



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

OPERE AKCİĞER NÖROENDOKRİN TÜMÖRLÜ OLGULARDA
SAĞKALIM VE NÜKSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr Oğuz Girgin

Tez Danışmanı:

OP DR. AYSUN ÖLÇMEN

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**OPERE AKCİĞER NÖROENDOKRİN TÜMÖRLÜ OLGULARDA
SAĞKALIM VE NÜKSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr Oğuz Girgin

Tez Danışmanı:

OP. DR. AYSUN ÖLÇMEN

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamada ve asistanlığım boyunca bana her konuda yardımcı olan ve yol gösteren Sn. Doç. Dr. Seyyid İbrahim Dinçer'e, tez danışmanım Op.Dr. Aysun Ölçmen'e,

Asistanlık eğitimim boyunca yardımcı olan, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sn. Doç. Dr. Levent Cansever'e, değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Muzaffer Metin, Doç. Dr. Özkan Saydam, Doç. Dr. Hasan Akın, Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan'a ve değerli katkıları ile tezimi geliştiren Sn. Prof. Dr. Turgut Işıtmangil'e

Klinik uygulamalarda her zaman destek olan ilk andan itibaren bir arkadaş gibi davranan Op. Dr. Yaşar Sönmezoğlu, Doç. Dr. Güven Olgaç, Op.Dr. Mustafa Vedat Doğru, Op. Dr. Altan Ceritoğlu, Op. Dr. Mehmet Kılıç, Op.Dr. Cemal Aker ve Op. Dr. Celal Buğra Sezen'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, tüm zorlukları ve başarıları paylaştığım diğer asistan arkadaşlarıma,

Gerek günlük pratiğimde gerekse rotasyonlarım esnasında bilgimi arttırmama yardımcı olan göğüs hastalıkları klinik çalışanlarına, değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya, Doç. Dr. Güngör Çamsarı ve 2. Göğüs Hastalıkları Kliniği uzmanları,

Beni yetiştiren sevgili anne ve babama, bana her konuda destek olan sevgili eşime ve yaşama sevincim kızıma teşekkür ederim.

Tüm mesaimizi birlikte paylaştığımız hemşirelerimize ve personelimize;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuz Girgin

ÖZET

Giriş:

Çalışmamızın amacı akciğer nöroendokrin tümörlü olgularda genel klinik özellikler ve prognostik faktörlerin, cerrahi tedavi sonrası sağkalıma etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot

Çalışmada 2007-2017 yılları arasında göğüs cerrahisi kliniği tarafından opere edilen nöroendokrin tümörlü hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Nöroendokrin tümörler; karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olarak ayrılmıştır.

Bulgular

Çalışmada toplam 127 erkek (%65,8) ve 66 kadın (%34,2) olmak üzere toplam 193 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı $55,47 \pm 11,87$ yıl (20-81 yıl) olarak bulunmuştur. 30 günlük mortalite saptanmazken, 90 günlük mortalite 1 hastada (%3) izlenmiştir. Hastalar için ortalama takip süresi 30 aydır ve ortalama sağkalım 53 aydır. 5 yıllık sağkalım oranı %43,8'dir. KHAK'li hasta sayısı 27 erkek ve 6 kadın olmak üzere toplam 33'tür. İzole KHNEK'li hasta sayısı 23, kombine KHNEK-BHNEK'li hasta sayısı 10'dur. KHAK'li hastalarda evre 1'de 5 yıllık sağkalım %43,1 iken evre 2'de %48,6 , evre 3'de ise %0 olarak saptanmıştır. Sağkalıma etki eden klinik ve prognostik faktörler; hastalığın evresi, pN2 durumu ve geriatrik yaş grubu olarak saptanmıştır. BHNEK'li hasta sayısı 55 erkek, 10 kadın olmak üzere toplam 65 hasta olarak bulunmuştur. Bu vakaların 55 tanesi izole büyük hücreli karsinom, 10 tanesi kombine KHNEK-BHNEK'tir. BHNEK'de ise 5 yıllık sağkalım süresi ise

%47,1 olarak saptanmıştır. Sağkalıma etki eden cerrahi faktör ise rezeksiyon şekli olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya 52 erkek (%49,5), 53 kadın (%50,5) olmak üzere 105 karsinoid (tipik ve atipik) tümör tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %90,6 ve %68,3'tür. Sağkalıma etki eden prognostik faktörler; cerrahi taraf, rezeksiyon şekli, evre, pN durumu ve histopatoloji olarak saptanmıştır.

Sonuç:

Nöroendokrin tümörler, KHDAK'ye daha agresif tümörler olarak nitelendirilse de sağkalım ve nüks sonuçları adenokarsinom ve skuamöz hücreli akciğer kanserleri ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamız sonucunda hastaların sağkalımına etki eden en önemli faktör ise hastalığın patolojik evresi, pN ve rezeksiyon şekli olarak saptanmıştır. Özellikle KHAK'lerinde erken evrede cerrahi tedavi sonuçları, adenokarsinom ve skuamöz hücreli akciğer kanserleri kadar başarılı olarak saptanmıştır. Karsinoid tümörlerde ise sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktör pN durumu ve histopatolojik olarak atipik karsinoid tümör olmasıdır.

ABSTRACT

Background

The aim of this study was to evaluate the effects of general clinical features and prognostic factors on survival in patients with lung neuroendocrine tumors.

Materials and Methods

The current study retrospectively evaluated patients with neuroendocrine cancers who had undergone surgery by the thoracic surgery clinic between 2007-2017. Neuroendocrine tumors were classified as carcinoid tumor, small cell lung carcinoma (SCLC), and large cell neuroendocrine tumor (LCNC).

Results

There were 127 male (65.8%) and 66 female (34.2%) patients with a mean age of 55.47 ± 11.87 years (range: 20-81). While 30-day mortality was not detected, 90-day mortality was observed in 1 patient (3%). Mean follow-up time was 30 months. Patients had an average survival of 53 months. The 5-year survival rate was 43.8%. The 5-year survival rate was 43.1% in stage 1, 48.6% in stage 2, and 0% in stage 3 in patients with SCLC. The prognostic factors affecting survival were the stage of the disease, pN2 status, and geriatric age group. The 5-year survival time in LCNC was found to be 47.1%. The factor affecting survival was determined as the type of resection. Fifty-five patients 52 males (49.5%) and 53 females (50.5%) were included in the study. 5-year survival and 10-year survival rates were 90.6% and 68.3%,

respectively. The prognostic factors affecting survival were surgical side, resection type, stage, pN status, and histopathology.

Result:

Although neuroendocrine tumors are described as more aggressive tumors, overall survival and disease free survival results are similar to adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung cancer. Our results revealed that the most important factor affecting the survival of the patients was the stage of the disease, pN status, and resection type. Especially, in the early stage of small cell lung cancer, surgical results have been found to be as successful as adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung cancer. In carcinoid tumors, the most important prognostic factor affecting survival was pN2 status and atypical histopathology.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe:	3
2.2.Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2.Semptom ve Bulgular	3
2.3. Akciğer Kanserinde Tedavi	4
2.3.1. Evre I Akciğer Kanseri.....	4
2.3.2 Evre II Akciğer Kanseri.....	7
2.4 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	8
2.5. Büyük Hücreli Akciğer Kanseri	9
2.6. Karsinoid Tümörler	9
2.7. Klinik Prezantasyon	10
2.8.Paraneoplastik Sendromlar	10
2.9. Akciğer Kanserinin Evrelemesi	11
2.10. Cerrahi Teknik:.....	14
2.10.1 Lobektomi	14
2. 10.2 Pnöminektomi	16

3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1.Preoperatif Değerlendirme:	19
3.2.Postoperatif Takip:	19
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	21
5. BULGULAR	22
5.1.Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	22
5.2.Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom.....	26
5.3.Karsinoid Tümör	31
6.TARTIŞMA.....	36
7.LİMİTASYON	43
8.SONUÇ.....	44
9.KAYNAKLAR	45
10.ETİK KURUL KARARI.....	57

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde lobektomi ile sublober Rezeksiyonların Karşılaştırılması

Tablo 2. Akciğer Kanserinin T sınıflaması

Tablo 3. Akciğer Kanserinin N sınıflaması

Tablo 4. KHAK'lı hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler

Tablo 5. BHNEK hastaların demografik özellikleri

Tablo 6. BHNEK 90 günlük mortaliteye etki eden prognostik faktörler

Tablo 7. BHAK'lı hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler

Tablo 8. Karsinoid tümörlü hastaların demografik özellikleri

Tablo 9. Karsinoid Tümörlü hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler

Tablo 10. KHAK'Lİ Hastaların sağkalımlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. JCOG'un Randomize prospektif 3 çalışmasının illüstrasyonu

Şekil 2. NCCN 2019 kılavuzuna göre Evre I ve II tümörlü hastalara yaklaşımı

Şekil 3. Sekizinci Akciğer kanseri evrelemesi

Şekil 4. A. Torakotomi ile Lobektomi ve göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan olgu B. VATS lobektomi operasyonun intraoperatif görüntüsü

Şekil 5. Çalışmanın takip diagramı

Şekil 6. KHAK'lı hastalarda A. Genel sağkalım Kaplan-Meier grafiği B. Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi C. Yaşın sağkalım üzerine etkisi

Şekil 7. KHAK'lı hastalarda evreye göre sağkalım grafiği

Şekil 8. BHNK Sağkalıma etki eden faktörlerin Kaplan-Meier grafiği A. Genel sağkalım B. Adjuvan tedavi, C. Rezeksiyon şekli D. Evre

Şekil 9. Nöroendokrin kanserlerin sağkalım üzerine etkisinin Kaplan-Meier grafiği

Şekil 10. N Durumuna göre karsinoid tümörlerin sağkalım grafiği

Şekil 11. Karsinoid tümörlerde histopatolojiye göre sağkalımları sınıflandırılması

Şekil 12. Adjuvan tedavi alan hastalardaki sağkalım sonuçları

Şekil 13. Karsinoid Tümörlerin yaş dağılımı

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ACCP: American College of Chest Physicians

AC: Atipik Karsinoid

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BHAK: Büyük Hücreli Akciğer Kanseri

EXP: Katsayı

JCOG: Japan Clinical Oncology Group

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomu

MR-anjio: Magnetik Rezonans-Anjiyografi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

PA AC: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

RT: Radyoterapi

SCM: Sternokleidomasteoid

SWOG: Soutwestern Oncology Group

TC: Tipik Karsinoid

USG: Ultrasonografi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda kanser tüm dünyada artış gösteren bir hastalık haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almaktadır [1]. Bu rakamın 2030 yılında 26 milyon olacağı düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinin görülme insidansı 100.000’de 71, gelişmekte olan ülkelerde 100.000’de 14 olarak saptanmaktadır. Akciğer kanseri; prostat, kolon ve meme kanserinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır [2]. Bu nedenle halen kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır.

