

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TANI KOYULMUŞ TEK MEDİASTİNAL METASTAZI  
(N2) KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ  
HASTALARDA DEFINİTİF KEMO/RADYOTERAPİ  
SONRASI CERRAHİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. OSMAN YAKŞI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. AKİF TURNA**

**İSTANBUL**  
**ARALIK - 2013**

## TEŞEKKÜR

Eđitim ve öğretimimde gösterdikleri büyük katkıları, asistanlığım süresince esirgemedikleri ilgi ve özverili paylaşımlarından dolayı Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Kamil KAYNAK,

Bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Akif TURNA'ya ,

Gösterdikleri yakın ilgi, dostluk ve deneyim aktarımında her daim desteklerini yanımda hissettiğim değerli abilerim ve hocalarım Op. Dr. Ahmet DEMİRKAYA ve Op. Dr. Ezel ERŞEN'e

Asistanlık eğitimim süresi içerisinde her daim yardım ve desteklerini gördüğüm değerli arkadaş ve kardeşlerim Dr. Elvin HEKİMOĞLU ve Dr. Nurlan ALİZADE' ye

Hastalarla iletişimimizde ve tedavi etkinliğinin artırılmasında büyük pay sahibi olan kliniğimiz servis sorumlusu Uzm. Hem. Işık KAYMAK başta olmak üzere tüm servis ve ameliyathane hemşirelerine,

Her konuda danıştığım yol arkadaşım Murat DEĞİRMENCİ başta olmak üzere kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Canımdan çok sevdiğim ve yıllardır sevgisini her an içimde hissettiğim değerli eşim, biricik kızım ve hayatıma değer katan canım aileme sonsuz saygı, sevgi ve minnetimi bir borç bilirim.

**DR.OSMAN YAKŞI**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>1</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>2</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>3</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>4</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>3.HASTALAR VE YÖNTEMLER</b>	<b>22</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>

## KISALTMALAR

<b>KHDAK</b>	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütüne
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SHK</b>	: Skuamoz hücreli karsinom
<b>ADK</b>	: Adenokarsinom
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuvar distres sendrom
<b>BAK</b>	: Bronko alveolar karsinom
<b>KHAK</b>	: Küçük hücreli karsinom
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MR</b>	: Magnetik rezonans
<b>TTİAB</b>	: Trans torasik iğne aspirasyon biyopsisi
<b>VATS</b>	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
<b>FOB</b>	:Fiberoptik bronkoskopi
<b>EBUS</b>	: Endobronşial ultrasonografi
<b>SUV</b>	: Standardized uptake value

# 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, kanserden ölümlerin en önemli sebebidir<sup>1</sup>. Dünya Sağlık Örgütüne Göre , 5 yaş üzeri ölümlerin % 30 u kansere bağlı gelişmektedir. Akciğer kanseri tüm dünyada kanser oranı olarak %12,5 , kansere bağlı ölümlerin ise %18 ini oluşturmaktadır<sup>2</sup>. Sigara içimi ile doğru orantılı olarak artış gösteren akciğer kanseri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen organ kanseridir.

Akciğer kanserinin yaklaşık %80'nini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır.

KHDAK hastalarının yaklaşık %70'i ileri evre (IIIB/IV-opere edilemeyen) hastalardır ve kemoterapi (KT) başlıca tedavi yöntemidir. Evre IIIB hastalarda KT'ye tedavi edici (küratif) radyoterapi (RT) eklenebilir. İleri evre KHDAK'da 5 yıllık sağkalım yeni ilaçların kullanıma girmesine rağmen %5'in altındadır<sup>3</sup>. Daha erken evre KHDAK tanılı hastalarda cerrahi tedavi çok daha iyi sonuçlar verebilmekte.

Lokal ileri yada nodal tutulumu olan hastalarda neoadjuvan yada definitif tedavi sonrası rezeksiyon tartışmalı bir konu olmasına rağmen, bir çok merkezde uygulanan bir yöntem olarak önümüze çıkmaktadır. Trimodal tedavinin yararını kanıtlayan bir çok çalışmanın bulunması bu konudaki uygulamaları daha önemli hale getirmektedir.

Preoperatif dönemde mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 hastalık) tespit edilmiş Evre IIIA olgularda indüksiyon kemoterapi sonrasında evre azalması (İng; "Down staging") gözlenirse cerrahi uygulanır. İndüksiyon tedavisi uygulanan olguda seçkin yaklaşım lobektomi ile sınırlı kalmalıdır ve yüksek mortalite riski nedeniyle pnömonektomi tercih edilmemelidir. Bugüne kadar yapılan faz II ve III çalışmaların ışığında en iyi sağkalım sonuçları bimodal veya trimodal tedavilerle sağlanmış gözükmektedir (neoadjuvan/definitif kemo/radyoterapi + cerrahi ).

Bu çalışmamızda amaç, kliniğimizde pre op uzak metazı olamayan ve tek N2 (+) nodal tutulum izlenen hastalarda ( N2 + liği mediastinoskopi, videomediastinoskopi yada EBUS ile tanı konulmuş) definitif kemo/radyoterapi sonrası cerrahi oranı, cerrahinin morbidite ve sağkalım üzerine olan etkisini araştırdık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

#### 1.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir<sup>4</sup>. Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur<sup>5</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir<sup>6</sup>. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 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, 11.7/10- 0.000) değerlerdedir. 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<sup>7</sup>.

Ülkemizde en sık skuamöz hücreli kanser (yaklaşık % 45) görülmekte, bunu benzer oranla (yaklaşık % 20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser % 2 oranıyla en az görülen kanser tipidir<sup>8</sup>. Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 86,7'si ileri evrede yer almaktadır.bu çalışmada, olguların evrelere göre dağılımı Tablo I'de belirtilmiştir .

**Tablo I.** Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı [13].

EVRE	%
Evre I	5,6
Evre II	7,7
Evre IIIA	14,2
Evre IIIB	32,1
Evre IV	40,4

### 1.1.2. Akciğer Kanserinde Patoloji

Akciğer Kanserinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiş. Küçük hücreli dışı karsinom ışık mikroskobu ile belirlenen tümör hücrelerinin baskın morfolojisine göre üç ana katagoriye ayrılır. Tümör hücrelerinin morfolojisi yada gen profili kullanılarak bu şekilde farklı histolojik alt grupları ayırt etmek mümkün olsa da, tedavi halen tümör evresi, yaş ve performans durumu esas alınarak belirlenmektedir ve tümör histolojisinden bağımsızdır(Tablo 2).



**Tablo 2.Dünya Sağlık Örgütü'nün Akciğer Kanseri Sınıflaması**

<b>Skvamöz hücreli karsinom (SHK)</b>	<b>Büyük hücreli karsinom</b>
Varyant	Varyantlar
Papiller	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Şeffaf hücreli	Kombine büyük hücreli nöroendokrin Karsinom
Küçük hücreli	Basaloid karsinom
Bazaloid	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
<b>Küçük hücreli karsinom</b>	Şeffaf hücreli karsinoma
Varyant	Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli Karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
<b>Adenokarsinom</b>	<b>Pleomorlik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom</b>
Asiner	İğ veya dev hücreler içeren karsinomlar
Papiller	Pleomorfik karsinoma
Non-müsinöz ( <i>Clara</i> hücresi tip II pnömosit lipi)	Dev hücreli karsinom
Müsinöz (goblet hücre tipi)	Karsinosarkom
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ( <i>Clara</i> hücresi. Tip II pnömosit ve goblet hücre tipi) veya belirsiz	Blastom (pulmoner blastom)
Müsin yapan solid adenokarsinom	Diğer
Mikst	<b>Karsinoid tümör</b>
Varyantlar	<b>Tipik karsinoid</b>
İyi diferansiye fotal adenokarsinom	Atipik karsinoid
Müsinöz ('kolloid')	<b>Tükürük bezi karsinomlar</b>
Müsinöz kist adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
<i>Signet Ring</i>	Adenokistik karsinom
Şeffaf hücreli	Diğerleri
	<b>Sınıflandırılmayan karsinomlar</b>



### 1.1.2.1. Skuamoz Hücreli Karsinom

Değişik derecelerde keratinizasyon ve hücresel bağlantılar oluşturan epitelyal hücrelerin oluşturduğu malign bit tümördür. Bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür. Çoğu SHK ana, lobar, segmental veya subsegmental bronş merkezi içinde ortaya çıkar. Hücresel farklılaşmanın derecesine göre; iyi orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Az diferansiye tümörlerin indiferansiye olanlardan ayırımı fokal ve hücresel düzeydeki diferansiyasyona bakılarak yapılır. Genelde, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla hasarlı bir epitel yada displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde , tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapası genelde beklenmez.

Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye SHK'ların yaklaşık % 50 sinde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. SHK 'ların en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

### 1.1.2.2. Adenokarsinom

Glandüler diferansiyasyon veya müsün üretimi içeren epitelyal bir tümördür. Asiner , papiller, bronkoalveolar, müsün içeren solid tip veya bunların karışımı olmak üzere alt tipleri tanımlanmıştır. ADK 'nın en önemli tanısal özellikleri müsün üretimi yapan bez yapısını içermesidir. Müsün içermesi kötü prognoz göstergesidir. Tümörlerin çoğu 'clara' hücre ve tip 2 pnömosit kökenlidir.

Periferde yerleşen tipler mezotelyomaya benzeyebilir. ADK en yaygın fibrotik skarlar ile ilişkili tümör tipidir. Total akciğer kanserinin %2-6 sını temsil eden BAK , bronkoalveolar karsinomlar, tüm ADK 'ların % 15 ini oluşturur. Adenokarsinomların en sık metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, adrenaller, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Histolojik olarak tümör; iyi , orta, az diferansiye tiplerden oluşur.

### 1.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

KHDAK 'inin yaklaşık %10 'nu büyük hücreli karsinom (BHK) oluşturur. Geniş stoplazmalı ve belirgin hücre nükleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşur. Aslında büyük hücreli karsinom tanısı bir eleme tanısıdır. Bir kötü diferansiye tümör, küçük hücreli akciğer kanseri ( KHAK) , SHK veya ADK bilirleyici özelliklerin hiçbirine uymuyorsa BHK olarak sınıflandırılabilir. Lezyonun hücresel özellikleri , kolumnar değil, mukus içermeyen skuamöz diferansiyasyon görünmüyor olmasıdır ve nöroendokrin özellikleri veya küçük hücreli özellikleri yoktur. Büyük hücreli karsinomların yaklaşık % 60 'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. Dev hücreli tipi tümörler genellikle saldırgan yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler. Çoğunlukla geç evrelerde saptanırlar ancak evre 1 ya da 2 gibi erken evrelerde saptanırsa cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır. Tümörün yaygın metastaz yapma yeteneği vardır ve ince barsaklar metastazın en sık görüldüğü organdır.

### 1.1.2.4. Küçük Hücreli Karsinom

Çoğunlukla büyük bronşlardan kaynaklanır. Genelde bronş duvarını infiltre ederek lümeni daraltırlar. Erken safhada mediastinal ve hiler lenf nodlarına metastaz yaptıklarından , tanı anında nadiren lokalizedirler. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, lenfositten iki kez büyük hücrelerin oluşturduğu gruplardan oluşur. Hücreler birbirlerine yaslanmış görünümündedir. Fuziform, poligonal hücre şekilleri görülebilir. Bol mitoz , yaygın nekroz görülür. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organelden fakir hücrelerdir. İnce sitoplazmik uzantıları mevcuttur. Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntermedier tipte daha geniş sitoplazma bulunur. Miks tipte ise KHAK ile adeno /skuamöz karsinom birlikte bulunur.

### 1.1.3. Akciğer Kanserinde Evreleme

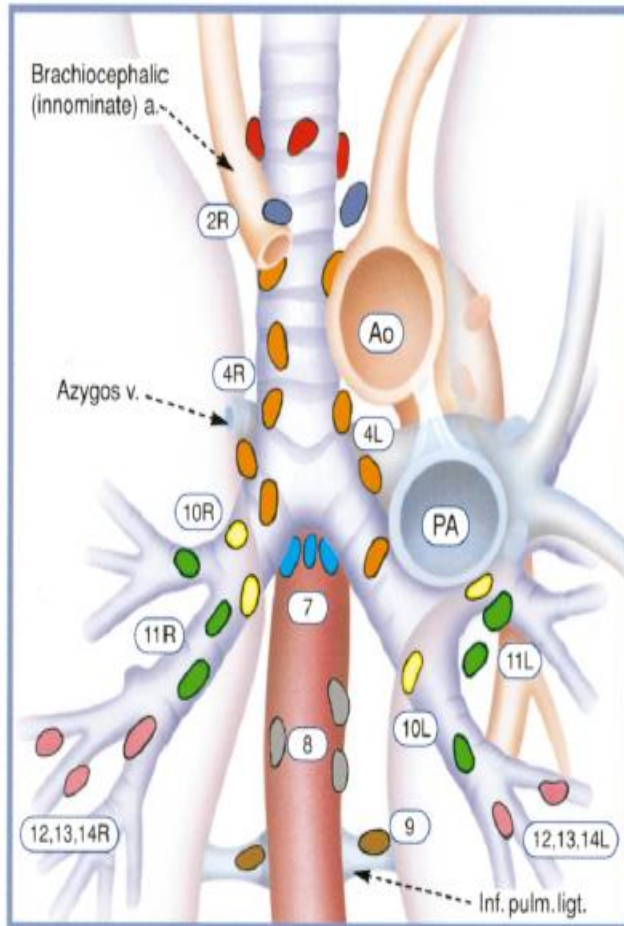
*American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* tarafından 5000 'den fazla hastadan elde edilen klinik veri tabanından edinilen bilgiye göre uluslar arası akciğer kanseri evreleme sistemi yeniden revize edilmiş ve 2010 yılında kabul edilmiştir (Tablo 3).

AJCC 7. yani yeni TNM evrelemesine göre bölgesel lenf bezi sınıflaması ve Mountain ve Dressler' in düzenlediği lenf nodu haritası Tablo 3 ve 4 te verilmiştir.

**Tablo 3. Bölgesel lenf bezi sınıflaması**

<b>N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.</b> <b>Üst Mediastinal Bezler</b>
<b>1. Yüksek mediastinal :</b> Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri.
<b>2. Üst paratrakeal :</b> Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleri.
<b>3. Prevasküler ve retrotrakeal :</b> 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.
<b>4. Alt paratrakeal :</b> Sağda : Trakea orta hattının sağında : Aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri. Solda: Trakea orta hattının solunda: aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenar hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosunun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.
<b>Aortik Lenf Bezleri</b>
<b>5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere) :</b> Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin laterinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.
<b>6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik) :</b> Çıkan aortanın ve kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir : Üst sınır aortik kavsin üst kenar hizasıdır.
<b>Alt mediastinal Lenf Bezleri</b>
<b>7. Subkarinal :</b> Karınanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).
<b>8. Paraözafageal :</b> Özafagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç
<b>9. Pulmoner ligament :</b> Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, Posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.
<b>N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral ile çevrili lenf bezleridir)</b>
<b>10. Hiler:</b> Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.
<b>11. İnterlober:</b> Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.
<b>12. Lobar :</b> Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.
<b>13. Segmental :</b> Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.
<b>14. Subsegmental :</b> Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir.

