

**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**REZEKTABL AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN**  
**HİSTOPATOLOJİK TİPİ, EVRESİ VE UYGULANAN**  
**TEDAVİNİN PROGNOZ VE SAĞ KALIMA ETKİSİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ömer Serdar BEKDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ahmet BAŞOĞLU**

**SAMSUN**

**2010**

## İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ</b>	V
<b>TABLO LİSTESİ</b>	VI
<b>KISALTMALAR</b>	VIII
<b>ÖZET</b>	X
<b>ABSTRACT</b>	XII
<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>1. Akciğer Anatomisi</b>	3
<b>1.1. Solunum Yolları</b>	3
<b>1.2. Pulmoner Arter Sistemi</b>	3
<b>1.3. Pulmoner Ven Sistemi</b>	4
<b>1.4. Bronş Arterleri Anatomisi</b>	4
<b>1.5. Akciğerin Nöral İnnervasyonu</b>	4
<b>1.6. Akciğerin Lenfatik Sistemi</b>	5
<b>1.6.1. Pulmoner Lenf Nodları</b>	5
<b>1.6.1.1. İntrapulmoner Lenf Nodları</b>	5
<b>1.6.1.1.1. İntrapulmoner Lenf Nodları</b>	5
<b>1.6.1.1.2. Bronkopulmoner Lenf Nodları</b>	5
<b>1.6.1.1.2.1. Lober Bronkopulmoner Lenf Nodları</b>	6
<b>1.6.1.1.2.1.1. Sol Lenfatik Sump</b>	6
<b>1.6.1.1.2.1.2. Sağ Lenfatik Sump</b>	6
<b>1.6.1.1.2.1.2.1. Superior sump</b>	6
<b>1.6.1.1.2.1.2.2. Inferior sump</b>	6
<b>1.6.1.1.2.1.2.3. Sağ Akciğerin Diğer Lenf Nodları</b>	6
<b>1.6.1.1.2.2. Hiler Bronkopulmoner Lenf Nodları</b>	7
<b>1.6.2. Mediastinal Lenf Nodları</b>	7
<b>1.6.2.1. Anterior Mediastinal Lenf Nodları</b>	7
<b>1.6.2.2. Trakeobronşial Lenf Nodları</b>	8
<b>1.6.2.3. Paratrakeal Lenf Nodları</b>	8
<b>1.6.2.4. Posterior Mediastinal Lenf Nodları</b>	8
<b>1.6.3. Akciğer Loblarının Lenfatik Drenajı</b>	9
<b>1.6.3.1. Sağ akciğerin bronkopulmoner lenf nodlarına drenajı</b>	9
<b>1.6.3.2. Sağ akciğerin mediastinal lenf nodlarına drenajı</b>	9
<b>1.6.3.3. Sol akciğerin bronkopulmoner lenf nodlarına drenajı</b>	10

1.6.3.4. Sol akciğerin mediastinal lenf nodlarına drenajı	10
1.6.4. Akciğerin Kontralateral Lenfatik Drenajı	11
2. Epidemiyoloji	12
3. Etyoloji	13
3.1. Sigara	13
3.2. Radon	13
3.3. Geçirilmiş akciğer hastalıkları	13
3.4. Asbest	13
3.5. Aile öyküsü	14
3.6. Hava kirliliği	14
3.7. Beslenme	14
4. Histopatolojik Sınıflandırma	15
4.1. Skuamöz hücreli karsinomlar	16
4.2. Adeno karsinomlar	16
4.3. Büyük hücreli akciğer kanseri	17
4.4. Küçük hücreli akciğer karsinomu	17
4.5. Adenoskuamöz karsinom	17
5. Semptomlar	18
5.1. Primer tümöre bağlı yakınmalar	19
5.2. Tümörün bölgesel olarak direkt veya lenfatik yayılımına bağlı semptomlar	20
5.3. Toraks dışı semptomlar	21
5.4. Paraneoplastik sendromlar	21
6. Tanı	21
7. Evreleme	22
7.1. 6. TNM evreleme sistemi (1997)	23
7.2. 7. TNM Evrelendirme Sistemi (2007)	27
7.3. Evrelendirmede özel durumlar	29
7.4. Non İnvaziv Evreleme	30
7.5. İnvaziv Evreleme	32
8. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler	33
8.1. Hastaya ait klinik faktörler	34
8.1.1. Yaş	34
8.1.2. Performans durumu	34
8.1.3. Cinsiyet	34
8.1.4. Kilo kaybı	35

<b>8.2. Histopatoloji</b>	35
8.2.1. Hücre tipi	35
8.2.2. Diferansiyasyon	35
<b>8.3. Laboratuvar bulguları</b>	35
<b>8.4. Genetik faktörler</b>	35
8.4.1. DNA içeriği	35
8.4.2. Onkogenler ve büyüme faktörleri	35
8.4.3. Tümör baskılayıcı genler	35
<b>8.5. Evre</b>	36
8.5.1. “T” faktörü	36
8.5.2. “N” faktörü	36
8.5.3. “M” faktörü	36
<b>9. Tedavi</b>	36
9.1. KHDAK’de uygulanacak tedavi seçenekleri	38
9.1.1. Evre IA ve Evre IB	38
9.1.2. Evre IIA ve Evre IIB	38
9.1.3. Evre IIIA	38
9.1.4. Evre IIIB	39
9.1.5. Evre IV	39
<b>10. Sağ Kalım</b>	39
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	40
<b>IV. BULGULAR</b>	42
<b>V. TARTIŞMA</b>	56
<b>VI. SONUÇLAR</b>	66
<b>VII. KAYNAKLAR</b>	67

## ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

	<u>sayfa</u>
ŞEKİL 1 : IASLC lenf nodu haritası	25
ŞEKİL 2 : Sağ kalım grafiği	54
ŞEKİL 3 : 6. TNM'ye göre sağkalım grafiği	55
ŞEKİL 4: 7.TNM'ye göre sağkalım grafiği	55

## TABLO LİSTESİ

	<u>sayfa</u>
<b>Tablo 1:</b> Bronkojenik Karsinomanın Histolojik Sınıflandırılması ve Yaklaşık İnsidansı	16
<b>Tablo 2:</b> DSÖ Akciğer tümörü sınıflaması	18
<b>Tablo 3:</b> Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı	19
<b>Tablo 4:</b> Evreleme çeşitleri	23
<b>Tablo 5:</b> Primer tümör(T)	23
<b>Tablo 6:</b> Lenf bezlerinin anatomik yeri	24
<b>Tablo 7:</b> Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	26
<b>Tablo 8:</b> Uzak Metastaz (M)	26
<b>Tablo 9:</b> 6.TNM sınıflaması	26
<b>Tablo 10:</b> Primer tümör(T)	27
<b>Tablo 11:</b> Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	28
<b>Tablo 12:</b> Uzak Metastaz (M)	28
<b>Tablo 13:</b> 7.TNM sınıflaması	28
<b>Tablo 14:</b> Karnofsky ve ECOG Performans Skalaları	34
<b>Tablo 15:</b> Semptomlar	42
<b>Tablo 16:</b> Ek sistemik hastalıklar	43
<b>Tablo 17:</b> Ek maligniteler	43
<b>Tablo 18:</b> Laboratuvar değerleri	44
<b>Tablo 19:</b> Postoperatif tanı konulan hastalar	44
<b>Tablo 20:</b> 6.TNM'ye göre klinik evreleme	45
<b>Tablo 21:</b> 7.TNM'ye göre klinik evreleme	45
<b>Tablo 22:</b> 6. ve 7. TNM Evreleme Sistemine Göre Klinik Evreleme ve Sağkalımı	46
<b>Tablo 23:</b> Rezeksiyon çeşitleri	46
<b>Tablo 24:</b> Rezeksiyon ve sağkalım ilişkisi	47
<b>Tablo 25:</b> 6.TNM'ye göre operatif evreleme	47
<b>Tablo 26:</b> 7.TNM'ye göre operatif evreleme	48
<b>Tablo 27:</b> Postoperatif histopatolojik tanımlar	48
<b>Tablo 28:</b> Histopatolojik tanımlara göre sağ kalım	48
<b>Tablo 29:</b> 6.TNM'ye göre tümör boyutuna göre sağ kalım	49
<b>Tablo 30:</b> 7.TNM'ye göre tümör boyutuna göre sağ kalım	49
<b>Tablo 31:</b> Lenf nodu tutulumuna göre sağ kalım	49

<b>Tablo 32:</b> N2 sayısına göre sağ kalım	50
<b>Tablo 33:</b> 6. TNM'ye göre T faktörü ve N2 arasındaki iliŖki	50
<b>Tablo 34:</b> 7.TNM'ye göre T faktörü ve N2 arasındaki iliŖki	50
<b>Tablo 35:</b> YaŖa göre sağ kalım	51
<b>Tablo 36:</b> 6.TNM'ye göre patolojik evreler	51
<b>Tablo 37:</b> 7.TNM'ye göre patolojik evreler	51
<b>Tablo 38:</b> Evrelerdeki migrasyon	52
<b>Tablo 39:</b> Patolojik evreler ve sağ kalım	52
<b>Tablo 40:</b> Komplikasyonlar	53

## **KISALTMALAR**

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADH:	Antidiüretik hormon
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AST:	Aspartat Transaminaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BTT:	Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS-TBİA :	Endobronşial Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşial İğne Aspirasyonu
ECOG:	The Eastern Cooperative Oncology Group
EGF:	Epidermal growth faktör
Erb-1:	Eukaryotic ribosome biogenesis protein-1
Erb-2:	Eukaryotic ribosome biogenesis protein-2
EUS-İA :	Endoskopik Ultrasonografi İğne Aspirasyonu
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
GRP:	Gastrin-Releasing Peptid
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT:	Kemoterapi
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NSE:	Nöron Spesifik Enolaz
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT:	Radyoterapi
TBİA:	Trans Bronşial İğne Aspirasyonu



TGF-a :	Transforming Growth Faktör-a
TNM:	T: tümör boyutu, N: lenf nodu metastazı, M: uzak metastaz
TTİA:	Trans Torakal İğne Aspirasyonu
UICC:	Union for Internationale Cancer Control
VATS:	Video Aracılı Torakoskopik Cerrahi
VCSS:	Vena Cava Süperior Sendromu

## ÖZET

### Giriş

Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur. Akciğer kanserinde en uzun sağ kalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan özellikle erken evre hastalardır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'de prognostik en önemli faktör mediastinal lenf nodu metastazının bulunmasıdır.

Çalışmamızın amacı; her iki evreleme sisteminin, histopatolojik tanıların, yapılan rezeksiyonların prognoz ve sağ kalım yönünden karşılaştırılmasıdır.

### Gereç ve Yöntem

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ocak 2000 ve Şubat 2010 tarihleri arasında (KHDAK) nedeniyle rezeksiyon yapılan 211 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Radyolojik görüntüleme, bronkoskopi ve mediastinoskopi ile 6. ve 7.TNM'ye göre ayrı ayrı klinik evrelemeleri yapıldı. Hastalar cinsiyet, yaş, tanı yöntemleri, histopatolojik tanıları, uygulanan cerrahi tedaviler, postoperatif komplikasyonlar, klinik ve patolojik evreler yönünden değerlendirilerek sağ kalımları hesaplandı ve sağ kalıma etki eden faktörler araştırıldı. Hastaların 6. ve 7. TNM sistemine göre sağ kalımları karşılaştırıldı.

### Bulgular

Hastaların %94,8(n=200)'i erkek, %5,2(n=11)'i kadındı. Postoperatif ortalama yaşam süresi 61,93±3,87 ay. Başvuru semptomları arasında en sık olan öksürüktü (%63,5). Hastalarımızın ortalama 40,18± 22,6 paket/yıl sigara içme alışkanlığı tespit edildi. Preoperatif tanı konulan hastaların oranı %73,5(n=155). Bunların 92'sine bronkoskopi, 62'sine TTİİAB ve 1'ine eksploratris torakotomi ile tanı konuldu. 56 hastaya aynı seansta eksploratris torakotomi ve frozen section sonucu ile rezeksiyon uygulandı. Olgularımızın %39,3'üne lobektomi, %33,3'üne pnömonektomi en sık yapılan rezeksiyon yöntemleriydi. Postoperatif histopatolojik tanılarda %71,6(n=151) ile en sık epidermoid karsinom gözlemlendi. Hastaların %92,9(196)'unda tam rezeksiyon, %7,1(15)'inde eksik rezeksiyon gerçekleşmiştir. Postoperatif en sık komplikasyon %6,6(n=14) ile atelektaziydi. Çalışmamızda morbidite %29,3, mortalite %2,3 bulundu. 6. TNM'ye göre en sık evre IB iken 7. TNM'ye göre IIB idi. 6. ve 7.TNM evrelemesine göre 5 yıllık sağkalımı ve ortalama yaşam süresi en fazla olan evre IA idi. 6. TNM'ye göre evrelemede 5 yıllık sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri sırasıyla: evre IA %75/83 ay, IB %55/77 ay, IIA %29/47 ay, IIB %20/38 ay, IIIA %5/32 ay.

7.TNM'ye göre; IA %75/84 ay, IB %58/79 ay, IIA %31/63 ay, IIB % 34/56 ay, IIIA % 4/35 ay olarak bulundu.

### **Tartışma ve Sonuç**

7.TNM evreleme sisteminde, tümör boyutunun prognoz belirlemede önemli bir faktör olduğu ve hastanın durumunu ve prognozu daha objektif bir şekilde yansıttığı ortaya konmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, evre, rezeksiyon, prognoz, sağ kalım

## ABSTRACT

### Introduction

Lung cancer is responsible for the 12.8% of all the cancer cases and 17.8% of the deaths due to cancer in the world. The lung cancer patients who have the longest survival are the patients who are treated surgically, specifically the ones with early stage. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the most important prognostic factor is the presence of mediastinal lymph node metastases.

The aim of this study is to compare both the 6<sup>th</sup> and the 7<sup>th</sup> staging systems, histopathological diagnoses and the resections performed in terms of prognosis and survival.

### Material and method

Two hundred and eleven patients who underwent resection due to NSCLC in the Thoracic Surgery Department of 19 Mayıs University, Faculty of Medicine between January 2000 and February 2010 were evaluated retrospectively. The patients were clinically staged with the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> TNM by using radiological imaging, bronchoscopy and mediastinoscopy. The patients were evaluated in terms of gender, age, methods of diagnosis, histopathological diagnoses, surgical treatments performed, postoperative complications and clinical and pathological stages, and their survivals were calculated. The factors affecting the survival were investigated. Survivals of the patients were compared according to the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> TNM systems.

### Results

The 94.8% (n=200) of the patients were male and 5.2% (n=11) were female. The mean postoperative survival was  $61.93 \pm 3.87$  months. The most common symptom at the admittance was cough (63.5%). The mean smoking habit among patients was  $40.18 \pm 22.6$  box/year. The rate of the patients diagnosed preoperatively was 73.5% (n=155). Of these, 92 were diagnosed with bronchoscopy, 62 with TTFNA and 1 with exploratrix thoracotomy. Fifty-six patients underwent both exploratrix thoracotomy and resection with the result of frozen section in the same session. The most frequently performed resection methods were lobectomy (39.3%) and pneumonectomy (33.3%). Of the patients, 92.9% (196) underwent complete resection and 7.1% (15) underwent incomplete resection. The most common postoperative complication was atelectasis with the rate of 6.6% (n=14). Morbidity and mortality rates were 29.3% and 2.3% respectively. While the most common stage in the 6<sup>th</sup> TNM was IB, it was IIB in the 7<sup>th</sup> TNM. In both the 6<sup>th</sup> and the 7<sup>th</sup> TNM staging, stage IA had the longest 5-year survival and median survival. In the 6<sup>th</sup> TNM staging, 5-year survival rates

and median survival were respectively; stage IA 75%/83months, IB 55%/77 months, IIA 29%/47 months, IIB 20%/38 months and IIIA 5%/32 months, and in the 7<sup>th</sup> TNM staging; IA 75%/84months, IB 58%/79 months, IIA 31%/63 months, IIB 34 % /56 months, IIIA 4% /35 months.

### **Conclusion**

It was established that in the 7<sup>th</sup> TNM staging system, tumor size is a significant factor in determining the prognosis and reflects the patient's condition and prognosis more objectively.

**Key words:** Lung cancer, stage, resection, prognosis, survival

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın ilk yıllarında daha seyrek görülürken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

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 (3). Bu olgularda mediastinal lenf nodu tutulumu prognoz açısından önemli bir belirleyicidir (4).

Küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK)'li hastalar için prognostik birçok faktörler kabul edilmektedir. Bu hastalara uygulanan tedavi prensipleri genel olarak aynı olmasına rağmen aynı evredeki hastalardaki ortalama yaşam sürelerinin farklı olması sürekli araştırılmaktadır. Bu durumu TNM sınıflamasındaki eksikliklere bağlayan araştırmacılar da mevcuttur. Bu amaçla TNM evrelemesinde yenilikler getirilmiştir. Yeni evrelemede tümör boyutuna bağlı olarak yenilikler yapılmıştır (5-7).

KHDAK'de prognostik en önemli faktör mediastinal lenf nodu metastazının bulunmasıdır (8). Preoperatif mediastinal evreleme bu açıdan çok önemlidir. Etkili bir tedavi yapılabilmesi için doğru preoperatif evreleme çok önemlidir. Evrelemede çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tümör boyutunu değerlendirmede bilgisayarlı tomografi en sık kullanılan yöntemdir. Mediastinal lenf nodu tutulumunun saptanması; radyolojik, bronkoskopik ve cerrahi yöntemlerle yapılmaktadır. Klinik olarak yapılan mediastinal lenf nodu metastazı araştırılması daha çok görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır ve tek başına çok güvenilir oranlara sahip değildir (9). Mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde mediastinoskopi altın standart kabul edilir (10).

Akciğer kanseri tanı konulduğunda hastaların çoğunluğunun ileri evrelerde olduğu görülür (Evre IIIA, IIIB ve IV) . Olguların % 70'i radikal tedavi yöntemi olan cerrahiden faydalanamamaktadır (1). Türk Toraks Derneği tarafından yapılan çalışmada, olguların % 86,7'sinin ileri evrede yer aldığı görülmüştür (11).

Evre I, II ve IIIA cerrahi açıdan rezektabl , evre IIIB ve IV ise unrezektabl olarak kabul edilmektedir (12,13).

Çalışmamızda kliniğimizde KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalar 6.TNM ve 7.TNM sistemine göre ayrı ayrı evrelendirildi. Sağ kalıma etki eden faktörler araştırıldı. Her iki evreleme sisteminin, histopatolojik tanılarının, yapılan rezeksiyonların prognoz ve sağ kalım yönünden karşılaştırılması amaçlandı.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **1. Akciğer Anatomisi**

Akciğerler, canlılığın belirtisi ve esası olan solunumun gerçekleştiği önemli organlarımızdandır. Kalbin solda yerleşmesi nedeni ile sağ akciğer biraz daha büyüktür; ancak volüm olarak 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 akciğerdeki lingula, sağ akciğerde yer alan orta lobun karşılığı olarak değerlendirilir. Sağ akciğerde üst lobda apikal, anterior ve posterior, orta lobda medial ve lateral, alt lobda süperior, anterobazal, posterobazalmediobazal ve laterobazal olmak üzere 10 segment vardır. Sol akciğerde ise üst lobda anterior, apikobazal, inferior lingula, süperior lingula, alt lobda süperior, anteriomedial, lateral, süperior ve inferior olmak üzere 8 segment bulunur. Akciğerin giriş kısmına hilus pulmonis adı verilir. Hilus içerisinde akciğere giren ve çıkan yapılardan pulmoner arter ve venler, bronş, lenf damarları, bronşial arter ve sinirler yer alır (14-16).

### **1.2. Solunum Yolları**

Akciğerlerin anatomik yapısının temelini pulmoner arter, ven ve bronştan oluşan bronkopulmoner segmentler oluşturur. Herbir segment, yapı ve fonksiyon açısından ayrı, bağımsız bir birimdir ve akciğerin anatomik, fonksiyonel ve cerrahi bölümüdür. Bronkopulmoner segment tanımlaması, hastalıkların yerlerinin belirlenmesi ve segmentlerin ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlar (14-16). Ana bronşlar akciğere girdikten sonra lob bronşlarına, lob bronşları da segment bronşlarına dallanır. Sol ana bronş, sağa göre dar, uzun ve yataydır. Karinadan 4-6 cm sonra, sol ana bronşun ilk dalı anterosuperior olarak sol üst lob bronşu çıkar. Üst lob bronş başlangıcının yaklaşık 0,5 cm distalinden sol alt lob bronşu çıkarak segment dallarını verir (14,15). Sağ ana bronş sistemi karinadan sola göre dik olarak ayrılır. Sağ üst lob bronşu karinadan 1 - 2 cm sonra posterosuperior olarak çıkar ve segment dallarını verir. Sağ üst lob bronşunu verdikten sonra sağ ana bronş yaklaşık 1,7- 2 cm intermedier bronş olarak devam eder. Daha sonra intermedier bronştan aynı seviyede anteromedial olarak orta lob bronşu, posterolateral olarak da alt lob bronşu çıkarak segment dallarını verir (14-16).