Akciğer kanserli hastaların ancak %15’ine erken evrede tanı konulabilmektedir [3]. Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının %65’inin tedavi olabilme şansı olabilmektedir [4,5]. Bu hastalıkta en iyi tedavi şansı cerrahi rezeksiyondur.

Nöroendokrin hücreler sadece endokrin bezlerde değil tüm vücutta yaygın olarak bulunabilen hücrelerdir. Bu hücrelerden gelişen tümörler birbirinden çok farklı klinik ve prognostik özellikler gösterebilir. Nöroendokrin tümörlerin farklılaşma derecelerine göre klinik seyir ve prognozları da çok değişkendir. İyi diferansiye nöroendokrin tümörler metastatik olsa da kronik ve yavaş gidişli bir seyir izleyebilirken; küçük hücreli kanserler gibi az diferansiye nöroendokrin karsinomlu olgular kısa sağkalım sürelerine sahiptir [1]. Nöroendokrin tümörlü olguların birçoğunda klinik belirtiler uzun süre ortaya çıkmayabilir. Belirtiler ortaya çıktığında ise hastanın dikkatini çekmeyebilir veya başka hastalıklarla karışabilir. Birçok kez nöroendokrin tümörler başka bir hastalık nedeniyle yapılan tetkikler sırasında tanı almaktadır. Hastalık başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre 5-7 yılı bulabilmektedir [1].

Nöroendokrin tümörler DSÖ 2010 nöroendokrin tümör sınıflamasına göre iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Günümüzde farklı organ tutulumları için farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Akciğerde yerleşik iyi diferansiye nöroendokrin tümörler karsinoid, orta derece diferansiye tümörler atipik karsinoid, kötü diferansiye tümörleri ise küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Uygulama ve Araştırma Merkezinde takip edilmiş ve opere edilen akciğer nöroendokrin tümörlere sahip olguların genel klinik özelliklerinin, prognostik faktörlerinin ve cerrahi tedavi sonrasında sağkalıma etki eden faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

Rolandus, ilk defa 1499 yılında travmatik herni sonucu parankimal rezeksiyon yapmıştır. İlerleyen zamanda ilk başarılı pnömonektomi Graham tarafından 1933 yılında yapılmış ve akciğer kanserinde cerrahi tedavi uygulaması bu şekilde başlamıştır [6]. İki dekat boyunca pnömonektomi akciğer kanserlerinde rutin cerrahi tedavi olarak uygulanmıştır. Radikal lenf nodu diseksiyonun cerrahi üzerindeki başarısı ise Cahan tarafından tanımlanmıştır [7]. Cahan radikal lobektomi tanımını 1960 yılında yaparak lobar rezeksiyon ile birlikte rejyonel ve hiler lenf nodu diseksiyonunu belirtmiştir [8].

2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümörler vücutta yaygın olarak bulunan nöroendokrin hücrelerden gelişmektedir. Bu tümörler daha çok pankreas, ince barsak ve akciğer yerleşimli (bronkopulmoner karsinoid) nöroendokrin hücrelerden kaynaklanmaktadır. Nöroendokrin tümörlerin prevalansı 35/100.000 kişi, insidansı ise 5/100.000 kişi olup sıklığı giderek artmaktadır [7, 8].

2.2. Semptom ve Bulgular

Nöroendokrin tümörler genellikle sporadik iken az bir kısmı ise ailevi kalıtsal sendromlarla birlikte ortaya çıkabilir. Örneğin; multiple endokrin neoplazi tip 1 (pankreas, hipofiz ve paratiroid tümörleri) [9], multiple endokrin neoplazi tip 2 (feokromasitoma, tiroid medüller karsinomu ve hiperparatiroidizm) [10] şeklinde görülmektedir. Bu tümörler ayrıca nörofibromatozis, tuberoskleroz ve Von-hippel-lindau gibi hastalıklarla da ilişkili olabilecekleri için bu hastalıklara ait semptom ve bulgularla da gelebilirler [11,12]. Nöroendokrin tümörü olan kişiler tümörün

lokalizasyonu ile ilişkili olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, öksürük, kanama gibi semptomlara sahip olabilecekleri gibi, tümör hücrelerince salgılanan hormonların neden olduğu semptomlara da sahip olabilirler. Bu semptomlar ve bulgular feokromasitomalı hastalarda hipertansiyon, aralıklı kızarıklık ve diyarenin eşlik ettiği karsinoid sendrom, pankreatik lokalizasyonlu olanlarda ise insülin, gastrin, glukagon gibi hormonların fazla salınımı ile ilişkili semptomlar olabilir

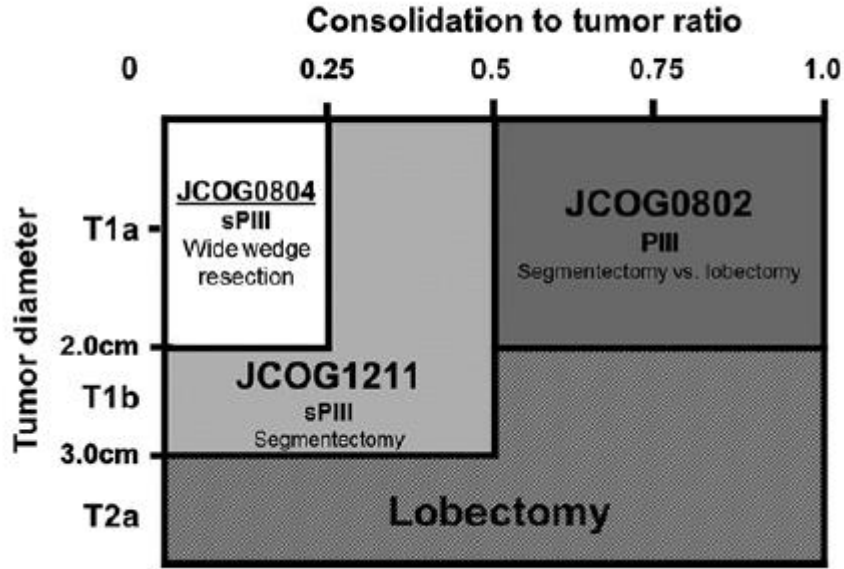
[13, 14].

2.3. Akciğer Kanseri Tedavi

2.3.1. Evre I Akciğer Kanseri

Evre I KHDAK'lerinde cerrahi tedavi altın standart yöntemdir. Günümüzde evre I tümörlerde oldukça başarılı sağkalım sonuçları mevcuttur. Kısıtlı (limited) rezeksiyonlar ise bu evredeki tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar T1N0 akciğer kanserlerinde standart tedavi yaklaşımının segmentektomi olması gerektiğini savunmaktadır. Günümüzde sublober rezeksiyon yaklaşımı giderek artış göstermektedir. İlk defa Jensik ve ark tarafından 1973 yılında tanımlanan ve Evre I akciğer kanserli hastalarında uygulanan segmentektomilerde 5 yıllık sağkalım oranını %53 olarak saptamıştır [9]. Daha sonra Read tarafından 90'lı yıllarda yapılan 113 hastalık retrospektif çalışmada sağkalım oranını %51 olarak bulunmuştur. Ginsberg ve ark. ise 216 evre 1A hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sublober rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalımı %42, lobektomi yapılan hastalarda %63 olarak saptamışlardır ($p=0.008$). Lokal rekürrens oranı ise lobektomide %6 iken limited rezeksiyon yapılan hastalarda %17 bulunmuştur. Sublober rezeksiyonlar ile ilgili şimdiye kadar prospektif çok merkezli randomize 2 büyük çalışma mevcuttur. Bunlardan biri in North Amerika Alliance/CALGB 140503 ve Japonların

JCOG0802/WJOG4607 çalışmasıdır. 2015 yılında tamamlanan Japan Clinical Oncology Group (JCOG) kohort çalışmasında 2-3cm'de segmentektominin uzun dönem sonuçları lobektomi kadar başarılı olarak saptanmıştır [10] (Resim 1).