**Şekil 1. Mountain-Dresler Lenf Nodu Haritası**



### Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

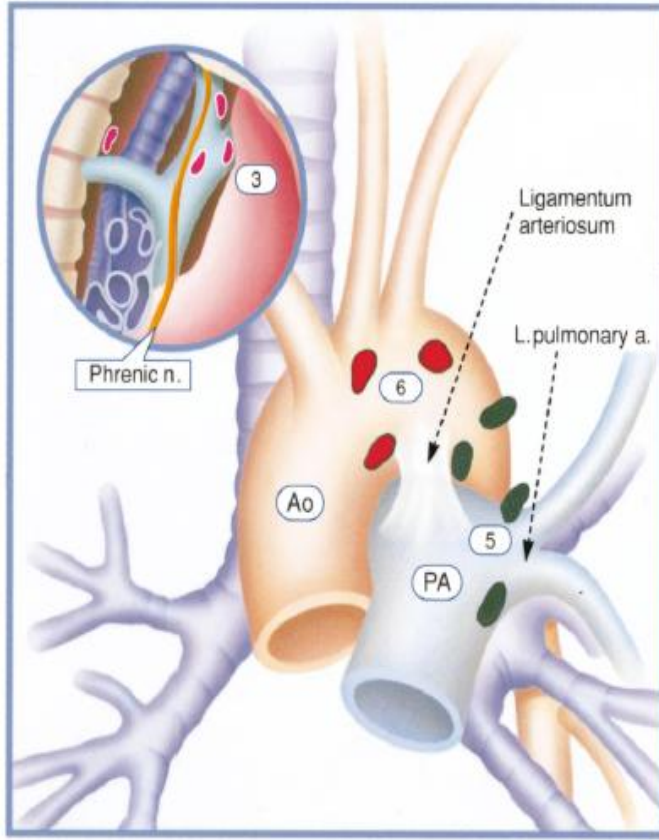
$N_2$  = single digit, ipsilateral

$N_3$  = single digit, contralateral or supraclavicular

### Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Şekil 2. Mountain-Dresler Lenf Nodu Haritası



### Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

### N<sub>1</sub> Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

AJCC 7. Edition yeni TNM evrelemesine göre;

#### Primer tümör (T)

**T<sub>x</sub>** Primer tümör yok olarak değerlendirilir. Bronkoskopik biyopsi veya görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen, balgam veya bronşial yıkama ile tümör varlığı kanıtlanmış.

**T<sub>0</sub>**: Primer tümör yok.

**T<sub>1</sub>**: tümör 3cm, lobar bronştan daha proksimale bronkoskopik bir kanıt olmaksızın viseral plevra veya akciğer tarafından çevrili, ana bronş tutulmamıştır.

**T<sub>1a</sub>**: Tümör çapı 2 cm'den küçüktür.

**T<sub>1b</sub>** Tümör çapı 2 cm ile 3 cm arasındadır.

**T2** Tümör çapı 3cm'den büyük ancak 7cm'den küçük veya eşittir. Ya da bu özellikler olmaksızın :

Ana bronş tutulumu, karınaya tümörün uzaklığı 2cm'den fazla ya da eşittir, visseral plevra invazyonu, obstrüktif pnömoni veya atelektazi ile ilişkili hiler bölgeyi aşmış ancak akciğeri aşmamıştır.

**T2a:** Tümör çapı 3cm'den büyük ancak 5cm'den küçük ya da 5cm'dir.

**T2b** Tümör çapı 5cm'den büyük ancak 7cm'den küçüktür veya 7 cm'dir.

**T3:** Tümör boyutu 7cm'den büyük ya da aşağıdakilerden birine direkt invaze ise :

Göğüs duvarı (Süperior sulkus tümörlerini içeren), diyafram, parietal perikard, mediastinal plevra, frenik sinir ya da tümör karınayı tutmaksızın ana bronşta karınaya 2cm'den daha yakın olması ya da tüm akciğer ile ilişkili obstrüktif pnömoni veya atelektazi varlığı ya da aynı lobta ayrı tümör nodülleri.

**T4** Aşağıdakilerden birini invaze eden herhangi bir boyutta tümör :

Mediasten, kalp, büyük damarla, trakea, özafagus, rekkürren laringeal sinir, vertebra cismi, karına, veya aynı taraf farklı lobta satellit tümör nodülü.

### **Rejyonel lenf nodları (N)**

**NX:** Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş.

**N0:** Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

**NI:** Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları ve direkt invazyonla tutulan intrapulmoner nodlar.

**N2:** Aynı taraf mediastinel ve/veya subkarinal lenf nodları.

**N3:** Karşı taraf mediastinel lenf nodu metastazı, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodu veya nodları.

## Uzak Metastaz (M)

**MX:** Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş.

**M0:** Uzak metastaz yok.

**M1:** Uzak metastaz var.

**M1a:** Karşı taraf lobda ayrı tümör nodülleri; yada plevral nodül yada malign plevral efüzyon

**M1b:** Uzak metastaz varlığı.

\*Ana bronş duvarına sınırlı invazyonu olan herhangi bir boyutta yüzeysel tümör nadirdir. bu da T1 olarak sınıflandırılır.

**Tablo 3. AJCC 7. Edition Yeni TNM evrelemesi**

<b>T/M</b>	<b>Subgroup</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1</b>	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
<b>T2</b>	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
<b>T3</b>	T3 <sup>&gt;7</sup>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 <sub>Inv</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 <sub>Satell</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
<b>T4</b>	T4 <sub>Inv</sub>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 <sub>Ipsi Nod</sub>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
<b>M1</b>	M1a <sub>Contra Nod</sub>	IV	IV	IV	IV
	M1a <sub>Pl Disem</sub>	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

## Değişikliklerin Özeti:

T (primer tümör) klasifikasyonu yeniden tanımlanması:

- T1 subklasifikasyonu içinde T1a ( $\leq 2$  cm) ve T1a (2-3 cm arası)
- T2 subklasifikasyonu içinde T2a (3-5 cm arası) ve T2b (5-7 cm arası)
- T2 ( $>7$  cm) ise T3 olarak yeniden klasifiye edildi
- Multipl tümör nodülleri aynı lobta ise T4'ten T3'e
- Multipl tümör nodülleri aynı akciğerde fakat farklı lobta ise M1'den T4'e
- N(rejyonel lenf nodları) klasifikasyonunda değişiklik yok

M (uzak metastaz) klasifikasyonunun yeniden adlandırılması:

- M1 iki alt guruba ayrıldı, M1a ve M1b
- Malign plevral ve perikardial efüzyonlar T4'ten M1a'ya yeniden sınıflandırıldı.
- Karşı akciğerdeki tümör nodülleri M1a olarak adlandırıldı

### 2.1.4.1. Definitif ve Neoadjuvan Kemo/ Radyoterapi Tedavi

Cerrahi öncesi definitif kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi, rezeke tümörlü veya patolojik olarak kanıtlanmış noda hastalığı olan hastalarda önerilmektedir. Daha önceleri cerrahi olarak anrezektabl kabul edilen bu hastalar son zamanlarda elde edinilen bilgiler ışığında, kombine neoadjuvan/definitif tedavi ve cerrahinin uygulanmasının sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir.

Multimodalite tedavi ( kemo/radyoterapiyi takiben cerrahi) ile ilgili ilk önemli çalışmayı Southwest Oncology Group tarafından yapılmış ve 1995 'te yayınlanmıştır. Bu çalışmada evre IIIA VE IIIB KHDAK'li hastalara, preoperatif cisplatin ve etoposide ile kombine şekilde , 45 Gy torasik radyoterapi'yi takiben cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmiştir. Bu yaklaşım ile tedavi edilen hastaların % 80 'inden fazlası rezektabl bulunmuştur. Tedavi ile ilişkili ölüm oranı % 10 bulunmuş ve hastaların tedaviyi tolere etme oranları gayet iyi olarak bildirilmiştir. Lokal kontrol oranı %90 ve genel sağkalım süresi ise 18 ay olarak bildirilmiştir<sup>9</sup>.



Bu çalışmanın en önemli bulgusu, cerrahi sırasında pozitif mediastinal lenf nodu bulunmayan hastalarda ortalama sağkalım süresinin 30 ay bulunmasıdır. İyi yanıtli hastalarda 3 yıllık sağkalım %44 bulunmuştur. Bu çalışma tri-modalite tedavi ile yalnız başına kemo/radyoterapiye göre daha iyi sonuçlar alınma ihtimalinin var olduğu ortaya çıkmıştır.

Bu yaklaşıma dayanak olarak Japonya'da yapılan bir çalışmada, 42 lokal ileri evre III hastaya kemoterapi ajan olarak preoperatif olarak tegafur ve oral cisplatin ile 5-FU, 40 Gy/20 fraksiyon radyoterapi uygulanmıştır. Toksikite olmaksızın 26 hastada kısmi yanıt ve 16 hastada stabil hastalık görülmüştür. Kırkiki hastanın 39'u opere edilebilmiştir. Rezeksiyon uygulanan 39 hastanın hastaliksız 3 ve 5 yıllık sağkalımları %52 ve %44 bulunmuş, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %77.4 ve %61.7 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak bu tedavinin hastaların prognozu üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>.

Daha sonra yapılan bir faz III randomize klinik çalışma olan ve tri-modalite yaklaşımı standart kemoradyoterapi ile karşılaştıran Intergroup 0139 çalışması bulunmaktadır<sup>11</sup>. Bu çok merkezli çalışmaya 10 yıl hasta girişi yapılmıştır. Bu çalışmada 438 hasta tedaviyi tamamlamıştır. Çalışma, başlangıç değerlendirmesinde primer olarak rezektabl olduğu düşünülen hastalarla sınırlandırılmıştır. Hastalar tedavi öncesi değerlendirildikten sonra 45 Gy torasik radyoterapi ile kombine cisplatin-etoposid tedavisi ve takiben cerrahi rezeksiyon kolu veya 61 Gy radyoterapi ile eş zamanlı cisplatin-etoposid tedavisi kollarına randomize edilmiştir. Tri-modalite grubunda lokal kontrolde, kemoterapi grubuna göre daha iyi bir iyileşme görülmüştür. Genel sağkalımda ise fark saptanmamıştır<sup>11</sup>. Bu çalışmada, tri-modalite grubunda tedaviyle ilişkili mortalite yüksek bulunmuştur ve 202 hastanın 16'sı (%8) postoperatif komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. Mortalite, özellikle sağ pnömonektomi yapılan hasta grubunda yüksek bulunmuştur(%26).

Yapılan bir diğer çalışmada, klinik evre III akciğer kanserli olan ve indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda yaşam süresi analizi yapılmıştır. Toplam 136 hasta retrospektif olarak taranmış, 72 hasta (%52) 'da lenf nodunda evre gerilemiştir(N0 ve N1). İki hastada tam patolojik cevap izlenmiştir. Patolojik olarak evre gerilemesi olan, N0 ve N1 bulunan olgularda 5 yıllık sağkalım sırası ile %45 ve %20 bulunmuştur. N0 yada N1 hastalarda lobektomi sonrası sağkalım pnömonektomiye göre daha iyi bulunmuştur ( %45'e %20 ). Sonuç olarak indüksiyon tedavisi sonrası lobektomi ve pnömonektominin güvenle yapılabileceği ve özellikle lobektomilerde lenf nodunun evresinin gerilemesinin prognozu belirlemede önemli rol oynadığı gösterilmiştir<sup>12</sup>.

Yapılan çalışmalarda tri-modalite tedavi uygulanan hastalarda lenf nodu evresinin gerilemesinin uzun dönem sağkalım üzerine prognostik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu neden ile nodal evre gerilemesi oranını artırmaya yönelik ilk girişimler genelde neoadjuvan radyoterapinin dozunun yükselmesi üzerine kurulmuştur<sup>13</sup>. Colombia Üniversitesinden bir gurubun yaptığı çalışmada, kemoterapi ile kombine olarak 59 Gy'in üzerinde dozlarla preoperatif tedavi uygulanmıştır. Bu dozlarla nodal klirens oranı %82 ve patolojik komplet yanıt oranı %45 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek dozdaki radyoterapi ile nodal downstaging oranının muhtemelen artırılabilceği gösterilmiştir. Tedavi sonrası cerrahinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır çünkü, patolojik komplet yanıt oranı ile nodal klirens oranı arasında %37 lik fark olması, bu doz tedavi ile primer tümörün ortadan kaldırmanın kolay olmadığı gösterilmiştir<sup>13</sup>.

RT öncesi kemoterapi uygulamasının , rezektabilite ve yaşam süresi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren bir çok çalışma olmuştur. KT sonrası ardışık RT uygulamasının yer aldığı Cancer and Leukemia Group B ( CALGB 8433 ) çalışmasında 60 Gy alan iyi performanslı hastalara 2 kür cisplatin –vinblastin indüksiyon kemoterapisinin eklenmesi, medyan yaşam süresini 9,6 aydan 13,7 aya çıkarmış ve 7 yıl yaşayanların oranını %6 ‘dan % 13 ‘ e çıkarmıştır. Le Chevalier ve arkadaşları, 353 hastalık randomize çalışmada, 65 Gy RT ‘ye cisplatin-vindezin-siklofosamid-CCNU indüksiyon kemoterapisini RT öncesi ve sonrasında 3 er kür eklemişler ve 3 yıllık yaşam sürelerinin %5 ‘den %11 ‘e çıktığını bulmuşlardır<sup>15</sup>. Bir başka çalışmada, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve ECOG’un ortaklaşa 452 hastada yaptıkları 3 kollu randomize çalışmada CALGB 8433’ün protokollerinin aynısını üçüncü bir hiperfraksiyone RT kolu ekleyerek tekrarlamışlardır. Yapılan bu çalışmada KT alan gurup sağkalım avantajı sağlamıştır<sup>13</sup>.

Tümör ve mikro metastazlara etkili KT ile lokal tümöre etkili RT’i eşzamanlı verildiklerinde KT hipoksik radyoterapiye dirençli fraksiyonları kaldırarak RT’i, RT ise, kemoterapiye dirençli fraksiyonları kaldırarak ve tümör hücrelerini öldürerek KT ‘nin daha derinlere ulaşmasını sağlamak yolu ile KT’yi potansiyelize eder. Eş zamanlı uygulamalar toksisiteyi arttırma dışında avantajlı görünmektedir.

Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, tam doz radyoterapi uygulanmış hastalar ile ilgili önemli veriler sunmaktadır<sup>16</sup>. N2 hastalığı olan hastalarda 60 Gy ve üzeri RT ve neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahi uygulanmıştır. Çalışmada, toplam 216 hasta çalışmaya alınmış, radyoterapiden ortalama 7 hafta sonra 156 hastaya lobektomi yapılmıştır. Ortalama hastanede kalış süresi 4.5 gün olan çalışmada, majör morbidite % 17 olarak izlenmiş, 5 hasta kaybedilmiştir(%2.3)<sup>16</sup>.

Bu çalışmada lobektomilerin hiçbirinde bronkoplevral fistül izlenmemiş, iki sağ pnömonektomili hastada fistül görülmüştür. Yaş ve solunum kapasitesinin morbidite üzerinde direkt olarak etkisi olduğu gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım %34 olarak hesaplanmıştır. Hastaların % 42 sine tam (R0) rezeksiyon yapılmış, bu çalışmada yüksek doz kemoradyoterapiden sonra pulmoner rezeksiyonun güvenli olduğu gösterilmiştir. Özellikle lobektomilerin bronkoplevral fistül izlenmeden güvenle yapılabileceği ve yüksek doz tedavinin, düşük doz neoadjuvan tedaviye göre daha yüksek tedaviye tam cevap verme oranına sahip olduğu belirtilmiştir<sup>16</sup>

#### **2.1.4.2. Evrelere Göre KHDAK ‘ de Tedavi**

##### **Gizli (İng;’occult’) (TxN0M0) KHDAK**

Bu hastalarda tümör radyolojik olarak görüntülenemiyor. Tanı balgamda ya da bronşial yıkamada malign hücre görülmesi ile konulmakta. Saito ve arkadaşları; occult karsinomlu 94 hastaya cerrahi uygulamış ve 16 ( evre 0 ) , 72 (T1N0M0), 4 (T1N1M0) ve 2 hastada (T2N1M0) saptamıştır.

