklıkla mediastinoskopi yoluyla yapılır. Kullanılabilecek diğer yöntemler ultrason destekli transbronşial ve transözofageal biopsi, video yardımcı torakoskopi ve mediastinotomidir (74). Bizim serimizde histopatolojik mediastinal evreleme için mediastinoskopi kullanıldı.

Mediastinoskopi rezektable kabul edilen ve tomografide N0 olarak değerlendirilen, ancak T1N0 yassı hücreli kanser dışındaki tüm olgulara önerilir. PET ile mediastinal lenf nodları negatif olan ve evre I olgularda invazif evreleme yöntemleri uygulanmayabilir; ancak santral lokalizasyonlu tümörler, PET ile hiler N1 hastalık, primer tümörün düşük FDG tutulumu ve tomografide 16 mm ve üzerindeki lenf nodu varlığında invazif evreleme yapılmalıdır (9).

Küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda yapılan sentinel lenf nodu çalışmalarında PET, sadece Melfi ve ark.(50)'nin 2008'de yapmış oldukları çalışmada kullanıldı. Bu çalışmada da kullanılan PET, tomografi kombinasyonsuzdur. Diğer araştırmalarda tomografi kombinasyonlu veya kombinasyonsuz PET kullanılmadı. Ayrıca önceki çalışmalarda mediastinoskopi ile histopatolojik değerlendirme tomografide sadece kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki lenf nodları için uygulanırken, bizim çalışmamızda her olguya rutin mediastinoskopi uygulanarak mediastinal multiple istasyonlardan lenf nodu örnekleme ile preoperatif histopatolojik inceleme yapıldı (3, 45, 46, 49, 50, 56, 70, 80).

Melfi ve arkadaşlarının çalışmasında 19 olgunun 5'inde histopatolojik incelemede mediastinal lenf nodu metastazı saptandı. Bu olguların preoperatif PET ile değerlendirilmesinde N2 tutulumu saptanmadığı belirtildi



(50). Bizim olgularımızda her olguya preoperatif toraks tomografisi ve PET - BT çekilerek mediastinal evreleme yapıldı. Toraks tomografisinde 10R'de konglomere 2,5x3,5x2 cm'lik lenf nodu ve PET - BT'de SUVmax: 11,35 olarak rapor edilen adenokarsinomlu bir hastada, mediastinoskopi ile N2 tutulumu olmadığı gösterildi. Sentinel lenf nodu belirlenmesi tekniği ile 10R'nin sentinel olduğu ve histopatolojik incelemede tümör pozitif olduğu saptandı. Olgunun preoperatif ve postoperatif evrelemesinde değişiklik olmadı. Yassı hücreli kanserli bir diğer olguda 6 numaralı mediastinal lenf nodu lokalizasyonunda 1 cm'lik lenf nodunda, SUVmax: 3,06 olarak tespit edildi. Mediastinoskopi sonrası frozen incelemesinde mediastinal lenf nodu tutulumu olmaması üzerine cerrahi uygulanan hastada patolojik olarak lenf nodu metastazı olmadığı, lenf nodlarının tüberküloz ile uyumlu olduğu rapor edildi. Preoperatif tomografide 2R - 4R - 4L - 6 - 10R'de subsantimetrik, 7 numarada 1 cm'lik lenf nodu olan, PET - BT'de 7 - 10R'de SUVmax'ları: 3,07 olarak rapor edilen yassı hücre kanserli bir olguda mediastinoskopide N2 tespit edilmedi. Sentinel lenf nodu tespit edilmeyen olguda patolojik incelemede 10 numaralı lenf nodunda metastaz saptandı. Diğer olgularda tomografi ve PET - BT'de mediastinal lenf nodları subsantimetrik olarak rapor edildi. Olgularımızda histopatolojik olarak mediastinal lenf nodu tutulumu hiçbir hastada rapor edilmedi.

PET - BT'de primer tümördeki yoğun radyonükleid madde birikiminin yakın komşuluktaki alanlara görüntüsel saçılması ve infiltrasyonu nedeniyle hiler lenf nodüllerinin zaman zaman iyi değerlendirilemediğini belirtmiştik. Çalışmamızdaki 3 olguda da görüntüleme yöntemleri ile primer tümörün hiler lenf nodlarına yakın komşuluğu nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Bu hastaların birinde patolojik incelemede sentinel olan 10 numaralı lenf nodunda metastaz saptandı. Ayrıca patolojik evrelemede N1 olarak rapor edilen 5 olgunun 2'si de PET - BT ile N0 olarak kabul edilmişti.