Şekil 1 JCOG'un Randomize prospektif 3 çalışmasının illüstrasyonu [10]

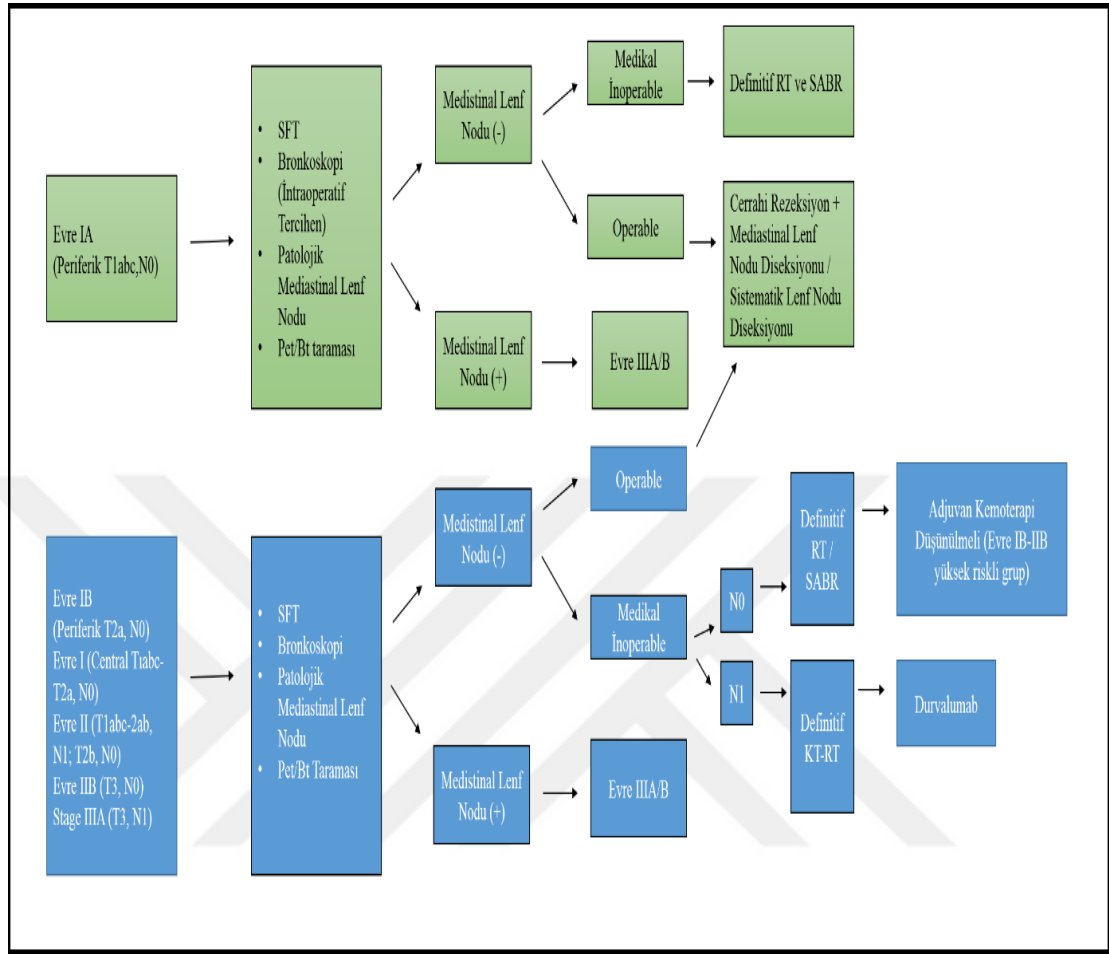
Martin-Ucar 55 hastalık segmentektomi lobektomi karşılaştırmasında sublober rezeksiyonlarda 5 yıllık sağkalım oranını %70, lobektomide ise %64 olarak saptamıştır [11]. El-Sherif ve ark. 2006 yılındaki 783 hastalık çalışmada ise 5 yıllık sağkalım oranını segmentektomilerde %40, lobektomilerde %54 olarak saptamıştır (p=0.004) [12].

Tüm bu çalışmaların sonucunda tümör çapının 2 cm'nin altında olduğu durumlarda, özellikle de solid komponent %50'den az ise, segmentektomi ameliyatının güvenle yapılabileceği ve sağkalım sonuçlarının lobektomi ile benzer olduğu görülmüştür. Tablo 1'de segmentektomi çalışmalarının karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 1. Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde lobektomi ile sublober Rezeksiyonların Karşılaştırılması

Yazar	Yıl	Popülasyon	Lobektomi ile Karşılaştırma	Sonuç
Yendamuri ve ark. [13]	1988–1998	Evre I, <2cm	Segmentektomi ve Wedge rezeksiyon	Genel sağkalım lobektomiden daha iyi saptanmıştır.
Whitson ve ark. [14]	1998–2007	Evre I A	Segmentektomi	
Shirvani ve ark. [15]	2001–2007	Evre I	Sublober Rezeksiyon	
Shirvani ve ark. [16]	2003–2009	Evre I	Sublober Rezeksiyon	
Speicher ve ark. [17]	2003–2011	Evre I A	Sublober Rezeksiyon	
Khuller ve ark [18]	2003–2011	Evre I A	Sublober Rezeksiyon	
Kates ve ark. [19]	1988–2005	Evre IA, <1cm	Sublober Rezeksiyon	Genel Sağkalım sonuçları benzerdir
Yendamuri ve ark. [13]	1999–2004 2005–2008	Evre I, <2cm	Segmentektomi ve Wedge rezeksiyon	
Wisnivesky ve ark. [20]	1998–2002	Evre I, <2cm	Sublober Rezeksiyon	
Razi ve ark. [21]	1998–2007	Evre IA, <2cm, Yaş>75	Segmentektomi ve Wedge rezeksiyon	

Resim 2.'de NCCN 2019 kılavuzuna göre Evre I ve II tümörlü hastalara yaklaşım yer almaktadır.



Şekil 2 NCCN 2019 kılavuzuna göre Evre I ve II tümörlü hastalara yaklaşım

2.3.2 Evre II Akciğer Kanseri

KHDAK hastalarının %30'u, evre 1 ve 2'de tanı almaktadır. Evre 2 KHDAK de lokalize hastalık olarak tanımlanabilir. Evre 2 kanserlerde hastalık mediastinal lenf bezlerine geçmemiştir. Evre 2 KHDAK hastaları, lob bronşlarını aşmış veya 3 cm'den büyük fakat 7 cm'den küçük veya visseral plevraya invaze olmuş veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmış tümörlerdir. Evre 2 kanserlerde önemli olan soru cerrahinin ne kadar agresif yapılması gerektiğidir. Onkolojik cerrahideki ana prensip R0 rezeksiyon gerçekleştiren parankim koruyucu cerrahi yapmaktır. Hastaların

performans durumu iyi ise lobektomi öncelikle tercih edilmelidir [22]. Pnömonektomi gibi mortalite ve morbidite oranı yüksek rezeksiyonlardan olabildiğince kaçınmak gereklidir. Thomas ve ark. pnömonektomi yapılan hastalarda ilk 30 günde mortaliteyi %5,7, komplikasyon oranını ise %33 olarak belirtmiştir [23]. Özellikle mortalite riskinin hastanın yaşına (65 yaş ve üzeri), indüksiyon tedavisine, ASA skorunun 3 ve üzerinde olmasına, sağ rezeksiyon yapılmasına ve genişletilmiş akciğer rezeksiyonu yapılmasına bağlı olarak risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

Ancak N1 sebebiyle pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyon yeterliliği Evre 2 tümörlü hastalardaki özel bir durumdur. Bu konu ile ilgili en geniş serilerden birisi, teknik olarak uygun olan tüm hastalarda yapılan sleeve lobektomi operasyonlarını, aynı dönemde uygulanan pnömonektomi operasyonlarıyla karşılaştıran Deslauriers ve ark.nın serisidir [24]. 1046 pnömonektomi hastası ile 184 sleeve lobektomi hasta karşılaştırılmış ve sleeve rezeksiyonların mortalite oranı %1,6 saptanırken, pnömonektomi hastalarında bu oran %5,3 olarak bulunmuştur. Sleeve lobektomi hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı %52 iken, pnömonektomi hastalarında %31 olarak bildirilmiştir. Lokal nükslerin sleeve lobektomi hastalarında %22, pnömonektomi hastalarında ise %35 oranında olduğu gösterilmiştir.

2.4 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK'lerin agresif tümörler olması nedeniyle prognozları oldukça kötüdür. Kemoradyoterapi alan erken evre tümörlerde bile 5 yıllık sağkalım %15 oranında saptanmaktadır [25–27]. Günümüzde KHAK'de cerrahinin rolü net olarak tanımlanamamıştır. Sadece bi-trimodal tedaviler ile ilgili kısıtlı data bulunmektedir. Bunun başlıca nedenleri: 1. Erken tanı ve rezeksiyon potansiyeli olan klinik evre 1 tümörlü hastalara nadir olarak tanı konması [25]; 2. Cerrahi tedavinin tek başına

yetersiz olması (özellikle 1970 yıllarda British Medical Research çalışmasında cerrahi tedavi sonuçlarının tek başına oldukça kötü olması) [28] ve son yıllarda cerrahi tedavinin multimodel tedavi komponenti olarak kabul edilmesidir [29–31].