### **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



perikard içinde, sol ana pulmoner arter ise perikard dışında daha uzun seyreder. Pulmoner arterlerin dallanmaları standart olmayıp varyasyonlar gösterebilir. Arter dalları segmental bronşlara yakın seyrederek ilgili segmentlere ulaşır (14). Sağ ana pulmoner arterin ilk dalı sağ üst lobun majör arteri olan anterior trunkustur. Anterior trunkus; anterior, apikal ve posterior reküren 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 hemen karşısından çıkar. Daha sonra devam eden pulmoner arter basal trunkusu oluşturarak alt loba dağılır (14). 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. Geri kalan kısım bazal trunkus olarak devam ederek alt loba dağılır (14,16).

### **1.3. Pulmoner Ven Sistemi**

Akciğerlerin venöz sisteminde 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. Genellikle 4 daldan oluşur. Süperior pulmoner ven, üst ve orta lob dallarını drene eder. Nadiren orta lob veni direkt sol atriuma açılabilir, daha az oranda da alt lob veni ile birleşebilir. Sağ inferior pulmoner ven, superior pulmoner vene göre inferior ve posteriorda yer alır (14,16). Sol superior pulmoner ven de pulmoner arterin anterior ve inferiorunda yer alır. Sol üst lobu drene eden dalı 3 - 4 daldan oluşur. Sol inferior pulmoner ven pulmoner arterin inferior ve posteriorda bulunur ve sol alt lobu drene eder (14-16).

### **1.4. Bronş Arterleri Anatomisi**

Bronş arterleri; aortadan, interkostal arterlerden, subklavian arter veya brakiosefalik trunkustan orijin alırlar. Kardiyak outputun %1'ini alır (14,16).

### **1.5. Akciğerin Nöral İnnervasyonu**

Akciğere parasempatik lifler vagus siniri ile gelirken, sempatik lifler sempatik trunkustan gelir (14-16).

## **1.6. Akciğerin Lenfatik Sistemi**

Akciğerlerin lenfatik sistemi, intrauterin 5. haftanın sonunda mezodermden gelişmeye başlar (15,17). Akciğerlerin yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenf damar ağı bulunur. Yüzeydeki lenf damarları plevranın hemen altında yer alır, viseral plevra ve akciğeri drene eder. Bu lenf damarları akciğer hilusunda bulunan bronkopulmoner lenf nodlarına, buradan da trakeobronşial lenf nodlarına açılır. Derin lenf damarları bronkusların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda yer alır. Bunlar sırasıyla bronkopulmoner lenf nodlarına, trakeobronşial lenf nodlarına ve paratrakeal lenf nodlarına açılır. Sağ ve sol akciğerin lenfatik drenajı, kendi tarafındaki bronkomediastinal lenf nodlarına drene olmasına rağmen, mevcut kollaterallerle kontralateral tarafa drenajı da mümkündür. Bu durum sol alt lobda daha sık görülür (15). Akciğer lenfatik damar ağı içerdiği tek yönlü kapakçıklı 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. İntraalveoler mayinin emilimi juxta-alveolar lenfatik kapiller aracılığı ile olmaktadır (17).

Akciğerin lenf drenajının olduğu lenf nodları pulmoner ve mediastinal lenf nodları olmak üzere iki gruba ayrılır (18).

### **1.6.1. Pulmoner Lenf Nodları**

Pulmoner lenf nodları intrapulmoner ve bronkopulmoner olarak ikiye ayrılmıştır. İkincisi lobar ve hiler lenf bezlerine ayrılmıştır.

#### **1.6.1.1. İntrapulmoner Lenf Nodları**

Bu lenf nodları genellikle viseral plevranın hemen altında bulunurlar. Periferik yerleşimleri nedeni ile soliter pulmoner nodül olarak karşımıza çıkabilir. Bu lenf nodları sadece yetişkinlerde bulunur ve daha sık yaş 50 yaşından büyük kişilerde belirlenmiştir. İntrapulmoner lenf nodları nadiren bulunur (14,18,19).

#### **1.6.1.2. Bronkopulmoner Lenf Nodları**

Lobar ve hiler 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 (14,18).

#### **1.6.1.2.1. Lober Bronkopulmoner Lenf Nodları**

Sağ ve sol akciğerde bronşial açılanma bölgelerinde ve pulmoner damarlara yakın komşulukta yer alır. Bu lenf nodlarına önceleri interlobar lenf nodları ismi verilse de daha sonradan lenfatik sump adı verildi (14,17,20).

##### **1.6.1.2.1.1. Sol Lenfatik Sump**

Bu Nohl ve Osser tarafından tanımlanmıştır. Ana fissürde üst - alt loblar arasında yer alır. Üst - alt lob ayrımında üst lob lingular bronş ile yakın ilişkide sabit bir lenf nodu bulunur. Sol ana bronş membranöz kısmı boyunca devam eden bronşial arter dalı bu lenf nodunu gösterir. Diğer lenf nodları ise fissürde sol ana pulmoner arterin interlobar kısmında ve arterin dalları arasında bulunur (20).

Sol Akciğerin diğer Lenf Nodları: Sol lenfatik sumplara ek olarak sol üst lob bronşunun medial, posterior ve lateralinde de lenf nodları bulunur. Sol alt lob lenf bezleri daha sık superior segmental bronş çevresinde yer almaktadır. Alt lobun diğer lenf nodları ise basal segment bronşları arasında yer alır (20).

##### **1.6.1.2.1.2. Sağ Lenfatik Sump**

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

###### **1.6.1.2.1.2.1. Superior sump**

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. Bu lenf nodu alt lob superior segment bronşunun üzerinde yer alan sabit lenf nodu ile devam eder (20).

###### **1.6.1.2.1.2.2. Inferior sump**

Inferior sump'ı oluşturan lenf nodları major fissür tabanında, pulmoner arterin interlobar kısmında, orta lob bronşunun hemen altında alt lob bronşuna yakın olarak bulunur (20).

###### **1.6.1.2.1.2.3. Sağ Akciğerin Diğer Lenf Nodları**

Diğer interlobar lenf nodları 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 (17,20).

#### **1.6.1.2.2. Hiler Bronkopulmoner Lenf Nodları**

Hiler lenf nodları distalde lobar, proksimalde mediastinal lenf nodları ile devam eder. Hiler bronkopulmoner lenf nodları, ana bronşun alt kısımlarında ya da pulmoner arter ve venler boyunca visseral plevra içerisinde yer alır. Bu lenf nodu grubu sağ ana bronşun superiorundan azygos venin alt sınırına ulaşır. Tisi ve arkadaşları, 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 (21). Sol tarafta ise hiler ve mediastinal lenf nodlarının ayrımı, ascendan ve descendan torasik aortanın lateral yüzlerinden hayali olarak geçen çizgi ile yapılır. Sol hiler lenf nodları azalan sırayla sol ana bronşun medial, anterior, posterior ve lateralinde yer alır. Anterior grup sol ana pulmoner arter ile yakın ilişkidir. Bu grup lenf nodları proksimalde subaortik lenf nodlarıyla devam ederken, sol ana bronşun medialinde kalan grup ise yukarıya doğru subkarinal lenf nodu olarak devam eder (20).

#### **1.6.2. Mediastinal Lenf Nodları**

Mediastinal lenf nodları akciğerlerin lenfatik drenajında önemlidir ve birbiri ile bağlantılı dört gruba ayrılır:

- Anterior mediastinal (prevasküler) lenf nodları
- Trakeobronşial lenf nodları
- Paratrakeal lenf nodları
- Posterior mediastinal lenf nodları (mediastenin visseral kompartmanında)

#### **1.6.2.1. Anterior Mediastinal Lenf Nodları**

Bu lenf nodları mediasteninin prevasküler kompartmanında perikardın ve yukarıya doğru uzanan büyük damarların üstünde yer alır. Sağ tarafta sağ frenik sinire paralel ve anteriorunda, superior vena cava boyunca yukarıya sağ brakiosefalik venin altına doğru uzanır. Solda pulmoner arterin başlangıcı ve ligamentum arteriosuma yakın

bulunurlar. Sol frenik sinir boyunca yukarıya uzanarak sol superior interkostal venin sol brakiosefalik vene katıldığı yere kadar devam eder (20).

#### **1.6.2.2. Trakeobronşial Lenf Nodları**

Bu lenf nodları trakeal bifurkasyon etrafında 3 gruba ayrılır. Sağ ve sol superior trakeobronşial lenf nodları trakea ve ana bronşlar arasında yer alır ve pretrakeal fasianın dışındadırlar. 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. İnfirior 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 posteriorda yerleşerek trakeal bifurkasyon ile özafagus anteriorunda yer alarak posterior grup lenf nodları ile bağlantı kurar (17,20).

#### **1.6.2.3. Paratrakeal Lenf Nodları**

Superior trakeobronşial lenf nodlarının üzerinde trakeanın sağ ve sol yanında yukarıya doğru uzanır. Sağ paratrakeal lenf nodları trakeanın anterolateralinde ve brakiosefalik arterin sağında yer alır. Alt tarafta 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, trakeanın solunda ve trakeobronşial açının 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 (17,20).

#### **1.6.2.4. Posterior Mediastinal Lenf Nodları**

Bu lenf nodları, paraözafageal ve pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodları olmak üzere ikiye ayrılır. Mediasteninin inferiorunda, superioruna göre daha sık rastlanır. Paraözefageal lenf nodları bazen azygos ven arkı seviyesinde retrotrakeal olarak yer

alır. Bu lenf nodları mediasteninin alt bölgesinde ve solda daha sık bulunur. İnfériorda 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 ve pulmoner ligamentin sentinel nodu olarak isimlendirilir (17,20).

### **1.6.3. Akciğer Loblarının Lenfatik Drenajı**

Akciğer loblarının lenfatik drenajı öncelikle bronkopulmoner lenf nodlarına olmasına rağmen direkt mediastinal lenf nodlarına da olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (20). Subplevral bölgede bulunan yaygın lenfatik ağın akciğer hilusuna drenajı olmakla beraber, mediastene direkt bağlantısı da vardır (22). Akciğerin lenfatik drenaj yolları opere edilen akciğer kanseri olgularında ve otopsi çalışmalarında gösterilmeye çalışıldı (20).

#### **1.6.3.1. 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 sonra ise proksimal azigos ve subkarinal lenf nodlarına drenaj olur. Sağ superior lenfatik sump altındaki lenf nodlarına drenaj bildirilmemiştir (20). Sağ orta lob lenfatik drenajı superior sump lenf nodlarına olmasına rağmen inferior sump lenf nodlarına doğru da olabilir. Okada ve arkadaşları<sup>(18)</sup> subkarinal lenf nodlarına direkt drenaj olabileceğini gösterdi. Ayrıca yapılan çalışmalarda subkarinal lenf nodları yanında orta hat pretrakeal mediastinal lenf nodlarına da direkt akım olduğu gösterilmiştir (4). Sağ alt lobun lenfatik drenajı inferior ve superior sump nodlarına doğrudur. Sağ alt lobdan subkarinal lenf nodlarına direkt drenaj olabilir (20).

#### **1.6.3.2. 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 anteriorsegment lenf drenajının yarısı da bu 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 (17,20).

Sağ orta lob ve sağ alt lob superior segment lenfatik drenajı benzer özellikler gösterir. Bu akciğer alanlarından gelen lenfatik akım subkarinal yada 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 (20).

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 (20,23).

#### **1.6.3.3. 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 mediastinal lenf nodlarına doğrudur (20).

#### **1.6.3.4. Sol akciğerin mediastinal lenf nodlarına drenajı**

Hata ve arkadaşları<sup>(24)</sup>, 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 mediastenine 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 (24).

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 (20,24). 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 (20).

#### **1.6.4. 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 (20). 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 (4). Libshits ve arkadaşları bu oranı %14 olarak buldu (25). 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 arkadaşları, sağ bazal segmentlerden sol pulmoner ligamente direkt bir yol tespit etti (23). 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 (20). 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 sıktır (20). Rouviere ve ondan sonraki birçok araştırmacının açıkladığı üzere sol akciğerden karşı mediastene lenfatik drenaj daha sıktır. Sol alt lobdan kontralaterale geçiş sık olup, bu geçiş subkarinal lenf nodları aracılığı ile olur (20). Riquet ve arkadaşları, sol paratrakeal nodlardan kontralateral paratrakeal nodlara direkt



bir geçiş gösterdi(23). Nohl-Oser, Greschuchnana 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 (20). Bu sonuç Hata ve arkadaşlarının %7-11 olarak ortaya koydukları oranlar ile uyumludur (24).

## 2. Epidemiyoloji

Akciğer karsinomu, ABD'de ve dünyada kanserden ölüm nedenlerinin önde gelen nedenidir (26). Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında seyrek görülürken, sigara içiminin artmasıyla sıklığı artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Dünyada tüm kanserlerin %12,8'inden ve kansere bağlı ölümlerin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir. Akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (27).

Akciğer kanserinde yaş, cinsiyet, ırk , meslek, radyasyon, hava kirliliği, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, viral enfeksiyonlar, beslenme, genetik ve immünolojik faktörler etkilidir (28). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır (1,29). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir (1). Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (30). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir (31). Akciğer kanserinin dünya genelinde insidansı artmakta olup, sigara ile olan ilişkisinden dolayı önlenebilir tek kanser türüdür (32,33,34).

Ülkemizde yapılan hastane bazlı retrospektif bir çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun % 90,4'ü erkek, % 9,6'sı kadın olup, olgular büyük oranda (% 56,7) 46-65 yaşları arasında yer almaktadır. Olguların yaklaşık % 90'ında sigara kullanma öyküsü saptanmıştır (% 77,9 aktif sigara içici, % 10,8 sigarayı bırakmış) (11).

### **3. Etyoloji**

Günümüzde dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biri de kanserdir. Etyolojide birçok etken sorumludur. Belli başlı etyolojik ajanlar:

#### **3.1. Sigara**

Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (26,28). Akciğer kanseri genellikle sigara ve çevresel etmenlerden ortaya çıkmasına rağmen, solunumsal karsinojenler sağlıklı kişilerde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Hastalanma riski etyolojik ajanlara hassasiyet ve kişinin bağışıklığı ile ilişkilidir (35).

#### **3.2. Radon**

Akciğer kanserinin ikinci en sık nedeninin radon olduğu belirlenmiştir (36). Radon uranyumun ve radyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. İnhalasyon radonun karsinojenik etkisi, partiküle radon emisyonundan daha fazladır. Akciğer kanserinin %2-14'ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (37).

#### **3.3. Geçirilmiş akciğer hastalıkları**

Tüberküloz, pnömoni, abse, bronşektazi, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir (38). Örneğin akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riski sekiz kat fazladır (38). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile akciğer kanseri arasında da ilişki gösterilmiştir (26).

#### **3.4. Asbest**

Akciğer kanseri için en önemli mesleki risk faktörü asbest maruziyetidir. Asbest doğada sık bulunan, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan altı farklı fibröz silika mineraline verilen genel addır. Gemi, uçak, otomobil, inşaat sanayinde ve tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Asbestin başta bronş kanseri olmak üzere malign mezotelyoma, gastrointestinal, orofarinks ve nazofarinks kanserlerine neden olduğu tespit edilmiştir (39). Asbest maruziyetinde akciğer kanseri riski beş kat artarken, sigara ile birlikte olduğunda bu risk 50-100 kat artmaktadır. Asbestten başka mesleki olarak

krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik hidrokarbonlar, dizel partikülleri ve formaldehite maruz kalmak da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (38,40).

### **3.5. Aile öyküsü**

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır (41). Birinci ya da ikinci derece yakınlarında herhangi bir organ kanseri öyküsü olan Çinli kadınlarda akciğer kanseri riskinin 1.9 kat arttığı gösterilmiştir (42). Ailesel riskin yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu; akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (43). Ailesinde akciğer kanseri mevcut olan hastalarda; yaş, çevresel etkenler, kanserin histolojik tipi ve evresinden bağımsız olarak, yaşam beklentisi daha kısa ve mortalitesi daha yüksek bir hastalık seyri gözlenmektedir (44).

Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (45).

### **3.6. Hava kirliliği**

Hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerine olan etkisini ölçmek; uzun süreli doz ve yoğunluk ölçümü gerektirmesi, beraberinde olan risk faktörlerinin sinerjik etkileri ve akciğer kanseri kliniğinin ortaya çıkmasının uzun yıllar alması nedenleriyle oldukça güçtür (46). Birlikte sigara kullanımı veya mesleki maruziyet varlığında sinerjistik etki ile bu risk daha da artmaktadır (46). Hava kirliliğinin yoğun olduğu kentlerde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlarla karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanseri iki kat, büyük hücreli akciğer kanseri 1.2-3.4 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca kentlerde yaşayan kişilerde akciğer kanser mortalitesi kırsal alanda yaşayanlara kıyasla %30-40 daha fazladır (47).

### **3.7. Beslenme**

Tüm kanser ölümlerinin %30-40'ının sağlıklı yaşam ve beslenme ile önlenileceği belirtilmektedir (48). Sebze ve meyveler, yapılarında bulunan antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu gıdalardır. Bilinen en önemli koruyucu beta karotenlerdir. Elma, greyfurt, domates, havuç, soya ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve

omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin akciğer kanserini azalttığı tespit edilmiştir (48). Vitamin E ve selenyum antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (38). Çay (özellikle yeşil çayın) kanserden koruyucu özelliği olduğu ve metastazı önlediği, doymuş yağlardan ve kolesterolden zengin diyetin akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren veriler mevcuttur (38,49). Fakat sebze ve meyvelerin yetiştikleri ortamlarda maruz kaldıkları çevresel etmenler nedeniyle kanserojen özellik kazanma ihtimali olduğu da unutulmamalıdır. Örneğin çevresel polisiklik hidrokarbonlara maruz kalan yeşil sebzeler, mantar ve pirinç tüketimi akciğer kanseri riskini artırabilir(50).

Akciğer kanseri önlenebilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir (1,31).

#### **4. Histopatolojik Sınıflandırma**

Histopatolojik olarak ABD ve Japonya'da adenokanser en çok görülürken, uzakdoğuda skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser tipidir (1,31,51). Ülkemizde, en sık skuamöz hücreli kanser (yaklaşık % 45) görülmekte,daha az oranda (yaklaşık % 20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. En az görüleni büyük hücreli kanserdir (% 2 ) (11).

Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'i içinde bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal gland neoplazmaları, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur (52).

Başlıca dört histolojik tipte akciğer kanseri bulunmaktadır. Skuamöz hücreli, adenokanser, büyük hücreli ve küçük hücreli akciğer kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi kararı alınırken çoğu kez ilk üç tip bir kategoriye sokulup KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu şekilde KHAK bu gruptan ayrılmaktadır. Bazı olgularda bu histolojik tipler kombine bulunabilirler (Tablo 1) (52).

**Tablo-1: Bronkojenik Karsinomunun Histolojik Sınıflandırılması ve Yaklaşık İnsidansı**

1.Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) (%70-75)
a-Skuamöz hücreli karsinom (%25-30)
b-Adenokarsinom (bronkoalveolar karsinom dahil) (%30-35)
c-Büyük hücreli karsinom (%10-15)
2.Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) (%20-25)
3.Miks tipler (%5-10)
- Mikst skuamöz epitel hücreli adenokarsinom ve adenokarsinom (adenoskuamöz karsinom)
- Mikst skuamöz epitelium hücreli ve küçük hücreli akciğer karsinomu

#### **4.1. Skuamöz hücreli karsinomlar**

En sık görülen tiptir. Erkeklerde daha sık görülür, büyük bronşların santralinden çıkmaya meyillidir. Periferik yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlar da mevcuttur, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılır, fakat toraks dışına diğer akciğer tümörlerinde olduğundan daha geç yayılır. Skuamöz kanser bronş epitelinden yıllar önce başlayan bir metaplazi veya displaziye izleyen in-situ karsinomdan birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Bu durumda henüz klinik ve radyolojik bir bulgu olmadığı halde; balgamda veya bronş lavajında atipik hücreler görülür (52). Endobronşial alana doğru büyüme, distal parankimde ateletazi, bronşiektazi, pnömoni oluşturabilir. Makroskobik olarak solid, gri renkli bir tümördür ve kavitasyon içerebilir. Mikroskobik olarak keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüleşme gösteren hücrelerden oluşan malign epitelyal tümördür. Skuamöz hücreli karsinomun intraepitelyal yayılım özelliği mevcuttur (53,54).

#### **4.2. Adeno karsinomlar**

İnsidansı giderek artmaktadır. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşit olup, sigara ilişkisi skuamöz hücreli kansere göre daha azdır. Genellikle periferde yerleşir, birçoğu da periferik akciğer skarlarından çıkar. Genel olarak bu tümörler yavaş büyür, daha küçük kitle yapar ve diğer subtiplere göre daha erken safhada metastaz yaparlar (52). Makroskobik olarak orta sertlikte ya da yumuşak kıvamlı olabilir. Müsin içeriği dolayısıyla parlak kesit yüzü içerebilir. Santralinde skar bulunabilir, kavitasyon nadirdir. Plevra yüzeyi genellikle çentiklidir ( 53,54).