Sentinel lenf nodu tümörün ilk drene olduğu lenf nodunu tanımlar (3, 49, 56, 80). Sentinel lenf nodu ile ilgili çalışmalar, meme kanseri ve malign melanom hastalarında aktif olarak kullanılır. Melanoma ve meme kanserinde

sentinel lenf nodu çalışmaları ile birlikte sadece pozitif olarak değerlendirilen lenf nodu rezeksiyonları uygulanır. Bu sayede potansiyel morbiditeye sahip aksiller ve inguinal lenf nodu diseksiyonları yapılmaz (17, 40). Teknesyum 99m sülfür kolloid kullanımı ile % 90'ın üzerinde doğruluk elde edilir (17, 18, 40, 64). Nomori ve ark.(56)'nın radyoizotop olarak kullandıkları Teknesyum 99m tin - colloid molekülleri, sülfür kolloid molekülüne daha büyüktür. Daha büyük tin - colloid molekülünün kullanıldığı durumlarda molekülün lenf nodlarına ulaşması için en az 6 saatlik zaman gerekir. Bu yüzden büyük moleüllü radyoizotoplar preoperatif, özellikle bir gün öncesinde yapılan enjeksiyonlar için uygundur. İntraoperatif enjeksiyonda ise küçük molekül boyutlu nano - colloidin kullanılması tavsiye edilir (45, 70). Ryzman ve Liptay yaptıkları çalışmalarda küçük molekül boyutlu madde kullanımı ile düşük false negatif değerler elde etti (45, 46, 70). Bizim çalışmamızda da intraoperatif enjeksiyonla daha küçük molekül boyutuna sahip Teknesyum 99m nano - colloid kullanılarak false - negatif %0 oranı hesap edildi.

Sentinel lenf nodu belirleme tekniği ile ilgili olarak çeşitli yöntemler kullanıldı. Kullanılan bu yöntemler intraoperatif peritümöral bölgeye dört kadran radyoaktif madde enjeksiyonu, preoperatif dönemde tomografi eşliğinde peritümöral veya intratümöral enjeksiyon, hilusa yakın lokalizasyonlu tümörlerde intraoperatif bronkoskopi yoluyla enjeksiyondur.(3, 45, 46, 49, 50, 56, 70, 80). Tiffet ve ark.(80)'nin çalışmasında radyonükleid madde ile birlikte blue dye enjeksiyonu da uygulanmış olup, enjeksiyondan sonra ortalama 18 dakika (5 - 30 dakika) beklendi. Diğer çalışmalarda ortalama enjeksiyon sonrası bekleme süresi 30 - 60 dakikadır. Tiffet ve ark.(80)'nin çalışmasında sentinel lenf nodu bulunma oranı %54,2'dir. Bekleme süresinin kısa olması nedeni ile sentinel lenf nodu bulunma oranının düşük olabileceği yazar tarafından belirtiliyor. Preoperatif dönemde tomografi rehberliğinde madde enjeksiyonu sırasında pnömotoraks, hemotoraks ve potansiyel olarak tümör hücrelerinin plevraya ekimi gerçekleşebilir. Sentinel lenf nodlarının belirlenmesindeki oranlara bakıldığında büyük farklar olmamakla birlikte, hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda intraoperatif peritümöral enjeksiyonu

yöntemini kullandık. Diğer çalışmalardaki ortalama enjeksiyon sonrası bekleme süresinin 30 - 60 dakika olması nedeniyle intraoperatif migrasyon süresini 30 - 45 dakika olarak bekledik.

Küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda sentinel lenf nodu belirlenmesi ile ilgili çalışmalarda % 54,2 - %96.1 oranları arasında sentinel lenf nodu bulunma oranı verildi (3, 45, 46, 49, 50, 56, 70, 80). Bizim serimizde %78 sentinel lenf nodu tespit edildi.

Verilen radyoaktif madde ile birlikte blue dye enjeksiyonu Tiffet ve ark.(80)'nın çalışmasında kullanıldı. Ancak %54 sentinel lenf nodu belirlenen çalışmada, düşük oran tespit edilmesinin nedeni, translobar geçiş olması, havayollarına enjeksiyon, antrokotik lenf nodları ve ileri derece yapışıklık olarak belirtildi(80). Diğer çalışmalarda ise primer tümör boyutunun 4,5 - 10,5 cm olması, tümör içerisinde nekroz bulunması, yanlış enjeksiyon uygulanması, kalsifiye - tüberküloz lenf nodlarının bulunması nedeni ile sentinel lenf nodlarının tespit edilemediği belirtildi. Nomori ve ark.(56)'nın çalışmasında ise, düşük FEV1 / FVC oranına sahip kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, düşük lenfatik akım veya lenfatik damarlarda azalma nedeni ile sentinel lenf nodlarının gösterilemediği düşünüldü. Bizim çalışmamızda preoperatif yapılan solunum fonksiyon testlerinde düşük FEV1 / FVC oranları tespit edilmedi. Buna bağlı olarak sentinel lenf nodu tespit edilemeyen olgularda düşük FEV1 / FVC oranı ile ilişki kurulamadı. Çalışmamızda sentinel lenf nodu tespit edilmeyen 5 olguda tümör boyutları sırasıyla 3 - 4 - 4 - 5,5 - 7,5 cm olarak ölçüldü. Tümör boyutu 4 ve 5,5 cm olan olguda tümörde nekroz alanları mevcuttu. Tümör boyutu 4 ve 7,5 cm olan iki olguda tümör etrafında organize pnömoni sahaları tespit edildi. 3 cm tümör boyutu olan bir olguda ise organize pnömoni ya da nekroz alanları tespit edilmedi. Bu olguda teknik nedenlerden dolayı sentinel lenf nodunun belirlenemediği düşünüldü. 7,5 cm boyutlu yassı hücreli karsinomu olan olguda sentinel lenf nodu tespit edilememiş olup, 10 numaralı lenf nodu patolojik olarak metastatik rapor edildi. Literatürde tümörde nekroz bulunması, tümör boyutunun 4,5 cm'nin üzerinde olması, büyük hiler