2.5. Büyük Hücreli Akciğer Kanseri

Büyük hücreli akciğer karsinomları, akciğer kanserlerinin nadir görülen bir tipidir. 2015 WHO sınıflamasına göre BHAK; morfolojik olarak adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom özellikleri göstermeyen, andifferansiye akciğer kanseri olarak tanımlanmaktadır [26]. Cerrahi rezeksiyon yapılan vakalarda, insidansı %2,1-3,5 arasında bulunmuştur [27]. Klinik özellikler akciğer kanserli hastalar gibidir. Kliniğe sıklıkla nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ve kilo kaybı gibi nedenlerle başvurur. Büyük hücreli karsinomda akciğer kanserindeki semptomlardan herhangi biri görülebilmektedir. Yayılım paterni ise diğer KHDAK'lara benzerlik göstermektedir. Evrelemesi diğer akciğer kanserleri ile benzerdir ve metastaz yapma sıklığı adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinomlardan daha fazla olarak izlenmektedir.

2.6. Karsinoid Tümörler

Akciğerin karsinoid tümörleri, tüm karsinoid tümörlerin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. Bu tümörler nöroendokrin hücre kökenlidir. Mitotik aktivite ve nekroz derecesine bağlı olarak, tipik karsinoidler (TK'ler) ve atipik karsinoidler (AK'ler) olarak sınıflanır. DSÖ 2015 bronkopulmoner karsinoidlerin sınıflandırmasına göre, TK'de 2 mm² 10 büyük büyütme alanı (BBA) başına <2 mitoz vardır, nekroz yoktur. AK'de ise; 2 ila 10 mitoz/10 BBA, yapısal bozukluk veya nekroz mevcuttur.

Her iki alt sınıf için de yapılan çalışmalar, parankim koruyucu rezeksiyonla bile prognozun, diğer KHDAK için yapılan parankim koruyucu rezeksiyon sağkalımlarına kıyasla nispeten daha iyi sonuçlu olduğunu göstermektedir [32–34]. Norveç Kanseri Veritabanı kayıtlarında karsinoid tümörleri içeren primer akciğer kanserlerinde, rezeksiyon sonrası genel sağkalım süreleri % 94 olarak saptanmıştır [11]. Karsinoid tümörler de KHDAK'ne benzer T N M evrelemesine sahiptirler [35].

2.7. Klinik Prezantasyon

Karsinoid tümörlü hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatiktir ve genellikle santral tümörlerdir. Öksürük, tekrarlayan pnömoni ve hemoptizi semptomlar görülebilmektedir [36]. Bir enfeksiyon veya astım için uzun süreli tedavi çoğu zaman hastaların insidental olarak tanı almasına neden olmaktadır.

Hastaların çoğunda atelektazi (yaklaşık %40) veya santral bir kitle (yaklaşık %25) bulunur, ancak yaklaşık %30'unda periferik kitle vardır ve yaklaşık %5'inde normal göğüs radyolojisi mevcuttur [8]. Çoğu santral tümör (yani bronkoskopik olarak görülür) bir lobar veya segmental bronшта yer almaktadır. Tümörler sıklıkla orta lob veya lingulada yer almaktadır [37,38]. Periferik yerleşimli tümörlerin çoğu TKdir, AKler ise daha sık santral tümörler olarak izlenmektedir. Ancak nadiren de olsa AK tümörler periferik yerleşimli de olabilmektedir [36].

2.8.Paraneoplastik Sendromlar

Bronkopulmoner karsinoidli hastaların sadece %0,7'sinde (2496'nın 17'sinde) karsinoid sendrom görülür [33,37,39,40]. Takip sırasında, flushing ve ishalden oluşan bu sendrom % 2 ile % 5 arasında bir gelişim göstermektedir [41,42]. Bu hastalarda serotonin metabolitinin 5-hidroksiindoleasetik asitin (5-HIAA) idrar seviyeleri her

zaman yükselmektedir [43]. Bronkopulmoner karsinoidleri olan hastalar, karaciğer metastazı olmadığı sürece nadir olarak karsinoid sendrom sergilerler (vakaların yaklaşık %90) [43].

2.9. Akciğer Kanserinin Evrelemesi

AJCC'nin 8. edisyonuna göre, sağkalım analizlerinde T evreleme, tümör büyüklüğü ölçümlerine göre değerlendirildiğinde ≤ 1 cm ise T1a, 1-2 cm ise T1b, 2-3 cm ise T1c, 3-4 cm ise T2a, 4-5 cm ise T2b, 5-7 cm ise T3 ve > 7 cm ise T4 olarak belirtilmiştir. Yine aynı sınıflamada, ana karinaya 2 cm'den daha yakın invaze tümörler ve akciğerin kısmi veya total atelektazisi de T2 olarak önerilmektedir (Tablo 1). Visseral plevra invazyonu (VPI) değerlendirmesinde: PL0, tümörün subplevral parankim içinde veya elastik tabaka altındaki plevral bağ dokusu içine yüzeysel invazyon göstermesi; PL1, tümörün visseral plevranın elastik tabakası ötesine invazyonu; PL2, visseral plevra yüzeyine invazyonu gösterir. Yani PL1 ve PL2 tanımları VPI olarak kabul edilir. İleri analizlerde patolojik ve klinik olarak evrelendirilmiş VPI olan 3-4 cm büyüklüğündeki tümörlerin 4-5 cm büyüklüğündeki tümörler gibi prognoz gösterdiği, 4-5 cm büyüklüğünde VPI olan tümörlerin ise 5-7 cm büyüklüğündeki tümörler gibi prognoz gösterdiği belirtilmektedir [1]. Tablo 2'de AJCC'nin 8. TNM evrelemesi yer almaktadır.

Tablo 2 . Akciğer Kanserinin T sınıflaması	
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1a	Tümör Çapı <1 cm
T1b	Tümör Çapı 1-2 cm arasında
T1c	Tümör Çapı 2-3 cm arasında
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tumor: - Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tumor - Visseral plevra invazyonu - Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstruktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: - Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve süperior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. - Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü veya nodülleri
T4	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina - Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü veya nodülleri

8. evrelemede N tanımlamaları N0, Nod tutulumu yok; N1, aynı taraf peribronşiyal, interlober veya hiler lenf nod tutulumu; N2, aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod tutulumu; N3, karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler veya supraklavikular lenf nod tutulumu olarak tanımlanmıştır. Fakat ek analizler yapıldığında nod tutulum lokalizasyonlarına göre sağkalım farklılıkları görülmüştür. Bu analizlerdeki nod tanımlamalarına göre: N1a, tek istasyon N1; N1b, multipl istasyon N1; N2a, tek N2; N2a1, skip N2; N2a2, N1 tutulumu ile birlikte olan tek N2; N2b ise multipl istasyon N2 olarak tanımlanmıştır [44].

Tablo 3. Akciğer Kanserinin N sınıflaması	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Şekil 3. 8. Akciğer kanseri evrelemesi

2.10. Cerrahi Teknik:

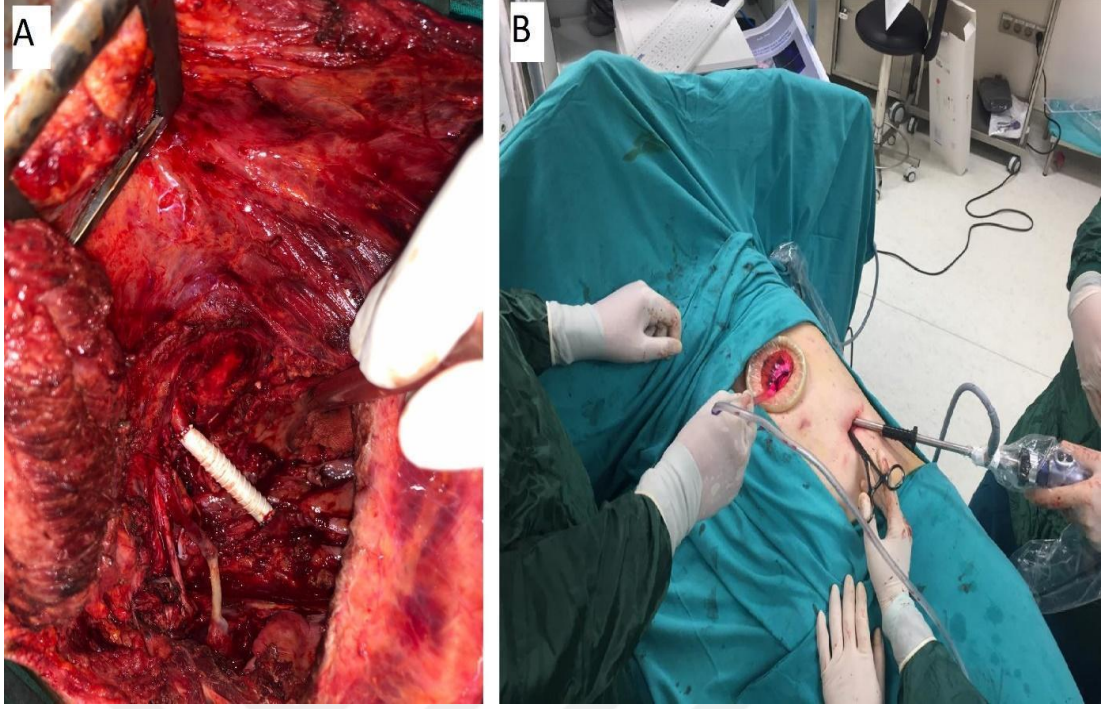
2.10.1 Lobektomi

Akciğer kanserlerinde birinci amaç mümkün olduğunca parankim koruyucu cerrahi yaparak anatomik rezeksiyon gerçekleştirmektedir. Bugüne kadar yapılan yayınlarda cerrahi tedavi erken evre akciğer kanserlerinde ana tedavi yöntemidir. Lobektomi ise uzun dönem sağkalımı sağlamada, lokal ve uzak metastazların kontrolünde oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Günümüzde gelişen teknolojik yöntemler ile lobektomi operasyonları video torakoskopik cerrahi (VATS) ve robotik cerrahiye doğru yönelmektedir. VATS ile açık cerrahi karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlara göre VATS'ın benzer, güvenilir ve efektif bir yöntem olduğu ortaya çıkmaktadır. Literatürde VATS rezeksiyonlar torakotomi ile yapılan rezeksiyonlara göre daha kısa yatış süresine, daha az

postoperatif komplikasyona ve benzer uzun dönem sağkalım sonuçlarına sahiptir. Chen ve ark.nın yaptıkları meta-analizde VATS cerrahisinde operasyon süresi, uzun dönem sağkalım sonuçları açık cerrahi ile benzerlik gösterirken, hastane yatış süreleri, drenaj zamanları ve komplikasyon sayıları daha az olarak saptanmıştır [45]. Sezen ve ark. çalışmasında ise VATS lobektomi yapılan hastalar ile operasyon anında açık cerrahiye dönülen hastalar arasında postoperatif benzer sağkalım oranları saptanmıştır [46]. Ancak VATS ile konvansiyonel cerrahiden sonra hastaların hayat kalitelerini ve ağrılarını değerlendiren prospektif çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır.