### **4.3. Büyük hücreli akciğer kanseri**

Bir akciğer kanseri küçük hücreli karsinoma özelliklerini göstermiyorsa, glandüler ya da skuamöz yönde diferansiyasyon tespit edilmemişse büyük hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Genellikle periferik yerleşimlidir, genellikle anaplastik olup büyük ve veziküler nükleusları vardır. Erken dönemde uzak metastaz yapma eğiliminden dolayı kötü prognozludur (52-54 ).

### **4.4.Küçük hücreli akciğer karsinomu**

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık olup sigara içimi ile çok yakın ilgileri vardır. Santral lokalizasyonda kitleler olup hilar ve mediastinal lenf nodlarını erken dönemde tutarlar. Hızlı büyüyen, geniş infiltrasyon yapan ve erken metastaz yapan lezyonlar olup, nadiren rezeke edilebilir durumda yakalanır. Bu tümörler akciğerin nöroendokrin hücrelerinden köken alırlar. Nörosekretuar granüller içerirler, nöron spesifik enolaz (NSE), adrenokortikotropik hormon(ACTH), kalsitonin, gastrin-releasing peptid (GRP) ve kromogranin-A gibi polipeptid hormonlar salgırlar. Dolayısı ile bu tümörler çeşitli paraneoplastik sendromlarla birlikte (52).

### **4.5.Adenoskuamöz karsinom**

Akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur (55). Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun karışımından oluşur. Hilus ya da periferik yerleşimli olabilir. Adenoskuamöz karsinom tanısını koyabilmek için herbir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir (53,54). Genellikle soliter pulmoner nodül şeklindedir, %50'si 1-3 cm boyutunda ve %13'ü kavitasyon gösterir. Bu tümörlerin %50'sinde fibrozis veya parankimal skar ile ilişki vardır (56).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş ve sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo-2) (57).

**Tablo-2: DSÖ Akciğer tümörü sınıflaması**

<p><b>Malign Epitelyal Tümörler</b> Skuamöz Hücreli Karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid Küçük Hücreli Karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Adenokarsinom Adenokarsinom miks alttip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkioloalveolar Non-müsinöz Müsinöz Miks müsinöz ve non-müsinöz yada belirsiz tip Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) karsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom Büyük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Preinvazif lezyonlar Skuamöz hücreli in situ karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p>	<p>Mezenkimal Tümörler Epiteloid hemanjiyotelyoma Anjiosarkom Plöropulmoner blastom Kondroma Konjenital peribroniyal miyofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis İnflammatuar miyofibroblastik tümör Lenfanjiyoleiyomiyomatozis Sinovyal sarkom Monofazik Bifazik Pulmoner arter sarkoması Pulmoner ven sarkoması <b>Benign Epitelyal Tümörler</b> Papillomalar Skuamöz hücreli papillom Ekzofitik Ters yerleşimli Glandüler papilloma Miks skuamöz hücreli ve glandüler papilloma Adenomalar Alveolar adenoma Papiller adenoma Tükrük bezi tipi adenom Müköz gland adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri Müsinöz kistadenom <b>Lenfoproliferatif Tümörler</b> MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması Diffüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatoid granülomatozis Langerhans hücreli histiyositozis <b>Çeşitli Tümörler</b> Hamartoma Sklerozan hemanjiom Berrak hücreli tümör Germ hücreli tümör Teratom, matür İmmatür Diğer germ hücreli tümörler İntrapulmoner blastom Melanoma <b>Metastatik Tümörler</b></p>
--	---

## 5. Semptomlar

Akciğer kanserinde genellikle akciğer grafisinde anormal bir bulgu veya yeni ortaya çıkan ya da önceden var olup karakter değiştiren klinik belirtilerle hastanın doktora başvurusu ile başlar. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı

döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (Tablo-3) (58). Akciğer kanserli hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak detaylı öykü alınması ve yeterli bir fizik muayenedir. Sigara öyküsü, geçmişte çevresel karsinojenlere maruziyet, aile öyküsü olması akciğer kanserini düşündürülebilir. Yakınmalar ve fizik muayene bulguları temelde primer tümöre, tümörün bölgesel yayılımına, toraks dışı metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır (38,59).

**Tablo-3: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı**

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı(%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Yutma güçlüğü	2
Wheezing, stridor	2

Hastaların çoğunlukla birden fazla yakınması vardır. Hastaların doktora başvuru sürelerinde ve tanı konulmasına kadar geçen sürede gecikme olmaktadır. Ülkelerin sağlık sistemlerine göre belirlediği uygulamalara göre süreler değişebilmekle birlikte akciğer kanseri şüphesi olan bir hastanın en geç bir hafta içerisinde göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmesi ve 2 hafta içerisinde tanısal işlemlerden sonuç alınması önerilmektedir (60,61). Hastaların sadece %6-7'i başvuru sırasında asemptomatiktir.

### **5.1. Primer tümöre bağlı yakınmalar**

Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizidir. Öksürük özellikle santral yerleşimli tümörlerde sık rastlanan bir yakınmadır. Yeni başlangıçlı olabilir veya sigara



içen, KOAH olan olgularda daha önceden var olan öksürüğün karakteri değişebilir. Postobstrüktif pnömoni, lenfadenopatiler öksürüğe neden olur. Ana bronşta yerleşen kitleler nefes darlığına yol açar, tek taraflı ronküs duyulur. Göğüs ağrısı sıktır, çoğunlukla aralıklı ve künt bir ağrıdır. Eğer plöretik ağrı varsa bu tümörün plevrall tutulum yaptığını gösterir. Hemoptizi balgamla karışıktır ve nadiren fazla miktardadır. Hemoptizisi olan hastaların %5'inde akciğer grafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır. Endobronşial bir tümörün tek işareti hemoptizi olabilir. Kırk yaş üstünde, KOAH ve sigara öyküsü olan bir hasta hemoptizi yakınması ile başvurduğunda akciğer grafisi normal olsa bile ileri tetkik yapılmalıdır (62,63).

### **5.2. Tümörün bölgesel olarak direkt veya lenfatik yayılımına bağlı semptomlar**

Sinirlerin tutulumu (rekürren laringeal sinir, frenik sinir, brakial pleksus, sempatik trunkus) ses kısıklığı, nefes darlığı, omuz ve kola yayılan ağrı, Horner sendromu (myozis, pitozis ve enoftalmus) gelişimine yol açar. Lenfadenopatilere bağlı retrosternal ağrı olabilir. Keskin ve şiddetli göğüs ağrısı plevraya yayılım veya göğüs duvarının direkt tutulumunun bir sonucudur. Plevral sıvı nefes darlığına neden olabilir. Vena cava superior sendromu (VCSS) en sık KHAK'li hastalarda gelişir. Perikard, kalp tutulumuna bağlı ani başlangıçlı aritmi, kalp tamponadı gelişebilir. Posterior mediastinal lenf bezlerinin basısı veya tümörlerin direkt özefagus duvarını invazyonuna bağlı yutma güçlüğü olabilir (64,65).

### **5.3. Toraks dışı semptomlar**

Hastaların yaklaşık üçte birinde toraks dışı metastazlara ait belirtiler vardır. Kemik metastazlarında ağrı olur. Karaciğer metastazları yorgunluk ve kilo kaybı gibi belirtilere yol açabilir, fazla sayıda metastatik lezyon varsa karaciğer fonksiyon testlerinde artış olur. Safra kanalına bası durumunda sarılık gelişebilir. Adrenal metastazları belirti vermez, evreleme sırasında saptanır. Beyin metastazları başağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik belirtiler, nöbet, bilinç bulanıklığı, kişilik değişikliklerine yol açabilir. En sık görülen periferik lenfadenopati supraklaviküler lenf bezi metastazlarına bağlıdır ve bu lenf bezinden iğne aspirasyonu yapılması hem tanı hem de evrelemede son derece kolay bir yöntemdir. Standart laboratuvar incelemelerinde anemi, alkalin fosfataz, GGT, AST yüksekliği olması sistemik metastaz varlığı konusunda uyarıcı olabilir (62).

#### **5.4. Paraneoplastik sendromlar**

Hastaların %10'unda gelişebilir. Malign hastalıklarda primer veya metastatik tümörlerin etkilerine bağlı olmayan biyolojik olarak aktif etki gösteren polipeptid hormonlar, antikolar veya sitokinler gibi maddelerin üretimine bağlı ortaya çıkan sendromlardır. Hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing Sendromu, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, nörolojik sendromlar bunlar içerisinde daha sık görülenleridir. Akciğer kanserli hastalarda paraneoplastik sendrom olması hastaların olası küratif tedavi seçeneğini kaybetmeleri anlamına gelmemektedir (62,66) .

#### **6. Tanı**

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda tanı yöntemi primer tümörün yerleşimi, boyutu, metastazların olması ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir (60). Akciğer kanserinde öykü, detaylı bir fizik muayene, tam kan ve biyokimyasal inceleme (elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, LDH) ve akciğer grafisi tedavi öncesi ilk basamak değerlendirmesini oluşturur. Akciğer grafisinin tanıdaki önemli yeri tartışılmazdır. Asemptomatik hastalarda akciğer grafisinde anormal bulguların olması akciğer kanseri şüphesini uyandırır, ancak akciğer kanserli olguların, özellikle trakeal veya endobronşial tümörlerde olmak üzere, % 4 -18'de normal olabilir. Tümöre bağlı yakınmaları olan hastalarda akciğer grafisi tanıda ilk basamağı oluşturur. Genellikle akciğer kanseri sağ tarafta sola göre ve üst loblarda alt loblara kıyasla daha sık görülmektedir (38,60,67). Toraks BT primer tümör yayılımını, cerrahi aday olabilecek hastaları değerlendirmede tedavi öncesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Adrenal metastazları, genellikle semptom oluşturmazlar. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), adrenal metastazlarını adenomalardan ayırtmada daha üstündür. Hastaların %40'ından fazlasında tanıda kemik sintigrafisinde pozitiflik saptanmakta, artmış alkalen fosfataz ve kemik iliği pozitifliği ile korelasyon göstermektedir. KHDAK'de metastaz araştırmasında kraniyal BT veya MRG, abdomen BT ve tüm vücut kemik sintigrafisi kullanılır. Pozitron emisyon tomografisi (PET)'in evrelemede bu inceleme yöntemlerine göre daha üstün olup olmadığı tartışmalıdır (63,66).

Tanı için primer lezyondan en kolay olabilecek yöntemle (bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu) tanıya gidilmesi daha uygundur. Mediastende yaygın bir tutulum söz konusuysa radyolojik değerlendirmeye bağlı olarak tanıya transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA), endobronşial ultrasonografi eşliğinde transbronşial iğne

aspirasyonu (EBUS-TBİA), endoskopik ultrasonografi-iğne aspirasyonu (EUS-İA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) veya mediastinoskopi ile gidilebilir (63). Santral yerleşimli tümörlerde fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı %88'dir. En sık kullanılan yaklaşım kitleden forseps biyopsi alınmasıdır. Tek başına duyarlılığı %74'dür ve en az 3 adet biyopsi alınması önerilmektedir. Bronş lavajı ve fırçalamanın duyarlılığı ise daha düşüktür (%48-59), çoğunlukla biyopsi ile birlikte kullanılan örnekleme yöntemleridir. Periferik tümörlerde ise bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür. Bu tür lezyonlarda en yüksek duyarlılık transbronşial biyopsilerindir (%57), daha sonra sırasıyla fırçalama (%54), bronkoalveoler lavaj/bronş lavajı (%43) ile tanı konulmaktadır. Transbronşial iğne aspirasyonu için periferik lezyonlarda duyarlılık %65 olarak bildirilmekle birlikte bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olduğu dikkate alınmalıdır. Ayrıca lezyon boyutunun 2 cm'nin altında olması halinde tanısal başarı düşmektedir. Endobronşial ultrasonik problemlerin kullanılması bu lezyonların tanısında farklı bir seçenek oluşturur. TTİA, periferik lezyonlarda %90 duyarlılığa sahiptir. TTİA ile tanı konulamaz ve kanser şüphesi devam ediyorsa ileri tanı yöntemlerine geçilir, torakoskopi veya torakotomi yapılır (63). Torakoskopik biyopsi güvenli, yüksek oranda doğru ve hasta için minimal riskli bir yöntemdir. Duyarlılık %80-99 ve özgüllüğü %93-100 ve negatif prediktif değeri %93-96 olarak bildirilmiştir (68). Yanlış negatif sonuçlar akciğer kanserinden daha çok mezotelyomada görülebilir (60).

## **7. Evreleme**

Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda tedavinin planlanması için evreleme yapılması gerekir. KHDAK'nde cerrahi için aday olan hastaların belirlenmesinde TNM (T: tümör boyutu, N: lenf nodu metastazı, M: uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Evrelendirme sistemiyle akciğer kanser hastalarının değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanmaktadır. TNM evrelendirme sistemi ilk olarak 1946 yılında Denoix tarafından önerildi (69). 1966 yılında Uluslararası Kanserele Savaş Birliği (UICC= Union for Internationale Cancer Control) ve daha sonra 1973 yılında Amerika Lokal Kanser Komitesi (AJCC=American Joint Committee on Cancer) tarafından da kullanılmıştır (70). Bu sistem 1986'da AJCC ve UICC tarafından tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi gözden geçirilerek yayınlanmış, 1997'de bunun bir revizyonu yapılarak kullanıma girmiştir. Evreleme çeşitleri klinik, cerrahi,

patolojik, tedavi sonrası ve otopsi evrelemesi şeklinde adlandırılır (Tablo-4) (71). Bu sistemin KHDAK'da uygulanması önerilmiştir

**Tablo-4: Evreleme çeşitleri**

cTNM(Klinik evreleme)	Hastanın klinik tetkikleri eşliğinde yapılan evrelemedir. Görüntüleme yöntemleri ve mediastinoskopi ile yapılır. Bu evrelemeye göre tedavi planlaması yapılır.
sTNM(Cerrahi evreleme)	Ameliyatta cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
pTNM(Patolojik evreleme)	Ameliyatta alınan dokuların histopatolojik değerlendirmesi sonucunda yapılan evrelemedir.
rTNM(Tedavi sonrası yeniden evreleme)	Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrenmesidir.
aTNM(Otopsi evrelemesi)	Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir

#### 7.1. 6. TNM evreleme sistemi (1997)

T Faktörü: Primer tümörü tanımlayan T faktörü; tümörün boyutu, yerleşimi ve invazyonunun derecesine bağlı olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo-5):

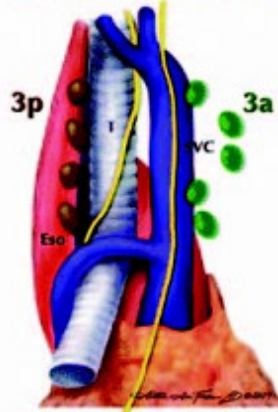
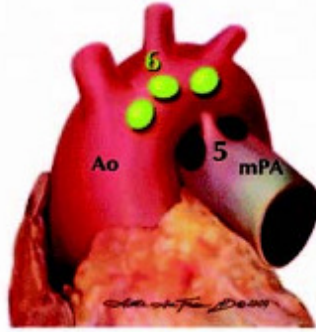
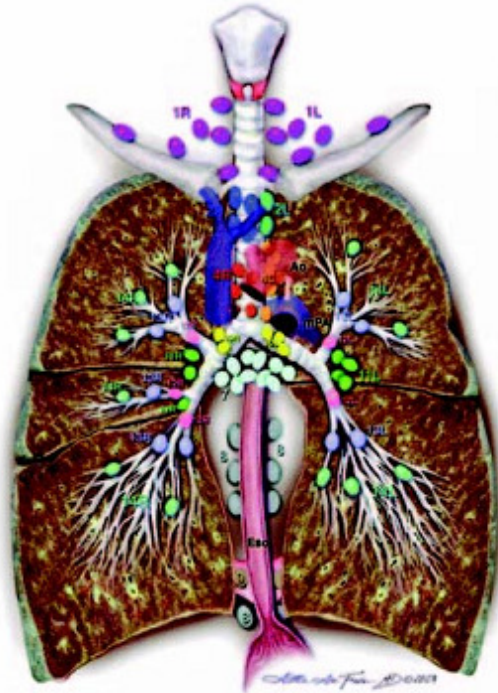
**Tablo-5: Primer tümör(T)**

T0	Primer tümör saptanmaması.
Tx	Radyolojik ve bronkoskopik olarak saptanamayan fakat bronkopulmoner sekresyonlarda malign hücre bulunması
Tis	İn situ kanser .
T1	En büyük çapı 3 cm veya daha az olan, akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör.
T2	Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise: * En geniş çapı 3 cm'den büyük * Ana bronşu invaze etmiş ancak karinanın 2 cm uzağında * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, parietal perikard veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign pleural veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; tümörle aynı lob içinde satellit nodül veya nodülleri

N Faktörü: Lenf bezlerinin anatomik yeri ve tanımları (Şekil-1,tablo-6 ve 7):

**Tablo-6: Lenf bezlerinin anatomik yeri**

<b>N2 Lenf Nodları</b>	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:	IIIA ve 3P olarak ayrılır. IIIA 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 ayrıma kadar devam eder.
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 yada sol pulmoner arterin lateralinde sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde mediastinal plevra içindeki lenf nodlarıdır.
6. Paraaortik lenf nodları (asendan aortik veya frenik)	Assendan aorta, aortik ark ya da brakiosefalik arterin anterior ve lateralinde yer alır.
7. Subkarinal lenf nodları	Karınanın alt seviyesinde, alt lob bronşu ya da arterleri ile ilişkili olmayan lenf nodlarıdır.
8. Paraözafageal lenf nodları (karınanın altında)	Subkarinal lenf nodları haricinde özofagusa komşu lenf nodlarıdır.
9.Pulmoner ligaman lenf nodları	İnferior pulmoner venin posterior duvarının altında inferior pulmoner ligament içindeki lenf nodlarıdır.
<b>N1 Lenf nodları</b>	Visseral plevra içerisinde mediastinal plevra distalinde bulunurlar.
10. Hiler lenf nodları	Sağda intermedier bronştan önce ve 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.



Supraklavikuler bölge  
 1 Alt servikal, supraklavikuler, sternal çentik nodlar

#### SUPERİOR MEDIASTİNAL NODLAR

Üst bölge  
 2R Üst paratrakeal (sağ)  
 2L Üst paratrakeal (sol)  
 3a Prevasküler  
 3p Retrotrakeal  
 4R Alt paratrakeal (sağ)  
 4L Alt paratrakeal (sol)

#### AORTİK NODLAR

AP bölge  
 5 Subaortik  
 6 Paraaortik (çıkan aorta veya frenik)

#### İNFERİOR MEDIASTİNAL NODLAR

Subkarinal bölge  
 7 Subkarinal  
 Alt bölge  
 8 Paraözofageal (karina altında)  
 9 Pulmoner ligament

#### N1 NODLAR

Hiler/İnterlobar bölge  
 10 Hiler  
 11 İnterlobar  
 Periferik bölge  
 12 Lobar  
 13 Segmental  
 14 Subsegmental

**Sekil- 1: IASLC lenf nodu haritası (11)**

**Tablo-7: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)**

Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok .
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinin tutulması.
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezlerinin tutulması.

M faktörü: Uzak organ yayılımını gösterir (Tablo-8).

**Tablo-8: Uzak Metastaz (M)**

Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz olmaması
M1	Uzak metastaz veya primer tümör ile farklı lobda satellit nodül olması.

6.TNM evreleme sistemine göre gruplar (Tablo-9)

**Tablo-9: 6.TNM sınıflaması**

Evre 0	TisN0M0
Evre I A	T1N0M0
Evre IB	T2N0M0
Evre IIA	T1N1M0
Evre IIB	T2N1M0,T3N0M0
Evre IIIA	T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0
Evre IIIB	T4N0M0,T4N1M0, T4N2M0, T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N3M0
Evre IV	Herhangi bir T-N, M1

### 7.2. 7. TNM Evrelendirme Sistemi (2007)

TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. TNM sistemi öneriye sunulmuştur (Tablo 10, 11,12 ve 13) (72).