lenfadenopatinin bulunması nedeniyle sentinel lenf nodlarının daha düşük oranlarda tespit edilebileceği rapor edildi (45, 46, 49, 80). Ancak literatürde tümör etrafındaki organize pnömoni alanı ile sentinel lenf nodu tespit edilememesi arasında bağlantı rapor edilmemiştir. Bizim bazı olgularımızda tümör etrafındaki konsolide sahalardaki vasküler ve lenfatik akımda olabilecek değişiklikler nedeni ile sentinel lenf nodlarının belirlenemediği düşünüldü.

Her iki akciğerden bronkopulmoner lenf nodlarına uğramadan direkt olarak mediastinal lenf nodlarına lenfatik kanallar mevcuttur. Akciğer kanserli olgularda hilar lenf nodlarında metastaz olmadan mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmasına “skip metastaz” denir. Skip metastaz subplevral lenfatiklerin mediastene direkt drenajı ile olur (1, 28, 43, 48, 68, 72). Sağ üst lobdan superior trakeobronşial lenf nodlarına skip metastazlar sıktır. Seyrek olarak paratrakeal lenf nodu grubuna, daha az oranda subkarinal lenf nodlarına olabilir. Sağ alt lob tümörlerinin skip metastazı subkarinal lenf nodlarına ve pulmoner ligament lenf nodlarına olur. Sol üst lob tümörlerinde skip metastazlar aortik pencere ve subkarinal lenf nodlarına olurken, sol alt lob tümörleri sağ alt lob lezyonlarına benzer şekilde subkarinal ve pulmoner ligament lenf nodlarına skip metastaz yapma eğilimindedir. Sağ mediastende skalen lenf nodlarına drenaj sol mediastene göre daha fazladır (72). Ayrıca skip metastazın daha çok adenokarsinomda ve sağ üst lob tümörlerinde tespit edildiği bildirildi (69).

Yoshino ve ark.(89)'nın küçük hücre dışı akciğer kanserinde klasik N2 hastalık ile skip N2 hastalık arasındaki prognoz farkını göstermek için yapmış oldukları çalışmada, 5 yıllık sağ kalımda skip pozitif N2 hastalıkta %35, skip negatif klasik N2 hastalıkta ise %12,7 oranları tespit edildi. Skip metastaz paternli olguların prognoz oranlarının evre - III'den çok, evre - II olguların prognozları ile benzerlik gösterdiğini belirtti; aynı zamanda skip metastazlı N2 hastaların bir alt grubu olarak değerlendirilmesini önerdi (89).

Yapılan çalışmalarda skip metastaz oranları %12.5 - 40 arasında bildirildi (3, 20, 28, 45, 46, 49, 50, 56, 59, 70, 80). Bizim serimizde mediastinal lenf nodu metastazı saptanmadı ve skip metastaz paterni ile de karşılaşılmadı. Bunun en önemli sebebinin, preoperatif değerlendirmede PET - BT'nin kullanılması ve her olguya mediastinoskopi yapılarak mediastinal multi-istasyonda örnekleme ile lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi olduğunu düşünüyoruz.

Liptay ve ark.(46)'nın çalışmasında %5 false - negatif sonuç elde edilirken, Nomori ve ark.(56) %0, Melfi ve ark.(49) %3,8, Tiffet ve ark.(80) %14, Ryzman ve ark.(70) %0 - 17 false- negatif oranlar buldular. Bizim çalışmamızda skip metastaza rastlanmadığından false - negatif oran %0 bulunurken, sensitivite %100 olarak hesaplandı.