2016 yılında Denmark ve ekibinin yaptıkları VATS ile torakotomiye karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada; VATS yapılan hastaların birinci yıldaki hayat kaliteleri, postoperatif dönemdeki ağrıları, torakotomi yapılan hastalardan daha iyi olarak saptanmıştır [47].



Şekil 4 A’da Torakotomi ile Lobektomi ve göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan olgu B. VATS lobektomi operasyonun intraoperatif görüntüsü

2. 10.2 Pnömonektomi

Akciğer kanserlerinde tümör boyutunun büyük olması, kitlenin santral yerleşimli olması veya intraparakimal lenf nodlarının tutulumu nedeniyle genişletilmiş rezeksiyonlara gerek duyulmaktadır. Pnömonektominin kendisi başlı başına bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Pnömonektomi operasyonu elektif vakalar da dahil olmak üzere yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir girişimdir. Özellikle de en sık saptanan komplikasyonlar kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlardır. Literatürde komplikasyon oranlarını %85’lere kadar bildiren yayınlar bulunmaktadır. Özellikle preoperatif kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalite için prognostik faktördür. Postoperatif dönemde en sık saptanan komplikasyon ise aritmidir. Bernard ve ark. postoperatif dönemde %25 oranında aritmi saptadıklarını

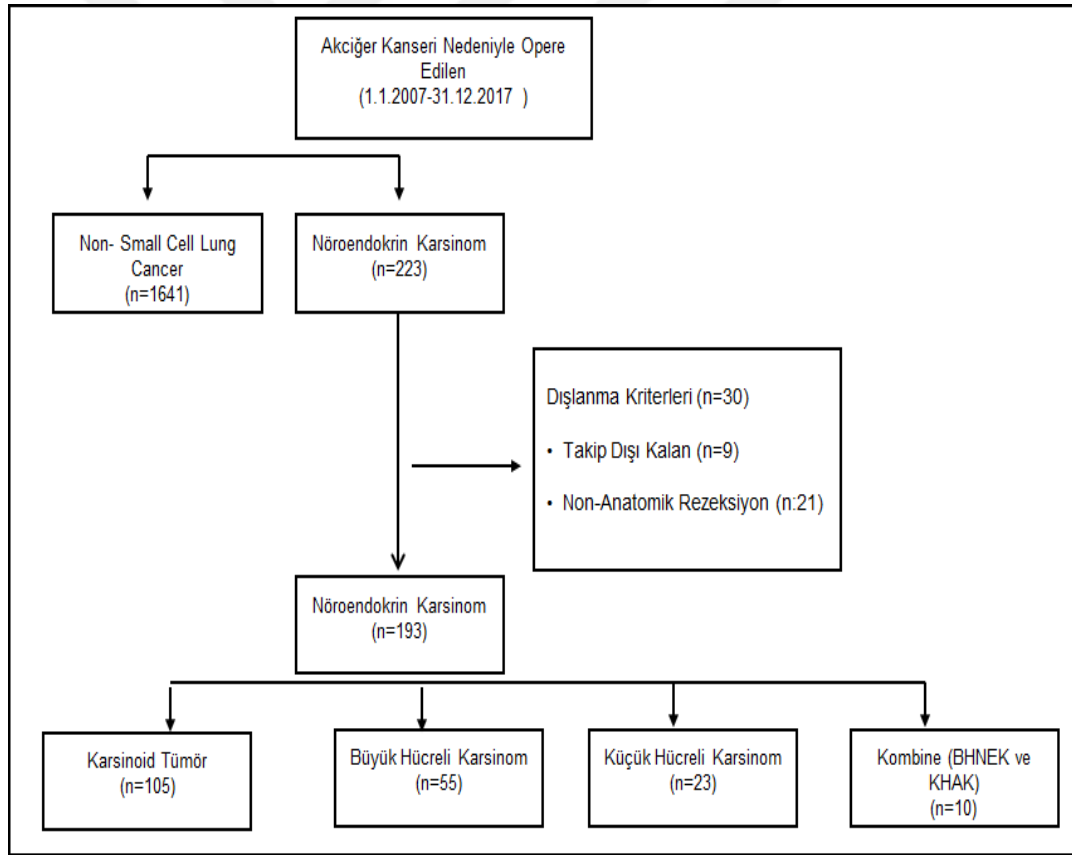
bildirmişlerdir. Özellikle de aritmi sonrasında atrial fibrilasyon, pnömoni ve solunum yetmezliği izlenebilmektedir.

Literatürde mortalite oranı %3 ila %13 arasında izlenmektedir. Postoperatif mortalite nedenleri içerisinde en sık pulmoner komplikasyonlar yer almaktadır [48]. Powel ve ark 1121 KHDAK'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada mortalite oranını %7 olarak bildirirken, Yazgan ve ark yaptıkları çalışmada bu oranı %6.4 olarak bulmuştur [49,50]. Daha önceki çalışmamızda tamamlayıcı pnömonektomi yaptığımız hastalarda mortalite oranı %9.4 olarak saptanmıştır [51]. Birçok yazar sağ taraf cerrahi rezeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranının daha fazla saptandığı konusunda ortak görüş mevcuttur [48,52–54]. Fernandez ve ark postoperatif ilk 30 günlük mortalite oranını sağ tarafta %8, sol pnömonektomi yapılan hastalarda ise %4 olarak saptamıştır [53]. Kim ve ark.nın meta-analizinde 30 günlük mortalite oranı sağ tarafta %11 iken sol pnömonektomide %5 olarak saptanmıştır[48].

Karina rezeksiyonu gereken hastalarda orta ve/veya alt lobu korumaya çalışmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar mevcuttur. Yamamoto'nun 2007 yılındaki serisinde opere ettiği 14 hastanın 1'inde anastomoz hattında ayrılma izlenmiş ve bu da mortalite ile sonuçlanmıştır [55].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2007 ile Aralık 2017 yılları arasında hastanemizde nöroendokrin tümör nedeniyle opere edilen hastaların prospektif olarak tutulan dataları, retrospektif olarak değerlendirildi. 1864 akciğer kanserli hastadan 223 hastanın datası çalışmaya dahil edildi. Takip dışı kalan 9 ve non-anatomik rezeksiyon yapılan 21 hasta çalışmadan çıkarıldı. Komplet olarak akciğer rezeksiyonu uygulanan 193 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın akış şeması Şekil 5’de yer almaktadır. Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesinden alındı.



Şekil 5 Çalışmanın takip diagramı

3.1.Preoperatif Değerlendirme:

Hastalardan preoperatif uzak metastaz varlığı ve mediasteni değerlendirmek amacıyla pozitron emisyon tomografisi (PET-BT), kraniyal manyetik görüntüleme ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istenmiştir. Hastalardan preoperatif pulmoner ve kardiyak rezervi değerlendirmek için solunum fonksiyon testleri, elektrokardiogram istenmiştir.

Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümü (FEV₁) %40 ve altında olan hastalardan karbonmonoksit diffüzyon testi ve akciğer perfüzyon sintigrafisi istenmiştir. Kardiyak öyküsü olan ya da >60 yaş ve üzerindeki hastalar kardiyoloji tarafından ekokardiogram ile değerlendirilmiştir.

Tüm hastalara operasyon öncesi tanısal amaçlı bronkoskopi ile değerlendirme yapılmıştır. Mediastinal değerlendirmeleri ise endobronşiyal ultrasonografi ve/veya mediastinoskopi ile yapılmıştır. Periferik yerleşimli tümörü olan hastalara transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır.

Geriatrik yaş grubu 65 yaş olarak alınmış ve hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak 2 gruba ayrılmıştır.

KHAK; kombine KHAK (BHAK ve KHAK birlikte) ve izole KHAK olarak ayrılmıştır. BHAK ise kombine KHAK (BHAK ve KHAK birlikte) ve izole BHAK olarak iki grup altında değerlendirilmiştir.

3.2.Postoperatif Takip:

Bu çalışmada hastaların demografik dataları, komorbiditeleri, yatış süreleri, histopatolojik özellikleri, mortaliteleri ve birinci, ikinci ve 5. yıldaki sağkalım süreleri

değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirme IASLC'nin 8. evrelemesine göre yapılmıştır [35].