**Tablo-10: Primer tümör(T)**

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkamada malign hücreler olmasına rağmen bronkoskopi ve görüntüleme de tümör görüntülenemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör en büyük çapı $\leq 3$ cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör T1a: Tümör en büyük çapı $\leq 2$ cm T1b: Tümör en büyük çapı $> 2$ cm fakat $\leq 3$ cm
T2	Tümör en büyük çapı $> 3$ fakat $\leq 7$ cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı $\geq 2$ cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı $> 3$ fakat $\leq 5$ cm T2b: Tümör en büyük çapı $> 5$ fakat $\leq 7$ cm
T3	Tümör $> 7$ cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diyafragma, frenik sinir, paryetal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık $< 2$ cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
T4	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül



**Tablo-11: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)**

N x	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinin tutulması
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezlerinin tutulması

**Tablo-12: Uzak Metastaz (M)**

Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz olmaması
M1a	Primer tümör ile farklı lobda satellit nodül olması. Plevral, perikardial malign sıvı ya da nodül olması
M1b	Uzak organ metastazı

**Tablo-13: 7.TNM sınıflaması**

Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1aN0M0, T1bN0M0
Evre IB	T2aN0M0
Evre IIA	T2bN0M0 T1aN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0
Evre IIB	T3N0M0 T2bN1M0
Evre IIIA	T1aN2M0, T1bN2M0, T2aN2M0, T2bN2M0 T3N1M0, T3N2M0 T4N0M0, T4N1M0
Evre IIIB	T4N2M0 Herhangi bir T,N3M0
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1A veya M1b

### 7.3. Evrelendirmede özel durumlar

- Parietal plevra invazyonu olmaksızın, göğüs duvarı veya diafragma lezyonları M1 kabul edilir.
- Primer tümörün komşuluğu yoluyla olmayan parietal veya viseral plevradaki tümöral lezyonlar T4 kabul edilir.
- Ana bronştan köken alan, bronş mukozası ile sınırlı olan her hangi boyuttaki tümör karinaya 2 cm'den yakın olsa dahi T1 olarak değerlendirilir.
- Superior sulkus tümörleri T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan Pankoast sendromu T4 olarak değerlendirilir.
- Frenik sinir tutulumu genellikle tümörün direkt yayılımı ile olur ve T3 olarak değerlendirilir.
- Rekürren laringeal sinirin tutulumu kötü prognozu gösterir ve genellikle hastalığın inoperabl olduğunu işaret eder. Bu sinirin nervus vagus dallandıktan sonra direk invazyonu T3 olarak, aortikopulmoner penceredeki tutulumu T4 olarak, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra oluşan invazyonlar ise T3 olarak kabul edilir.
- Sempatik zincir ve stellate ganglionunun tutulması T3 olarak değerlendirilir.
- Vena azygos tutulumu T3 kabul edilir.
- Pulmoner arter ve venlerin intraperikardiyal tutulumu T4, ekstraparikardiyal tutulumu ise T3 kabul edilir.
- Tümöre bağlı trakea ve özofagus kompresyonu ile vena kava superior obstrüksiyonu T4 olarak kabul edilir. Bu durum, tümörün kendisine değil de mediastinal lenf bezlerinin metastazına bağlı ise, evrelendirme mevcut T ve N durumuna göre yapılır.
- Vertebraya komşu olan tümörlerde, radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemiyorsa, çevre yumuşak dokularda invazyon düşünülür ve T3 kabul edilir. Ancak periost tutulumu saptanırsa T4 kabul edilmelidir.
- Tümörün diafragmayı geçerek komşuluk yoluyla batın organlarına invazyonu T4, komşuluk yolu dışındaki invazyonu M1 kabul edilir.
- Bronkoalveoler karsinomlu hastaların %60'ında soliter lezyon mevcuttur ve iyi prognozu gösterir. Geri kalan hastalarda ise, multisentrik veya diffüz yayılım bulunur

ve kötü prognozu gösterir. Multisentrik ve diffüz yayılım gösteren lezyonlar bir lobda sınırlı ise T4, birden fazla lobda ise M1, her iki akciğeri tutan multisentrik lezyonlar M1 kabul edilir (9,67,73-78).

#### **7.4. Non İnvaziv Evreleme**

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediasteninin evrelemede toraks BT ilk basamaktır. BT’de mediastinal invazyon varlığı için kullanılacak kriterler; tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm’den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması, kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi, kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti ve kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi olarak belirtilmektedir(79). Mediastinal lenf nodu tutulumunda en sık kullanılan BT kriteri lenf bezi kısa aksının  $\geq 1$  cm olmasıdır. Mediastinal lenf bezi metastazını saptamada ortalama duyarlılığı %51 ve özgüllüğü %86’dır. Toraks BT kriterine göre malign olduğu varsayılan lenf bezlerinin %40’ı benign ve benign kabul edilen lenf bezlerinin ise %20’sinin malign olduğu düşünülürse sadece BT’e göre lenf nodlarını değerlendirmek yeterli değildir. Toraks BT mediastinal evrelemede yol göstericidir ve hangi invazif yöntemin seçileceğini belirlemede yardımcı olur.

PET, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesinde BT’den daha yüksek duyarlılık (%74) ve özgüllüğe (%85) sahiptir. Ayrıca toraks dışı metastazların saptanmasını sağlar. Yanlış pozitiflik ve negatiflik sadece PET’e dayalı karar vermenin yeterli olmayacağını göstermektedir. Büyümüş lenf bezlerinde PET’in duyarlılığı %100’e ulaşabilir ve özgüllüğü %78 düzeyindedir. Normal boyutlarda ancak malign tutulum olan lenf bezlerinin yaklaşık %20’sinde PET yanlış negatif olabilir. Sonuç olarak PET non-invazif mediastinal evrelemede en yetkin inceleme yöntemidir. PET-BT ile KHDAK’nin evrelemede PET ile karşılaştırıldığında en önemli avantaj T evrelemesine aittir. PET ile doğru T evrelemesi %67 iken PET-BT ile %97 bildirilmiştir (80). PET’in T evrelemede özel bir avantajı distal atelektatik akciğer dokusunu tümörden ayırt edebilmesidir. PET’de yanlış pozitiflik ve negatiflik olabilir. Fizyolojik tutulumlar (boyun, paravertebral, mediastinal, aksiller kahverengi yağ dokusu, özefagus, dalak, karaciğer, beyin, üriner sistem, mediastinal kan havuzu) inflamatuvar durumlar (pnömoniler, sarkoidoz, Wegener granulomatozis, amiloidoz), pulmoner infarkt PET’de tutulumu neden olur. Küçük çaplı pulmoner nodüller (<8 mm), mikrometastatik

mediastinal lenf bezlerinde yanlış negatiflik olabilir. Nekrotik tümörlerde, bronkioloalveoler hücreli kanserde SUV (Standard uptake value) değerleri düşüktür. Evre III hastalığı olanların gizli uzak metastaz olasılığı artmaktadır ve PET ile saptanabilir. Evre IA-IIIB hastalarda hem mediastinal hem de uzak metastaz taramasında kullanımı önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyon yapılacak hastalarda PET'de mediastinal lenf bezlerinde tutulum saptanması halinde bunun doğrulanması gereklidir (81,82).

Manyetik rezonans görüntüleme, mediasten evrelemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Mediasten, göğüs duvarı, diafragma ve vertebranın tutulumunun değerlendirilmesinde BT'den daha üstündür. Özellikle MRG superior sulkus tümörlerinde veya brakial pleksus tutulumunda başvurulan bir görüntüleme yöntemidir.

KHDAK'nin evrelemesinde abdomen BT, kontrastlı kraniyal BT veya MRG, tüm vücut kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Uzak metastaz araştırmasında adrenal adenomlar, hepatik kistler, dejeneratif eklem hastalıkları, eski fraktürler ve beyinde yer kaplayan metastatik olmayan lezyonlar yanlış pozitif bulgulara neden olur. Uzak metastazların değerlendirilmesinde PET ile uzak metastaz beklenmeyen hastaların %10-20'sinde metastatik lezyonlar saptandığı bildirilmiştir. İyi sınırlı, düşük atenuasyon gösteren adrenal kitlelerinin benign adenom olma olasılığı fazladır. Dinamik MRG, PET bu lezyonların ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Ancak şüpheli olgularda kesin tanıya perkütanöz biyopsi ile gidilebilir. Karaciğer lezyonlarında kontrastlı BT veya ultrasonografi yararlıdır. PET ile karaciğer metastazları %92-100 doğrulukla tanınır. Beyin metastazlarında MRG, tomografiden daha duyarlıdır, ancak bu klinik olarak sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkiye ulaşmamaktadır. T1N0M0'dan daha ileri lezyonu olanlarda kontrastlı MRG asemptomatik beyin metastazlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %22'sinde asemptomatik beyin metastazı olduğu bildirilmiştir. PET ile beyin metastazlarının değerlendirilmesinde sorunlar vardır. Beyinde fizyolojik tutulumun olması dışında tüm beyin alanlarının taranmaması da yetersiz değerlendirmeye yol açmaktadır ve bu nedenle güvenilir değildir. Kraniyal BT veya MRG, ile birlikte PET veya kemik sintigrafisi ve abdominal BT yapılması uygundur. Evre IIIA ve IIIB hastalarda klinik değerlendirme bulguları negatif olsa da uzak metastaz araştırılmalıdır. Diğer taraftan metastaz araştırmasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin sonuçları tek başına cerrahi rezeksiyona aday bir hastada küratif tedavi

seçeneğinden vazgeçilmesine neden olmamalı, şüpheli durumlarda doku tanısına dayalı olarak karar verilmelidir (81). Uzak metastaz saptanmayan hastalarda uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde mediastinal evrelemede daha önce tartışılan BT ve PET ile yapılan değerlendirme lenf bezi metastazları konusunda yol gösterici olmakla birlikte sıklıkla mediasteninin invazif evrelemesinin yapılması gereklidir (83).

### **7.5. İnvaziv Evreleme**

Servikal mediastinoskopi mediasteninin invazif evrelemesinde altın standart olarak kabul edilir. Genel anestezi altında uygulanır ve çoğunlukla hastalar aynı gün taburcu edilebilir. Paratrakeal, anterior subkarinal lenf bezleri örneklenir. Pretrakeal lenf bezlerine ulaşmak mümkündür. Posterior subkarinal, aortopulmoner pencere ve inferior mediastinal lenf bezleri örneklenemez. İşlemin morbiditesi %1.5 ve mortalitesi %0.4'dür (84). Duyarlılığı %81 ve negatif prediktif değeri %91'dir. Yanlış negatiflik mediastinoskopi ile ulaşılamayan lenf bezlerinden kaynaklanmaktadır (85).

Genişletilmiş mediastinoskopi sol üst lob tümörlerinde uygulanan bir yaklaşımdır. Aortopulmoner pencere ve paraaortik lenf bezleri örneklenir. Duyarlılığı %69-81 ve yanlış negatiflik oranı %9-11'dir (86,87).

Anterior mediastinotomi (Chamberlein prosedürü) sol üst lob veya ön yukarı mediasten tümörlerinde kullanılan bir yöntemdir (83).

Video aracılı torakoskopik cerrahi (VATS) ipsilateral lenf bezlerinden örnekleme yapılmasını sağlar. Aortopulmoner pencere, paraaortik, paraözefageal, inferior pulmoner ligament lenf bezleri örneklenir (88).

TTİA, mediastinal evrelemede yanlış negatiflik oranının %20-25 olması nedeniyle öncelikle tercih edilen bir tanısal yaklaşım değildir.

EUS-İA, aortopulmoner, subkarinal, paraözefageal, inferior pulmoner ligament lenf bezlerinin örneklenmesini sağlar. Ayrıca sol adrenal bez, karaciğer ve çölyak lenf bezi metastazlarının saptanmasında kullanılabilir. Büyümüş posterior mediastinal lenf bezlerinde duyarlılık %90 ve özgüllüğü %97 olarak bildirilmiştir. Normal boyuttaki mediastinal lenf bezlerinde duyarlılık %58'e düşmektedir. Yanlış negatiflik nedeniyle büyümüş mediastinal lenf bezi olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin bir başka kullanımı akciğer kanserinin moleküler evrelemesi alanındadır. Örneklenen lenf nodlarında KS1/4 gen ekspresyonunun gösterilmesi mediastinal lenf

nodlarındaki tutulumu saptamayı ve mikrometastazları belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir (89,90).

EBUS-TBİA, mediastinoskopi ile ulaşılabilen tüm lenf bezleri ve N1 lenf bezlerine ulaşmayı sağlar. Konveks prob ve Doppler modu ile iğneyi ve vasküler yapıları görmeyi sağlamaktadır. Yüksek mediastinal, üst ve alt paratrakeal, subkarinal, hiler, interlober, lobar lenf bezlerine ulaşmayı sağlar. Yayınlanmış çalışmalarda ortalama duyarlılığı % 90 (%79-95), özgüllüğü %100, yanlış negatiflik %24 olarak bildirilmiştir (91,92). Elektromanyetik navigasyon göğüs duvarı çevresinde elektromanyetik alan oluşturulması ve 3 boyutlu BT görüntüleri üzerinde yapılan işaretlemelerle endoskopik aksesuarların yerleştirilmesini yönlendiren yeni bir yöntemdir. Periferik lezyonlar ve mediastinal lenf bezlerinden örnekleme yapılmasını sağlamaktadır (93).

Mediastinal lenf nodlarında (N2-3) büyüme saptanan hastalarda daha önce belirtildiği gibi PET pozitif veya negatif olsa da radyolojik evrenin invazif yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir. Burada seçenekler mediastinoskopi, EUS-İA, EBUS-TBİA, TBİA, TTİA'dur. İğne aspirasyonu yöntemlerinden herhangi birisi ile negatif sonuç alınması durumunda tanının mediastinoskopi ile doğrulanması önerilir. Santral tümörü olan ancak mediastinal lenf bezlerinde büyüme saptanmayan veya N1 lenf bezi tutulumu olanlar ise başka bir grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda invazif mediastinal evreleme yapılması önerilmektedir. Mediastinoskopi bu grup için seçilecek yaklaşımdır. İğne aspirasyonu yöntemlerinde yanlış negatiflik nedeniyle mediasteninin tam bir şekilde değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir. Periferik yerleşimli evre I tümörü olan hastalarda PET negatifse invazif evreleme gerekli değildir. Ancak PET pozitifse mediastinoskopi önerilir. Sol üst lob tümörlerinde aortopulmoner penceredeki lenf bezlerinin tutulumu sıktır ve lenf bezlerine ulaşımın teknik olarak güç olduğu bir bölgedir. Bu tümörler diğer istasyonlardaki (subkarinal, paratrakeal) lenf bezlerini de tutabilir. Mediasten evrelemesinde sol üst lob tümörü olanlarda AP lenf bezi değerlendirilmesinde anterior mediastinotomi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi, torakoskopi, EUS-İA, EBUS-TBİA kullanılacak yöntemlerdir (83).

## **8. Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler**

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör hastanın fonksiyonel performans durumundan sonra, tümörün evre ve histopatolojik tipidir. Diğer prognostik

faktörler; cerrahi rezeksiyon şekli, damar invazyonu, hasta yaşı, anemi, karsinoembriyonik antijen seviyesi, p53 geni, DNA ploidi yapısı, kemoterapi ve radyoterapi etkinliği sayılabilir (26,94-96).

### **8.1. Hastaya ait klinik faktörler**

#### **8.1.1. Yaş**

Cerrahi işlem, tedavi planlanan hastalarda tek başına prognostik faktör değildir, diğer faktörler ile birlikte değerlendirilmelidir. Performansı ve kardiyopulmoner fonksiyonları iyi olan yaşlı hastalarda prognoz genç hastaların prognozuna benzer. 70-75 yaş üstünde ilaç toksisitesi yaşam kalitesini bozduğundan genellikle kemoterapi (KT) uygulanmamaktadır. Yaş, radyoterapi (RT) için bir prognostik faktör değildir (98,100,101).

#### **8.1.2. Performans durumu**

Karnofsky indeksi 70'in üstünde veya ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) skoru 0-2 arasında olan hastaların prognozu daha iyidir (96,98). Akciğer kanseri nedeniyle operasyon planlanan hastaların performans değerlendirmesi birkaç metot ile yapılabilir. Tablo-14'de en sık kullanılan iki metot verilmiştir.

**Tablo-14: Karnofsky ve ECOG performans skalaları (102)**

<b>ECOG</b>		<b>KARNOFSKY</b>
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	% 90 – 100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	% 70 – 80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	% 50 – 60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	% 30 – 40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	% 10 – 20

#### **8.1.3. Cinsiyet**

Cerrahi tedavi yapılan hastalarda etkili değildir ancak KT ve/veya RT yapılan hastalarda, kadınların prognozu daha iyi bulunmuştur (99,101).

#### **8.1.4. Kilo kaybı**

Son 6 ayda vücut ağırlığının %5-10'undan daha fazla kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (26).

### **8.2. Histopatoloji**

#### **8.2.1. Hücre tipi**

Rezeksiyon uygulanmış KHDAK'li olgularda hücre tipinin sağ kalım üzerine etkili olmadığını bildiren yayınlara karşılık, N0 olgularda hücre tipinin prognostik olmadığını, N1-2 epidermoid karsinomda prognozun diğer hücre tiplerine göre daha iyi olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. Ayrıca bir çok yayında KHDAK'li adenokarsinom olgularının mediastinal lenf nodu metastazına daha sık neden olduğu bildirilmektedir (101).

#### **8.2.2. Diferansiyasyon**

Cerrahi tedavi gören olgularda iyi diferansiye tümörlerin prognozunun daha iyi olduğuna dair yayınlar mevcuttur. RT ve KT için diferansiyasyon prognostik faktör değildir (101,103-105).

### **8.3. Laboratuvar bulguları**

LDH, alkalen fosfataz, kalsiyum seviyeleri yüksek ve hemoglobin seviyesi 11 gr'dan düşük olan olgularda prognoz daha kötüdür (97,101).

### **8.4. Genetik faktörler**

#### **8.4.1. DNA içeriği**

Epidermoid karsinomda, DNA içeriği diploid olan tümürlü hastaların, anaploid olan hastalara göre prognozu daha iyidir. Diğer tipler için sonuçlar netlik kazanmamıştır (6,7,106).

#### **8.4.2. Onkogenler ve büyüme faktörleri**

En sık görülen K-ras onkogenidir. L-myc onkogen, Epidermal growth faktör(EGF), transforming growth faktör-a (TGF-a), erb-1 (eukaryotic ribosome biogenesis protein-1) ve erb-2 (eukaryotic ribosome biogenesis protein-2) reseptör pozitiflikleri kötü prognoz kriterleridir (6,7,33,74,97,106).

#### **8.4.3. Tümör baskılayıcı genler**

Retinoblastom geni delesyonu, p53 geni mutasyonu veya amplifikasyonu, 3p kromozom delesyonu bulunması kötü prognoz göstergeleridir (33,74,97).



## **8.5. Evre**

### **8.5.1. “T” faktörü**

- T1’den T4’e gidildikçe prognoz kötüleşir.
- T3N0 tümörlerde, yalnızca parietal plevra metastazı olan olgularda prognoz, T3N0’ın diğer tiplerine göre (Pankoaast tümörü, kosta invazyonu, mediastinal plevra metastazı, diafragma metastazı) daha iyidir.
- Perioperatif alınan pleural lavaj sitolojisi pozitif olan olgularda prognoz daha kötüdür (34,101,107).

### **8.5.2. “N” faktörü**

- Hiler veya peribronşial N1’de prognozun değişmediğini bildiren yayınlar bulunduğu gibi tam aksi görüşte yayınlar da mevcuttur.
- Tek N1 nod tutulumunda prognoz, multipl N1 tutulumuna göre daha iyidir
- N2’li olgularda prognoz kötüdür (76,101,108)

### **8.5.3. “M” faktörü**

- Beyin metastazı karaciğer ve kemik metastazına göre daha kötü prognozu gösterir
- Metastaz sayısı arttıkça prognoz kötüleşir (95,101).

## **9. Tedavi**

Evarts Graham ve Singer 1933 yılında akciğer kanserli bir olguya ilk başarılı pnömonektomiyi gerçekleştirmiştir (95). Bu tarihten itibaren 20 yıl pnömonektomi kanser cerrahisinde kullanılan tek rezeksiyon tipiydi. Devam eden yıllarda Blades tarafından lobektomi, Churchil ve Belsey tarafından da segmentektomi tarif edilerek, uygun olgularda kullanılabileceği ve sonuçların daha iyi olduğu bildirildi. Johnston ve Jones 1959 yılında sleeve lobektomiyi önerdiler ve sonuçlarının daha kötü olmadığını gösterdiler ancak yüksek orandaki komplikasyonları nedeniyle uzun süre sleeve rezeksiyondan kaçınıldı. Son 15 yılda yapılan çalışmalar ile sleeve rezeksiyonların güvenilirliği ve sağ kalım sonuçlarının yüz güldürücü olması ile, sleeve rezeksiyonlar günümüzde standart rezeksiyonlardan sayılmaktadır. Sleeve rezeksiyonlar özellikle sınırlı solunum fonksiyonlarına sahip hastalarda büyük önem taşımaktadır. Cerrahi ve anestezideki gelişmeler ile, giderek daha düşük mortalite ve morbidite elde edilmektedir (95).

Cerrahi girişimin amacı tümör dokusunun tam olarak çıkarılmasıdır. Akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde sağ kalımı etkileyen iki ana prensip vardır;

1- En blok rezeksiyon: Tümör içerdiği akciğer dokusu ve/veya invaze ettiği torasik dokular ile, cerrahi sınırlarda tümör kalmayacak şekilde çıkarılmasıdır.

2- Lenf nodu diseksiyonu: Tümörün drene olabileceği hiler ve mediastinal lenf nodlarının çıkarılması (4,67,95,109,110).

Tam olmayan rezeksiyonun sağ kalıma etkisi azdır. Radikal ve tam rezeksiyon olasılığının en yüksek olduğu erken evredeki KHDAK'de, uygulanan cerrahi girişimle hastalara yüksek sağ kalım şansı yaratılabilir (95,97,111,112).