##### **Evre 0 ( Tis N0M0 )**

İn situ karsinomlardır ve noninvazif lezyonlar olduğundan genelde metastaz yapmazlar. Cerrahi uygulanabiliyorsa genelde tam tedavi sağlanır. Fotodinamik tedavi, elektrokoter, krioterapi ve lazer uygulama fonksiyon koruyucu yöntem olarak son zamanlarda kullanılmaktadır<sup>14</sup>.

##### **Evre 1A ve Evre 1B Tümörlerde Tedavi**

Evre 1A ve 1B hastalar, akciğer kanserli hastaların yaklaşık %20 ‘sini oluşturmaktadır. Pulmoner rezeksiyon fonksiyonel olarak tolere edilebiliyorsa bu evrede cerrahi tedavi altın standarttır. Önerilen cerrahi anatomik rezeksiyondur fakat bazı yazarlar 2 cm altındaki tümörlerde segmentektomi ile lobektomi arasında sağkalım açısından fark olmadığını göstermişlerdir<sup>17</sup>.

R0 rezeksiyon uygulanabilen hastalara postoperatif ek bir tedavi genelde önerilmez. Martini ve arkadaşlarının bir çalışmasında; cerrahi uygulanmış T1N0M0 tümörlü 291 hasta için 5 yıllık %82 ve 10 yıllık %74, T2N0M0 tümörlü 307 hasta için 5 yıllık %68 ve 10 yıllık %60 oranında sağkalım bildirmiştir<sup>18</sup>.

## **Evre 2A ve Evre 2B Tümörlerde Tedavi**

Evre 2 tümörlerde asıl tedavi anatomik rezeksiyondur. Lenf nodu diseksiyonunun rutin yapılması önerilmektedir. T1N1, T2N1, T3N0 olan olgularda genel olarak 5 yıllık sağkalım %57, %42, %34 olarak bildirilmektedir. Post operatif sisplatin bazlı KT adjuvan tedavi olarak önerilmektedir<sup>19</sup>.

## **Evre 3A Tümörlerde Tedavi**

Evre 3 hastalarda da önerilen tedavi cerrahidir. N2 hastalığın operasyon öncesi saptandığı olgularda neoadjuvan tedavi verilmesi önerilmekte. Neoadjuvan tedavi sonrası 'down stage' sağlanan olgularda cerrahi uygulanmasının sağkalıma katkısı olduğu bildirilmektedir<sup>20</sup>.

NCCN 'nin 2012 klavuzunda, operasyon öncesi N2 hastalık saptanan evre III (T1-2-3/N2) olgularda PET/BT ve beyin MR ile olgular tekrar değerlendirilir. Değerlendirme sonrası M1 hastalık saptanmayan olgulara ya eş zamanlı adjuvan KT-RT ya da neoadjuvan KT/RT önerilmektedir<sup>21</sup>. Neoadjuvan tedavi sonrası progresyon saptanmayan olgulara cerrahi rezeksiyon, adjuvan tedavi olarak ise KT ya da KT+RT önerilir<sup>16</sup>. Evre IIIA da bildirilen 5 yıllık sağkalım %23 'tür<sup>21</sup>.

Bueno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, N2 pozitif Evre IIIA akciğer kanseri olan 103 hastaya cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi uygulanmış, 5 yıllık sağkalım oranları ile medyan yaşam sürelerinin N0'a gerileyen 29 hastada %35 ve 21.3 ay olarak ve lenf nodları pozitif kalan 75 hastada ise % 9 ve 15.9 ay olarak saptanmıştır<sup>22</sup>. Bu verilerin ışığında , yazarlar indüksiyon tedavisi sonrasında cerrahi rezeksiyonun nodal hastalığı kalmayanlarda prognozu artırdığını, ancak nodal hastalığı kalanlarda ise prognoza katkısı olmadığını belirtmişlerdir.

## **Evre IIIB Tümörlerde Tedavisi**

Rezeke edilemeyen bölgesel invazyon ya da N3 lenf nodu tutulumu olan hasta gurubunu oluşturur. Bu evrede ortalama sağkalım çeşitli serilerde %3 -%7 arasında bildirilmektedir<sup>23,24,25</sup>. Bu evrede tedavi seçeneği olarak tek başına RT ya da RT ile kombine KT uygulanabilir.

## **Evre IV KHDAK Tedavisi**

Tedavide temel olarak KT verilmektedir. Palyasyon amaçlı RT uygulanmaktadır.

### **2.1.4.3. Lenf Nodu Evrelemesinde Tanı Yöntemleri**

#### **MEDIASTİNOKOPI**

Mediastinoskopinin primer endikasyonu akciğer kanserinin torakotomi öncesi evrelemesi için mediastinal lenf nodu biopsisidir. Standart mediastinoskopi de 2,3,4,7 bazende 10 nolu istasyonlardaki lenf ganglionlarına ulaşılır<sup>26</sup>.

Sıradan rutin bir hasta için mediastinoskopinin riski oldukça düşüktür. Specht tarafından yapılan 2500 den fazla sayıdaki mediastinoskopi girişiminde mortalite %0.15 bildirilmiştir<sup>27</sup>. Massen ve arkadaşlarının yaptığı 2000 mediastinoskopik çalışmada T1 periferik tümör'lü 292 hastada %11, stage I ve II santral tümörlerde %23 lenf ganglionlarını metastatik bulmuştur<sup>28</sup>.

Bu veriler akciğer kanserinde operabl hastaların tamamında mediastinoskopi uygulamanın gerekli olduğunu göstermektedir.

Standart mediastinoskopinin yetersiz kaldığı 5 ve 6. istasyonlardaki lenf nod'larını örneklemek için 1984 yılında Ginsberg genişletilmiş (İng; 'Extended') mediastinoskopiye tarif etmiştir<sup>29</sup>.

İşaret parmağı insizyon yerinden mediastene sokularak brakiosefalik arter hissedilir<sup>30</sup>. Daha sonra parmak arter duvarı üzerinden innominant venin arkasından aorta yönünde ilerletilerek,innominat arterin aortadan ayrıldığı yerin hemen solunda aorta ve innominant arteri saran fasya açılır. Mediastinoskop yerleştirilerek 5 ve 6 nolu lenf nod'undan örnekleme yapılır.

#### **VAMLA**

Video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), videomediastinoskop yardımı ile yapılan ve mediastinoskopi ile ulaşılabilen tüm lenf gangliyonlarını diseke etmek olarak tanımlanabilen bir metoddur<sup>17</sup>. Bu metod, temel olarak, mediastinoskopinin hassasiyetini ve doğruluğunu arttırmaya yöneliktir. 1, 2, 3, 4 ve 7 no'lu istasyonlardaki gangliyonların total çıkarılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Mediastinoskopiye göre yanlış negatifliği % 0-5'dir.

Yapılan bir çalışmada VAMLA da çıkarılan lenf nodu sayısının standart mediastinoskopiye göre iki kat arttığını ve yanlış negatif oranının düştüğü gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Özellikle, sol torakotomi yapıldığında dahi özel yöntemler uygulamadan çıkarılmayan sol üst ve alt paratrakeal (4L ve 2L) lenf nodlarının çıkarılmasına olanak sağlar. VAMLA'nın neden olduğu komplikasyon oranı standart mediastinoskopiden daha yüksek değildir<sup>31</sup>. Operasyon süresi biraz daha uzundur. Özet olarak, VAMLA, opere olabilen küçük hücreli akciğer kanserinin ameliyat öncesi mediastinal evrelemesinin doğruluğunu arttırmaya yönelik daha az invazif olan bir lenf nodu diseksiyonu şeklindedir.

## **EBUS**

Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) mediastinal lezyonlara ve akciğer kanserinde mediasten evrelemesine minimal invazif bir tanısal yaklaşım olanağı sağlar. EBUS bronkoskopiste hava yolu mukozal yüzeyinin ötesini de görmesine yardım eder. İki çeşit EBUS cihazı mevcuttur. Bunlar, radyal ve lineer (konveks) probdur. Radyal prob, EBUS (rp-EBUS) gerçek zamanlı ve 360° görüntüleme sağlar ve hem santral hava yollarının hem de periferik lezyonların detaylı değerlendirilmesine yardım eder<sup>32,33</sup>.

### **Radyal Probu EBUS Endikasyonları ;**

- Akciğer kanserinde nodal evreleme
- Akciğer kanserinde tedavi sonrası re-staging
- Mediastinal lenf nodu tanısı
- Mediastinal kitle lezyonlarında tanı
- Peribronşiyal hastalık

### **Ebus'un kullanılma amacı**

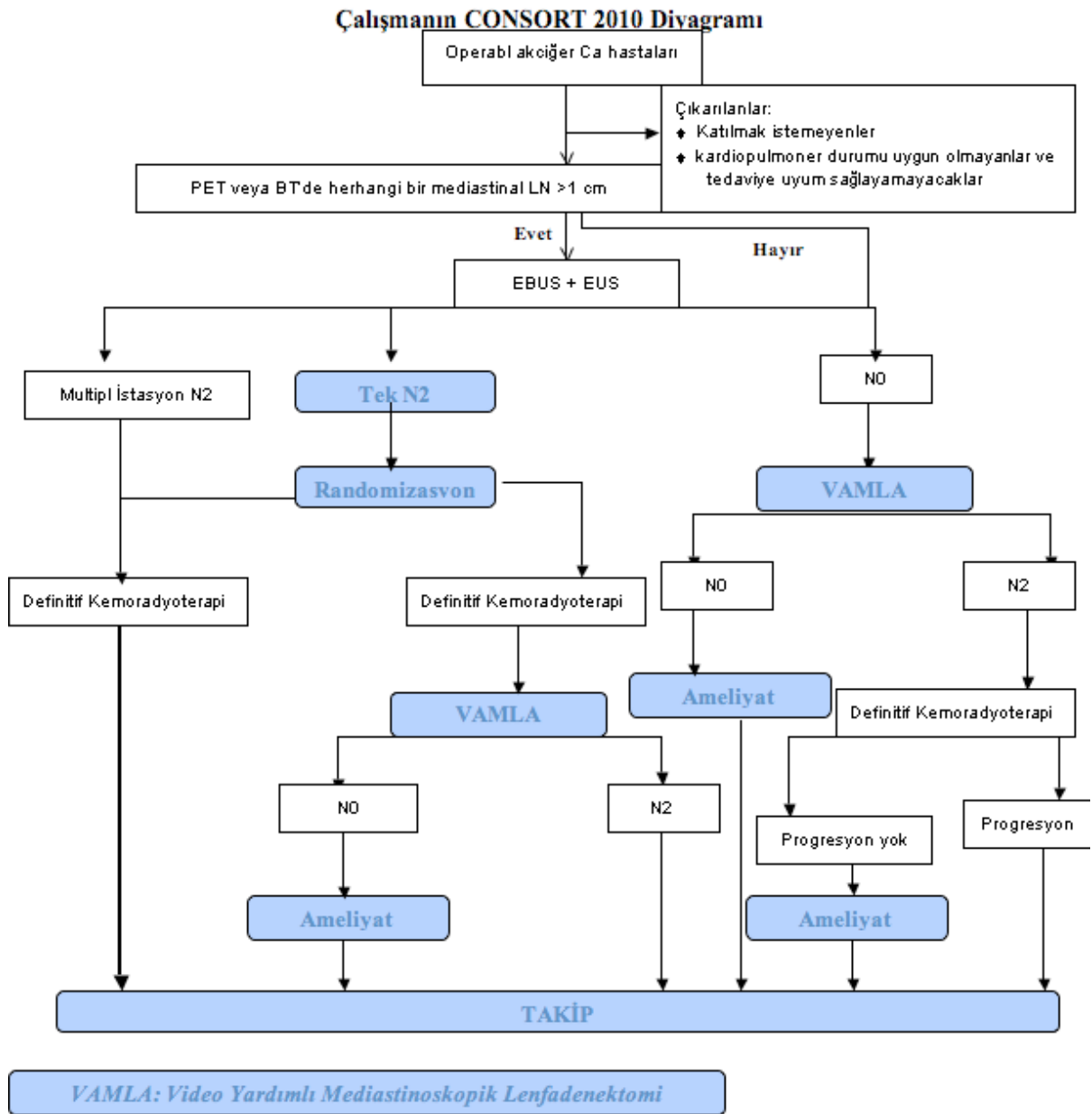
EBUS'a özgü komplikasyon bildirilmemiştir<sup>34</sup>. Tanı değeri mediastinoskopi yada VAMLA kadar olmasada komplikasyon oranının düşük olması EBUS'un kullanılabilirliğini artırmaktadır.

### 3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Nisan 2010 ila Eylül 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş, küçük hürelı dışı kanseri tanısı konulmuş ve kanıtlanmış patolojik tek istasyonda mediastinal ya da subkarinal lenf nodunda tümör tutulumu olan (N2) nodal tutulumu olan 27 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda akış diyagramı 'CONSORT 2010' diyagramı biçiminde aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Şekil 3.

Şekil 3. CONSORT 2010 diyagramı



Çalışmaya alınan hastalarda radyolojik değerlendirme amacıyla potero-anterior(PA) akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi, kranial mr görüntüleme kullanıldı. Solunum rezervini hesaplamak için solunum fonksiyon testi, DLCO , gerekiyorsa ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi kullanıldı. Değerlendirme öncesi patolojik tanı koyma amacıyla bronkoskopi (lavaj, bronş biyopsisi) , transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) kullanıldı. Hastaların tümüne bu iki yöntem ile tanı koyulabildi.

### **Tanı Yötemleri ile elde edilen histolojik veriler;**

1. Skuamoz hücreli karsinom	5 hasta
2. Adenokarsinom	5 hasta
3. KHDAK	17 hasta

Cerrahi öncesi uzak metastaz tarama amaçlı hastalara PET-BT ve kranial MR çekildi. Uzak metastaz izlenmeyen hastalarda mediastinal lenf nodu örnekleme için videomediastinoskopi, mediastinoskopi ve EBUS-TBİA (endobronşial ultrasonografi ile transbronşial iğne aspirasyonu) yapıldı. Örneklerme sonrası tek mediastinal ya da subkarinal lenf nodu (N2) pozitif olan ve sistemik olarak yapılabilecek cerrahiye tolere edebilecek hasta ful doz kemoradyoterapiye (definitif tedavi) yönlendirildi.

Definitif (Tam doz) kemoterapi ve radyoterapiye yönlendirilen hasta ve yakınlarına tedavi, sonrasında uygulanabilecek cerrahi ve komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılan olguların rutin biyokimyasal ve hematolojik değerlerine, elektrokardigramlarına bakıldı.

Klinik evre olarak definitif tedavi öncesi, N2 bulunduğu ve T4 olgu çalışmaya alınmadığından, olguların hepsi evre IIIA olarak değerlendirildi. Mediastinal lenf nodu evrelemesi ve mediastimal lenf nodu tutulumunun patolojik tanısı 2(%7.4) hastada EBUS ile 25(92,6) hastada mediastinoskopi ve videomediastinoskopi ile koyuldu.