Histopatolojik incelemede rutin uygulama cerrahi ile medistenden elde edilen lenf nodlarının hematoksilin - eozin boyaması ile değerlendirilmesidir. Ancak literatürdeki çalışmalarda hematoksilin - eozin ile yapılan değerlendirmelerin zaman zaman yetersiz kalabileceğine ve immünohistokimya ile ileri inceleme tetkikine ihtiyaç olduğuna dair kanıtlar vardır. Kubuschock ve ark.(41)'nin yapmış oldukları çalışmada, hematoksilin - eozin boyaması ile nodal metastaz saptanmamış olmasına rağmen, aynı lenf nodlarına immünohistokimyasal inceleme yapıldığında %20 - 22 oranında tümör hücresi tespit edildiği rapor edildi (41, 86). Literatürde sentinel lenf nodu tespiti ile ilgili yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal inceleme ile %1,098 - %10,52 oranları arasında hematoksilin - eozin kullanarak tespit edilemeyen metastaz rapor edildi (45, 46, 49, 50, 56, 70). Literatürden farklı olarak Atıncaya ve ark.(3) ile Tiffet ve ark.(80)'nin serilerinde tüm metastazlar hematoksilin - eosin boyama ile tespit edilmiş olup, immünohistokimyasal inceleme ile ek metastaz saptanmadı. Bizim olgularımızda tüm sentinel lenf nodlarına immünohistokimyasal inceleme yapıldı. 23 olgunun 5'inde N1 lenf nodu grubunda hematoksilin - eosin ile metastaz bulundu, immünohistokimyasal inceleme ile de ek metastaz saptanmadı.

Lenf nodlarında mikrometastaz saptanan olguların prognozları, mikrometastaz saptanmayanlar ile karşılaştırıldığında daha kötüdür (12, 34). Tüm lenf nodlarına patolojik olarak ileri inceleme tetkiklerinin uygulanması pratik olmayan masraflı ve çok zaman gerektiren bir durumdur. Bununla birlikte mikrometastatik yayılımın rutin histopatolojik yöntemlerle saptanamayacağı çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Bu zamana kadar yapılan sentinel lenf nodu belirlenmesi ile ilgili pilot çalışmalar bize immünohistokimya tetkiklerinin uygulanmasının gerekliliğini göstermektedir. Bu sayede sentinel lenf nodlarının patolojik tarafından daha ayrıntılı incelenmesi sağlanabilir (70). İmmünohistokimyasal teknikler ve spesifik antikolar ile küçük metastaz alanları yanında bazen de tek tümör hücresi dahi saptanabilir. İleri tetkikin tümörün ilk drene olduğu sentinel lenf nodlarına uygulanması ile hem mikrometastazların belirlenme oranını arttırabilir hem de elde edilen doğru bilgi ile cerrahi sonrası tedavi planlamasını daha etkin yapılabilir (45, 46, 49, 50, 56, 70).

Erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde ilk 24 ayda yüksek rekürrens olması üç temel sebebe bağlanabilir. Bunlardan birincisi operasyon esnasında tümörün drene olabileceği lenf nodlarının çıkartılmaması ya da yetersiz çıkartılmasıdır. İkinci olarak rutin patolojik değerlendirme sırasında mikroskopik tümör varlığının kaçırılmasıdır. Üçüncü neden ise olası hematolojik ya da plevral yayılımdır (80).

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörün mediastinal lenf nodu tutulumu olduğu biliniyor. Mediastinal lenf nodu tutulumunun pozitif olduğu olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %5 ile %23 arasında değişir (25, 74). Akciğer kanseri cerrahisinde mediastinal lenfatik sistem üzerinde lenfatik örneklemeden sistematik mediastinal diseksiyona kadar giden farklı uygulamalar olmakla birlikte küratif cerrahi için kabul gören uygulama sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonudur (74). 2006'da yayımlanan küçük hücre dışı akciğer kanserinin intraoperatif lenf nodu evrelemesi ile ilgili rehberde de, küçük hücre dışı akciğer kanserinin komplet rezeksiyonu için sistematik lenf nodu diseksiyonu önerilir (42).

Sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanan küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda nervus larengius recurrens hasarı, şilotoraks, bronşial devaskülarizasyon, bronkoplevral fistül, kanama ve immünsüpresyon gibi komplikasyonların artışı ile karşılaşılır (5). Sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile oluşan potansiyel komplikasyonları azaltmak amaçlı tartışmalar sürmektedir. Öneriler, patolojik evrelemede bir zaafiyet yaratmadan mediastinal diseksiyonu sınırlandırmak ve komplikasyonları azaltmak düşüncesi üzerine kuruludur. Ohta ve Naruke'nin mediastinal diseksiyon önerileri önemlidir.

Ohta ve ark.(58)'nin 181 olgu ve 3081 lenf nodunun immünohistokimyasal incelemesiyle ortaya koyduğu çalışmada tümör boyutunun 2 cm'nin altında olduğu yassı hücreli kanserlerde lenf nodu metastazının tespit edilmediği belirtildi. Ancak adenokarsinom tanısı alan tümör boyutu 1,1 - 2 cm arasında olan 19 olguda (%20) mediastinal lenf nodu metastazı saptandı. Buna bağlı olarak tümör boyutunun 2 cm ve altında olduğu periferik yerleşimli yassı hücreli karsinomlarda sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonunun yapılmayabileceği belirtildi.