Tam ve eksik rezeksiyon kavramı halen tartışmalı bir konudur. TW.Shields 1989 yılında, makroskopik rezidü tümör kalmaması ve cerrahi sınırların mikroskopik olarak negatif olması şeklinde açıklamıştır (95). En blok rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonunun tanımlanmasına Amerika, Avrupa ve Uzakdoğu'daki cerrahların yaklaşımı değişiklikler göstermektedir. Genel olarak kabul edilen görüş; cerrahi rezeksiyon sonrasında makroskopik ve mikroskopik tümörün kalmamış olması ve çıkarılan lenf düğümlerinin en uzağında metastaz görülmemesi şeklindedir. Ancak bu tanımda da soru işaretleri kalmaktadır. "T" faktörüne yönelik olan en blok rezeksiyon tanımında genellikle tartışma yoktur. Ancak "N" faktörüne yönelik olan lenf nodu diseksiyonunun nasıl olması gerektiği konusu, N1 ve N2 hastalığıdaki sağ kalım farkı belirlendikten sonra daha da önemli olmuş ve halen tartışılmaktadır. Bu sebeple de tam rezeksiyon tanımı değişiklik göstermektedir. Japonya'da primer lezyon mediastinal lenf nodlarının tamamıyla birlikte çıkarılırsa radikal tam ameliyat, tamamen çıkarılamazsa palyatif ya da non-küratif ameliyat olarak adlandırılmaktadır. Aynı görüş, N3 varlığının anlaşılabilmesi için karşı taraf mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi gerektiğini, bu sebeple sol tarafta, aort serbestlenmesini veya sternotominin ilave edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (95). Tam rezeksiyon sonrası sağ kalımlar, eksik rezeksiyon sonrası elde edilenlerden bariz şekilde daha iyidir. Akciğer rezeksiyonunun genişliğinin sağ kalımı etkilemediği bir çok makalede bildirilmektedir (113).

## **9.1. KHDAK'de Uygulanacak Tedavi Seçenekleri**

### **9.1.1. Evre IA ve Evre IB**

Kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur (95). Rezeksiyon tipi genellikle lobektomidir. Ancak 2 cm'den küçük, N0 tümörlerde segmentektominin sağ kalım sonuçları lobektomiye benzerdir (107). Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun bildirdiğine göre periferik T1N0M0 olgularda, minimal rezeksiyon ile lobektominin sağ kalımları benzerdir ancak minimal rezeksiyonda lokal rekürrens oranı daha fazladır (114). Sınırlı rezeksiyonlar genellikle kardiyopulmoner yetersizliği olan hastalara önerilir (115).

Evre I olguların tedavisinde, KT ve/veya RT'nin etkinliği gösterilememiştir. Eksik sonuçlanan rezeksiyonlarda, yeniden cerrahi uygulanabilir veya RT eklenebilir. Tam rezeksiyon uygulanmış Evre IB grubundaki olgulara, postoperatif adjuvan terapinin rekürrensi azalttığı ve sağ kalım süresini uzattığını bildiren yayınlar varsa da, bu durum halen tartışma konusudur (34,101,104,113,116).

### **9.1.2. Evre IIA ve Evre IIB**

Kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyon tipi genellikle lobektomidir. Tam sonuçlanan rezeksiyonlarda RT ve/veya KT eklenmesi gereksizdir. Ancak RT'nin lokal nüksü önlediğine dair çalışmalar mevcuttur. Eksik sonuçlanan rezeksiyonlarda, yeniden cerrahi uygulanabilir veya RT eklenebilir. Tam rezeksiyon edilen olgularda, postoperatif adjuvan KT eklenmesinin gizli ve mikro metastazları önlediği ve sağ kalımı uzattığını bildiren yayınlar da mevcuttur (103).

### **9.1.3. Evre IIIA**

Evre IIIA olgulardan T3N1 olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeksiyon yapılmış ise torasik radyoterapi önerilmez (117,118). Tam rezeksiyon sağlanamayan olgularda operasyon sonrası radyoterapi uygulanabilir. Operasyon öncesi N2 lenf bezi tutulumu saptanmış evre IIIA olgularda primer tedavi platin-bazlı kemoterapötik ajan ile kombine kemoradyoterapidir (117). Preoperatif dönemde tek N2 lenf bezinde tutulum varsa, kapsül invazyonu yoksa kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası evrede küçülme saptanıyor ise cerrahi denenebilir. Preoperatif N2 lenf bezi tutulumu tespit edilmeyen olgularda, operasyon esnasındaki "frozen section" çalışmasında N2 saptanan olgularda tam rezeksiyon sağlanacak ise operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon yapılmış ise operasyon sonrası platin-bazlı adjuvan

kemoterapi uygulanması ve kemoterapi sonrası lokal nüksü azaltmak için radyoterapi yapılması önerilir (117). Tam rezeksiyon yapılamıyorsa veya ekstrakapsüler nodal hastalık varsa, bulky veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir (117).

#### **9.1.4. Evre IIIB**

Evre IIIB seçilmiş olgularda (superior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arter ekstraperikardial tutulumu) neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Performans skalası 0 ya da 1 olan, minimal kilo kaybı olan ( $< \%5$ ) olan hastalara platin-bazlı kombine kemoradyoterapi önerilir. Performans skalası 2 olan veya ciddi kilo kaybı ( $> \%10$ ) varsa kemoradyoterapi sadece dikkatli değerlendirme sonucunda yapılmalıdır. Hastanın performansı yeterli değilse palyatif radyoterapi uygulanması önerilir (118).

#### **9.1.5. Evre IV**

Evre IV olgulardan performansı iyi olan olgulara iki ajanlı kemoterapi önerilir (119). Performansı iyi olan fakat ileri yaşlı ( $> 70$ ) hastalara tek ajan kemoterapi önerilir (119).

Superior sulkus tümörlerinin (SST) tedavisi özellik arz eder. Klinik olarak rezektabl olan SST'de, neoadjuvan RT sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanır. Preoperatif olarak KT ile RT'nin eşzamanlı uygulanmasının daha iyi olacağını bildiren yayınlar da mevcuttur (95,98,99,104).

Akciğer kanserinde inoperabilite kriterleri uzak organ metastazı olması (aynı hemitoraks farklı lob metastazı, sürrenal metastazı, tek beyin metastazı hariç), ses kısıklığı, superior vena kava sendromu, Horner Sendromu, intraplevral ve/veya intraperikardial malign hücre bulunmasıdır. En sık metastaz yerleri karaciğer, beyin, kemik ve sürrenal bezlerdir (95,120).

### **10. Sağ kalım**

Goldstraw ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi : evre IA  $\%73(119$  ay), IB  $\%54(70$  ay), IIA  $\%48(54$  ay), IIB  $\%38(33$  ay), IIIA  $\%25(23$  ay), IIIB  $\%19(16$  ay) olarak bulundu. 7.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi ise: IA  $\%73(119$  ay), IB  $\%58(81$  ay), IIA  $\%46(49)$ , IIB  $\%36(31$  ay), IIIA  $\%24(22$  ay), IIIB  $\%9(13$  ay) (121).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi İnsan Etik Kurulu'ndan 2009/272 sayılı karar ile izin alındı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ocak 2000 ve Şubat 2010 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle rezeksiyon yapılan 211 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza Evre IIIA ve IIIB KHDAK tanısı konulup KT ve/veya RT uygulanıp down stage yapılan hastalar, rezektabl soliter beyin metastazı olup metastazektomi yapıldıktan sonra akciğer rezeksiyonu yapılan hastalar dahil edildi. Eksploratris torakotomi yapıp unrezektabl olan hastalar, rezeksiyon yapıp postoperatif 30 gün içinde eksitus olan hastalar alınmadı.

Hastaların tümünün şikayet ve semptomları, özgeçmişleri, soygeçmişleri, alışkanlıkları veri tabanına eklendi. Olguların tümüne 2 yönlü (posteroanterior ve lateral) akciğer grafileri ve bilgisayarlı toraks tomografileri (BTT) çektilirdi. Rutin laboratuvar tetkikleri ve tümör belirteçlerine bakıldı, solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı, elektokardiyografileri (EKG) çekildi. SFT yapılamayanlara ve SFT'si düşük olan hastalara oda havasında arteriyal kan gazı bakıldı.

Tüm olgulara rutin olarak beyin tomografisi, batin tomografisi ve kemik sintigrafisi çektilirdi. Hastanemizde PET CT yeni hizmete girdiği için tüm hastalara yaptırılmadı. Preoperatif tetkikleri tamalanan tüm hastalar anestezi polikliniği tarafından değerlendirildi, ek patoloji düşünülen hastalar ilgili klinik tarafından değerlendirildi, önerileri alınarak uygulandı. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif evrelendirilmesi yapıldı. Evreleme 6. ve 7. TNM evreleme sistemine göre ayrı ayrı yapıldı. Preoperatif değerlendirmede T faktörü radyolojik görüntüleme ve bronkoskopi ile, N faktörü bilgisayarlı tomografide en kısa çapı 1cm'den büyük olan lenf nodları varlığında mediastinoskopi yapılarak değerlendirildi. BTT'de patolojik boyutlu lenf nodu görülmeyen hastalara mediastinoskopi yapılmadı. Hastalara yapılacak rezeksiyon şekil ve boyutuna ameliyat sırasında yapılan cerrahi evreleme ile karar verildi. Tam rezeksiyon tanımı rezeksiyon sınırlarında mikroskopik ve ya makroskopik tümör bulunmaması ve metastatik lenf nodu yokluğuna veya mediastinal lenf nodu diseksiyonu sonucunda en uzak lenf bezinin tümör negatif olması olarak değerlendirildi.

Klinik evrelemede evre IIIA ve IIIB olan 11 hasta KT, 2 hasta KT+RT ve 2 hastada RT aldı. Down stage olan bu hastalara rezeksiyon yapıldı.

Soliter beyin metastazı olan 2 hastaya önce metastazektomi yapıldı. Patoloji sonucu çıktıktan sonra metastazektomiden 3 hafta sonra akciğer rezeksiyonu yapıldı. Bu hastaların evrelemesi yapılırken M0 olarak değerlendirildi.

Eksik rezeksiyon yapılan hastalardan 9'una göğüs duvarı cerrahi sınırı tümör pozitifliği nedeniyle postoperatif RT, 5'ine bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle tamamlayıcı pnömonektomi ve KT, birisine bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle brakiterapi uygulandı

Hastalar postoperatif ilk yıl 3 ayda bir, sonraki yıllar 6 ayda bir poliklinik kontrolüne alındı. Kontrollerde şikayet ve fizik muayene bulguları, rutin laboratuvar değerleri, tümör belirteçleri, 2 yönlü akciğer grafileri değerlendirildi. Lokal nüks ve metastaz araştırması için bilgisayarlı toraks, beyin ve batin tomografileri çektilirdi. Gerektiğinde kemik sintigrafisi ve bronkoskopi yapıldı.

Hastalarının takibi telefon ve MERNİS ile yapıldı.

Tüm istatistiksel analiz SPSS for Windows 15.0 programı ile yapıldı. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), sayı (%) ile ifade edildi. Rezeksiyon sonrası sağ kalım süresi Kaplan-Meier ve life table analiz testleri kullanılarak hesaplandı. Çeşitli değişkenlerin sağ kalım üzerindeki etkisinin hesaplanmasında cox regresyon analiz testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Ocak 2000 ve Şubat 2010 tarihleri arasında KHADK tanısı ile rezeksiyon yapılan 211 hasta değerlendirildi.

Hastaların %94,8(n=200)'i erkek, %5,2(n=11)'i kadındı. Postoperatif ortalama yaşam süresi 61,93 ±3,87 ay. Kadınların postoperatif ortalama yaşam süresi 41,32 ± 6,91 ay, erkeklerin postoperatif ortalama yaşam süresi 62,24 ±3,98 ay. Cinsiyete göre sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Hastalar en sık 60-64 yaş grubunda olup, ortalama yaş 60,45±8,9 (39-92) yıl .

Solunum sistemine ait şikayeti olmayan veya kontrol amaçlı çektirilen grafilerle tanı konulan asemptomatik hastalar tüm hastaların %10,9(n=23 )'uydu. Hastalarımızda en sık semptom öksürüktü (%63,5), tüm semptomlar tablo- 15'de gösterilmiştir. Semptomlara göre sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

**Tablo-15: Semptomlar**

Semptom	n=211	%
Öksürük	134	63,5
Nefes darlığı	51	24,2
Göğüs ağrısı	46	21,8
Hemoptizi	43	21,3
Sırt ağrısı	36	17,1
İştahsızlık	32	15,2
Balgam	29	13,7
Kilo kaybı	26	12,3
Halsizlik	21	10
Omuz ağrısı	20	9,5
Kol ağrısı	2	0,9
Baş dönmesi	1	0,5
Bacak güçsüzlüğü	1	0,5
Asemptomatik	23	10,9

Çalışma grubunda akciğer malignitesinin dışında ek 88 hastada sistemik hastalık mevcuttu. Sistemik hastalığı olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi 54,32 ±6,19 ay iken sistemik hastalığı olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi 65,32 ±4,8 ay. Postoperatif ortalama yaşam süresi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)

olanlarda 20,81  $\pm$ 6,9 ay, hipertansiyon(HT)'u olanlarda süresi 45,66  $\pm$ 6,12 ay, koroner arter hastalığı(KAH) olanlarda 56,19  $\pm$ 9,74 ay, diabetes mellitus (DM)'u olanlarda 40,29  $\pm$ 12,26 ay. Bu istatiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hastalarımızda mevcut olan ek sistemik hastalıklar tablo-16 'da verildi:

**Tablo-16: Ek sistemik hastalıklar**

	<b>n=211</b>	<b>%</b>
HT	34	16,1
KAH	24	11,4
DM	15	7,1
KOAH	11	5,2
Epilepsi	3	1,4
SVH	1	0,5

11 hastada ek malignite mevcuttu (Tablo- 17). Ek malignitesi olan hastaların tümüne mevcut maligniteleri için tedavileri uygulanmıştı. Ek malignite olan hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi 53,87  $\pm$ 13,69 ay, ek malignite olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi 62,03  $\pm$ 3,97 ay. Bu istatiksel olarak anlamlı değildi ( $p<0,05$ ). Sınırlı evre küçük hücreli akciğer karsinomu nedeniyle KT ve RT uygulanan 1 hastamıza 5 yıl sonra metakron tümör kabul edilerek epidermoid karsinom tanısıyla sağ pnömonektomi yapıldı.

**Tablo-17: Ek maligniteler**

<b>Ek malignite</b>	<b>n=211</b>	<b>%</b>
Larenks	5	2,5
Akciğer	1	0,5
Meme	1	0,5
Özofagus	1	0,5
Mesane	1	0,5
Rektum	1	0,5
Serviks	1	0,5

16 hastada ailede kanser hikayesi mevcuttu. Ailesinde kanser hikayesi olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi 53,66  $\pm$ 9,03 ay, olmayanlarda 61,38  $\pm$ 3,96 ay. İstatiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).



Tüm hastaların sadece 11'inin sigara içmediği tespit edildi. Hastalarımızda ortalama 40,18 ± 22,6 paket/ yıl sigara içme hikayesi mevcuttu.

Hastaların laboratuvar değerleri tablo-18'de gösterilmektedir. Laboratuvar değerlerinden sadece Hb değeri sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05), diğerlerinin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

**Tablo-18: Laboratuvar değerleri**

	<b>Ortalama ±SD(Min; Max)</b>
Hb (g/dL)	12,80 ±1,66(7,80;17,00)
Htc (bin/uL)	37,80 ±4,71(23,80;51,20)
Beyaz küre (/uL)	8688,86 ±3978,35(3400;44650)
Sedimentasyon (mm/saat)	44,06 ±26,53(2;120)
CEA (ng/mL)	6,90 ±14,49(0,50;96,60)
FVC (%)	80,05 ±17,30(29;147)
FEV1 (%)	81,36 ±19,49(31;170)

Hastaların 155'ine preoperatif tanı konuldu. 92'sine bronkoskopi, 62'sine TTİİAB ve birisine eksploratris torakotomi ile tanı konuldu. 56 hastaya preoperatif tanı konulamadı. Preoperatif tanı konulamayan hastaların postoperatif tanıları tablo-19'da gösterilmektedir:

**Tablo-19: Postoperatif tanı konulan hastalar**

	<b>n=56</b>	<b>%</b>
Skvamöz hücreli karsinom	40	71,4
Adenokarsinom	11	19,6
Bronkoalveoler karsinom	1	1,8
Büyük hücreli karsinom	1	1,8
Atipik karsinoid	1	1,8
Adenoskuamöz karsinom	1	1,8
Miks tip	1	1,8

Tümör lokalizasyonu yön olarak değerlendirildiğinde, lezyon 131 hastada sağ, 80 hastada sol tarafta yerleşimli idi. Sağ taraftaki tümörlerde postoperatif ortalama yaşam süresi 61,47 ±4,88 ay, sol taraftaki tümörlerde 61,43 ±6,03 ay. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Hastaların radyolojik görüntüleme, bronkoskopi ve mediastinoskopi ile 6.TNM ve 7.TNM'ye göre ayrı ayrı preoperatif klinik evrelemeleri yapıldı (Tablo-20 ve 21). Hastanemizde PET çalışmamızdan kısa süre önce hizmete girdiğinden sadece 14 hastaya uygulandı. 6.TNM 'ye göre belirlenen klinik evrenin sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), 7.TNM'ye göre belirlenen klinik evrenin etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo-22).

**Tablo-20: 6.TNM'ye göre klinik evreleme**

	<b>n=211</b>	<b>%</b>
Evre IA	34	16,1
Evre IB	140	66,4
Evre IIB	19	9,0
Evre IIIA	18	8,5

**Tablo- 21: 7.TNM'ye göre klinik evreleme**

	<b>n=211</b>	<b>%</b>
Evre IA	34	16,1
Evre IB	72	34,1
Evre IIA	31	14,8
Evre IIB	56	26,5
Evre IIIA	18	8,5

**Tablo-22: 6. ve 7. TNM Evreleme Sistemine Göre Klinik Evreleme ve Sağ kalımı**

Evre	6. TNM			7. TNM		
	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD(ay)	1 Yıllık Sağ kalım(%)	5 Yıllık Sağ kalım(%)	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD(ay)	1 Yıllık Sağ kalım(%)	5 Yıllık Sağ kalım(%)
Evre IA	77,94 $\pm$ 9,17	80	57	77,94 $\pm$ 9,17	80	57
Evre IB	59,92 $\pm$ 4,74	63	37	74,81 $\pm$ 6,93	74	55
Evre IIA	-	-	-	53,84 $\pm$ 6,32	53	19
Evre IIB	48,86 $\pm$ 8,98	53	39	50,62 $\pm$ 8,29	51	35
Evre IIIA	28,00 $\pm$ 9,79	50	5	23,57 $\pm$ 6,78	43	0

Hastalara intraoperatif tümörün yerleşim yerine göre rezeksiyon yapıldı. Yapılan rezeksiyon çeşitleri tablo-23' de gösterilmiştir. Rezeksiyon çeşitleri sağ kalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Lobektomi uygulanan olgularda postoperatif ortalama yaşam süresinin en yüksek olduğu görüldü. Rezeksiyonlar ve yaşam süresi ilişkisi tablo-24' de gösterilmiştir.

**Tablo- 23: Rezeksiyon çeşitleri**

Rezeksiyon	n=211	%
Lobektomi	83	39,3
Bilobektomi	30	14,2
Pnöminektomi	70	33,2
Ekstended Lobektomi	19	9,0
Ekstended Pnöminektomi	5	2,4
Sleeve Lobektomi	2	0,9
Segmentektomi	1	0,5
Kama rezeksiyon	1	0,5

**Tablo-24: Rezeksiyon ve sağ kalım ilişkisi**

<b>Rezeksiyon</b>	<b>Postoperatif ortalama yaşam süresi ±SD(ay)</b>	<b>1 Yıllık Sağ kalım(%)</b>	<b>5 Yıllık Sağ kalım(%)</b>
Lobektomi	73,03 ±6,24	70	51
Bilobektomi	71,10 ±10,36	68	52
Pnöminektomi	46,93 ±5,30	59	29
Ekstended lobektomi	41,37 ±8,36	49	24
Ekstended pnöminektomi	36,00 ±8,72	60	0

T3N0M0 vakalarda toraks duvarı tutulumu olup toraks duvarı rezeksiyonu yapılanlarla toraks tutulumu olmayanlar arasında sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Toraks duvarı tutulumu olanlarda yaşam süresi tutulum olmayanlara göre daha kısa bulundu. Toraks duvarı rezeksiyonu yapılanlarda; postoperatif ortalama yaşam süresi  $45,6 \pm 9,9$  ay, toraks duvarı rezeksiyonu yapılmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $59,44 \pm 8,75$  aydı.

6.TNM ve 7.TNM ye göre vakaların operatif evreleri tablo-25 ve 26'da gösterilmiştir.