EBUS ve VAMLA ile tek N2 nodal tutulum izlenen hastalara Carboplatin AUC2 ve Paclitaxel 40-50 mg/m<sup>2</sup> dozunda olmak üzere haftada 1 kez toplam 4 kez verildi. Genel durumu uygun olan (performans durumu 0 ya da 1) hastalara KT, RT ile eş zamanlı verildi.

Hastaları 2'si (%7.4) hariç definitif kemoterapi protokolünü tamamlayabildi.

<b>Kemoterapi Rejimi</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Carboplatin AUCx2 ve Paclitaxel 40-50 mg/m2</b>	<b>27</b>	<b>%100</b>

**AUC: Hesaplanmış doz eğrisinin altında kalan alan.**

Olgulara 1.8 Gy/gün 34 fraksiyonda toplam 61.2 Gy radyoterapi dozu uygulandı.

#### **Hedef volümler;**

Normal dokular ve hedef volümlerin [GTV (Gross tümör volümü), CTV (Klinik hedef volüm), PTV (Planlanan hedef volüm)] tayini ICRU 62'ye göre yapıldı<sup>35</sup>.

**GTV:** Tedavi öncesi çekilen toraks BT ve PET-BT'de görünen primer tumor ve tutulu lenf nodu tanımlanır. Tümör parankim penceresinde, lenf nodları mediasten penceresinde girilir.

**CTV:** Mikroskopik yayılmayı kapsamak için GTV 'ye her yönden 5 mm marj verilerek belirlenir. Elektif mediastinal ve supraklaviküler lenf nodları tedavi alanına dahil edilmez.

**PTV:** CTV'ye lateralden 0.5cm, superior-inferiordan 1cm marj verilir

#### **RİSK ALTINDAKİ ORGANLAR VE TOLERANS DOZLARI:**

Risk altındaki organların (medulla spinalis, akciğer, özofagus, brakial peleksus, kalp,) aldığı dozlar doz-volüm histogramında değerlendirildi.

**Medulla spinalis:** Maksimum dozu 46 Gy'in altında olmalı, 1cc volüm 50 Gy alabilir.

**Akciğer:** Sağ ve sol lob volümünden PTV (CTV,GTV)'nin çıkartılması ile elde edilen volümün aldığı doz değerlendirildi. 20 Gy alan volümün <%35, 10 Gy alan volümün %45, 5 Gy alan volümün %65'in altında olacak şekilde ayarlandı. Mean akciğer dozu 16.5Gy'in altında tutulu.

**Brakial pleksus:** Nokta doz 60 Gy'i aşmadı

**Özofagus:** Ortalama doz 34 Gy'in altında tutulmaya çalışıldı. 60Gy'i aşan volüm ve uzunluk kaydedildi.

**Kalp:** V40<%50, V33<%60, V38<%33, V42<%20

### TEDAVİ MODİFİKASYONLARI

Tedavi sırasında görülen yan etkilere göre aşağıdaki şekildeki gibi modifikasyon yapılır. Tablo 4,

**Tablo 4. Radyoterapi tedavi modifikasyonları**

Toksosite	Modifikasyon
Grad 3 hematolojik olmayan toksisite	Destek tedavisi ile düzelmeyorsa radyoterapiye kısa süreliğine ara verilebilir
Hgb < 10.0 g/dL	Radyoterapiye devam edilir ve eğer mümkünse hastaya kan transfüzyonu yapılır.
Grad-4 hematolojik olmayan toksisite	Grade 2 ye düzeline kadar radyoterapiye ara verilir.

## PROTOKOLDEN ÇIKARTILMA KRİTERLERİ

1. Hastanın kendisinin protokolden çıkmak istemesi
2. Nüks tespit edilmesi
3. Herhangi başka bir nedenden dolayı ölüm
4. Fraksiyonasyon ve/veya total dozda yapılan değişiklik
5. Doktor kararı

Radyoterapiye bağlı akut ve geç yan etkilerin değerlendirilmesinde RTOG-EORTC kriterleri kullanılır'. Kemoterapi yan etkilerinin değerlendirilmesinde Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nün kriterleri (İng; 'NCI Common Terminology Criteria for adverse Events Version 3.0 (CTCAE)') kullanıldı<sup>36</sup>.

Çalışmaya alınan hastaları 2'si ( %7.4) bu kriterlere göre değerlendirildiğinde toksisiteye yüksek oranda maruz kaldıkları düşünülüp çalışma dışı bırakıldı.

Definitif tedavi sonrası olgular cerrahi ve radyolojik olarak yeniden değerlendirildi. Definitif tedavi sonrası cerrahiye 6 (%22.2) hasta alındı. Cerrahiye alınan 5 olguda tek N2 nodal tutulum definitif tedavi öncesi VAMLA ile, 1 olguda EBUS ile koyuldu. Definitif tedavi sonrası bu olgulara re tekrar evreleme yapıldı. Cerrahiye alınan hastalarda yeniden evreleme, 2 (%33.3) hastada radyolojik görüntüleme, 3 (%50) hastada EBUS-TBİA yapılarak, 1 (%16.6) hastada VAMLA ile yapıldı.

Definitif tedaviye yönlendirilen hastalarda cerrahi endikasyon ;

1. Uzak metastaz izlenmemesi
2. Nodal tutulum izlenmemesi
3. Efor kapasitesinin yeterli olması
4. Tümörde tedavi öncesine göre değişiklik olmaması ya da regresyon olması,

Bu kriterlere uygun olan hastalara torakotomi yapıldı. Hastalara anterolateral kas koruyucu torakotomi ya da posterolateral torakotomi yapıldı. Rezeksiyon sonrası sistemik

mediastinal lenf nodu diseksiyonu tüm hastalara uygulandı. Rezeksiyon sonrası patolojiye gönderilen piyes ile patolojik evreleme yapıldı. Spesimende yada lenf nodlarında %1'den az tümör hücresi görülmesi, patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi. Patolojik evreleme AJCC 7. Edition ( TNM evreleme ) evreleme sistemine göre yapıldı<sup>37</sup>.

Cerrahi işlem olarak; 1 (%16.6) hastaya sağ alt lobektomi, 1 (%16.6) hastaya sağ üst lobektomi, 1 (%16.6) hastaya sağ orta lobektomi, 1 (%16.6) hastaya sağ orta –alt bilobektomi, 1 (%16.6) hastaya sol üst lobektomi, 1 (%16.6) hastaya sol alt lobektomi yapıldı. Lenf nodu örneklemesi tüm cerrahilerde yapıldı. Sağ taraf rezeksiyonlarda 2,4,7,8,9,10,11 nolu lenf nodları, sol taraf rezeksiyonlarda 5,6,7,8,9,10,11 nolu lenf nodları diseke edildi. Tüm hastalarda bronşial güdük paryetal plevra ya da perikardial yağlı doku ile kapatıldı.

Cerrahiden sonraki ilk 30 günlük zaman diliminde gerçekleşen ölümler hastane mortalitesi olarak değerlendirildi. Kanser nüksü kategorize edilirken, ipsilateral hemitoraksta her hangi bir lokalizasyonda yer alan nüksler lokorejyonel nüks kabul edilip, diğer tüm rekürrensler uzak metastaz olarak değerlendirildi.

Komplikasyonlar; majör ve minör komplikasyonlar olarak iki grupta değerlendirildi. Majör komplikasyonlar olgunun yoğun bakım ünitesinde kalmasını gerektiren ya da revizyon gerektiren ( kanama, uzamış hava kaçağı, fistül, pnömoni, ARDS gibi) durumlar olarak belirlendi. Minör komplikasyonlar ise geçici atrial aritmiler, atelektazi, minimal hava kaçakları gibi yoğun bakım gerektirmeyen durumlar idi.

Hastaların ortalama takip süresi 15,3 ay olarak (4-40 ay) hesaplandı. Klinik değişken olarak; yaş, cinsiyet, komorbid faktör varlığı, sigara kullanımı, FEV1 değerleri, BT yerleşim yeri, rezeksiyon tipi, tedavi öncesi ve sonrası klinik evre, cerrahi sonrası patolojik evre, histolojik tip, klinik ve patolojik yanıt, nüks, komplikasyon varlığı, hastane yatış süresi, klinik izlem süresi, hastalıksız sağkalım süresi alındı.

Olgular taburculuk sonrası 10. Gün, 1. Ay ve ve sonrasında 6 ay aralıklar ile kontrollere çağrıldı. Hastaların takipleri genelde bilgisayarlı tomografi ile yapıldı. Ek semptom varlığında başka tetkikler istendi. Hastaları hastalıksız sağkalım analizleri sistem taraması ya da telefon görüşmeleri ile yapıldı.

## 4. BULGULAR

Eylül 2010 ila Eylül 2013 arasında patolojik olarak kanıtlanmış tek N2 nodal tutulumu olan 27 olgu primer olarak çalışmaya alındı. Ek olarak 2002 ile 2012 arasında kliniğimizde çeşitli nedenlerden dolayı neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon uygulanmış 25 olgu çalışmaya dahil edildi.

Definitif kemo/radyoterapisi biten 22 olgu' nun 6 'sına (%27.2) anatomik pulmoner rezeksiyon uygulandı. Definitif tedavi uygulanan olguların ortalama yaş  $58.3 \pm 6.87$  ( 41-70 arası) idi. Olguların 26 ' sı erkek (%96.3), 1'i (%3.7) bayan idi. Neoadjuvan tedavi uygulanan olguların ortalama yaş  $57.1 \pm 6.50$  ( 44-68 arası) idi. 25 hastanın tamamı (%100) erkek hasta idi. (Tablo 5 )

Definitif tedaviden sonra cerrahi uygulanan 6 hastaya lobektomi yapıldı. (Tablo 5 )

**Tablo 5. Yapılan cerrahi rezeksiyonlar**

Uygulanan Cerrahi	n
Sağ alt lobektomi	1
Sağ üst lobektomi	1
Sağ orta lobektomi	1
Sağ orta –alt bilobektomi	1
Sol üst lobektomi	1
Sol alt lobektomi	1

Olgulardaki sigara içme öyküsüne bakıldığında 1 olgunun (%3.7) sigara kullanmadığı, ortalama  $39.1 \pm 13.9$  paket.yıl (60-20 arası ) sigara öyküsü olduğu saptandı. Olguların 10 'unda (%37.0) ek hastalık saptanmadı. Hastanede kalış süresi ortalama  $4 \pm 1.54$  (3-7 arası) gün idi. Hastaları ortalama izlem süreleri  $14,7 \pm 9,83$  ( 2-40 ) ay arası idi. Tablo 6,

**Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların özellikleri**

	Min –Max	Ort +/- SD
<b>Yaş</b>	41-70	$58.3 \pm 6.87$
<b>Sigara Kullanımı (paket.yıl)</b>	20-60	$39.1 \pm 13.9$
<b>FEV<sub>1</sub> (mL)</b>	1200-3690	$2399 \pm 681$

Olguların FEV1 ölçüleri 1200-3690 arasında değişmekte idi ve ortalama  $2399 \pm 681,1$  , FEV1% ' si ortalama %79 idi. Olguların FVC ölçüleri 1860-5430 arasında değişmekte idi ve ortalama  $3529 \pm 864,5$  , FVC % ' si ortalama %92,6 idi.

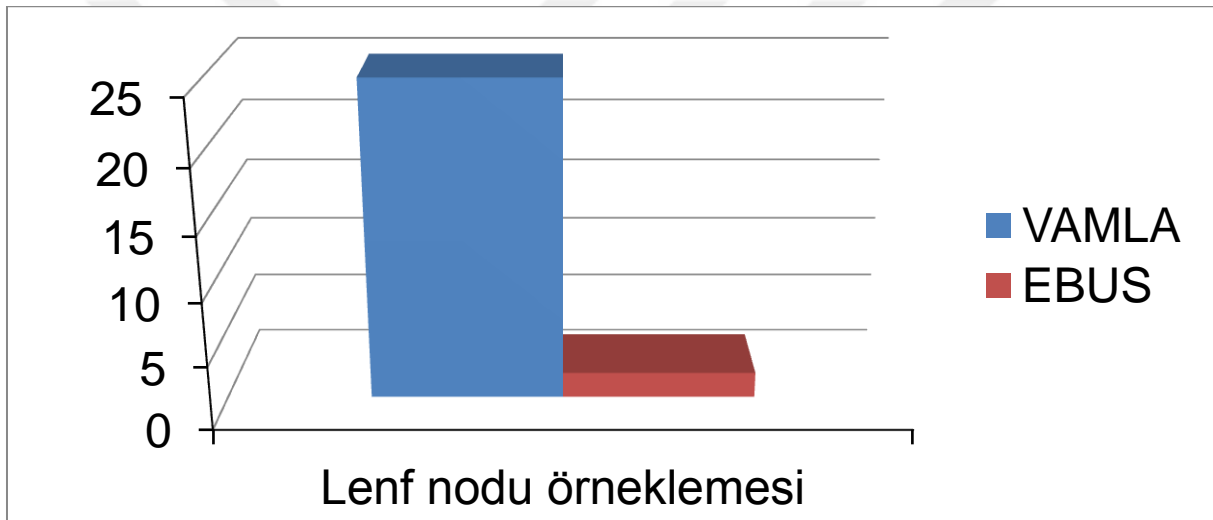
	N	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	26	96,3
Kadın	1	3,7
<b>Ek hastalık</b>	10	37.3

## 1.1. Tedavi öncesi değerlendirme

### 1.1.1. Tanısal İşlem

Definitif tedavi uygulanan hastalarda mediastinal lenf nodu örnekleme 2 (%7,4) hastada EBUS ( Endobronşial İtrasonografi) , 25 (%92,6) hastada VAMLA ile koyuldu. 10 (%37.3) hastada bronkoskopik biyopsi, 17 (%62.7) hastada TTİİA ile patolojik tanı koyulabildi. ( Şekil 4)

Şekil 4. Definitif tedavi öncesi evreleme de tanısal işlemler



**Tablo 7. EBUS ve VAMLA yapılan hastalarda tümör invazyonu görülen lenf nodu istasyonları;**

LENF NODU İSTASYONU	HASTA SAYISI
4R	12
4L	7
7	7
5	1
<b>Toplam</b>	<b>27</b>

#### 4.1.2. Histolojik Tipler

Dafinitif tedavi alan hastalarda histolojik tiplere baktığımızda; 5 (%18.5) hasta skuamöz hücreli karsinom, 5(%18.5) hasta adenokarsinom, 17(%63) hasta KHDAK tanısı almış idi . Neoadjuvan tedavi gören hastalarda ; 9 (%36) hasta skuamöz hücreli karsinom, 9(%36) hasta adeno karsinom, 7(%28) hasta KHDAK tanısı almış idi .( Tablo 8)

**Tablo 8. Histolojik Tipler**

Histolojik tip	Definitif tedavi alanlar		Neoadjuvan tedavi alanlar	
	N	%	N	%
Skvamöz hücreli	5	18.5	9	36
Adenokarsinom	5	18.5	9	36
Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri	17	63	7	28



### 1.1.3. Klinik Evreleme

Definitif tedavi alan hastaların tamamı klinik olarak Evre IIIA olarak değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi öncesi klinik evreler; 2 olguda(%8) Evre IIB 2, Evre IIIA 17 (%68) , Evre IIIB 3 (%12), Evre IV 3(%12) olarak değerlendirildi.(Tablo 9)

**Tablo 9. Hastalarda klinik evre dağılımı**

	Definitif KT+RT		Neoadjuvan KT+RT	
	N	%	N	%
Evre IIB			2	8
Evre IIIA	25	100	17	68
Evre IIIB			3	12
Evre IV			3	12

#### 1.1.4. Definitif nemoradyoterapi ve Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda tedavi kararı

Definitif tedaviye yönlendirilen hastalarda tek N2 nodal tutulum, 2 (%7.4) hastada EBUS-TBİA ile, 25 (%92.6) hastada VAMLA ile biyopsi yapılarak saptandı. Neoadjuvan tedavi kararı alınıp, tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalara baktığımızda 4 olgu pancoast, 8 olgu multi N2 nodal tutulum, 4 olgu mediasten invazyonu, 2 olgu N3 nodal tutulum, 4 olgu göğüs duvarı invazyonu, 1 olgu kranial metastaz, 2 olgu cT4 nedeniyle neoadjuvan tedaviye yönlendirildi. Tablo 10,

**Tablo 10. Definitif Tedavi Kararı Verilen Olgular**

Definitif Tedavi Kararı	N	%
VAMLA	2	% 7.4
Tek N2 (+)		
EBUS-TBİA	25	% 92.6

**Tablo 11. Neoadjuvan Tedavi Kararlarının Dökümü**

Neoadjuvan Tedavi Kararı	N	%
Pancoast	4	16
Birden fazla istasyonda N2 nodal tutulum	8	32
N3 nodal tutulum	2	8
Göğüs duvarı invazyonu	4	16
Kranial metastaz	1	4
cT4	2	8
Mediasten invazyonu	4	16

## 4.2. Definitif Tedavi

EBUS ve VAMLA ile tek N2 nodal tutulum izlenen 27 hastaya Carboplatin AUC2 ve Paclitaxel 40-50 mg/m<sup>2</sup> Haftada 1 kez toplam 4 kür ve 1.8 Gy/gün 34 fraksiyonda toplam 61.2 Gy radyoterapi dozu uygulandı. Genel kondüsyonu uygun olan hastalara RT ile eş zamanlı verildi. 2 hasta (%7.4) tedavi esnasında exitus ve 2 hastada (%7.4) RT/KT ye bağlı toksisite ( 1 olguda radyasyon hipersensivitesi, 1 olguda kemoterapiye bağlı hemotoksisite) geliştiğinden tedaviyi tamamlayamadı.