Komorbiditeler 3 grup altında incelenmiş ve solunumsal problemler (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım), kardiyak problemler (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, aritmi, stent öyküsü), endokrinolojik problemler (diabetes mellitus, guatr), nefrolojik problemler (kronik böbrek yetmezliği) olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların takipleri onkologlar ile birlikte, ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında 6 ayda bir, 5 yıldan sonrada yılda 1 olmak üzere toraks BT ve fizik muayene ile birlikte yapılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Hastaların demografik ve klinik verileri ile tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlı Ki-kare analizi, sürekli değişkenlerde Student T testi, Mann Whitney U, Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Sağkalımı değerlendirmek amaçlı Kaplan-Meier analizi, faktörleri karşılaştırmak için log-rank analizi uygulanmıştır. Çalışmada p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hesaplamalar için SPSS programı (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 127 erkek (%65,8) , 66 kadın (%34,2) hastanın ortalama yaşı $55,47 \pm 11,87$ yıldır (min-max: 20-81). Preoperatif tanı konulan hasta sayısı 155' tir (%59,6). 30 hastaya (%15,5) bronkoskopi ile, 21 hastaya (%10,9) frozen ile, 28 hastaya (%14,5) transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, 30 hastaya ise (%15,5) bronkoskopi ile nöroendokrin tanısı konulmuştur.

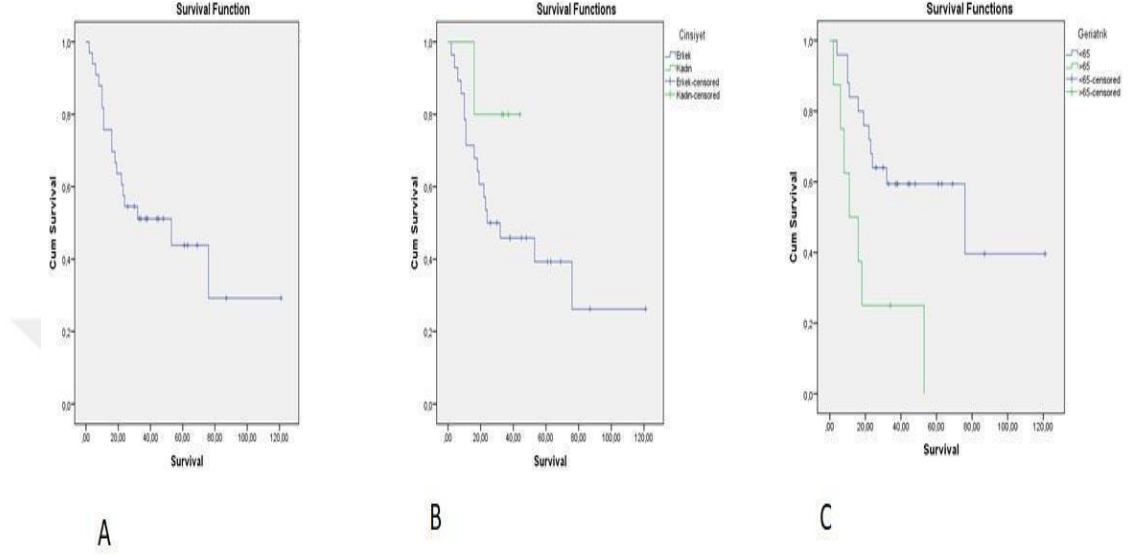
118 hastaya sağ taraf (%61,1), 75 hastaya (%38,9) sol taraf rezeksiyonu yapılmıştır. 10 hasta VATS (%5,2), 183 hastada torakotomi (%94,8) ile opere edilmiştir. 175 hastaya lobektomi (90,7), 18 hastaya pnömonektomi (9,3%) yapılmıştır.

5.1.Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların ortalama yaşı $61,03 \pm 8,88$ (min-max:30- 80) olarak saptanmıştır. Çalışmada 28 erkek hasta (%84,8), 5 kadın hasta (%15,,) olmak üzere toplamda 33 hasta bulunmaktadır. Çalışmada 17 hasta evre 1 (%51,5), 12 hasta evre 2 (%36,4), 4 hasta ise evre 3 (%12,1) olarak saptanmıştır. 23 hastada lenf nodu evresi N0 (%69,7), 7 hastada N1 (%21.2) ve 3 hastada N2 (%9.1)'dir. 32 hastaya R0 rezeksiyon, 1 hastaya R1 rezeksiyon uygulanmıştır. 28 hastaya (%84,8) postoperatif adjuvan tedavi uygulanırken, 5 hasta postoperatif tedavi alamamıştır.

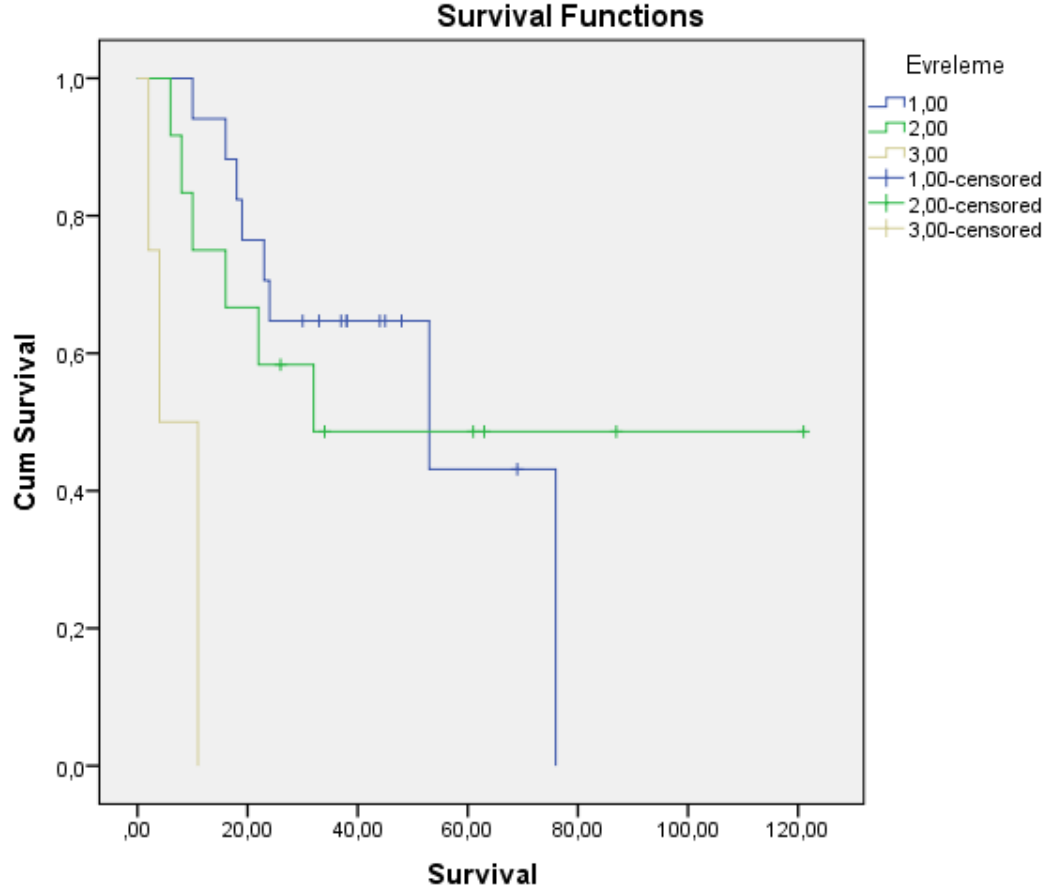
30 günlük mortalite saptanmazken, 90 günlük mortalite 1 hastada (%3) izlenmiştir. Hastalar ortalama 30 ay takip edilmiştir. Ortalama sağkalım 53 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %43,8'dir. Ortalama sağkalım kadın hastalarda 38 ay iken, erkek hastalarda 53 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım oranı erkek hastalarda %39,3 iken, kadın

hastalarda %80 olarak izlenmiştir. İstatiksel olarak 5 yıllık sağkalımda kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.203$) (Şekil 6). Tablo 4 ‘da KHAK’li hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler yer almaktadır.



Şekil 6 KHAK’li hastalarda A. genel sağkalım Kaplan-Meier grafiği B. cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi C. Yaşın sağkalım üzerine etkisi

KHAK'lı hastalarda Evre 1'de 5 yıllık sağkalım %43,1 iken Evre 2'de %48,6 , evre 3'de ise %0 olarak saptanmıştır. Şekil 7'da evrelere göre sağkalım grafiği yer almaktadır.