**Tablo-25 : 6.TNM'ye göre operatif evreleme**

<b>Evre</b>	<b>n=211</b>	<b>%</b>
Evre IA	30	14,2
Evre IB	121	57,3
Evre IIA	1	0,5
Evre IIB	45	21,3
Evre IIIA	12	5,7
Evre IIIB	2	0,9

**Tablo-26: 7.TNM'ye göre operatif evreleme**

Evre	n=211	%
Evre IA	30	14,2
Evre IB	70	33,2
Evre IIA	45	21,3
Evre IIB	52	24,6
Evre IIIA	14	6,6

Histopatolojik tanımlar tablo-27'de gösterilmiştir. Olguların %71,6'sına epidermoid karsinom tanısı konuldu. Histopatolojik tiplerine göre ortama yaşam süresi tablo-28'de gösterilmiştir. En yüksek yaşam süresi adenokarsinomlu olgularda görülmüştür (77,22 ±10,14 ay). İstatiksel olarak fark anlamlı değildi (p>0,05).

**Tablo-27: Postoperatif histopatolojik tanımlar**

	n=211	%
Epidermoid karsinom	151	71,6
Adenokarsinom	36	17,1
Adenoskuamöz karsinom	6	2,8
Bronkoalveoler Karsinom	5	2,4
Diğer	10	4,7
Tümör hücresi yok	3	1,4

**Tablo-28: Histopatolojik tanımlara göre sağ kalım**

Rezeksiyon	Postoperatif ortalama yaşam süresi ±SD(ay)	1Yıllık Sağ kalım (%)	5 Yıllık Sağ kalım (%)
Epidermoid karsinom	57,25 ±4,34	63	35
Adenokarsinom	77,22 ±10,14	74	54
Adenoskuamöz karsinom	41,33 ±24,11	33	33
Bronkoalveoler karsinom	49,40 ±11,83	60	60

Tümör çapı 3 cm'den küçük olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi 80,86 ±8,56 ay iken, 3 cm'den büyük olanlarda ise 57,96 ±4,16 ay. İstatiksel olarak fark

anlamli (p<0,05). Tümör boyutu arttığında postoperatif ortalama yaşam süresi azalmaktadır (Tablo-29 ve 30). Tümör boyutuna göre sağ kalımda istatikselsel olarak fark anlamlı idi (p<0,05).

**Tablo-29: 6.TNM'ye göre tümör boyutuna göre sağ kalım**

Tümör Boyutu	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD (ay)	1 Yıllık Sağ kalım (%)	5 Yıllık Sağ kalım (%)	p<0,05
T1 (n=36)	81,28 $\pm$ 8,84	78	61	
T2 (n=131)	61,28 $\pm$ 4,94	65	37	
T3 (n=38)	37,22 $\pm$ 5,64	44	27	
T4 (n=3)*	116,00 $\pm$ 0	100	100	

\* Aynı lobda satelit nodül tespit edilen 3 hasta

\*\*3 hastada neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonda dokuda tümör hücresi tespit edilmedi

**Tablo-30: 7.TNM'ye göre tümör boyutuna göre sağ kalım**

Tümör boyutu	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD (ay)	1 Yıllık Sağ kalım (%)	5 Yıllık Sağ kalım (%)	p<0,05
T1a (n=16)	75,49 $\pm$ 7,04	86	71	
T1b (n=20)	73,10 $\pm$ 12,36	71	54	
T2a (n=68)	70,35 $\pm$ 7,31	73	45	
T2b (n=39)	53,42 $\pm$ 8,52	62	31	
T3 (n=65)	45,47 $\pm$ 5,69	48	28	

\*3 hastada neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonda dokuda tümör hücresi tespit edilmedi

Lenf nodu tutulumuna göre yaşam sürelerinde lenf nodu tutulumu olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha uzun ve istatikselsel olarak fark var (p<0,05) (Tablo-31)

**Tablo-31: Lenf nodu tutulumuna göre sağ kalım**

Lenf Nodu	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD(ay)	1 Yıllık Sağ kalım(%)	5 Yıllık Sağ kalım(%)	p<0,05
N0 (n=148)	74,25 $\pm$ 4,71	70	53	
N1 (n=37)	34,75 $\pm$ 6,23	59	10	
N2 (n=26)	29,455 $\pm$ 6,95	39	10	

Tam rezeksiyon yapılmış tek pN2'li olgular ile tam rezeksiyon yapılmış multipl pN2'li olgular arasında sağ kalım süreleri arasında fark görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-32).

**Tablo-32: N2 sayısına göre sağ kalım**

Rezeksiyon	N2 yeri	Hasta	Postoperatif ortalama yaşam süresi
Tam rez.	Tek N2	15	35,61 ±10,91
	Multipl N2	7	26,64 ±8,72
Eksik rez.	Tek N2	1	13,00 ±0
	Multipl N2	3	10,75 ±2,95

Tümör boyutu ile mediastinal lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki tablo-33 ve 34'de gösterilmektedir.

**Tablo-33: 6. TNM'ye göre T faktörü ve N2 arasındaki ilişki**

T faktörü	N2	%
T1	3	11,5
T2	19	73,2
T3	3	11,5
T4	1	3,8
Toplam	26	100

**Tablo-34: 7. TNM'ye göre T faktörü ve N2 arasındaki ilişki.**

T faktörü	N2	%
T1a	2	7,7
T1b	1	3,8
T2a	2	7,7
T2b	8	30,8
T3	13	50
Toplam	26	100

65 yaş üstünde postoperatif ortalama yaşam süresi  $55,01 \pm 6,06$  ay ve 65 yaş altına göre belirgin az ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) (tablo-35).

**Tablo-35: Yaşa göre sağ kalım.**

n=211	Postoperatif ortalama yaşam süresi $\pm$ SD	p<0,05
$\geq 65$ yaş	55,01 $\pm$ 6,06	
< 65 yaş	65,36 $\pm$ 4,86	

Hastaların patolojik evreleri 6. ve 7. TNM'ye göre tablo-36 ve 37'de verilmiştir. 6. TNM ve 7.TNM evreleme sistemlerine göre hasta sayılarının karşılaştırılması tablo-38'de gösterilmiştir. Preoperatif neoadjuvan tedavi alan 3 hastada neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyon sonucunda tümör hücresi tespit edilmedi. Evrelere göre sağ kalımda Evre IA'da sağ kalım diğer evrelere göre daha iyi. IA ile IB ve IIA ile IIB arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Diğer evreler arasında istatistiksel olarak fark vardı. Evrelere göre sağ kalım istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo-39).

**Tablo- 36: 6.TNM'ye göre patolojik evreler**

Evre	n=211	%
Evre IA	26	12,3
Evre IB	86	40,8
Evre IIA	7	3,3
Evre IIB	57	27
Evre IIIA	29	13,8
Evre IIIB	3	1,4
Evre 0*	3	1,4

\*Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonda dokuda tümör hücresi tespit edilmedi.

**Tablo-37: 7.TNM'ye göre patolojik evreler**

Evre	n=211	%
Evre IA	27	12,8
Evre IB	51	24,2
Evre IIA	45	21,3
Evre IIB	52	24,6
Evre IIIA	33	15,6
Evre 0*	3	1,4

\*Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonda dokuda tümör hücresi tespit edilmedi.



**Tablo-38: Evrelerdeki migrasyon**

		7. TNM						Toplam
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
6. TNM	IA	26						26
	IB	1	51	23	11			86
	IIA			6	1			7
	IIB			16	37	4		57
	IIIA					29		29
	IIIB				3			3
	Toplam	27	51	45	52	33		208

\* 3 Hastada neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonda dokuda tümör hücresi tespit edilmedi.

**Tablo-39: Patolojik evreler ve sağ kalım.**

Evre	6. TNM			7. TNM			p<0,05
	Ort.yaşam süresi ±(ay)	1 Yıllık sağ kalım(%)	5 Yıllık sağ kalım(%)	Ort.yaşam süresi ±(ay)	1 Yıllık sağ kalım(%)	5 Yıllık sağ kalım(%)	
<b>IA</b>	83,18 ±8,08	83	75	94,630 ±9,03	84	75	p<0,05
<b>IB</b>	77,44 ±6,17	72	55	81,69 ±8,16	79	58	
<b>IIA</b>	47,02±20,11	68	29	53,52 ±7,99	63	31	
<b>IIB</b>	38,75 ±4,47	57	20	51,51 ±6,67	56	34	
<b>IIIA</b>	22,44 ±4,43	32	5	22,69 ±4,08	35	4	
<b>IIIB</b>	116,0 ±0	100	100				

Hastaların %92,9(n=196) 'unda tam rezeksiyon, %7,1(n=15)'inde eksik rezeksiyon gerçekleşmiştir. Tam rezeksiyon uygulananlarda 1 yıllık sağ kalım %68, 5 yıllık sağ kalım %43, postoperatif ortalama yaşam süresi 65,40 ±4,03 ay; eksik rezeksiyon uygulananlarda 1 yıllık sağ kalım %29, 5 yıllık sağ kalım %0, postoperatif ortalama yaşam süresi 15,91 ±3,71 ay. Gruplar arasında yaşam süreleri arasında fark anlamlıydı (p<0,05).

Komplikasyonlar tablo-40'da gösterilmiştir. En sık görülen komplikasyon atelettaziydi ve 14 hastada görüldü. 12 hastada ampiyem gelişti. Aritmi gelişen 12 hastanın 11'ine pnömonektomi yapılmıştı, bunların da 6'sı sağ, 5'i sol pnömonektomi. Bu hastalar kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirilerek medikal tedavi uygulandı. Uzamış hava kaçağı gözlenen hastaların göğüs tüpleri intermitant aspirasyon sistemine

bağlandı ve hastalara solunum fizyoterapisi uygulandı. Bu tedaviler ile hastaların tümünün hava drenajı kesildi. Bronkoplevral fistül gelişen 5 hastaya kas flepi ile fistül tamiri yapıldı. Postoperatif masif hemoraks gelişen 1 hastaya retorakotomi yapılarak kanama kontrolü sağlandı. Sol pnömonektomi yapılan 1 hastada karşı tarafta pnömotoraks gelişti ve göğüs tüpü takıldı.

Morbidite oranı %29,3, operatif mortalite oranımız %2,3 idi. Komplikasyon gelişmeyenlerde postoperatif ortalama yaşam süresi  $66,23 \pm 4,48$  ay, komplikasyon gelişenlerde postoperatif ortalama yaşam süresi  $49,18 \pm 6,95$  ay. Komplikasyonların sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-40 : Komplikasyonlar**

	<b>n=211</b>	<b>%</b>
Atelektazi	14	6,6
Aritmi	12	5,7
Ampiyem	12	5,7
Pnömoni	11	5,2
Yara yeri enfeksiyonu	8	3,8
Uzamis hava kacağı	7	3,3
Bronkoplevral fistül	5	2,4
Masif hemotoraks	1	0,5
Derin ven trombozu	1	0,5
Pnömotoraks	1	0,5

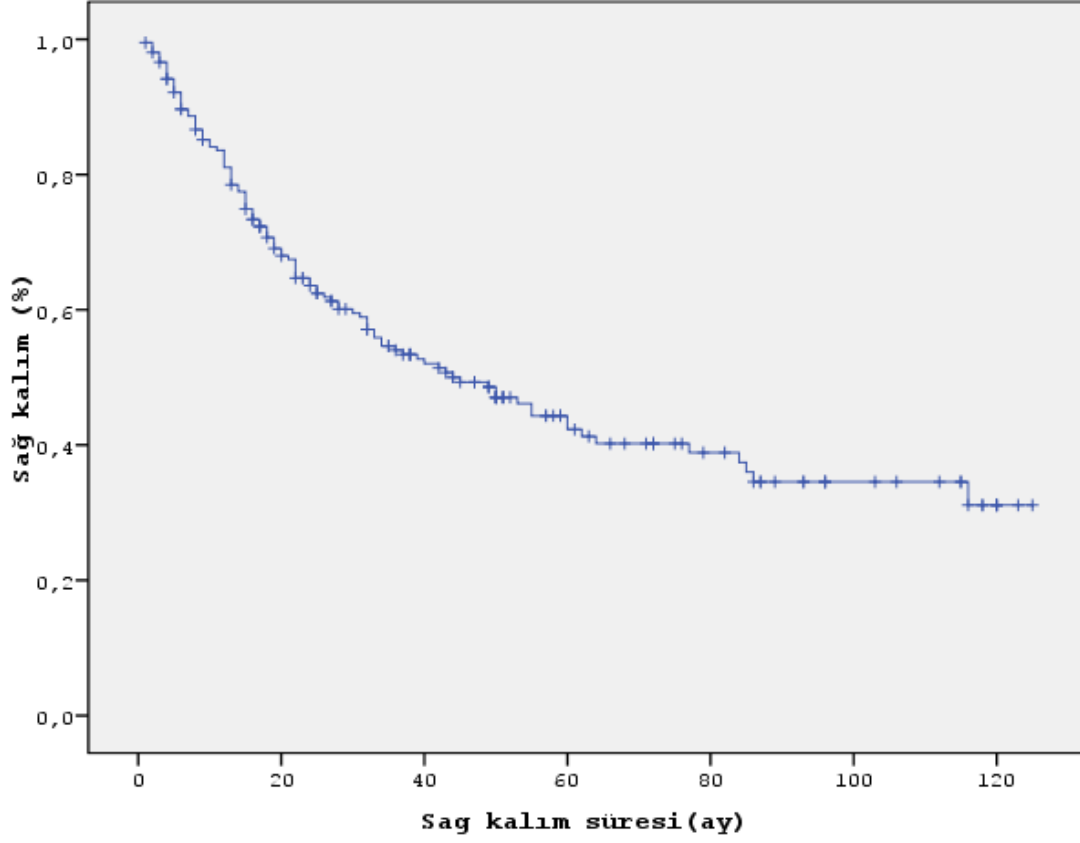
Postoperatif hastanede yatış süresi  $10,98 \pm 5,17$  gün.

Postoperatif eksik rezeksiyon, mediastinal lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı nedeniyle 92 hastaya adjuvan tedavi verildi.

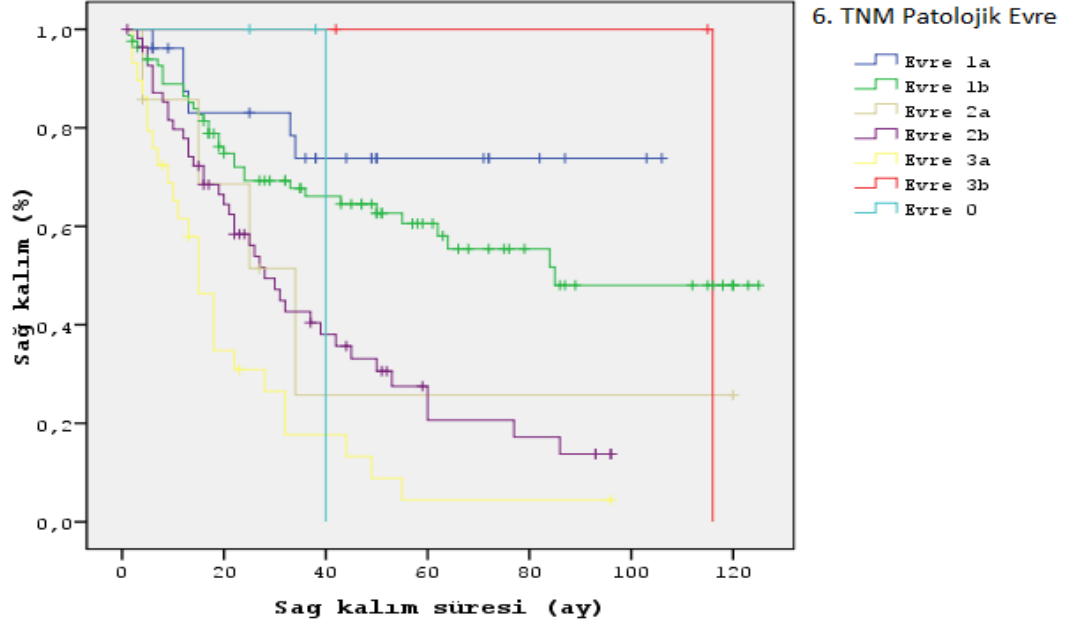
Postoperatif takip süresince toplam 21 hastada uzak organ metastazı tespit edildi, en sık akciğer metastazı tespit edildi (%4,2). Uzak organ metastazı görülen hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi belirgin olarak daha kısa bulundu. Metastaz olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $34,22 \pm 7,68$  ay, metastaz olmayanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $65,22 \pm 4,14$  ay olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Genel olarak bakıldığında 1 yıllık sağ kalım %81 , 5 yıllık sağ kalım % 40, postoperatif ortalama yaşam süresi  $61,93 \pm 3,87$  ay hesaplandı.

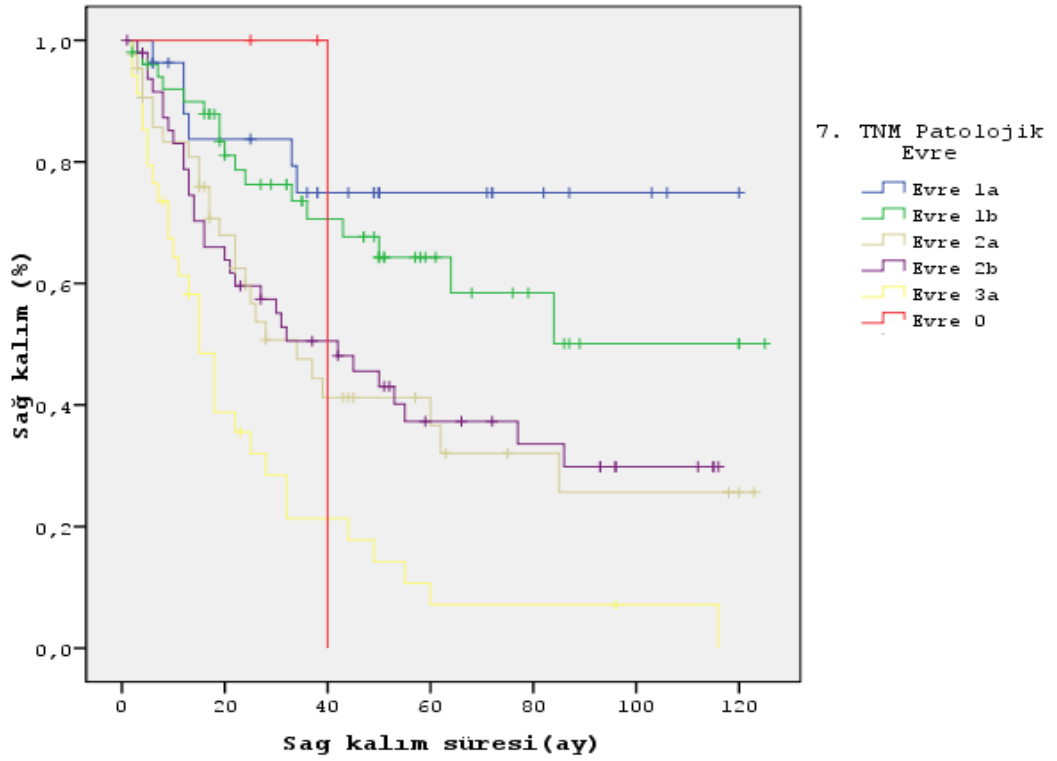
Sağ kalım grafikleri şekil-2, 3 ve 4'de gösterilmiştir.



**Şekil-2:** Sağ kalım grafiği



**Şekil-3: 6. TNM'ye göre sağ kalım grafiği**



**Şekil-4: 7. TNM'ye göre Sağ kalım grafiği**

## V. TARTIŞMA

KHDAK'nin küratif tedavisi erken evrede cerrahi rezeksiyondur. Ancak tanı konulduğunda hastaların yarısından çoğunda bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur ve hastaların ancak 1/3'ünden daha azı cerrahi tedaviye uygundur. Bunun en önemli nedeni erken evredeki cerrahiye uygun hastaların çoğunun asemptomatik olmasıdır (95,122).

Akciğer kanseri tedavisini planlamada en önemli kriter, hastalığın evresinin belirlenmesidir. KHDAK'nin preoperatif evrelendirilmesi; prognoz, tedavi ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde en önemli noktadır. Mediastinal lenf nodu metastazı prognozu büyük ölçüde etkilemektedir. KHDAK'de, erken evrede tam rezeksiyon tedavinin başarısını sağlamada etkilidir (34,123).

Literatürde kadınlarda erkeklere göre prognozun daha iyi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Palomares ve ark.<sup>(124)</sup> 1996 yılında yaptıkları çalışmada KHDAK tanısı konduktan sonra ortalama sağ kalımın erkeklerde daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Albain ve ark.<sup>(125)</sup> yaptıkları 2531 hastanın metaanalizinde erkeklerde sağ kalımın daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaların çoğunda kadınlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir. Östrojenin adenokarsinom gelişimi için risk faktörü olduğu bilindiğinden kadınlardaki sıklığın bununla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (126). Ferguson ve ark.<sup>(127)</sup> 478 erkek, 294 kadın hastadan oluşan serişlerinde sağ kalımın tüm hücre tiplerinde kadın hastalarda erkek hastalara göre daha uzun olduğu saptanmış ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda erkeklerde ortalama sağ kalım 62,24  $\pm$  3,98 ay, kadınlarda 41,32  $\pm$  6,91 ay olduğu tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bunun nedeni olarak kadın hastaların sayılarının erkeklere göre çok az olmasının sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Göğüs ağrısı, bir grup çalışmada, sağ kalımı etkilediği bildirilen önemli bir klinik bulgudur (106,128,129). Burada en önemli neden olarak tümörün göğüs duvarı tutulumunun habercisi olması T3 ve/veya tümör hücrelerinin agresifliği gösterilmektedir (106). Bizim çalışmamızda ise göğüs ağrısı ile sağ kalım arasında bağlantı bulunmadı.

Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda kötü prognostik faktördür (130,131). Hespanhol ve ark.<sup>(132)</sup> yapmış oldukları 411 vakalık bir çalışmada ve Takigawa ve ark.<sup>(130)</sup> yaptıkları 185 vakalık çalışmada kilo kaybının kötü prognostik faktör olduğunu

belirtmişlerdir. Kanserli hastalarda kilo kaybının mekanizması henüz net anlaşılamamıştır. Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasada kilo kaybı olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $50,92 \pm 8,41$  ay iken, kilo kaybı olmayanlarda  $63,69 \pm 4,22$  aydır ( $p > 0,05$ ).

Anemiye kanser hastalarında sık rastlanmaktadır. Aneminin prevalansı jinekolojik kanserlerde %26-%85, akciğer kanserinde %26-%85, kolon kanserinde %30-%67, meme kanserinde %41-%82 arasında değişmektedir (133). Özellikle yaşlı kanser hastalarında anemi daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı almış hastalarda ilk başvuru sırasında saptanan anemi bağımsız kötü prognostik faktör olarak yorulanmaktadır. Takigawa N ve ark.<sup>(130)</sup> KHDAK'li olgularda, kan Hb düzeyi  $> 11$  gr/dl olmasının iyi prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Wigren T. ve ark.<sup>(134)</sup> da 502 vakalık seride aneminin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Akciğer kanserli hastalarda aneminin neden bağımsız kötü prognostik faktör olduğu henüz net değildir. Bir takım hipotezler öne sürülmektedir. Tümör hücrelerinin salgıladıkları sitokinlerin (örn. IL-1, INF-gama, TNF, gibi hemolize neden olabildiği ve bu sitokinlerin direkt eritropoezi baskıladığı ayrıca eritropoetin (EPO) eritroid öncü hücrelere olan etkisini azalttığı düşünülmektedir. Bundan dolayı anemi paraneoplastik sendrom olarak kabul edilebilir ve belki de anemili kanser hastaları başta anemi saptanmayan kanser hastalarına göre biyolojik olarak daha agresif tümör hücre klonlarına sahip. Literatürde bulunan çalışmalarda anemi tanımı için farklı değerler kullanılmış. Takigawa N ve ark.<sup>(130)</sup>  $Hb < 11$  g/dl, Wigren T ve ark.<sup>(134)</sup>  $Hb < 12,5$  g/dl değeri için anemi tanımı yapmışlardır. Çalışmamızda kan Hb düzeyi 11'in üstü olan vakalarda sağ kalım  $66,01 \pm 4,33$  ay;  $Hb < 11$  g/dl olan vakalarda  $43,77 \pm 7,49$  ay bulundu. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ).

Spirometrik değerler ile postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişki Kearney ve ark.<sup>(135)</sup> tarafından 331 hastada prospektif olarak incelenmiştir.  $FEV1 < 1$  lt olan 17 hastanın 3'ünde,  $FEV1 > 1$  lt olan 307 hastanın 51'inde komplikasyon izlenmiştir. Pate ve ark.<sup>(136)</sup> prospektif bir çalışmada  $FEV1$  değeri  $> 1.6$  L veya  $FEV1 > \%40$  olanlarda güvenli bir şekilde lobektomi yapılabileceğini bildirdiler. Stephan ve ark.<sup>(137)</sup> retrospektif bir çalışmada  $FEV1 < 2$  L olanlarda postoperatif komplikasyonlar %40,  $FEV1 > 2$  L olanlarda %19 olarak bildirmişlerdir. Literatürde yüksek mortalite ve komplikasyonları öngören göstergeler şöyle özetlenmiştir:

- Pnömonektomi için; FEV1 < 2L,
- Lobektomi için; FEV1 < 1L,
- Wedge rezeksiyon için; FEV1 < 0.6L (138).

FEV1 > 2L olanlarda ileri incelemeye gerek olmadan pnömonektomi dahil tüm rezeksiyon türlerinin güvenle yapılabileceği belirtilmiştir (138). “ British Thoracic Society” (BTS) pnömonektomi için preoperatif FEV1 değerinin >2 litre ; lobektomi için preoperatif FEV1 değerinin > 1.5 litre üzerinde olması gerektiğini bildirmiştir (139). ” The American College of Chest Physician” (ACCP) rehberleri aynı FEV1 değerini önermekle birlikte preoperatif FEV1 > %80 olan; interstisyel akciğer hastalığı ve egzersize bağlı hava akımı obstrüksiyonu bulguları olmayan hastaların ileri bir incelemeye gerek olmadan rezeksiyona alınabileceğini belirtmiştir (140). Çalışmamızda olguların beklenen FVC ve FEV1 değerlerine göre, sağ kalımlar arasında genel olarak ya da alt gruplandırma yapılarak incelediğimizde, bu değerlerin prognostik faktörler olmadığını saptadık. Bu durum operasyona alınan olguların hemen hepsinin lobektomiye tolere edebilecek durumda olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda FEV1 < %60 olan 11 hastada komplikasyon gelişti. Sağ kalım sürelerinde farklı spirometrik değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Serimizdeki KOAH’lı hasta grubunda sağ kalım süresi belirgin olarak kısa bulundu. Diğer ek hastalıkların sağ kalımı etkilemediği görüldü (p>0,05).

Transbronşial iğne aspirasyonu ile trakeobronşial duvara komşu hiler ve mediastinal lenf bezlerinden örnek alınır. Körlemesine yapılması nedeniyle tanısız başarı farklı serilerde %14-91 arasında değişmektedir. Başarı eş zamanlı sitolojik değerlendirmeyle artmaktadır. Bir metaanalizde duyarlılığı %76 ve özgüllüğü %96 bildirilmiştir. Yüksek yanlış negatiflik oranı mediasten evrelemede kullanımını sınırlandırmaktadır (85).

Preoperatif evreleme amacıyla mediastinal lenf bezlerinin invazif değerlendirilmesi genellikle mediastinoskopi ile yapılır (9). Serimizde histopatolojik mediastinal evreleme için mediastinoskopi kullanıldı. BT’de patolojik boyutlu lenf nodu tespit edilen 72 hastaya mediastinoskopi yapıldı, metataz tespit edilmeyen 45 hastaya rezeksiyon yapıldı. Bu hastalardan 5’inde postoperatif mediastinal lenf nodu metastazı raporlandı.

Tümör çapının 3cm'in üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF. ve arkadaşlarının yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sürvinin daha uzun olduğu gösterilmiş (141). Yine Ahuja V. ve arkadaşlarının yaptıkları 155 vakalık çalışmada tümör çapının 3cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sürvi, 3cm'nin üstünde olan vakalardan daha uzun bulunmuş (142). Bizim çalışmamızda da tümör çapı 3 cm'den küçük olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $80,86 \pm 8,56$  ay iken, 3 cm'den büyük olanlarda ise  $57,96 \pm 4,16$  ay. İstatiksel olarak fark anlamlı ( $p < 0,05$ ).

Birçok çalışmada, histolojik tip ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirilmektedir (26,94,143). Tanaka ve ark.<sup>(99)</sup> rezeksiyon uygulanmış KHDAK'li T1-2N1M0 olgularda hücre tipinin sağ kalım üzerine etkili olmadığını bildirmektedir. Fang<sup>(97)</sup> da, rezeksiyon tipi ve histolojik tipin sağ kalıma anlamlı etkisi olmadığını bildirmiştir. N0 olgularda hücre tipi prognostik değilken, N1-2 epidermoid karsinomda prognoz diğer hücre tiplerine göre daha iyi olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Harpole ve Nakayama<sup>(106,144)</sup>, epidermoid karsinomlu hastaların biraz daha uzun yaşadığını bildirmektedir. Bu durum adenokarsinomun bazı tiplerinin daha agresif biyolojik özelliklerinden, yapılan postoperatif tedaviye direnç gösterme eğilimlerinden ve daha yüksek metastatik eğilimlerinden kaynaklanabilir (94,144). Ayrıca bir çok yayında KHDAK'li adenokarsinom olgularının mediastinal lenf nod metastazına daha sık neden olduğu bildirilmektedir (101). Çalışmamızda tüm evreler incelendiğinde hücre tipinin sağ kalıma etkisi gösterilememiştir fakat adenokarsinomluların postoperatif ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık sağ kalım oranı daha yüksek ve epidermoid karsinomlu hastalarda mediastinal lenf nodu metastazı daha sık bulunmuştur. Sonucun, serideki hastaların büyük çoğunluğunun epidermoid karsinomlu olmasıyla ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Mediastinal lenf nodlarına metastazı genellikle tümör boyutu arttıkça daha sık görülür. Ayrıca pek çok vakada mikro metastaz varlığında tümör çapı en az 3 cm'dir (4). Çalışmamızda tümör boyutu ile mediastinal lenf nodu metastazı arasında doğru orantı saptandı.

Uzak metastazı bulunmayan akciğer kanserinde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Lenf nodlarının postoperatif mikroskopik incelemesi sonucunda metastaz tespit edilirse kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi ek tedavi yöntemleri



uygulanır (22,110,145-147). Çalışmamızda postoperatif lenf nodu metastazı olan 63 hastaya KT verildi.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör mediastinal lenf nodu tutulumudur. Mediastinal lenf nodu metastazı olan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %5 ile %23 arasında değişir (95,120). Çalışmamızda da mediastinal lenf nodu metastazı olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %10 bulunmuştur. Akciğer kanseri cerrahisinde mediastinal lenfatik sistem üzerinde lenfatik örneklemeden, sistematik mediastinal diseksiyona kadar giden farklı uygulamalar olmakla birlikte, küratif cerrahi için sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (95). KHDAK'nin tam rezeksiyonu için 2006'da yayımlanan küçük hücre dışı akciğer kanserinin intraoperatif lenf nodu evrelemesi ile ilgili rehberde de sistematik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonunun, akciğer kanserinin doğru patolojik evrelemesinin yapılabilmesi ve tam rezeksiyondan emin olabilmek için gerekli olduğu, ayrıca mortalite ve morbiditeyi de belirgin bir şekilde artırmadığı bilinmektedir (147). Yano ve ark.<sup>(149)</sup>, operasyon sırasında N2 hastalık buldukları olgularını inceledikleri çalışmalarında, uzun sağ kalımın elde edilebilmesi için klinik N0 ve N1 olan olgularda bile rutin sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu uygulanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Literatürde; Evre II ve IIIa hastaların incelendikleri çalışmalarda radikal lenf bezi diseksiyonu ve sistematik olmayan örnekleme yapılan gruplar arasında N1 ve N2 hastalık saptama oranları arasında fark olmadığı, ancak birden çok istasyonda N2 bulunma oranının ilk grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir. Buna rağmen iki grup arasında 5 yıllık sağ kalım, nüks ve komplikasyon gelişme oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(110,146).

Literatürde, skuamöz hücreli karsinomun N2 metastaz oranı daha düşük görünmektedir. Bu nedenle, periferik skuamöz karsinomlu ve radyolojik olarak N2 düşünülmeyen hastalarda mediastinoskopi gerekemeyebilir. Adenokarsinom saptanması durumunda, adenokarsinom'un hem karşı mediastinal lenfatik metastaz, hem de perinodal metastaz yapma eğilimi yüksek olduğundan, medistinoskopi önerilmektedir (148). Çalışmamızda mediastinal lenf nodu tutulumu olan 26 hastanın 17'si epidermoid karsinom, 6'sı adenokarsinom, 2'si adenoskuamöz karsinom, birisi de büyük hücreli karsinomdu. Mediastinal lenf nodu tutulumu sayısının az olmasını çalışmamızdaki adenokarsinomlu hastaların az olmasına bağlıyoruz.

Tümörün yeri, mediastinoskopi endikasyonunu belirlemede etkili olabilir. Sağ akciğer tümörlerinde N2 tutulum olasılığı %50, sol akciğer tümörlerinde %30 olarak bildirilmiştir. Sol akciğer tümörlerinde N2 saptanma oranının düşük olması, soldan mediastene metastazın daha az olmasından değil, aortun örtmesi nedeniyle sol mediasteninin iyi eksplere edilememesiyle ilişkilidir. Sol akciğer tümörü olup, mediastinoskopide N2 saptanan hastalarda, N3 olma ihtimali yüksektir. Sol torakotomi esnasında karşı mediasten değerlendirilmesi güç olduğu için sol akciğer tümörlerinde mediastinoskopi rutin olarak yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda sağ akciğer tümörlerinin %10,6'sında, sol akciğer tümörlerinin %15'inde mediastinal lenf nodu tutulumu tespit edildi. Rutin mediastinoskopi ile N2 hasta grubu ortaya çıkarılarak neoadjuvan tedavi verilmesiyle, küratif rezeksiyon oranı artırılabilir. Neoadjuvan tedaviyle rezektabl hale gelen N2 hastalarının oranı %10 olarak bildirilmiştir (95). Çalışmamızda preoperatif mediastinal lenf nodu tutulumu olan 6 hastaya neoadjuvan tedavi verildi, hepsinde tam rezeksiyon gerçekleşti.

Toraks duvarı invazyonu akciğer malignitelerinin yaklaşık %8'inde görülmektedir (150). Tümör ile toraks duvarı arasında 3 cm'den fazla temas yüzeyinin olması, lezyon ile toraks duvarı arasında geniş açı bulunması, plevral kalınlaşma ve plevral çekintiler benign lezyonlarda da görülebilen toraks duvarı invazyon kriterleridir. Ekstraplevral yağ planlarının silinmesi ile birlikte kitleyle geniş açılı plevral temas ve uzun plevral kalınlaşmanın bulunması yüksek olasılıklı toraks duvarı tutulumunu göstermektedir (151). Ekstraplevral kitle varlığı kuvvetle plevral invazyonun işaretidir. Bununla birlikte bu bulgu eğer tümörden dolayı ekstraplevral mesafede infiltrasyon, fibrozis ve inflamasyon mevcutsa yanıltıcı olabilmektedir (152). Tümör komşuluğundaki ekstraplevral mesafede yağlı planların açık olması da toraks duvarı invazyonunun olmadığını kesin olarak ekarte ettirmez (151). Tek kriter olarak plevral kalınlaşmanın toraks duvarı invazyonu açısından özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür. Toraks duvarında kitle olsun ya da olmasın BT'de rutin kullanılan invazyon kriterleri arasında en güvenilir olanı komşu kemikte (kosta) destrüksiyondur (151,152). Tümörün toraks duvarını invaze etmesi anrezektabl anlamına gelmez ancak prognozu kötü etkilemektedir. BT'nin buradaki önemli rolü tümörün toraks duvarını invaze edip etmediği ve lezyon derinliği konusunda cerraha yardımcı olmasıdır (151). Bizim çalışmamızda da 15 hastada toraks duvarı tutulumu mevcuttu ve bu hastalara toraks

duvarı rezeksiyonu yapıldı. Toraks duvarı tutulumu olup toraks duvarı rezeksiyonu yapılan T3N0M0'lu hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $45,6 \pm 9,9$  ay olarak tespit edildi. Toraks duvarı tutulumu olmayan T3N0M0'lu hastalarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $59,44 \pm 8,75$  aydı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Uzak metastazlarla ileri T ve N evresi arasında ilişki bulunmaktadır. N2 hastalığı olanlarda asemptomatik uzak metastaz sıklığı artmaktadır(153). Histolojik tip ve asemptomatik metastazlar arasındaki bağlantı tartışmalı bir konudur. Adenokarsinomda beyin metastazlarının skuamöz hücreli kansere göre daha sık olduğu pek çok çalışmada bildirilmekle birlikte, evre I ve II hastalarda farklılık olmadığı görülmüştür. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), adrenal bezler (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30) (12,13). Son dönem standart noninvazif evreleme yöntemleri (US, BT, MRG ve kemik sintigrafisi) mükemmellikten uzaktır. Total cerrahi rezeksiyondan 3-24 ay sonra hastaların %20'sinde sistemik relaps gelişir. Bu görüntüleme tekniklerinin yüksek yanlış negatif oranı, muhtemelen biyolojik olarak daha agresif tümörlerin tanı esnasında mikrometastatik yayılımının varlığı ile açıklanabilir (154).

KHDAK hastalarında nodal tutulum tümör evrelemesinde kritik öneme sahiptir (67). Tutulan lenf nodu sayısı da hastaların prognozunu belirlemede oldukça önemlidir. Mediastinoskopide saptanan N2 hastalık primer cerrahi rezeksiyon için mutlak kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Tek N2 nodal tutulumlu hastaların multipl N2 nodal tutulumlu hastalardan yaşam süresinin üç kat daha uzun olduğu belirtilmektedir (155). Multipl N2 varlığı birçok seride prognozu olumsuz etkileyen bir faktör olarak belirlenmiştir (108,156,157). Bizim çalışmamızda da tek N2 nodal tutulum olanlarda postoperatif ortalama yaşam süresi  $35,61 \pm 10,91$  ay iken multipl N2 nodal tutulumu olanlarda  $26,64 \pm 8,72$  ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bu sonuç, rezeksiyon yapılan multipl N2'li olgu sayısının azlığına bağlıdır.

Evre IA ve IB grubundaki hastalarda standart tedavi yaklaşımı lobektomi olup, sağ orta veya alt lobda bulunan lezyonlarda lenfatik drenajın tümüyle temizlenebilmesi için alt bilobektominin yapılması tavsiye edilmektedir (95,158). Evre IIA, IIB ve IIIA'da uygulanması gereken standart cerrahi işlem lobektomi, bilobektomi veya

pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonudur . T3N0M0 olgularda ise invazyona uğrayan dokular en blok olarak rezeke edilir ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon uygulanır (95).

Yapılan cerrahi tedavide başarıyı etkileyen en önemli faktör, mümkün olan en erken evrede, radikal ve eksiksiz bir rezeksiyon gerçekleştirmektir (34,123). Eksik rezeksiyonun, prognoz ve sağ kalıma etkisi azdır (111,150,159,160). Ghiribelli ve ark.<sup>(116)</sup> bronş güdüğünde tümör pozitif olan adenokanserlilerde, epidermoid kanserlilerden daha kötü sağ kalım sonuçları olduğunu ve yetersiz rezeksiyonun önlenmesi için mutlaka “frozen section”la değerlendirmeyi önermektedir. Snijder ve ark.<sup>(161)</sup>, cerrahi sınırdaki tümör bulunmasının sağ kalım süresini etkilemediğini, ancak lokal rekürens oranını artırdığını bildirmiştir (161). Massard<sup>(162)</sup> bronşial sınırdaki pozitif olan hastaların bronkoskopi, biyopsi, BT ile sık takibini ve rekürens gelişen olgularda rezeksiyon veya RT’yi önermiştir. Çalışmamızda tam rezeksiyon gerçekleştirilenlerde ortalama postop yaşam süresi 65,40 ±4,03 ay, eksik rezeksiyon yapılanlarda 15,91 ±3,71 ay olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Eksik rezeksiyon yapılan hastalardan 9’una göğüs duvarında cerrahi sınırda tümör pozitifliği nedeniyle postoperatif RT, 5’ine bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle tamamlayıcı pnömonektomi ve KT, birisine bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle brakiterapi uygulandı.

Yeni evreleme sisteminde tümör boyutu ile ilgili değişiklikler yapılırken N faktörü ile ilgili değişiklik yapılmadı. Yeni sistem ile inoperabl kabul edilen hastaların oranı azaltılmış ve rezeksiyona uygun olarak değerlendirilmiştir. Yeni evreleme sistemi ile evre IB ve IIB’nin yeniden sınıflandırılması ile evre IIA’lı hasta sayısında artış olduğu bildirilmektedir (163). Bizim çalışmamızda 6.TNM’ ye göre hasta sayıları; IA %12,3(26), IB %40,8(86), IIA %3,3(7), IIB %27,5(58), IIIA %13,3(28), IIIB%1,4(3) iken 7.TNM’ye göre ; IA %12,8(27), IB %24,2(51), IIA %21,3(45), IIB %24,6(52), IIIA %15,6(33). Literatür ile uyumlu olarak evre IIA’lı hasta sayısında artış gözlemlendi. Çalışmamıza sadece rezektabl hastalar alındığı için inoperabl kabul edilen hastaların durumunu değerlendiremedik.