Naruke ve ark.(55)'nin 1815 olgu üzerinde yapmış oldukları çalışmada belirtğine göre, mediastinal lenf nodlarına metastaz primer tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Sağ üst lobdan 3 numaralı (%12,3) ve / veya 4 - 8 numaralı (%8), sağ orta lobdan 3 ve / veya 7 numaralı (%16,3), sağ alt lobdan 7 numaralı (%13,7) lenf nodlarına metastaz saptanmışken; sol üst lobdan 5 numaralı (%12,3) ve / veya 6 numaralı (%6,7), sol alt lobdan 7 numaralı (%11,9) lenf nodlarına metastaz tespit edildi(55). Primer tümörün lobar lokalizasyonuna göre T1 periferik yerleşimli tümörlerde lob - spesifik lenfatik drenaja uygun lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Yine 2001'de yayımlanan başka bir konsensus raporunda hiler ve interlobar lenf nodlarının frozen incelemesi ile benign saptanması koşulu ile lob - spesifik lenf nodu diseksiyonu yapılabileceği öne sürüldü. Bu konsensus raporuna göre sağ üst ve orta lob tümörlerinde 2R - 4R ve 7 numaralı; sağ alt lob tümörlerinde 4R - 7 - 8 ve 9 numaralı; sol üst lob tümörlerinde 5 - 6 ve 7

numaralı; sol alt lob tümörlerinde 7 - 8 ve 9 numaralı lenf nodu diseksiyonlarının yeterli olacağı savunulmaktadır (42).

Mediasten diseksiyonu ile ilgili bir diğer önemli öneri sentinel lenf nodu değerlendirmesidir. Özellikle erken evre küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularında, intraoperatif sentinel lenf nodlarının belirlenmesi ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile malign tutulum olmayan olgularda, sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmayarak operasyon süresinde kısalma, komplikasyon oranında azalma, yaygın lenfatik ablasyonun neden olabileceği immünolojik yan etkilerden uzak kalılabileceği düşünülür (70).

Akciğer kanserinde genellikle hiler lenf nodları sentinel lenf nodu olarak tespit edilir. Erken evre akciğer kanserinde özellikle periferik yerleşimli tümörlerde hiler ve mediastinal sentinel lenf nodlarında intraoperatif patolojik inceleme ile metastaz saptanmaz ise, sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu düşük rezidüel metastaz riski ile ihmal edilebilir. Ancak santral yerleşimli tümörlerde rezidüel metastaz riskinin daha fazla olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (57).

Nomori ve ark.(57)'na göre hiler lenf nodlarının sentinel lenf nodu açısından in-vivo değerlendirilmesi arkadaki tümör aktivitesi nedeni ile uygun olmayabilir. Rezeksiyon sonrası lenf nodlarının diseke edilerek ex- vivo ölçüm yapılması ile daha doğru sonuçlara ulaşılabilir. İntraoperatif hiler bölgedeki sentinel lenf nodlarının frozen incelemesinde metastaz saptanır ise mediastinal lenf nodu diseksiyonu, yüksek olasılıklı N2 tutulum için önerilmektedir. Metastaz bulunmaz ise mediastinal lenf nodlarının in - vivo ölçümü alınır. Mediastende in - vivo ölçümlerde sentinel lenf nodu bulunmaz ise lenf nodu diseksiyonu uygulanmayabilir. Eğer sentinel lenf nodu mediastinalise, bu lenf nodundan intraoperatif frozen kesitleri incelenir. Metastaz yok ise, örnekleme yeterlidir ve lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir. Metastaz görülür ise mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (57). Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodu belirlenmesi için hem in- vivo hem de ex - vivo ölçümler yapılarak background aktivitenin 3 kat



olduğu değerlere sahip lenf nodları sentinel nod olarak belirlendi ve tüm olgulara sistemik mediastinal diseksiyon uygulandı.

Şu ana kadar yapılan tüm sentinel lenf nodu çalışmaları klinik-radyolojik evreler erken evre (IA/IB - IIA/IIB) olarak değerlendirilmiş, ancak patolojik değerlendirme ile evreler I – II - III(A/B) olarak tespit edilmiştir. Örneğın Ryzman ve ark.(70)'nın 110 olguluk araştırmasında histopatolojik inceleme ile %32 lenf nodu metastazı tespit edildi(70). Melfi %15,3, Atınkaya %17,8 ve Tiffet %20, 83 mediastinal lenf nodu tutulumu belirledi(3, 50, 80). Bu durum olguların patolojik evrelerinin artışı ile sonuçlandı. Bizim çalışmamızda ise klinik- radyolojik evreler IA/IB - IIB olarak belirlendi; patolojik evreleme ile yine evreler IA/IB - IIA/IIB olarak bulundu. Histopatolojik inceleme ile mediastinal lenf nodu metastazı tespit edilmedi. Bunun en önemli sebebinin preoperatif her olguya PET - BT çekilmesi ve mediastinoskopi yoluyla mediastinal lenf bezlerinin evaluasyonunun yapılması olarak değerlendirildi.