Definitif tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan 6 (%25) olgunun mediastinal lenf nodu tekrar evrelemesinde 3 olguya (%50) EBUS-TBİA, 2 (%33,3) olguya PET/BT ve 1 (%16,7) olguya VAMLA yapıldı. Mediastinal lenf nodu tutulumunun olmadığı patolojik olarak kanıtlanmasının ardından cerrahi rezeksiyon uygulandı. (Tablo 12).

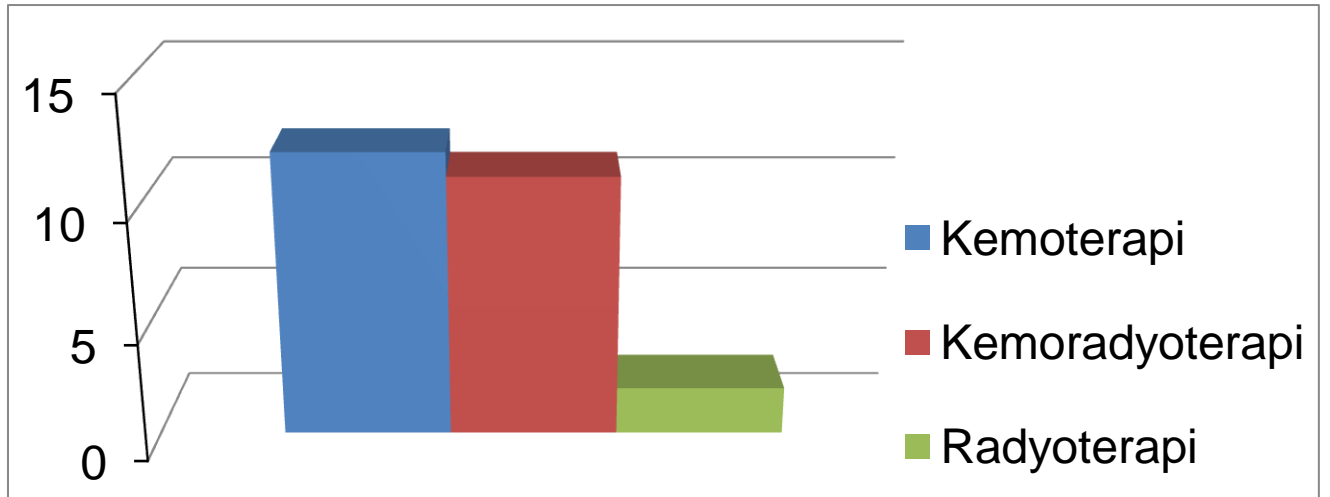
**Tablo 12. Definitif Tedavi Öncesi ve Sonrası Mediastinal Evreleme**

	<b>Definitif öncesi evreleme</b>	<b>Definitif sonrası evreleme</b>
<b>3 hasta</b>	VAMLA	EBUS-TBİA
<b>2 hasta</b>	VAMLA	PET/BT
<b>1 hasta</b>	EBUS-TBİA	VAMLA

### 4.3. Neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan tedavi olarak sadece kemoterapi alanlar 12 olgu (%48), sadece radyoterapi alanlar 2 olgu (%8), kemoradyoterapi alanlar ise 11 olgu (%44) idi (Şekil 5).

Şekil 5. Neoadjuvan tedavi alan hastalar



Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme radyoterapi son dozundan en az 3 hafta sonra yapıldı. Cerrahi işlem ise, tekrar evrelemeden sonra, yukarıda belirtildiği gibi, evresi gerileyen ya da değişmeyen olgulara N2 lenf nodu olmadığı anlaşıldıktan sonra uygulandı. Kemoterapi seans sayıları incelendiğinde; 12 olgunun (%48) 3 kür, 11'inin (%44) ise, 4 kür tedavi aldığı kaydedildi.

### 4.4. Cerrahi Uygulama

Definitif kemoradyoterapi uygulanan hastaların tamamına lobektomi yapıldı. Neoadjuvan tedavi uygulanan 19 olguya (%76) lobektomi, 3 olguya (%12) bilobektomi ve 3 olguya sol pnömonektomi (%12) yapıldı.

Definitif tedavi uygulanan olguların 5 'inde (%83.3) N0 , 1 'inde ise N1 (%16.7) lenf nodu saptandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan 19 olguda (%76) N0, 4 olguda (%16) N1 ve 2 olguda (%8) N2 lenf nodu bulundu. Definitif uygulanan hastaların tamamında R0 rezeksiyon uygulandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan 24 hastada (%96) R0 rezeksiyon ve 1 hastada (%4) R1 rezeksiyon yapılabildi. Tablo 13,

**Tablo 13. Neoadjuvan Hastalarda Rezeksiyon Tipi ve Patoloji**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Rezeksiyon Tipi</b>	Sol pnömonektomi	3	12
	Bilobektomi	3	12
	Lobektomi	19	76
<b>Patolojik N Durumu</b>	N0	17	68
	N1	4	16
	Tek N2	4	16
<b>Hücre Tipi</b>	Adenokarsinom	10	40
	Skuamöz Hücreli	10	40
	Adenoskuamöz	2	8
	Tümör yok	2	8
	Büyük Hücreli tümör	1	4
		<b>Toplam: 25</b>	<b>100</b>

Üst lobektomi sonrası ek işlem olarak 4 hastaya (%16) 1,2 ve 3. Parsiyel kosta rezeksiyonu ve alt lobektomi yapılan 1 hastaya (%4) üst lob wedge rezeksiyon yapıldı.(Tablo 14)

**Tablo 14. Definitif Tedavi Alan Hastalarda Rezeksiyon Tipi ve Ameliyat Sonrası Patoloji**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Rezeksiyon Tipi</b>	Lobektomi	6	100
<b>Patolojik N Durumu</b>	N0	5	83.3
	N1	1	16.7
<b>Hücre Tipi</b>	Adenokarsinom	2	33.3
	Skuamoz Hücreli	2	33.3
	Tümör yok	2	33.3
<b>Toplam : 6</b>			<b>100</b>

#### 4.4.1. Definitif Tedavi Alan Hastalarda Cerrahiye Alınmama Nedenleri

Mediastinal lenf nodu örneklemede tek istasyon N2 pozifliği bulunan ve sonrasında definitif tedaviye yönlendirilen hastalarda cerrahiye alınmayan olgulara baktığımızda; 2 olgunun (%7.4) tedavi esnasında exitus olduğu, 8 olguda (%29.6) tedavi sonrası uzak metastaz izlendi. İki olguda (%7.4) RT/KT ye bağlı toksisite gelişti, 3 olgu (%11.1) kendi isteği ile opere olmak istemedi, 2 olgu solunumsal olarak (%7.4) ameliyat olamaz olarak kabul edildi(Tablo 15).

**Tablo 15. Definitif Tedavi Alan Hastalarda Cerrahiye Alınmama Nedenleri**

<b>Cerrahi dışlama kriterleri</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Uzak metastaz</b>	8	29.6
<b>RT/KT ye bağlı toksisite</b>	2	7.4
<b>Hastanın kendi isteği</b>	3	11.1
<b>Solunum yetmezliği</b>	2	7.4
<b>Tedavi esnasında exitus</b>	2	7.4

#### 4.5. Morbidite

Neoadjvan tedavi sonrası rezeksiyon uygulanan hastaları ilk 30 günlük hastane morbiditesi 5 ( %20) idi. En sık görülen majör morbidite ameliyat sonrası solunum yetmezliği 2 olguda (%8) gözlemlendi, her iki hastada post op ilk 3 günde solunum yetmezliği düzeldi. Sağ üst lobektomi yapılan 1 olguda (%4) bronkoplevral fistül ve ampiyem gelişti, hasta yaklaşık 65 gün hastanede yatarak takip edildikten sonra taburcu edildi. 1 olguda (%4) cilt altı amfizem ve uzamış hava kaçağı izlendi. 15 günlük takipten sonra hava kaçağı ve amfizemi gerileyen hasta taburcu edildi. 1 olguda şilotoraks (%4) gelişmiş ve konservatif tedavi ile 13 günde taburcu edilebildi. Bunun dışında bir hastada subileus gelişti (Tablo 16).

**Tablo 16. Hastalarda Gelişen Morbiditeler**

<b>Morbidite</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Solunum yetmezliği</b>	2	33.2
<b>Bronkoplevral fistül ve ampiyem</b>	1	16.6
<b>Amfizem ve uzamış hava kaçağı</b>	1	16.6
<b>Şilotoraks</b>	1	16.6
<b>Subileus</b>	1	16.6
<b>Toplam: 6</b>		<b>100</b>



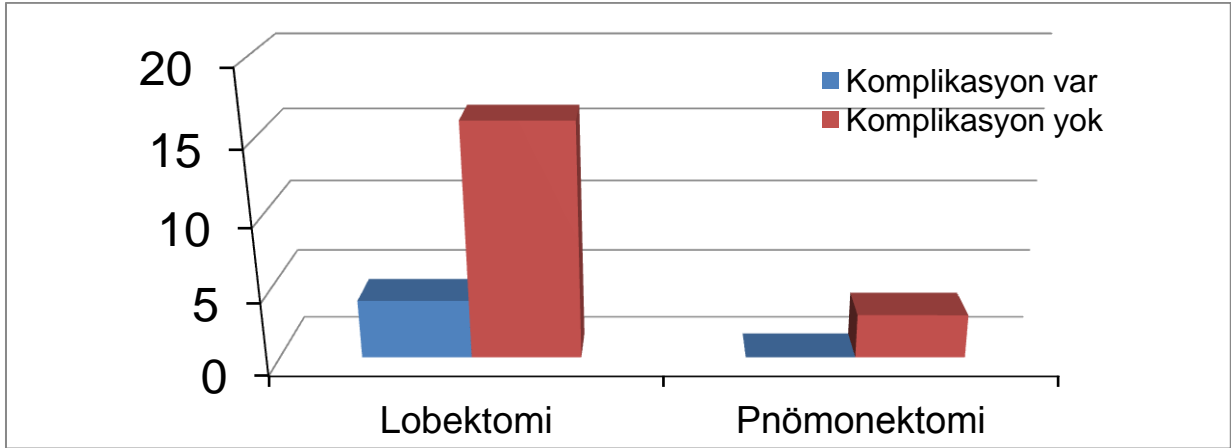
#### 4.5.1. Morbidite ve Buna Etki Eden Değişkenler

Rezeksiyon tipine göre değerlendirildiğinde, morbidite gelişen 4 olgu(%16) da lobektomi yapılan hastalar idi. Pnömonektomi yapılan olgularda morbidite izlenmedi. Morbidite görülenler ile görülmeyen olguların; rezeksiyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p>0,05$  ), verilen neoadjuvan şekillerine bakıldığında, sadece kemoterapi, sadece radyoterapi yada kemoradyoterapi verilen gruplar arasında morbidite açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. Morbidite ve Buna Etki Eden Değişkenleri Dağılımı**

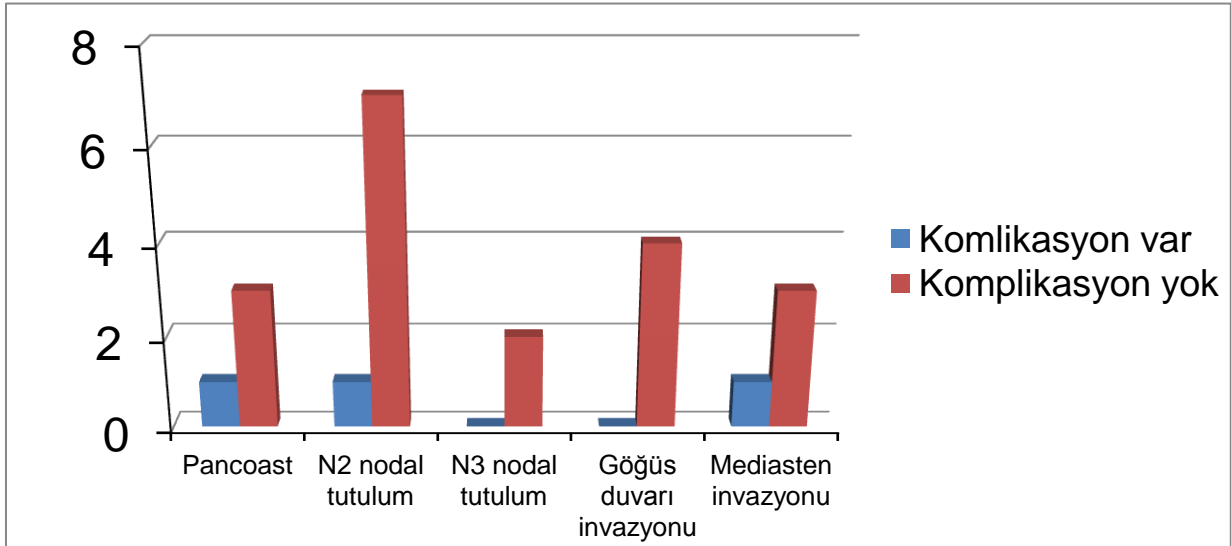
		Var (N:4)	Yok(N:21)	p
<b>Rezeksiyon</b>	<b>Lobektomi</b>	4 (%16)	16 (%64)	<b>0,342</b>
	<b>Pnömonektomi</b>	0	3(%12)	<b>0,592</b>
<b>Endikasyon</b>	<b>Pancoast</b>	1(%4)	3(%12)	<b>0,043</b>
	<b>N2 nodal tutulum</b>	1(%4)	7(%28)	<b>0,743</b>
	<b>N3 nodal tutulum</b>	0	2 (%8)	<b>0,520</b>
	<b>Göğüs duvarı invazyonu</b>	0	4(%16)	<b>0,408</b>
	<b>Mediasten invazyonu</b>	1(%4)	3(%12)	<b>0,043</b>
<b>Neoadjuvan</b>	<b>KT</b>	1(%4)	11(%44)	<b>0,930</b>
	<b>KT+RT</b>	2(%8)	10(%40)	<b>0,404</b>
	<b>RT</b>	1 (%4)	1(%4)	<b>0,171</b>