Yeni TNM sisteminde T1, T1a ve T1b olarak ikiye ayrıldı. İki grup arasında sağ kalım farkı gözlemlendi. T<2 cm olan tümörlerin 5 yıllık sağ kalımının 2,1-3 cm olanlardan daha iyi olduğu bildirilmiştir (107). Literatürde 5 yıllık sağ kalım T1a’da

%84-77, T1b'de %71-68 olarak bildirilmiştir (163,164). Çalışmamızda postoperatif ortalama yaşam süresi T1a'da  $75,49 \pm 7,04$  ay, 5 yıllık sağ kalım % 71. T1b'de postoperatif ortalama yaşam süresi  $73,10 \pm 12,36$  ay, 5 yıllık sağ kalım % 54 bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Yeni evreleme sisteminde T2; T2a, T2b ve T3 olarak değerlendirildi. Literatürde T2a'da 5 yıllık sağ kalım %58 iken T2b'de %49 olarak bildirilmektedir (164). Çalışmamızda T2a ve T2b'de 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %45 ve %31 bulundu. Yeni sistemde 2a'nın oranında artış meydana geldi. Yeni evre 2a'nın bir kısmı , eski evre 1b'nin kötü prognoz grubundan oluştu. Bu şekilde 2a ile 1b arasında sağ kalımda önemli bir fark meydana geldi. Ayrıca, yeni evre IIIA'nın alt grubu olan T3N1M0( T>7 cm) eski evre IIB'den kötü prognoz öngörüsü yüksek olarak ayrıldı. Böylece yeni evreleme sistemi kötü pronoz gösteren büyük boyutlu tümörlerde evre artışı meydana getirdi (163). Bizim çalışmamızda da 4 olgu bu şekilde evre IIB'den evre IIIB'ye alındı. Bu durum tümör boyutunun prognoz belirlemede önemli bir faktör olduğunu göstermekte ve 7.TNM evreleme sisteminin hastanın durumunu ve prognozunu objektif bir şekilde yansıttığını ortaya koymaktadır

Yeni evreleme ile primer tümöre ek olarak akciğerde nodül bulunanları erken evreye alarak onların evre IIB'ye benzer iyi sonuçları görüldü. Bu pulmoner nodüllü hastalarda diğer evre IIIB'li hastalardan daha iyi prognoz olduğu görüldü ve bu rezeksiyon için iyi bir göstergedir, bu lokal yayılım olarak kabul edilir. Bu nedenle bu revizyonla IIIB ve IIIA arasındaki risk oranları daha bilgilendiricidir. Ancak aynı taraf farklı lobda nodül olanlarda ve lenf nodu tutulumu olanlarda (N2,N3) kötü prognoz gösterildi, bu gibi durumlarda evre IV evre IIIB'den daha iyi evre olarak sınıflandırılabilir. Bazı araştırmacılarda evre IIIB'nin evre IV'den daha kötü prognoz eğiliminde olduğunu bildiriyorlar. Yeni evrelemede T2bN0M0 ve T2aN1M0'un prognozu, eski evre IIA'dan daha kötü iken T3N0M0 (T>7 cm; aynı lobda nodül) 'un prognozu eski sistem bazı evre IIB (T2bN1M0;T3N0M0, T=invazyon)'den daha iyidir. Yeni evrelendirme sisteminin aksaklıkları olsada eski sisteme göre prognoz tahmini, cerrahlar tarafından kabul edilebilirliği daha iyidir (163). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatürle uyumlu değildi. Bunu hasta sayılarının T1N1M0'da az olmasına bağlıyoruz.

Duque ve ark.<sup>(165)</sup> postoperatif komplikasyon oranını %32; Bernard ve ark.<sup>(166)</sup> %42 olarak bildirirken, Deslauriers ve ark.<sup>(167)</sup> %27'si majör komplikasyon olmak üzere toplam %48 olarak bildirmişlerdir. Operatif mortalite genellikle %3-4 iken, %1 ilâ 9 arasında bildiren yayınlar da vardır (168,169). Çalışmamızda komplikasyon %29,3 olup, çoğu basit tedavi yaklaşımlarıyla giderilmiştir. Operatif mortalite %2,3 idi. Komplikasyon gelişmeyenlerde postoperatif ortalama yaşam süresi 66,23 ± 4,48 ay, komplikasyon gelişenlerde postoperatif ortalama yaşam süresi 49,18 ± 6,95 ay. Komplikasyonların sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0,05).

Goldstraw ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada 6.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi : evre IA %73(119 ay), IB %54(70 ay), IIA %48(54 ay), IIB %38(33 ay), IIIA %25(23 ay), IIIB %19(16 ay) olarak bulundu. 7.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi ise: IA %73(119 ay), IB %58(81 ay), IIA %46(49), IIB %36(31 ay), IIIA %24(22 ay), IIIB %9(13 ay) (121). Çalışmamızda 6. TNM'ye göre evrelemede 5 yıllık sağ kalım oranları ve ortalama yaşam süreleri: evre IA %75(83 ay), IB %55(77 ay), IIA %29(47 ay), IIB %20(38 ay), IIIA %5(32 ay); 7.TNM'ye göre : IA %75(84 ay), IB %58(79 ay), IIA %31(63 ay), IIB % 34(56 ay), IIIA % 4(35 ay) olarak bulundu. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulundu. Sadece evre IIIA'da düşük bulundu.

Serimizin 5 yıllık sağ kalım oranı %40 bulundu. Çalışmamızda erken evre, tümör çapı < 3 cm, Hb>11 gr/dl, N0 ve 65 yaş altı yaş grubu akciğer kanserli hastalarda sağ kalımın olumlu etkilendiği ancak eksik rezeksiyon yapılan ve metastaz gelişen hastalarda olumsuz etkilendiği görülmüştür.

## VI. SONUÇLAR

1. 7. TNM evreleme sistemi yeniden evrelendirilen akciğer kanserli olgularımızın sayıları evre IB, IIB ve IIIB'de azalmakta, evre IIA ve IIIA'da artmakta, evre IA'da değişmemektedir.
2. Tümör boyutu arttıkça sağ kalım süreleri azalmaktadır.
3. Tümör boyutu 7.TNM evreleme sisteminde esas alınan önemli bir faktördür. Yeni evreleme sistemi, hastanın durumunu ve prognozunu daha objektif bir şekilde yansıtmaktadır.
4. Mediastinal lenf nodu tutulumu olanlarda sağ kalım süreleri daha kısa bulunmuştur.
5. Patolojik evrelere göre sağ kalım değerlendirildiğinde EvreIA'da sağ kalım daha uzun bulunmuştur.
6. Hb> 11 gr/dl olanlarda sağ kalım süreleri daha uzun bulunmuştur.
7. Tam rezeksiyon yapılanlarda sağ kalım süreleri eksik rezeksiyon yapılanlara göre daha uzun bulunmuştur.
8. Metastaz gelişen hastalarda sağ kalım süresi daha kısa bulunmuştur.
9. 65 yaş üstünde sağ kalım süresi 65 yaş altına göre daha kısa bulunmuştur.
10. Çalışmamızda hücre tipinin sağ kalıma etkisi bulunmamıştır.

## VII.KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer - Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Nov 1;166(9):1166-96.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
3. Cangır, AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. *Göğüs cerrahisi*. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 1061-75.
4. 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 May; 97(5): 1059-65.
5. Ginsberg RJ. Continuing controversies in staging NSCLC: An analysis of the revised 1997 staging system. *Oncology (Williston Park)* 1998 Jan;12(1 Suppl 2): 51-4.
6. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O: The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997; 80: 1034 - 45.
7. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer. *Biologic prophets of cancer cell aggression*. *Chest* 1995; 106: 246-54.
8. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-9.
9. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 1534-47.
10. Postmus PE, Rocmans P, Asamura H et al. Consensus report IASLC workshop Bruges, September 2002: pretreatment minimal for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003 Dec; 42 Suppl 1: 3-6.
11. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.



12. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, ed. General thoracic surgery 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 1994; 1159–87.
13. D’Amico TA, Sabiston DC. Carcinoma of the lung. In: Sabiston DC, Spencer FC, eds. Surgery of the chest 6th ed. W.B. Saunders Company; Philadelphia. 1995; 634–49.
14. Shields TW. Surgical anatomy of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. General thoracic surgery 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 59-73.
15. Şakul U. Toraks Anatomisi. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 3-76.
16. Toker A, Kalaycı G. Göğüs anatomisi. In: Yüksel M, Kalaycı G, editörler. Göğüs Cerrahisi. Bil Medya Grup; İstanbul. 2001; 19-36.
17. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care 4th edition. Delmar/ Thomson Learning; New York. 2002; 41-43.
18. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 949-53.
19. Greenberg HB. Benign subpleural lymph node appearing as a pulmonary coin lesion. Radiology 1961; 77: 97-9.
20. Shields TW. Lymphatics of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. General thoracic surgery 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 74-89.
21. Tisi GM, Friedman PH, Peters RM, et al. American Thoracic Society: clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 659-64
22. 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.
23. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal lymph nodes. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 623-32.

24. Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 1990; 5: 19-25.
25. Libshitz HI, McKenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986 Aug; 90(2): 229-32.
26. Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. . In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 1426-42.
27. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582. Ankara; 1997.
28. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım*. Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara. 1999; 17-22.
29. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001 Aug-Sep; 33(2-3): 203-11.
30. Çırak K, Tatar D, Özacar R ve ark. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı. 1996; 417-22.
31. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000 Feb; 27(2): 107-18.
32. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jul; 156(1): 320-32.
33. Fujino M, Dosaka Akita H, Harada M et al. Prognostic significance of p53 and ras p 21 expression in non small cell lung cancer. *Cancer* 1995 Dec; 76: 2457-63.
34. Ginsberg RJ. Rubinstein L. For the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995 Sep; 60(3): 615-23.
35. Anthony J, Alberg D, Rex C et al. Epidemiology of lung cancer. In: Mason J, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, eds. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. Elsevier Saunders; Philadelphia. 2005; 1328-54.
36. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007 Sep; 132 (3:suppl): 29-55.

37. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainly analysis. *Environ Health Perspect* 2006 Sep; 114(9): 1361-6.
38. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 1-35
39. Cortez BA, Machadosantelli GM. Chrysotile effects on human lung cell carcinoma in culture: 37d reconstruction and DNA quantification by image analysis. *BMC Cancer* 2008 Jun; 8: 181.
40. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hidrocarbons and respiratory and urinary tract cancer: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol* 2007 Mar; 18(3): 431-46.
41. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A, ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. Ege Üniv. Basımevi; İzmir. 2000; 15-34.
42. Zhang Y, Shu XO, Gao YT, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among nonsmoking Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Nov; 16(11): 2432-5.
43. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer Metastasis Prev* 1997 Sep; 16(3): 295-307.
44. Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009 Jan; 63(1): 136-9.
45. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N, editörler. *6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu*. Uludağ Üniversitesi Yayınları; Bursa. 2001; 35-8.
46. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 2004 Sep; 111(20) :647-52.
47. Vineis P, Husgavel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarkers studies in human population. *Carcinogenesis* 2005 Nov; 26(11): 1846-55.
48. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed* 2006; 77: 118-23.
49. Smith TJ, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 1998 Apr; 19(4): 703-6.

50. Shen M, Chapman RS, He X, Liu LZ, Lai H, Chen W, Lan Q. Dietary factors, food contamination and lung cancer risk in Xuanwei, China. *Lung Cancer*. 2008 Feb. 61(3): 275-82
51. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1997;. 17:219-30
52. Kumar V, Cotran R.S, Robbins S.L. Akciğerler ve üst solunum yolları. Robbins K.(çeviri: U Çevikbaş). Robbins Temel Patoloji 6. Edisyon. Nobel&Yüce; İstanbul. 2000; 393-438
53. Öztürk S, Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. *Göğüs cerrahisi*. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 1077-97.
54. Shields TW. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 1456-81.
55. Bedsmoore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radio* 2003; 45: 8-17.
56. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 301–30.
57. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization. 2004
58. *European Respiratory Monograph* 2001; 17: 86-98.
59. *Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines (2nd Edition)* *Chest* 2007; 132 Supplement: 1-422
60. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007; 132: 149-60.
61. British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer: The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 1998;1: 1-8.
62. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2001; 925-83.

63. Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 131-48.
64. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD eds. *Lung Cancer Principles and Practice* eds. Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia. 2000; 521-34.
65. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. Ege Üniversitesi Basımevi; İzmir. 2000;165-73.
66. Murren J, Glatstein E, Pass HI. Small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology* 6th ed. Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia. 2001; 983-1018.
67. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-7.
68. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995; 108(3): 828-41.
69. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres antercancereux. *Bull. Inst. Natl. Hyg* 1946; I: 70.
70. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am. J. Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 120: 130-8.
71. Leong SS, Lima CM, Sherman CA, et al. The 1997 international staging system for non-small cell lung cancer: have all issues been addressed? *Chest* 1999; 115: 242-8.
72. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 694-705.
73. International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumors* 5th ed. Willey-Liss; New York. 1997; 93-7.
74. Naruke T. et al. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112(4 suppl) : 242-8

75. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF. Staging systems of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 475-82.
76. Suemasu K, Yoneyama T, Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2000; 1343-57.
77. Maddaus M, Ginsberg RJ. Lung cancer diagnosis and staging. In: Pearson FG, et al. *Thoracic surgery*. Churchill Livingstone; New York. 1995; 27: 677-82.
78. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. In Roth JA, Ruckdeschel JC, Wisenburger TH. *Thoracic Oncology*. WB Saunders Co; Philadelphia. 1995:84-103.
79. Jardin MR, Remy J. *Spiral CT of the Chest*. Springer; Berlin, Heidelberg, New York. 1996: 74-6.
80. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128(4): 2289-97.
81. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 178-201.
82. Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007; 62(2): 97-108.
83. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M et al. American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 202-20.
84. Abolhoda A, Keller SM. Surgical staging of the mediastinum. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD eds. *Lung Cancer Principles and Practice* eds. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2000; 628-46.
85. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):157-66.

86. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8
87. Freixinet Gilart J, Garcia PG, de Castro FR et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1641-43.
88. Sagawa M, Sato M, Sakurada A et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 900-4.
89. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007; 131(2): 539-48.
90. Al-Haddad M, Wallace MB. EUS-FNA and biomarkers for the staging of non-small cell lung cancer. *Endoscopy* 2006; 38(Suppl 1): 114-7.
91. Yasufuku K, Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology* 2007; 12(2): 173-83.
92. Rintoul R. Towards complete endoscopic staging of the mediastinum? *Endoscopy* 2006; 38(Suppl 1) :110-3.
93. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak Det al. Elecromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 982-9.
94. Miller AB. Lung Cancer Epidemiology. In: Pearson FG, et al. *Thoracic surgery*. Churchill Livingstone; New York. 1995; 27: 648-60.
95. Ponn RB, Cicero JL, Daly DT. Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 1549-88.
96. Abdul R.Jazieh, Mohammad H, John A. Prognostic Factors in Patients with Surgically Resected Stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1168-71.
97. Fang D, Zhang D, Guojun H. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: T a retrospective analysis of 1905 cases. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1155-59.

98. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1759-64.
99. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y. et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer. *European Journal of cardio-thoracic surgery* 2001; 19: 555-61.
100. Deliesser HM, Grippi MA. Lung Cancer; Preoperatif Evaluation. In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 3rd ed. McGraw-Hill Companies; New York. 1998; 625-8.
101. Çıkıkcıoğlu, M. Kıyık, S. Altın ve ark. Akciğer kanserinde prognostik faktörler ve tedavi öncesi değerlendirme. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks derneği Ankara; 1999: 80-96
102. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998; 58:4023-37.
103. Jong Ho Park, Shim Y.M, Baek H.J. Postoperative adjuvant therapy for stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 : 1821-26.
104. Tommaso C. Mineo, Ambrogi V, Corsaro V et al. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small cell lung cancer. *European Journal of cardio thoracic surgery* 2001; 20 : 378-84.
105. Port Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 25: 257-63.
106. Harpole DH, Herndon JE, Wolfe WG et al. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. *Cancer Research* 1995; 55: 51-6.
107. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 956-61.
108. Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of nonsmall cell lung cancer. *Chest* 1991; 100: 423-8.



109. Tsubota N, Yoshimura M. Skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: How successful is mediastinal dissection. *Surg Today* 1996; 26: 169-72.
110. Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB et al. Mode of spread in early phase of lymphatic metastasis in nonsmall-cell lung cancer. Significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 623-30.
111. Steinbaum SS, Uretzky ID, McAdams HP. Exploratory thoracotomy for nonresectable lung cancer. *Chest* 1995 Apr; 107(4): 1058-61.
112. Watanabe Y, Tsubota M, Shimizu J et al. Aggressive surgical intervention in N2 nonsmall cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 253-61.
113. Lacasse Y, Bucher HC, Wang E, et al. "Incomplete resection" in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 220-6.
114. LungCancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-21.
115. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997 Apr; 113(4): 691-8.
116. Ghiribelli C, Voltolini P, Paladini P. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999; 16 : 555-9.
117. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IIIA. *Chest* 2007; 132: 243-65.
118. Jett JR, Schild SE, Keith RL et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IIIB. *Chest* 2007; 132: 266-76.
119. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IV. *Chest* 2007; 132: 277-89.

- 120.Han S. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde cerrahi sonuçlar. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 1099-110.
- 121.Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al.The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706–14.
- 122.Darling G,Dresler CM. Clinical Presentation of Lung Cancer. In: Pearson FG, et al. Thoracic surgery. Churchill Livingstone; New York. 1995; 96: 1269-71.
- 123.Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2001; 20: 694-9.
- 124.Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC et al. Gender influence on weight-loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996 Nov ;78(10): 2119-26.
- 125.Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991 Sep; 9(9): 1618-26.
- 126.Stabile LP, Davis AL, Gubish CT et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002 Apr ; 62(7) : 2141-50.
- 127.Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol.* 1990 Aug; 8(8): 1402-7.
- 128.Inoue K, Sato M, Fujimura S et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 116: 407–11.
- 129.Wagner RB, Johnston MR. Why should thoracic surgeons understand basic biology? *Chest Surg Clin N Am* 1995 Feb; 5(1): 1-5.

130. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996 Aug; 15(1): 67-77.
131. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. *Chest* 1992 May; 101(5): 1287-92.
132. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhães A et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995 Dec; 13(3): 253-67.
133. Knight K, Wade S, Balducci L et al. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004 Apr; 116 Suppl 7A:11-26.
134. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 1997 Jul; 44(1): 9-15.
135. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105:753-9.
136. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, et al. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1494-500.
137. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complication following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000; 118:1263-70.
138. Debapriya D, Bimalin L. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. *Chest* 2003; 123: 2096-103.
139. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland working party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer surgery. *Thorax* 2001; 56: 89-108.
140. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP et al. American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:Suppl.3,161-77.
141. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission

- tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999 Oct; 17(10):3201-6.
142. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998 Sep ; 83(5): 918-24.
143. Minna JD. Neoplasms of the lung. In: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo, eds. *Harrison's Principles of Medicine* 14th edition. McGraw-Hill Companies; New York. 1998; 552-62.
144. Nakayama Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N et al. Long-term survivors of non-small cell lung cancer after radiation therapy: The significance of histological type. *Anticancer Research* 1997; 17: 2769-74.
145. Kawano R, Hata E, Ikeda S et al. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1558-62.
146. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-66.
147. Lardinois D, Leyn PD, Schil PV et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-92.
148. Coughlin M, Deslauriers T, Bealieu M et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 556-60.
149. Yano T, Yokoyama H, Inoue T et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1398-1402.
150. Ratto GB, Piacenza G, Frola C et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and result of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:182-8.
151. Pearlberg JL, Sandler MA, Beute GH et al. Limitations of CT in evaluation of neoplasm involving chest wall. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 290-3.

152. Glazer HS, Meyer JD, Aronberg DJ et al. Plevral and chest wall invasion bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157: 191-4.
153. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1988; 43(11): 883-6.
154. Pantel K, Izbicki JR, Angstwurm M et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347(2): 649-53.
155. Luzzi L, Paladini P, Ghiribelli C et al. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically treated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 99-105.
156. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: The importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:145-53.
157. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M et al. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 270-5.
158. Martini N, Ginsberg RJ. Surgical management in Thoracic surgery. In: Pearson FG, et al. *Thoracic surgery*. Churchill Livingstone; New York. 1995; 27: 692-94.
159. Hara N, Ohta M, Tanaka K et al. Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J of surgical oncology* 1984 Mar ; 25(3): 153-8.
160. Weiman DS, Bolton JW, Howard ML et al. Failure of preoperative staging to assess unresectability in M0 bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1989; 63:767-8.
161. Snijder RJ, Riviere AB, Elbers HJJ et al. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 212-6.
162. Massard G., Doddoli C, Gasser B et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 557-65.

- 163.Suzuki M, Yoshida S, Tamura H et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small cell lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 1031-6.
- 164.Rami-Porta R, John MD, Crowley JJ et al. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9.
- 165.Duque JL, Ramos G, Castrodeza J et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicentre study. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 944-50.
- 166.Bernard A, Ferrand L, Hagry O et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resections. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 161-7.
- 167.Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S et al. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106: 329-30.
- 168.Icard P, Regnard JF, Napoli S et al. Primary lung cancer in young patients: a study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 99-103.
- 169.Kotlyarov EV, Rukosuyev AA. Long term results and patterns of disease recurrence after radical operations for lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:24-8.