Şekil 7 KHAK'lı hastalarda evreye göre sağkalım grafiği

Tablo 4. KHAK'li hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler					
Değişkenler		5 yıllık sağkalım oranı (%)	Ortalama Sağkalım (Ay)	%95 CI	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	39,3	53	33-72	0,203
	Kadın	80	38	28-48	
Yaş	<65	59,4	70	47-92	0,004*
	>65	0	20	6-35	
Taraf	Sağ	52,3	76	6-145	0,588
	Sol	37,5	23	0-68	
Rezeksiyon Şekli	Lobektomi	44,1	58	38-78	0,543
	Pnömonektomi	50	25	3-47	
Evre	1	43,1	50	35-65	<0,001*
	2	48,6	67	36-97	
	3	0	7	2-11	
N durumu	0	54,3	76	15-136	<0,001*
	1	21,4	16	3-28	
	2	0	4	0-7	
Patoloji	İzole KHAK	56,5	66	43-89	0,427
	Kombine KHAK	40	40	20-60	
Adjuvan Tedavi	Yok	40	22	0-50	0,667
	Var	44,2	53	3-10	

5.2.Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

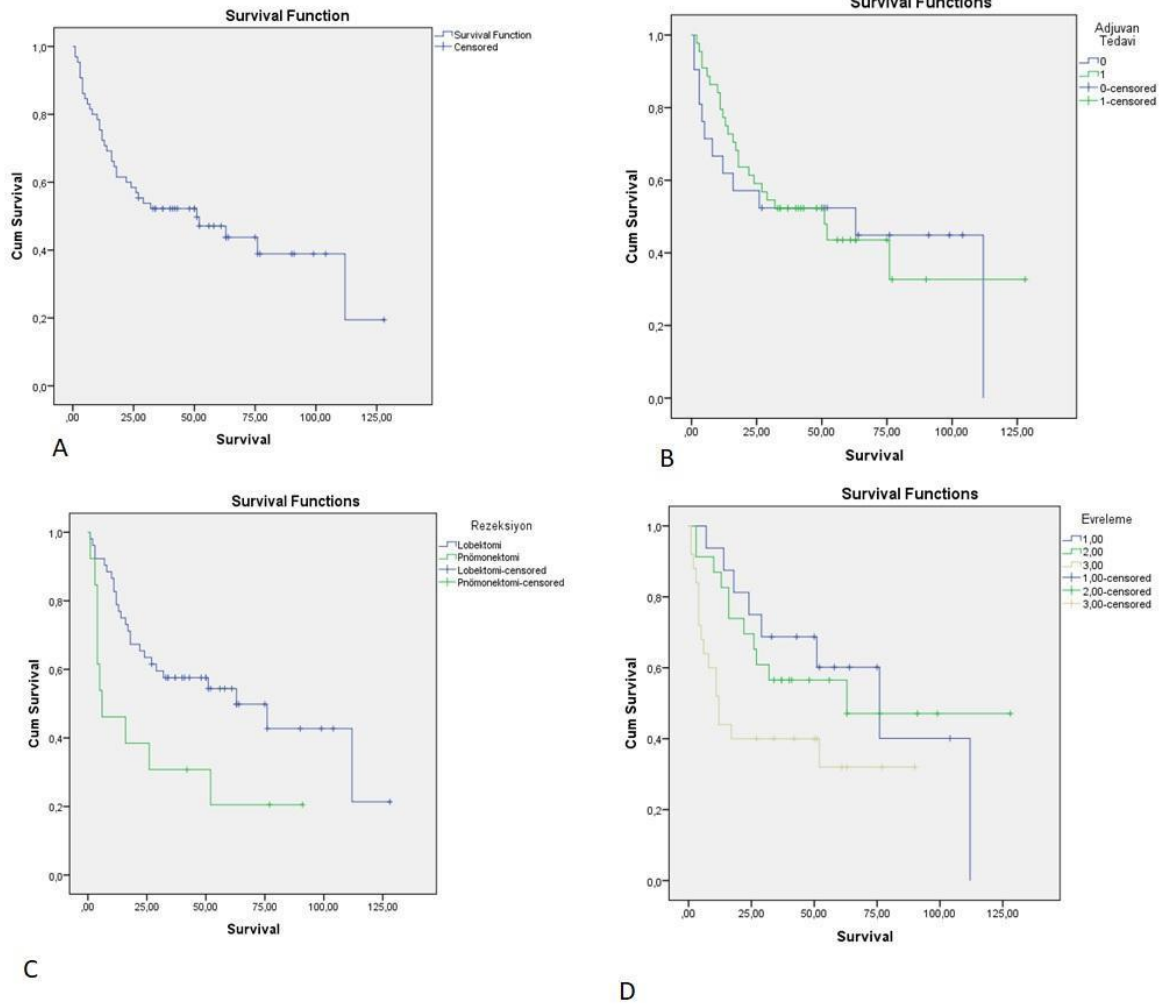
Bu çalışmada 65 tane büyük hücreli karsinomlu hasta yer almaktadır. 10 tanesi kombine büyük hücreli karsinom, 55 tane hasta ise izole büyük hücreli karsinomdur. 65 yaş ve altı 49 hasta (%75,4), 65 yaş ve üzerinde 16 hasta (%24,6) yer almaktadır. Preoperatif dönemde 47 hastaya (%72,3) tanı konulmuştur. 21 hasta adjuvan tedavi almamıştır. Tablo 5’de hastaların demografik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 5’de BHNEK hastaların demografik özellikleri yer almaktadır.			
Değişkenler		N	%
Yaşkombine KHAK-BHAK (Ort±ss 60.22±8,00)	<65	49	75,4
	>65	16	24,6
Cinsiyet	Erkek	55	84,6
	Kadın	10	15,4
Rezeksiyon	Lobektomi	52	80
	Pnöminektomi	13	20
Cerrahi Şekli	Torakotomi	63	96,9
	VATS	2	3,1
Patoloji	İzole BHAK	55	84,6
	Kombine BHAK	10	15,4
Evre	1	16	24,6
	2	24	36,9
	3	25	38,5
Neoadjuvan		2	3,1
R1 Rezeksiyon		6	9.2

İlk 30 günde 2 hastada (%3,1) mortalite izlenmiştir. 90 günde ise 6 hastada (%9.2) mortalite saptanmıştır. BHAK’de 90 günlük mortaliteye etki eden faktör saptanmamıştır. Tablo 6’da mortaliteye etki eden faktörler yer almaktadır.

Tablo 6 . BHNEK 90 günlük mortaliteye etki eden prognostik faktörler						
Değişkenler		Mortalite Yok		Mortalite Var		p-Değeri
		N	%	N	%	
Yaş	<65	45	76,3	4	66,7	0,631
	>65	14	23,7	2	33,3	
Cinsiyet	Erkek	50	84,7	5	83,3	0,927
	Kadın	9	15,3	1	16,7	
Taraf	Sağ	29	49,2	2	33,3	0,674
	Sol	30	50,8	4	66,7	
Rezeksiyon	Lobektomi	48	81,4	4	66,7	0,391
	Pnöminektomi	11	18,6	2	33,3	
Evre	1	16	27,1	0	0	0,221
	2	22	37,2	2	33,3	
	3	21	35,6	4	66,7	
Adjuvan	Yok	17	28,8	4	66,7	0,080
	Var	42	71,2	2	33,3	

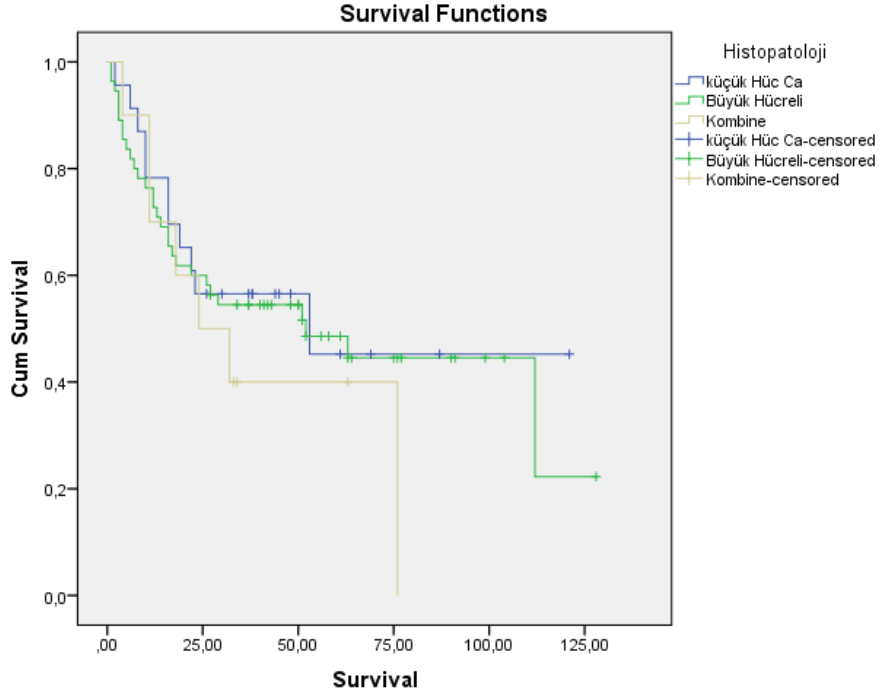
Hastaların ortalama sağkalımı 51 aydır. 5 yıllık sağkalım süresi ise %47,1 olarak saptanmıştır. Sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktör rezeksiyon şekli olarak saptanmıştır (Tablo 7). Şekil 8’de Kaplan-Meier sağkalım grafipleri yer almaktadır.



Şekil 8 BHNEK sağkalıma etki eden faktörlerin kaplan meier grafiği A. Genel Sağkalım B. Adjuvan Tedavi, C. Rezeksiyon Şekli D. Evre

Tablo 7. BHAK'li hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler					
Değişkenler		5 yıllık sağkalım oranı (%)	Ortalama Sağkalım (Ay)	%95 CI	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	45,6	59	44-73	0,592
	Kadın	66	58	33-83	
Yaş	<65	48,7	52	3-100	0,237
	>65	43,8	18	6-29	
Taraf	Sağ	56,4	76	36-115	0,200
	Sol	37,8	26	7-44	
Rezeksiyon Şekli	Lobektomi	54,4	63	17-100	0,017
	Pnöminektomi	20,5	6	0-20	
Evre	1	60,2	70	46-93	0,076
	2	56,5	73	50-96	
	3	32	37	7-21	
N durumu	0	57	65	48-81	0,181
	1	46,3	68	41-95	
	2	24,2	32	10-53	
Patoloji	İzole BHAK	48,6	52	9-94	0,436
	Kombine KHAK	40	24	2-45	
Adjuvan Tedavi	Yok	52,4	63	0-15	0,837
	Var	43,6	51	21-80	

KHAK, BHAK ve kombine KHAK-BHAK arasında sağkalımlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.667$). KHAK’de 5 yıllık sağkalım oranı %45,2 olarak saptanırken, BHAK’de %48,6, kombine KHAK-BHAK kanserde ise % 40 olarak izlenmiştir (Şekil 9).