**Şekil 6: Rezeksiyon tipine Göre Morbiditelerin Dağılımı**



Hastaların neoadjuvan tedaviye gönderilme nedenlerine ve buna bağlı gelişen komplikasyonlara bakıldığında (Tablo 17); Pancoast tümörü olan 1 olgu'da (%4), N2 nodal tutulumu olan 1 olgu'da (%4) ve mediasten invazyonu izlenen 1 olgu'da morbidite izlendi. İstatiksel olarak pancoast tümörü ve mediasten invazyonu ile morbidite arasında ilişki görülmesine rağmen, hasta sayısının az olması net yorum yapılması açısından engel oluşturmaktadır, ( $p < 0,05$ )

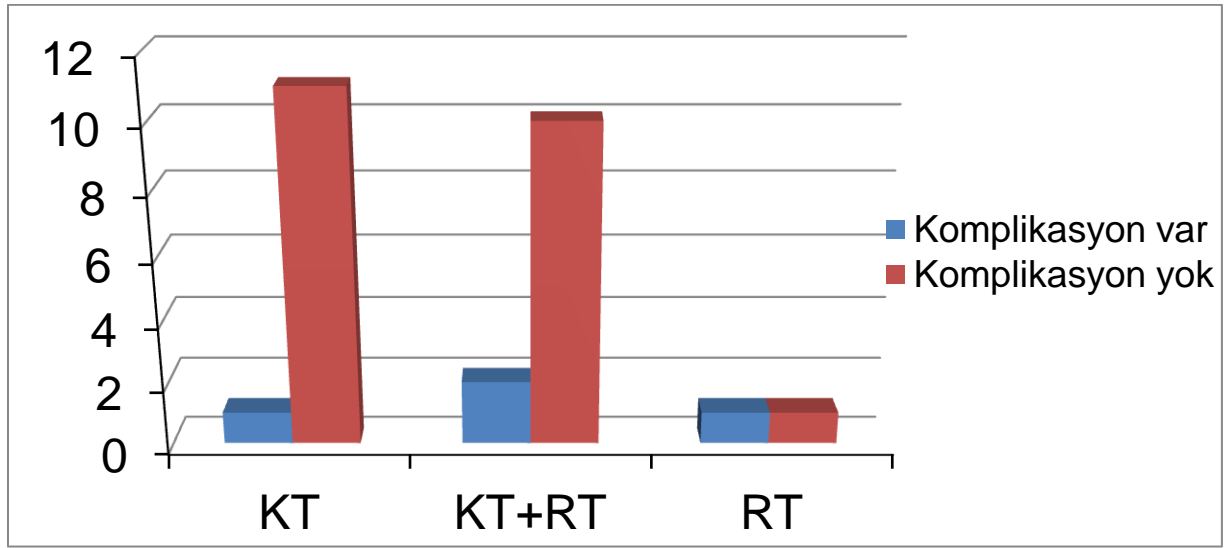
**Şekil 7. Gelişen Morbiditelerin Endikasyonlara Göre Dağılımı**



Alınan neoadjuvan tedavi şekillerine bakıldığında; KT alan 1 (%4) olgu'da, KT+RT alan 2 (%8) olgu'da ve RT alan 1 (%4) olgu'da morbidite izlendi. Verilen tedavi şekilleri ve morbidite arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmedi (  $p>0,05$ )

(Tablo 18, Şekil 8)

**Şekil 8. Alınan Tedavi Şekline Göre Gelişen Morbiditelerin Dağılımı**

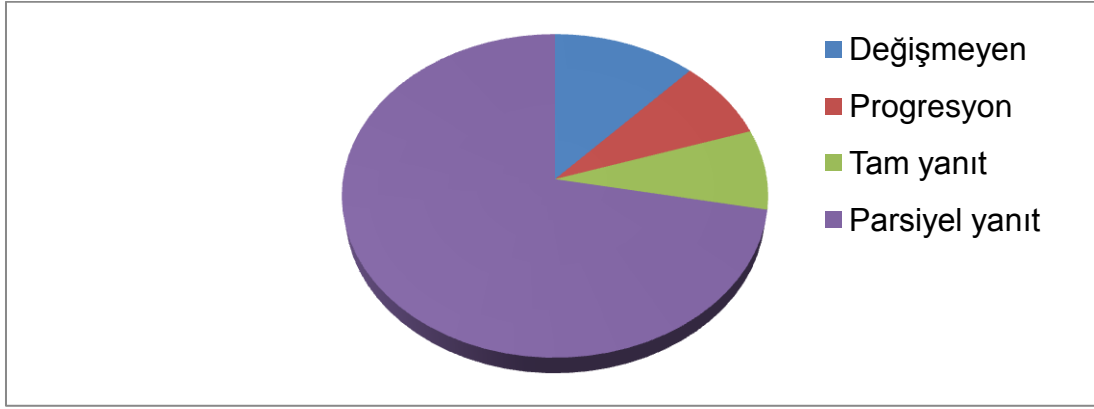


#### 4.6. Ameliyat Sonrası Patoloji

Definitif tedavi alan hastaların klinik evrelerine bakıldığında tüm hastaların evre IIIA olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası yapılan cerrahi piyesin incelenmesi ile (ypTNM) 6 olgunun patolojik evreler 2 olgu (%33.3) evre 0, 3 olgu (%50) evre IB , tedaviye tam yanıt alınan ve evre IIA 1 olgu (%16.7) idi.

Neoadjuvan tedavi alan hastaların klinik evrelerine bakıldığında , 2 olgunun (%8) evre II B , 17 olgunun (%68) evre IIIA , 3 olgunun (%12) evre IIIB ve 3 olgunun da (%12) evre IV olduğu görüldü. Cerrahi sonrası patolojik evre sonuçları ve sayıları; 2 olgu (%8) evre 0, 4 olgu (%16) evre IA, 5 olgu (%20) evre IB , 9 olgu (%36) evre IIA , 4 olgu (%16) evre IIIA ve 1 olgu (%4) evre IV idi (Şekil 9).

**Şekil 9. Neoadjuvan tedavi alan hastalardaki klinik yanıt**



Rezeksiyon uygulanan hastalarda yapılan lenf nodu örneklemelerine bakıldığında neoadjuvan hastalarında çıkarılan ortalama N2 lenf nodu sayısı 3.5 ( 1-11 arası), N1 lenf nodu sayısı 7.2 ( 2-24 arası), definitif tedavi alan hastalarda çıkarılan ortalama N2 lenf nodu sayısı 4.8 ( 4-12 arası), N1 lenf nodu sayısı ise, 15.3 ( 6-43 arası) idi.

Yaptığımız çalışmada definitif tedavi sonrası progresyon gösteren 8 olgu (%29.6) çalışma dışı bırakıldı.

Definitif tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu uygulanan hastaların patolojik evreleri definitif tedavi öncesi klinik evreler ile karşılaştırıldığında, 2 olguda ( %33.3) tam yanıt, 4 olguda (%66.7) parsiyel yanıt elde edildi. Patolojik evrelerde klinik evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerileme tespit edildi (p <0,05) (Tablo 18).

Aynı şekilde neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyon uygulanan hastaların patolojik evreleri definitif tedavi öncesi klinik evreler ile karşılaştırıldığında, 2 olguda ( %8) tam yanıt, 3 olguda (%12) evre değişmedi, 18 olguda (%72) parsiyel yanıt, 2 olguda (%8) progresyon elde edildi. Patolojik evrelerde klinik evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerileme tespit edildi (p <0,05) (Tablo 19).

**Tablo 18. Definitif Tedavi Sonrası Rezeksiyon Uygulanan Olgularda Tümörlerin Patolojik Evreleri (ypTNM)**

<b>Patolojik Evre (ypTNM)</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
	Evre 0 (ypT0N0M0)	2	33,3
	1B (ypT2N0M0)	3	50
	2A (ypT2N1M0)	1	16,7
<b>Patolojik N evre</b>	ypN0	4	66,6
	ypN1	2	33,3
<b>Patolojik M evre</b>	M0	6	100

**Tablo 19. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezeksiyon Uygulanan Olgularda Tümörlerin Patolojik Evreleri (ypTNM)**

	<b>ypTNM</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Patolojik Evre</b>	Evre 0	2	8
	1B	4	16
	1A	5	20
	2A	9	36
	3A	4	16
	4	1	4
<b>Patolojik N evre</b>	N0	17	68
	N1	6	24
	N2	2	8
<b>Patolojik M evre</b>	M0	25	100

Genel olarak hastalarda N1 lenf nodu örnekleme sayısı daha fazla yapılmış. Definitif tedavi uygulanan 2 olguda N1 nodal tutulum izlenmiş, her iki olguya alt lobektomi yapıldı ve patohistolojik tanıları skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı.

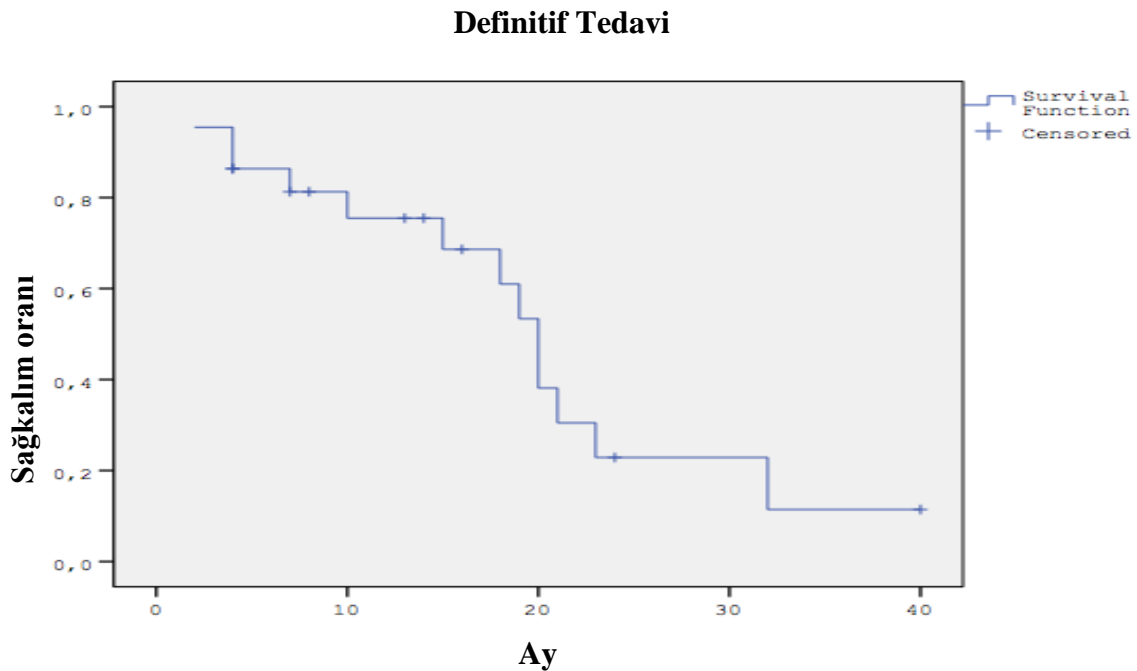
## 4.7. Sağkalım Analizi

### 4.7.1. Definitif tedavide genel sağkalım

Tek mediastinal lenf nodu tutulumu olan 28 hasta definitif kemo/radyoterapi' ye yönlendirildi. 6 hasta(26.08) definitif tedavi sonrası regresyon izlenmesi ve cerrahi girişimi tolere edebileceği düşünülerek cerrahi rezeksiyon uygulandı. Cerrahi girişim yapılmayan 8 olgu (%36.3) tedavi esnasında ya da sonrasında kaybedildi. Cerrahi rezeksiyon olarak sağ orta lobektomi yapılan bir olgu (%16.6), 16. ayda kaybedildi.

Definitif tedaviden sonra cerrahi uygulanan 5 olgu (%83.) ortalama 15.8 aylık takip ile hastalıksız olduğu görülerek takip edilmektedir. Tüm definitif tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağkalımın  $19.8 \pm 2,67$  ay olduğu bulundu. Median sağkalım ise  $20,00 \pm 1,12$  ay olarak hesaplandı(Şekil 10).

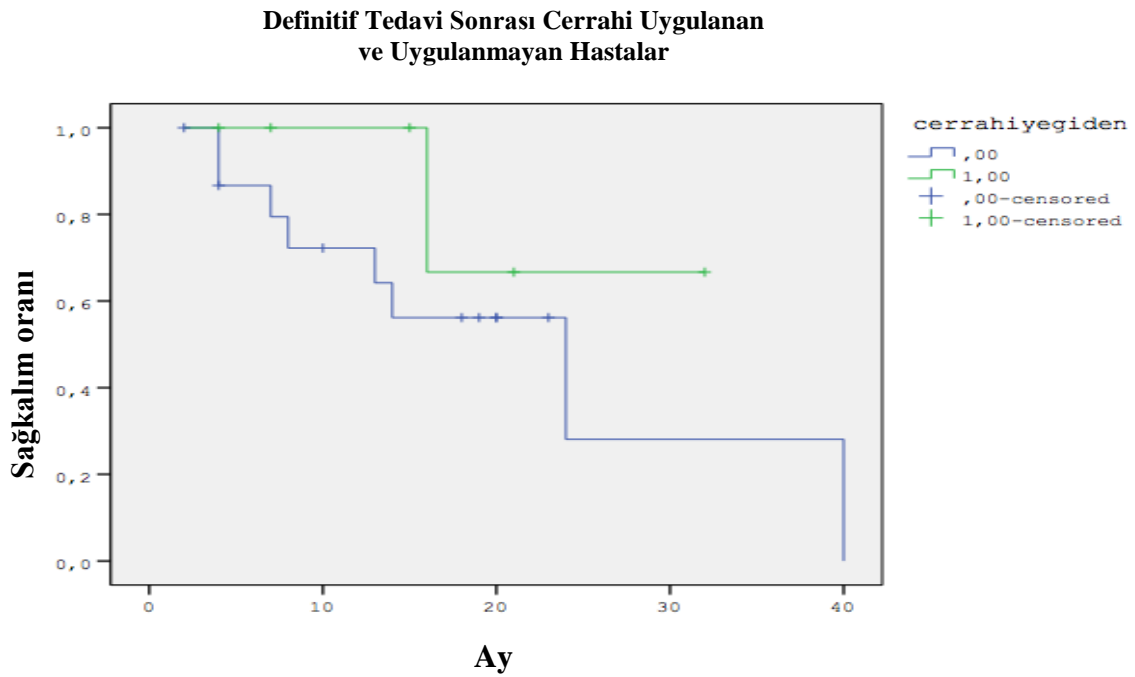
Şekil 10, Definitif Kemoradyoterapi Alıp Opere Olan Olan Olgularda Genel Sağkalım Grafiği



#### 4.7.2. Definitif Kemoradyoterapi Sonrası Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayan hastalardaki Sağkalım

Definitif tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve çeşitli nedenler ile (komplikasyon, toksisite, hastanın istememesi vb) uygulanmayan hastaların sağkalım analizlerine bakıldığında; cerrahi yapılan grupta ortalama sağkalım  $26,66 \pm 4,35$  ay iken, cerrahi uygulanmayan olgularda ise  $21,75 \pm 4,82$  ay olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerine bakıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,275$ ). Ancak, sağkalım, yukarıda da izlenebileceği gibi, cerrahi yapılan grupta ortalama 5 ay daha yüksek idi. Şekil 11, Tablo 20.