Yapılan pilot çalışmalarında ortaya koyduğu gibi sentinel lenf nodunun ve mediastinal lenf nodlarının malign potansiyelinin değerlendirmesinde histopatolojik tetkik türü önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi mevcut pratik uygulamada peroperatif frozen incelemeleri hematoksilen - eozin ile yapılır. Frozen tetkikini immünohistokimyasal boyama kullanarak yapma imkanı henüz yoktur. Ancak operasyon esnasında eş zamanlı immünohistokimyasal inceleme ile ilgili çalışmalar araştırma aşamasındadır (70). Sentinel lenf nodunun peroperatif dönemde immünohistokimya uygulanarak incelenmesi ile metastaz değerlendirilmesi daha etkin ve güvenilir olarak erken dönemde yapılabilecektir. Bu durum mediastinal lenf nodu tutulumunun daha iyi aydınlatılması ile mediasten diseksiyonunun sınırlandırılması kararını daha güvenilir hale getireceğini düşünuyoruz.

Sentinel lenf nodu çalışmalarında karşılaşılan diğer önemli sorun mediastinal lenf nodlarının skip metastaz yoluyla tutulmasıdır. Yapılan çalışmalarda skip metastaz oranları %12.5 - 35 arasında bildirildi (3, 45, 46,

49, 50, 56, 70, 80). Preoperatif dönemde olgu seçiminde erken evre (evre I – II) olgular sentinel lenf nodu çalışmaları için adaydır. Ancak yapılan çalışmalar patolojik evrelemenin farklı sonuçlar ortaya koyduğunu gösteriyor. Literatürdeki sentinel lenf nodu çalışmalarında klinik evreleme ile erken evre olgular seçilmiş olmasına rağmen ortalama % 20 oranına varan mediastinal lenf bezi tutulumları rapor edildi. Bizim çalışmamızda ise yapılan histopatolojik incelemeler ile mediastinal lenf nodu metastazı tespit edilmedi. Bunun en önemli sebebinin preoperatif her olguya yapılan PET - BT ve mediastinoskopi uygulaması olduğunu düşünüyoruz. PET - BT ve aktivitesi yüksek hedef bölgelere yapılacak mediastinoskopi uygulamaları cerrahi öncesi dönemde yapılan evrelemenin skip metastaz oranın çok azaltarak sentinel lenf nodu uygulamalarını ve bu uygulamalar sonucunda alınacak mediasten diseksiyonu sınırlandırılması kararlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde preoperatif dönemde PET - BT'nin kullanılması daha iyi klinik - radyolojik evreleme yapılmasını sağlayacaktır.

Her hastaya mediastinoskopi uygulanarak mediastinal lenf nodu değerlendirmesi yapılmalıdır.

İmmünohistokimyasal tetkiklerin frozen incelemesinde henüz kullanılamıyor olması, aşılması gereken teknolojik bir problem olmasına karşın sentinel lenf nodu biyopsisi ile mediasten diseksiyonu sınırlaması kararı iyi seçilmiş hasta grubunda uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video- assisted lobectomy? J Thorac Cardiovasc Surg.1996;11:1123.
2. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe specific extent of systematic lymph node dissection for non- small lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg.1999;117:1102.
3. Atinkaya C, Küçük Ö, Koparal H, Aras G, Sak SD, Özdemir N. Mediastinal intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small- cell lung cancer. Nuclear Medicine Communications.2005;Volume 26(8), August:717-720.
4. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg.2005;79:375-82.
5. Bollen ECM, VanDuin CJ, Theunissen PH, Hof-Grootenboer BE, Blijham GH. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer. Ann Thorac Surg. 1993;55:961-966.
6. Bozkurt B, Selçuk T, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Toraks Dergisi. Aralık 2004; Cilt 5, Sayı 3, Sayfa(lar) 148-153.
7. Cangır, AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. İç: Göğüs Cerrahisi. İlker Ökten,editör. Ankara: Birinci baskı. Sim Matbaacılık Ltd.Şti.;2003.s.1061-1075.