Şekil 11. Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalardaki Sağkalım Grafiği ( $p=0,275$ )





**Tablo 20. Cerrahi Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalardaki Sağkalım Analizi**

Cerrahi durum	N	Eksitus	Yaşayan	Ortalama sağkalım (ay)
Cerrahi uygulanan	6	1	5	26,66 ± 4,35
Cerrahi uygulanmayan	21	8	13	21,75 ± 4,82

#### 4.7.3. Uygulanan cerrahi taraf ve sağkalım

Definitif tedavi sonrası cerrahi uygulanan olguların 3'üne(%50) sağ taraflı lobektomi, diğer 3 (%50) olguya sol taraflı lobektomi uygulandı. Sol rezeksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım  $14.33 \pm 8,87$  ay , sağ rezeksiyon yapılanlarda  $19.00 \pm 2,30$  ay hesaplandı. İstatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,716$ )(Tablo 21).

**Tablo 21. Cerrahi Uygulanan Tarafa Göre Sağkalım Analizi**

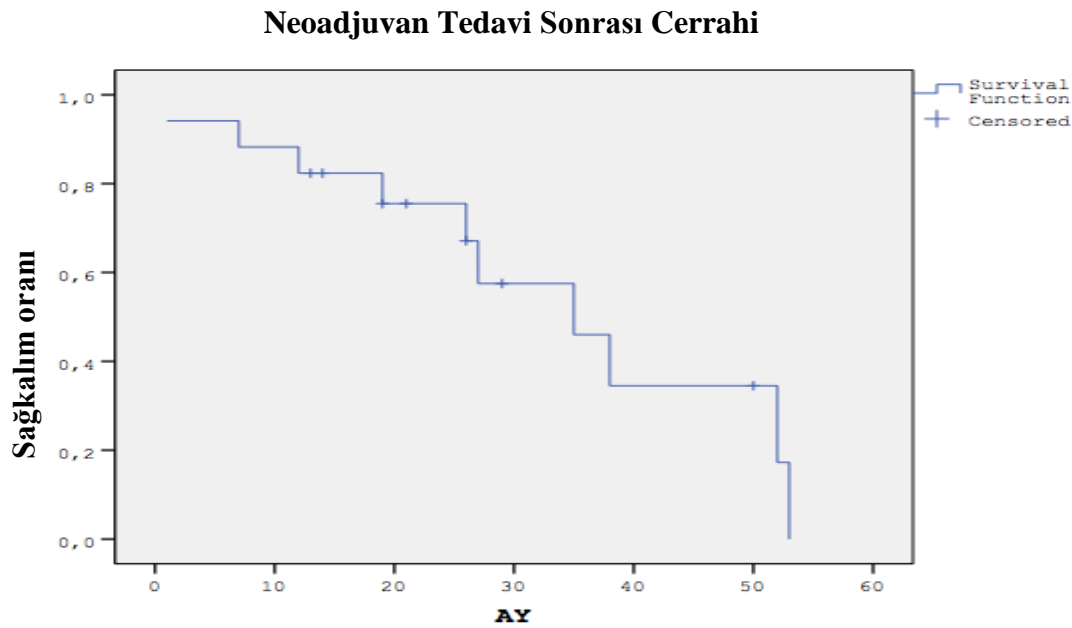
Uygulanan cerrahi taraf	N	Eksitus	Yaşayan	Ortalama sağkalım (ay)
Sağ	3	1	2	14.33 ± 8,87
Sol	3	0	3	19.00 ± 2,30

Kaplan-Meier Analizi

#### 4.7.4. Neoadjuvan Tedavi Alan Hastalarda Genel Sağkalım

Neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon uygulanmış 25 olgunun genel sağkalım analizine bakıldığında  $33,76 \pm 4,77$  ay olarak hesaplandı. Medyan yaşam süresi  $35,00 \pm 7,22$  ay olarak bulundu(Şekil 12).

Şekil 12. Neoadjuvan Tedavi Alan Hastalarda Genel Sağkalım



#### 4.7.5. Neoadjuvan Kemoradyoterapi uygulanan Hastalarında Endikasyona Göre Sağkalım

c T4 gurubundaki 6 olgudan 4'ünün (%66,6) yaşadığı görüldü ve ortalama sağkalım  $46,25 \pm 10,84$  ay olarak hesaplandı. Mediasten invazyonu olan grupta 3 olgu (%75) yaşamakta olup ortalama sağkalım  $23,75 \pm 8,79$  ay idi. Mediastende birden fazla lenf nodu tutulumu olan grupta 2 olgu'nun (%50) yaşadığı gözlemlendi, ortalama sağkalım  $42,75 \pm 12,55$  ay olarak bulundu. Pancoast tümörü olan grupta 2 olgu'nun (%50) yaşadığı izlendi, ortalama sağkalım  $21,33 \pm 3,81$  ay idi. Tablo 22,

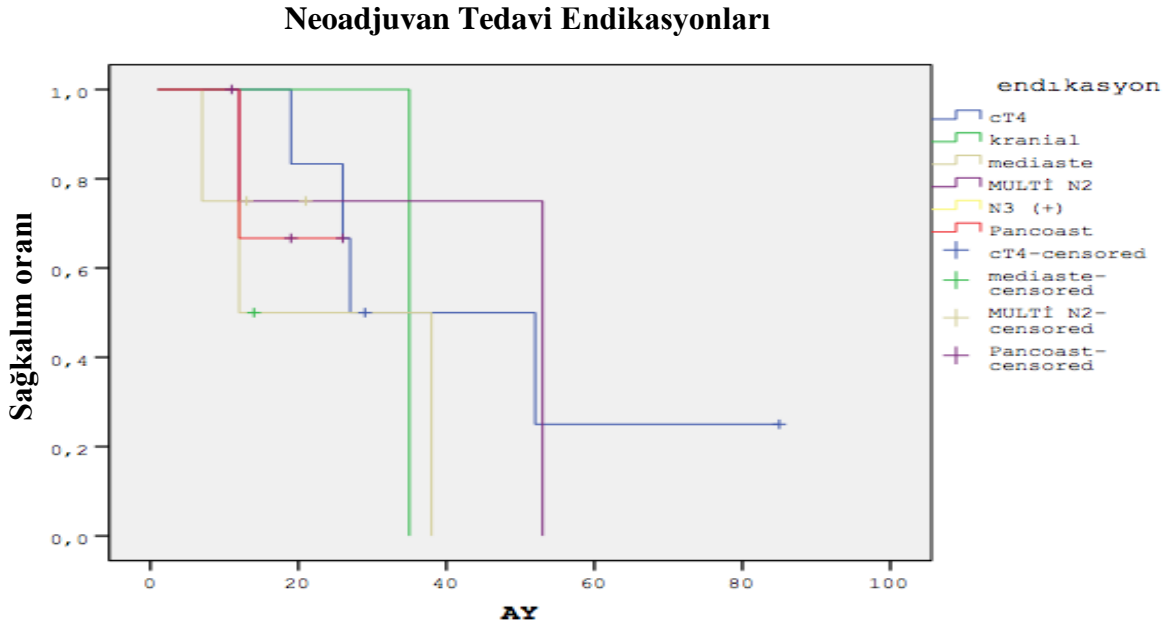
**Tablo 22. Neoadjuvan Kemoradyoterapi Alan Olgularda Preoperatif Endikasyona Göre Sağkalım Analizi**

<b>Ameliyat Öncesi Endikasyon</b>	<b>N</b>	<b>Eksitus</b>	<b>Yaşayan</b>	<b>Ortalama sağkalım</b>
<b>cT4</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>46,25 ± 10,84</b>
<b>Mediasten invazyonu</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>23,75 ± 8,79</b>
<b>Multi N2 tutulumu</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>42,75 ± 12,55</b>
<b>Pancoast</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>21,33 ± 3,81</b>
<b>pN3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	
<b>Kranial metastaz</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	

Kaplan-Meier Analizi

Endikasyonlarına göre sağkalım oranları log-rank testi ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (  $p < 0.05$ ) (Şekil 13)

**Şekil 13. Neoadjuvan Kemoradyoterapi alan Hastalarda Endikasyona Göre Sağkalım Grafiği**

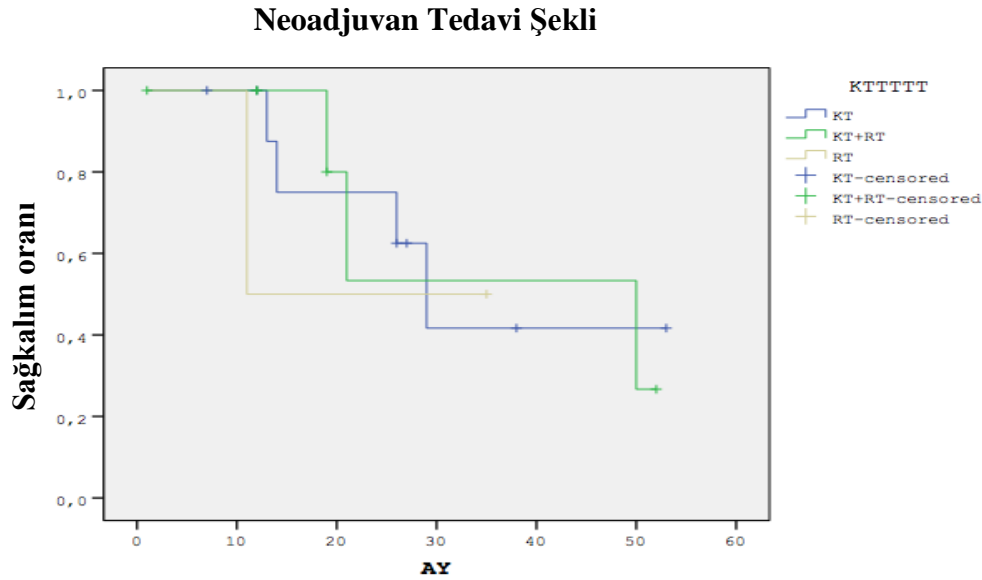


#### 4.7.6. Neoadjuvan Tedavi ve Sağkalım

Sadece KT verilen grupta 10 olgu bulunmakta idi ve ortalama sağkalım  $34,75 \pm 6,34$  ay olarak bulundu. KT +RT gurubundaki 8 olguda ortalama sağkalım  $36,60 \pm 7,63$  ay idi. RT gurubunda ise 2 olgunun ortalama sağkalımı ise  $23,00 \pm 8,48$  ay idi.

Verilen neoadjuvan tedavilere göre sağkalım oranları log-rank testi ile değerlendirildiğinde 2 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmadı (  $p > 0.05$ ) (Şekil 14) .

Şekil 14 ,Neoadjuvan Tedavi ve Sağkalım Grafiği



#### 4.7.7. Rezeksiyon Tipi ve Sağkalım

Verilen neoadjuvan tedavi sonrası 2 (%8) olguya bilobektomi, 3(%12) pnömonektomi ve 20(%80) olguya lobektomi yapıldı. Bunların sağkalım oranları log-rank testi ile değerlendirildiğinde 2 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmadı ( $p=0.477$ ).

## TARTIŞMA

Definitif ya da neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulaması ya da bu uygulamadan fayda görecektir olgu belirlemek hala tartışmalı bir konudur. Yapılan bazı çalışmalar indüksiyon tedavi sonrası klinik yanıtın olması ve operasyon ile hastalığın erdike edilebiliyor olmasının cerrahi sonuç açısından yeterli olduğunu belirtmektedir<sup>38</sup>.

Akciğer kanserli olguların %55'inde tanı anında metastatik yayılım görülür ve %25 olguda ise bölgesel lenf nodu metastazı izlenmektedir, buna karşılık hastaların ancak %15 'inde sınırlı hastalık saptanıp cerrahi rezeksiyon yapılabilenlerdir. Cerrahi rezeksiyon sonrası tedavi şansı, hastalığın evresi ve lenf nodu tutulumu ile yakından ilişkilidir. İleri evre hastalarda cerrahi öncesi kemo/radyoterapinin primer tümör hacmini azalttığı, buna bağlı olarak rezektabiliteyi artırdığı , erken mikrometastazları azalttığı ve buna bağlı ortalama yaşam süresine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir<sup>39</sup>. Çalışmamızda patolojik olarak kanıtlanmış tek mediastinal N2 lenf nodu tutulumu olan 27 hastaya definitif kemoradyoterapi verilmedi. Sonuçta cerrahi uygulanabilen ve uygulanamayan hastalar arasındaki sağkalım analizi yapıldı. Buna ek olarak bu hastalar, kranial metastaz, pancoast tümörü, N3 nodal tutulum, mediastinal invazyon , çok istasyonda N2 nodal tutulum gibi çeşitli nedenlerden dolayı neoadjuvan tedaviye gönderilmiş ve cerrahi uygulanmış, 25 olgu içeren farklı bir hasta gurubu ile karşılaştırıldı.

Definitif tedavi öncesi ve sonrasını değerlendirmede tek başına BT yada tek başına PET/BT'nin mediastinal evreleme açısından yeterli olduğunu belirten çalışmalar olsada bizim çalışmada definitif tedavi alan hastaların tamamında mediastinal lenf nodu örnekleme VAMLA yada EBUS ile yapılarak patolojik olarak kanıtlandı. Decalve ve arkadaşları tedavi sonrası operabilite kriterleri içerisinde en önemli parametrelerden birinin nodal tutulumun gerilemesi olduğunu belirtmiştir ve bu regresyonu göstermek için PET/BT veya mediastinoskopi yapılabileceği belirtilmiştir<sup>40</sup>. Patolojik lenf nodlarının değişik klinik kriterlere göre belirtilmesi sonuçları etkilemektedir. Luke ve arkadaşları BT ile mediastinal lenf nodu negatif olarak bulunan 1000 olguya uyguladıkları mediastinoskopi sonucunda 296 olguda pozitif sonuç elde etmişlerdir<sup>41</sup>. Bu çalışma ile mediastinoskopinin rutin gerekliliğini savunmuşlardır<sup>41</sup>.

Neoadjuvan ya da definitif tedavi sonrası hem tümör boyutunda azalma, hem de mediastinal lenf nodu tutulumunu azaltması, bu tarz tedavilerin rezeksiyon şansını artırdığı yönündeki görüşleri doğrulamaktadır.

Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan PET-BT taramalarında tutulan lenf nodu sayısının azalması ya da kaybolması, artırılmış 5 yıllık sağkalım ile ilişkili bulunmuştur<sup>42</sup>. Definitif tedavi sonrası cerrahi uyguladığımız hastaların tamamında mediastinal lenf nodlarında gerileme izlenmekle birlikte, 1 (%16.7) olguda patolojik olarak N1 nodal tutulum izlendi. N1 tutulumu izlenen bir hastanın takiplerinde 6. Ay da subkarinal bölgede nüks izlendi. Neoadjuvan tedavi sonrası veya öncesi tüm hastalara mediastinal lenf nodu örnekleme yapılmadığından, hangi oranda lenf nodu evresinde gerileme olduğu net olarak anlaşılamamaktadır. Buna karşılık neoadjuvan tedaviden sonra N2 tutulumu olan hastalara rezeksiyon uygulanmasının tek başına medikal tedaviye kıyasla uzun dönem sağkalımı artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır<sup>43</sup>. Cerfolio ve arkadaşları neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası şüpheli olmayan N2 hastalığın rezeksiyonu sonrası 5 yıllık sağkalımı %42 bulmuşlardır<sup>44</sup>.

Akciğer kanserinde prognostik gösterge olarak mediastinal lenf nodu tutulumu önemli bir göstergedir. Detterbeck ve arkadaşlarının çalışmasında; yanlış pozitiflik değeri toraks BT değerlendirmesi ile % 50, PET-BT ile birlikte değerlendirildiğinde bile %16 civarındadır<sup>45</sup>. Stager ve arkadaşları, yaptığı çalışmada, persistan N2/N3 mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalar neoadjuvan tedaviye yönlendirilmiştir<sup>46</sup>. Tedavi sonrası 83 hasta potansiyel rezeksiyon uygulanabilir olduğu düşünülüp cerrahi uygulanmıştır. Bu hastaların 44'üne pnömonektomi yapılmış ve bu olgularda hastane mortalitesi % 2,5 olarak hesaplanmıştır. Ortalama sağkalım ise, 21 ay olarak bulunmuştur. Sonuç olarak cerrahinin sağkalım üzerine olumlu etkisinin kanıtlanması açısından çok önemli veriler olmasada cerrahi morbiditenin düşük olması ve sağkalım üzerine olumlu etkisinden dolayı neoadjuvan sonrası cerrahi uygulanabilirliği belirtilmiştir<sup>46</sup>.

Anabilim Dalı'mızda yapılan çalışmaya göre, cerrahi rezeksiyon öncesi evreleme amaçlı VAMLA yapılmış 89 olgunun, standart mediastinoskopi ile karşılaştırılmış ve VAMLA'nın pozitif mediastinal lenf nodu bulma oranının daha yüksek, yanlış negatiflik oranının düşük olduğu ve VAMLA yapılan olgularda sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir<sup>31</sup>.

Yapılan bu çalışmalara bakıldığında biz de mediastinal evrelemenin biyopsi yapılarak mümkünse cerrahi öncesi lenfatik diseksiyon yapılarak, patolojik olarak kanıtlanması gerektiğini, bu şekilde doğru mediastinal lenfatik evreleme ve sağkalım avantajı sağladığını düşünmekteyiz.

Preoperatif radyoterapinin, kemoterapiye eklenmesinin tek başına neoadjuvan kemoterapisinden daha iyi bir sonuç ve daha agresif lokorejyonel kontrol sağladığı düşünülür<sup>47</sup>. Preoperatif radyasyon dozunun yüksek olması tam yanıt açısından daha yüksek insidans oluşturmaktadır<sup>44,48</sup>. Jacklitsch ve arkadaşları ise, uzun dönem sağkalımda önemli olan ana faktörün tam neoadjuvan kemoterapi sonrası tam cerrahi rezeksiyon yapılma olduğunu belirtmişlerdir<sup>49</sup>. Shiraishi ve arkadaşlarının, Evre III KHDAK'li 36 olguya neoadjuvan tedavi sonrası anatomi rezeksiyon uygulamış ve kemoterapi ile eş zamanlı 40 ila 70 Gy arası RT verilmiştir<sup>50</sup>. Bu çalışmada, ameliyat sonrası morbidite % 41 olarak, 5 yıllık ortalama sağkalım oranı ise %69 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ise mediastinal lenf nodu negatifliği, patolojik tam yanıt uzun dönem sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur<sup>50</sup>.

Çalışmamızda definitif tedavi sonrası cerrahi uygulanan olgularda ortalama sağkalım  $26,66 \pm 4,35$  ay, cerrahi uygulanmayan hastalarda ortalama sağkalım  $21,75 \pm 4,82$  ay bulundu. İstatiksel olarak arada fark olmadı ( $p=0,275$ ;  $P>0,05$ ). Cerrahi uygulanan olgularda azda olsa sağkalımda artış izlense de, istatistiksel anlamlılık olmaması sayının yeterli düzeyde olmaması yada takip süresinin kısa olmasına bağlı olabilir. Aynı şekilde neoadjuvan tedavi sonrası ortalama sağkalım  $33,76 \pm 4,77$  ay olarak hesaplandı. Neoadjuvan tedavi alan olgularda sağkalım ortalamasının daha yüksek bulunması bu hastaların görece kısa süre takip edilmesi ve neoadjuvan tedavi kararının homojen bir grupta yapılmamış olması olabilir.

N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Bu konuda az sayıda faz III olmak üzere pek çok çalışma yayınlanmıştır ya da halen yürümetedir<sup>51,52,53</sup>. Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan, az sayıda olgu içeren ve metodolojik açıdan da sorgulanabilen ilk çalışmalarda, neoadjuvan KT ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir<sup>54,55</sup>.

Çalışma tasarımı açısından çok daha iyi olan Depierre'nun çalışmasında evre IIIA'da neoadjuvan kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır<sup>56</sup>. Çok önemli iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır<sup>57</sup>. Üç yıllık sağkalımda 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastalısız sağkalım neoadjuvan grup lehine sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamız da benzer sonuçlar göstermiştir.



EORTC çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır<sup>58</sup>. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Cerrahi ancak neoadjuvan kemoterapi ile evre düşmesi (İng;“down staging”) olan olgularda sağkalım uzamıştır (5 yıllık sağkalım; evresi düşen olgularda % 29, olmayan olgularda % 7, p=0,0009)<sup>58</sup>. Bu çalışmadan çıkan diğer önemli bir sonuçta; pnömonektomi uygulanan olgularda lobektomiye göre belirgin bir sağkalım dezavantajına neden olduğunun gösterilmesidir (5 yıllık sağkalım; lobektomide % 27, pnömonektomide % 12, p=0,009).

Bizim çalışmamızda evre IIIA ( patolojik olarak kanıtlanmış tek mediastinal lenf nodu tutulumu) olan ve definitif tedaviye yönlendirilen olgularda % 29,6 oranında lokal nüks yada uzak metastaz izlendi. Protokole alınan hastaları ancak % 26.08’ lik kısmı solunum kapasitesine, tümör regresyonuna ve yapılan sistemik taramalara bakıldıktan sonra cerrahiye uygun görülüp anatomik akciğer rezeksiyonu yapılabilmektedir.

N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası evre düşmesi gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır<sup>51,57</sup>. Evre düşmesi olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Çok istasyonda N2’si olan olgularda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir<sup>59</sup>.

Cerfolio ve arkadaşları en yaygın majör morbidite sebepleri olarak sıklık sırasına göre pnömoni ve sonrasında respiratuvar distress olarak tarifler. Yayınlanmış bazı serilerde özellikle neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomilerde sırasıyla % 20’den % 60’a varan oranlarda morbidite ve % 0 ila %20 arası mortalite oranları bildirilmiştir<sup>60</sup>. Yapılan daha güncel çalışmalarda ise bu yüksek oranlar daha düşük seviyelerde verilmekte ve neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyonun güvenilir bir uygulama olabileceği belirtilmektedir<sup>61,62</sup>.

Çalışmamızda definitif tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi mortalite izlenmedi. 30 günlük hastane morbiditesi ise 1(%16.6) olguda yara yeri enfeksiyonu şeklinde minör bir morbidite izlendi. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda ; hastane mortalitesi izlenmedi.Beş (%20) olguda, bronkoplevral fistül, şilotoraks, cilt altı amfizemi, subileus ve geçici solunum yetmezliği gibi konservatif yaklaşımlarla düzelen morbidite izlendi. Hastane mortalitesi izlenmemesinin nedeni hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Minör morbiditeleri dışladığımızda ise morbidite oranımızın her iki grupta da düşük olduğunu görmekteyiz.

Sonuç olarak, hem cerrahi morbiditenin düşük olması, hemde ortalama yaşam süresini uzattığını düşündüğümüz adjuvan ve definitif tedavi sonrası cerrahi rezeksiyonu önermekteyiz. Ayrıca hatalara definitif tedavi vermek morbiditenin düşük olması ve cerrahi olarak inoperabl olan hastaların alması gereken tam doz kemoradyoterapi tedavisini almalarını engellememiş olmaktadır. Hastada cerrahi girişim yapılmasada, alması gereken tedavi verilmekte ve hastanın zaman kaybı minimal düzeyde tutulabilmektedir. Ancak, daha kesin sonuçların ortaya çıkarılması ve tam kemoradyoterapi ardından yapılan cerrahinin etkisinin ortaya koyulabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
2. Minna JD, Pass H, Glatstein E, et al. Cancer of the Lung. In :devita VTH, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles Of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1989, 591-705
3. Putnam JB, Fossella FV, Komaki R, Implementation of Multidisciplinary Care in the Treatment of Patients with Lung Cancer; *Lung Cancer* (Fossella FV, R Komaki, Putnam JB), The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Springer, 1-24, 2003.
4. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
5. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; eds: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill Companies; 1998:1707-19.
6. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
7. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım*. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
8. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
9. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1880-92.
10. Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013 Nov;96(5):1783-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.036. Epub 2013 Aug 30.

11. K. S. Albain, R. S. Swann, V. R. Rusch, A. T. Turrisi, F. A. Shepherd, C. J. Smith, Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) , Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7014
12. Paul S, Mirza F, Port JL, Lee PC, Stiles BM, Kansler AL, Altorki NK. Survival of patients with clinical stage IIIA non-small cell lung cancer after induction therapy: age, mediastinal downstaging, and extent of pulmonary resection as independent predictors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Jan;141(1):48-58. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.092. Epub 2010 Nov 18.
13. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, Hausner P, Krasna M. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2004 Oct;78(4):1200-5; discussion 1206.
14. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. Thorax 2007; 62(1):43-50
15. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst. 1996 Sep 4;88(17):1210-5.
16. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Apr;35(4):718-23; discussion 723. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.029. Epub 2009 Feb 23.
17. Pettiford B, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. In: Thoracic Surgery (3rd Edition). Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, Pearson FG (Eds). Elsevier, Philadelphia, USA, 2008: 869-78.
18. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;
19. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L) Jpn J Clin Oncol 2010;40:271-4.
20. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Gurubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006;7 (Ek 2 ):1-37

21. Jett JR , Scott WJ, Rivera MP, Sause WT, Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:221s-5
22. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg.* 2000 Dec;70(6):1826-31.
23. Hansen HH, Lund B. Single agent therapy with gemcitabine in lung cancer: a review. *Lung Cancer* 1994;11:28-9.
24. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1821-6.
25. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1535-40.
26. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1081-4.
27. Specht G. Risks and complications on mediastinoscopy *Thoraxchir Vask Chir.* 1977 Oct;25(5):336-8.
28. Maassen W. The Staging issue-problem: accuracy of mediastinoscopy. In Delaure NC, Eschapsse H (eds): *International Trends in General Thoracic Surgery.* Lung Cancer. Vol .1. Philadelphia: WB. Saunders, 1985,pp.42-53
29. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:673-8.
30. Pearson FG. An evaluation of mediastinoscopy in the management of presumably operable bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;55:617-25.
31. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S, Oz B, Gurses A, Kaynak K. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Oct;146(4):774-80. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.036. Epub 2013 Jun 15.
32. Becker HD, Herth F. Endobronchial Ultrasound of the Airways and Mediastinum. In *Interventional Bronchoscopy.* Bolliger CT, Mathur PN (Eds). Prog Respir Res. Basel, Karger, 2000; 30: 80-93.
33. Ernst A, D. Feller-Kopman, Herth FJF. Endobronchial Ultrasound in Lung Cancer and Thoracic Tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 201-5.

34. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest*. 2006; 129: 147-50.
35. International Commission on Radiation Units & Measurements, Inc. All rights reserved. 7910 Woodmont Avenue Suite 400 Bethesda, MD 20841-3095 USA 2013
36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 March 31, 2003, Publish Date: August 9, 2006
37. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
38. Port JL, Korst RJ, Lee PC, Levin MA, Becker DE, Keresztes R, Altorki NK. Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2005 May;79(5):1686-90.
39. Spiriva A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
40. Borri A, Leo F, Veronesi G, Solli P, Galetta D, Gasparri R, Petrella F, Scanagatta P, Radice D, Spaggiari L. Extended pneumonectomy for non-small cell lung cancer: morbidity, mortality, and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Nov;134(5):1266-72. Epub 2007 Oct 4.
41. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53-6.
42. Krasna MJ, Gamliel Z, Burrows WM, Sonett JR, Kwong KF, Edelman MJ, Hausner PF, Doyle LA, DeYoung C, Suntharalingam M. Pneumonectomy for lung cancer after preoperative concurrent chemotherapy and high-dose radiation. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jan;89(1):200-6; discussion 206. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.069.
43. Takeda S, Maeda H, Okada T, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Sawabata N, Ohta M. Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jul;30(1):184-9. Epub 2006 May 26.
44. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug;86(2):362-6; discussion 366-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.042.
45. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ and Silvestri GA. Invasive Staging Guidelines *Chest*; 123(1) suppl: 167S-175S, Jan 2003.

46. Steger V, Walker T, Mustafi M, Lehrach K, Kyriss T, Veit S, Friedel G, Walles T. Surgery on unfavourable persistent N2/N3 non-small-cell lung cancer after trimodal therapy: do the results justify the risk? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Dec;15(6):948-53. doi: 10.1093/icvts/ivs400. Epub 2012 Sep 20.
47. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000 Dec;70(6):1826-31.
48. Carretta A, Ciriaco P, Melloni G, Sayed I, Bandiera A, Ferla L, Puglisi A, Zannini P. Results of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *World J Surg*. 2008 Dec;32(12):2636-42. doi: 10.1007/s00268-008-9774-7.
49. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, Richards WG, Kumar P, Krasna MJ, Green MR, Sugarbaker DJ. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 1;94(7):599-606.
50. Shiraishi T, Hiratsuka M, Yanagisawa J, Miyahara S, Yoshida Y, Makimoto Y, Hamatake D, Yamashita SI, Iwasaki A. Pulmonary resection after chemoradiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: the impact of presurgical radiation therapy. *Surg Today*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
51. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-253.
52. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3-6.
53. Roth JA, Atkinson EN, Fosella F et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
54. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM et al. Randomized trail of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-8.
55. Rosell R, Codina JG, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.
56. Yoneda S, Hibino S, Gotoh I et al. A comparative trial on induction chemoradiotherapy followed by surgery (CRS or immediate surgery (IS) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14: A1128.
57. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/ RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.

58. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, Goldberg M, Detterbeck F, Shepherd F, Burkes R, Winton T, Deschamps C, Livingston R, Gandara D. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Mar;121(3):472-83.
59. Kosmidis P, et al. A multicenter randomized trial of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35(suppl 4):247.
60. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Weigel TL, Kris MG, Venkatraman ES, Rusch VW. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Oct;72(4):1149-54.
61. Georgios Stamatisa, Dejan Djurica, Wilfried Eberhardt<sup>b</sup>, Christoph Po<sup>o</sup>ttkenc, George Zaboraa. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 22 (2002) 292–297
62. Fabrice Barlési<sup>a,\*</sup>, Christophe Doddoli<sup>b</sup>, Jean-Philippe Torre<sup>c</sup>, Roger Giudicelli<sup>b</sup>, Pierre Fuentes<sup>b</sup>, Pascal Thomas<sup>b</sup> and Philippe Astoul<sup>a</sup> Comparative prognostic features of stage IIIA<sub>N2</sub> and IIIB non-small-cell lung cancer patients treated with surgery after induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* (2005) 28 (4): 629-634