8. Chong CF, Khoo KL, Lim TK, Chang AY, Lim HL, Lee CN, Wong PS. Comparison of clinical with pathological nodal staging from systematic mediastinal lymph node dissection in early resectable non-small cell lung cancer. *Singapore Med J.*2007;48(7):620.
9. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.*2007;32:1-8.
10. Deschamps C, Trastek VF. Results of surgical resection in patients with N2 non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg.*1994;57:1096-1101.
11. De Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol.*2007;17(1):23-32.
12. Dobashi K, Sugio K, Osaki T. Micrometastatic p53-positive cells in the lymph nodes of non- small cell lung cancer: Prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1997;114:339-346.
13. Fernando HC, Golstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathological staging. *Cancer.*1990;65:2503-2506.
14. Firat D, Çelik I. Cancer statistics in Turkey and in the world (1993-1995) Turkish Association for cancer research and control. *Ankara.*1998;25-41.
15. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.*2003;123:442-51.
16. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and

- pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.*1997;12:224–7.
17. Gershenwald JH, Thompson W, Mansfield PF. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience. *J Clin Oncol.*1999;17:976-983.
  18. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasine DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg.*1995;222:394-399.
  19. Göksel T, Akkoçlu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration.*2002;69:207-10.
  20. Graham A, Chan K, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1999;117:246-51.
  21. Greenberg HB: Benign subpleural lymph node appearing as a pulmonary coin lesion. *Radiology.*1961;77:97.
  22. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingpo CA. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2000;50:7-33.
  23. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. *Epidemiyoloji.* İç: Akkoçlu A, Öztürk C, editör. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. *Toraks Kitapları.* Ankara: Sayı:1 Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:7-14.
  24. Halter G, Buck AK, Schirrmeister H, et al. Lymph node staging in lung cancer using [18F] FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg.*2004;52(2);96–101.
  25. Han S. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde cerrahi sonuçlar. İç: Ökten İ, editör. *Göğüs Cerrahisi.* Ankara: Sim Matbaacılık; 2003.s.1099-1110.
  26. Hata E, et al. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg.*1990;5:19.

27. Hicks RJ, Lau E, Alam NZ, Chen RY. Invites review series: Lung Cancer. Imaging in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Respirology*.2007;12,165–172.
28. Ishida T, Yano T, Maeda K, Kaneko S, Tateishi M, Sugimachi K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*.1990;50:708-713.
29. Izbicki J, Thetter O, Karg O, Kreusser T, Passlick B, Trupka A, Haüssinger K, Woeckel W, Kenn R, Wilker D, Limmer J, Schweiberer L. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1992;104:413–420.
30. Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1996;112:623-630.
31. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care*. 4th edition. New York: Delmar/ Thomson Learning; 2002. pp 41-43.
32. Kamiyoshihara M, Kawashima O, Ishikawa S, Morishita Y. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomographic scan in lung cancer. *J Cardiovasc Surg*.2001;42:119– 24.
33. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi. 1993-1994. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No: 582, Ankara.1997;54-66.)
34. Kawano R, Hata E, Ikeda S, Sakaguci H. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*.2002;73:1558-62.
35. Keller S.M, Adak S, Wagner H, Johnson D. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg*.2000;70:358-66.

36. Kernstine KH, Mclaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg.*2002;73:394-401.
37. Keshtar MRS, Waddington WA, Lakhani SR. Radiopharmaceuticals. In: Keshtar MRS, editor. *The sentinel node in surgical oncology.* Berlin: Springer- vellag:1999.p.15-17.
38. Keshtar MRS, Waddington WA, Lakhani SR. Injection techniques.. In: Keshtar MRS, editor. *The sentinel node in surgical oncology.* Berlin: Springer- vellag:1999.p.53-55.
39. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration.*2003;70:500–6.
40. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med.*1998;339:941-946.
41. Kubuschock B, Passlick B, Izbicki JR. Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.*1999;17:19-24.
42. Lardinois D, Leyn PD, Schil PV, Porta RR, Waller D, Passlick B, Zielinski M , Junker K, Rendina EA, Ris HB, Hasse J, Detterbeck F, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:787-792.
43. Libshitz HI, McKenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest.*1986;90:229.
44. Liptay MJ. Sentinel node mapping in lung cancer. *Annals of Surgical Oncology.*2004,11(3):271-274.
45. Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, Masters GA, Perlman RM, Watkin W. Intraoperative sentinel lymph node mapping non-small-cell lung cancer improves detection of



- micrometastases. *Journal of Clinical Oncology*.2002;Vol 20,No:8,April 15,:1984-1988.
46. Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ, Edelman BL, Garrido BJ, Hirschtritt TR, Perlman RM, Fry WA. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*.2000;70:384-389.
  47. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA. Bronchogenic carcinoma: Analysis of staging in the mediastinum with CT correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*.1992;182:319-323
  48. Martini N,Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am*.1987;67:1037.
  49. Melfi FMA, Chella A, Givigliano GF, Boni G, Mariani G, Sbragia P, Angeletti CA. Intraoperative radioguided lymph node biopsy in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.2003;Volume 23; issue 2, February:214-220.
  50. Melfi FMA, Lucchi M, Davini F, Viti F, Fontanini G, Boldrini L, Boni G, Mussi A. Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small lung cancer: detection of micrometastases by polimerase chain reaction. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*.2008;34:181-186.
  51. Miller DL, McMaus KG, Allen MS, Ilstrup DM, Graham A, Chan K, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1999;117:246-51.
  52. Mountain CF, Dressler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*.1997;111(6):1718-1723.
  53. Nambua A, Katob S, Saitoc A, Araki T. Appearances of mediastinal and pulmonary hiler lymph nodes on thin-section CT: comparison with 5 mm slice thickness CT. *Clinical Imaging*.2007;31:375–378.

54. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg.*1998;46:603-610.
55. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiovasc Surg.*1999; 16:17-24.
56. Nomori H, Horio H, Naruke T, Orikasa H, Yamazaki K, Suemasu K. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer. *J Thorac and Cardiovas Surg.*2002;volume 124,number 3:486-492.
57. Nomori H, Iwatani K, Kobayashi H, Mori A, Yoshioka S. Review: Omission of mediastinal lymph node dissection in lung cancer: its techniques and diagnostic procedures. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*2006, Vol.12,No:2:83-88.
58. Ohta Y, Oda M, Wu J, et al. Can tumor size be guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non- small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2001;122:900-6.
59. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1998;116:949-953.
60. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:270-275.
61. Okada Y, Ito M, Nagaishi C. Anatomical study of the pulmonary lymphatics. *Lymphology.* 1979;12:118.
62. Ökten İ. Göğüs Cerrahisi. 1.baskı. Ankara: Sim Matbaacılık;2003.

63. Öztürk S, Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi. İç: Göğüs Cerrahisi. İlker Ökten,editör. Ankara: Birinci baskı. Sim Matbaacılık Ltd.Şti.;2003.s.1077-1097.
64. Plipers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-sulfur-colloidal albumin in breast cancer . J Nucl Med.1997;38:366-368.
65. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. European Journal of Radiology.2009;70:382-392.
66. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al. eds. Fishman's pulmonary diseases and disorders, 3rd ed. New York, Mc Graw Hill Company.1998;1707-17.
67. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P.Complete resection in lung cancer surgery. Lung Cancer.2005;49:25-33.
68. Riquet M. Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognostic implications. Surg Radiol Anat.1993;15:271.
69. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal lymph nodes. J Thorac Cardiovasc Surg.1989;97:623-632.
70. Rzyman W, Hagen OM, Dziadziuszko R, Kobierska-Gulida G, Karmolinski A, Lothe IM, Babovic A, Murawski M, Paleczka W, Jastrzebski T, Kopacz A, Jassem J, Lass P, Skokowski J. Intraoperative radio-guided sentinel lymph node mapping in 110 nonsmall cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg.2006;82:237-42.
71. Sherman S, Guidat CE. Feasibility of thoracotomy for lung cancer in the elderly. JAMA.1987;258:927-30.

72. Shields TW. Lymphatics of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2005.p.74-89.
73. Shields TW.Surgical anatomy of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2005.p.59-73.
74. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2005.
75. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. Radiology.2005;236(3):1011–9.
76. Sioris T, Jarvenpaa R, Kuukasjarvia P, Helin H, Saarelainen S, Tarkka M. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery.2003;23:403–408.
77. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. Radiology.1997;202:441– 6.
78. Şakul U. Toraks Anatomisi. İç: Ökten İ, editör. Göğüs Cerrahisi. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003.s.3-76.
79. Taylor I, Baum M. Sentinel node detection and imaging. In: Keshtar MRS, editor. The sentinel node in surgical oncology. Berlin: Springer-vellag:1999.p.5-10.
80. Tiffet O, Nicholson AG, Khaddage A, Prevot N, Ladas G, Dubois F, Goldstraw P. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. Chest.2005;127:443-448.
81. Tisi GM et al. Clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Respir Dis. 1983;127:659.

82. Toker A, Kalaycı G. Göğüs anatomisi. İç: Yüksel M, Kalaycı G, editör. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bil Medya Grup;2001.s.19-36.
83. Watanabe S, Oda M, Tsunozuka Y, Go T, Ohta Y, Watanabe G. Peripheral small-sized (2 cm or less) non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis; clinicopathologic features and patterns of nodal spread. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*.2002;22:995–999.
84. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest*.1990;97: 1059-65.
85. Watanabe Y, et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non- small lung cancer. *Chest*.1991;100:422.
86. Wu J, Ohta Y, Minato H et al. Nodal micrometastasis in patients with peripheral lung adenocarcinoma of 2,0 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*.2001;71:1772-1778.
87. Von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res*.2002;103:160– 4.
88. Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, Xing L, Zhao D, Mu D, Sun X, Fang Y, Huang Y, Li W. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*.2008,61:35-43.
89. Yoshino I, Yokohama H, Yano T. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg*.1996;62:1021-5.
90. Yüksel M, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup;2001.