Şekil 9 Nöroendokrin kanserlerin sağkalım üzerine etkisinin Kaplan-Meier grafiği

5.3.Karsinoid Tümör

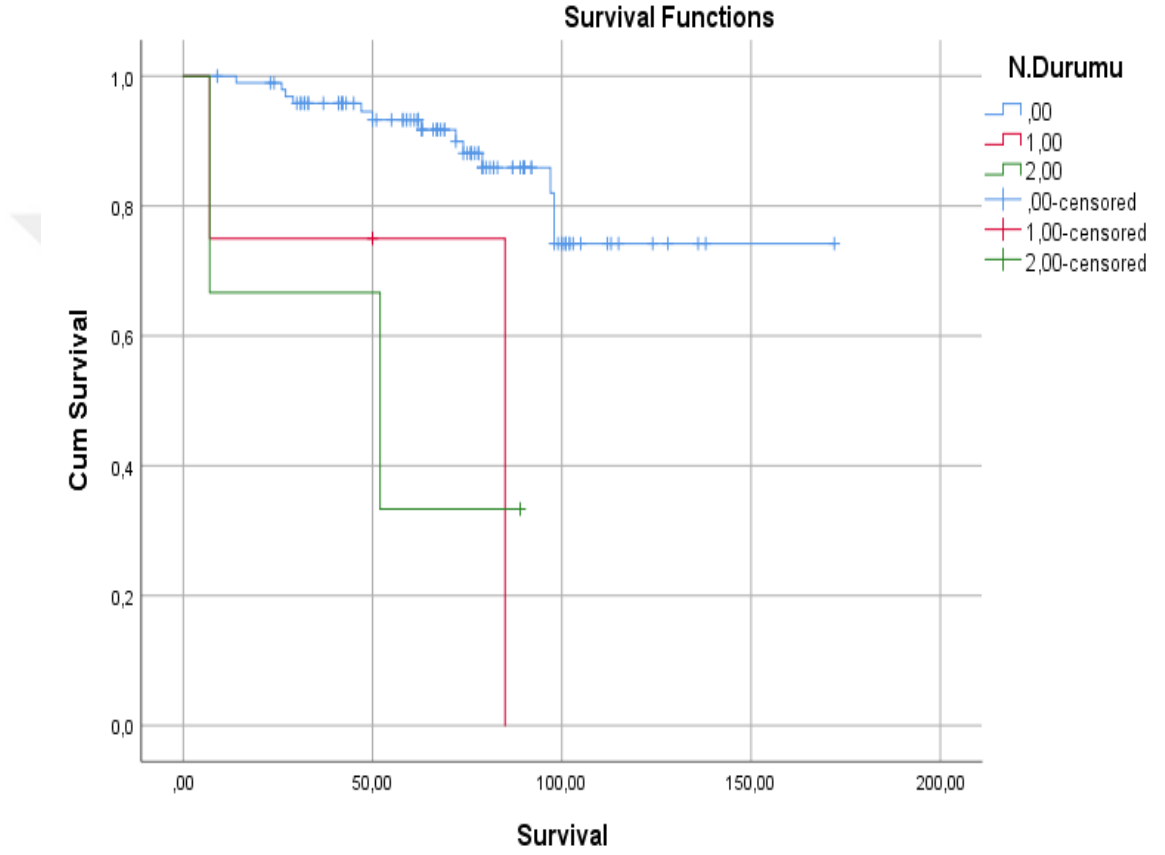
Çalışmaya 52 erkek (%49,5), 53 kadın (%50,5) olmak üzere 105 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $51,50 \pm 12,92$ (aralık: 20-77) dir. 15 hasta 65 yaş ve üzerinde iken (%14,3), 90 hasta (%85,7) 65 yaşın altındadır (Tablo 8). 7 hasta postoperatif dönemde adjuvan tedavi almıştır.

Tablo 8. Karsinoid tümörlü hastaların demografik özellikleri			
Değişkenler		N	%
Yaş	<65	90	85,7
	≥65	15	14,3
Cinsiyet	Erkek	52	49,5
	Kadın	53	50,5
Taraf	Sağ	73	69,5
	Sol	32	30,5
Rezeksiyon	Lobektomi	103	98,1
	Pnöminektomi	2	1,9
Cerrahi Şekli	Torakotomi	99	94,3
	VATS	6	5,7
Evre	1	93	88,6
	2	7	6,7
	3	5	4,8
Patoloji	Tipik Karsinoid	88	83,8
	Atipik Karsinoid	17	16,2
Tümör Çapı (cm)		$2,45 \pm 1,70$	

İlk 30 gün ve 90 günlük mortalite hastalarda saptanmamıştır. Hastalara ortalama 72 takip edilmiştir. Ortalama sağkalım 139,8 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %90,6 ve %68,3 (Tablo 9).

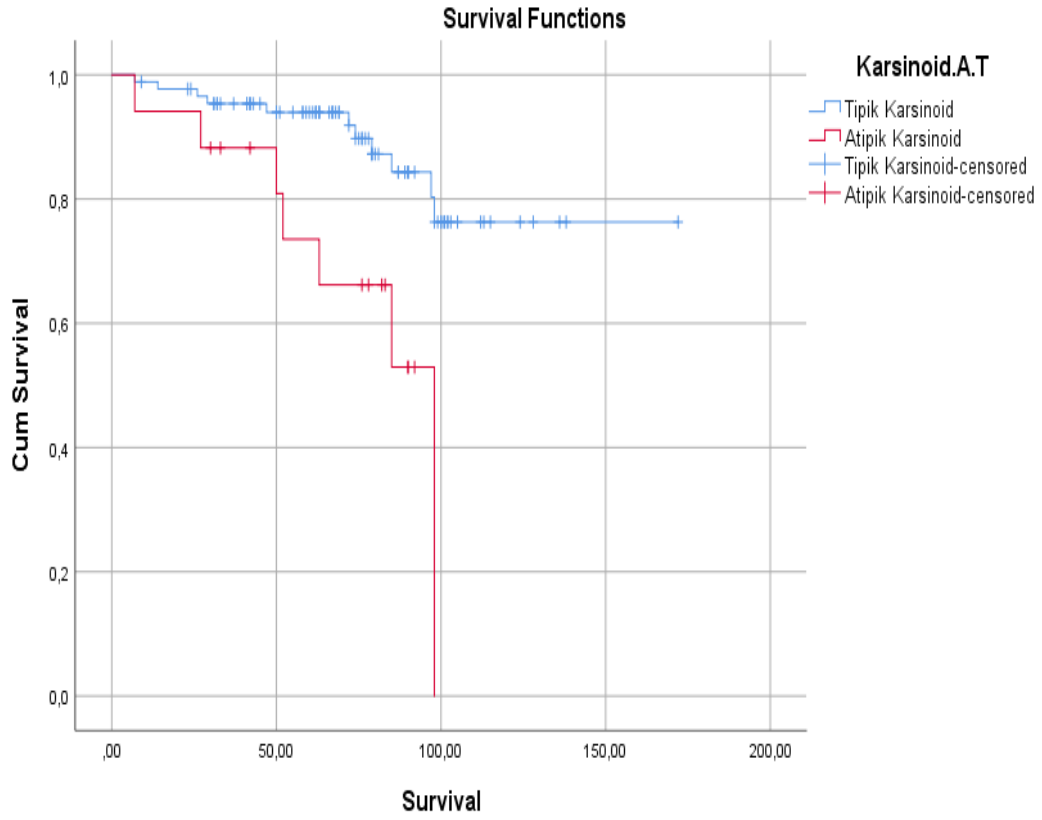
Tablo 9. Karsinoid Tümörlü hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler						
Değişkenler		5 yıllık sağkalım oranı (%)	10 yıllık sağkalım oranı (%)	Ortalama Sağkalım (Ay)	%95 CI	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	90	65,8	136	118-154	0,560
	Kadın	91,1	72,5	118	106-130	
Yaş	<65	90,3	66,3	116	106-125	0,846
	≥ 65	93,3	81,7	148	118-178	
Taraf	Sağ	96,9	69,3	145	129-160	0,040*
	Sol	76,5	65,2	103	85-121	
Rezeksiyon Şekli	Lobektomi	91,7	69,1	140	127-154	0,032*
	Pnöminektomi	0	0	52	52-52	
Evre	1-2	94,7	0,702	143	130-156	<0.001*
	3	30	-	45	13-76	
N durumu	0	93,3	74,2	146	133-159	<0.001*
	1	75	0	65	24-106	
	2	33,3		49	11-87	
Patoloji	Atipik Karsinoid	73,5	0	77	62-92	0.002*
	Tipik Karsinoid	94	76,3	148	135-161	
Adjuvan Tedavi	Yok	93,3	73,5	146	133-159	<0.001*
	Var	57,1	0	58	34-82	

Karsinoid tümörlü hastalarda N0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım 93.3 iken, N1 hastalarda 5 yıllık sağkalım %75, N2 hastalarda 5 yıllık sağkalım %33.3 olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 10).



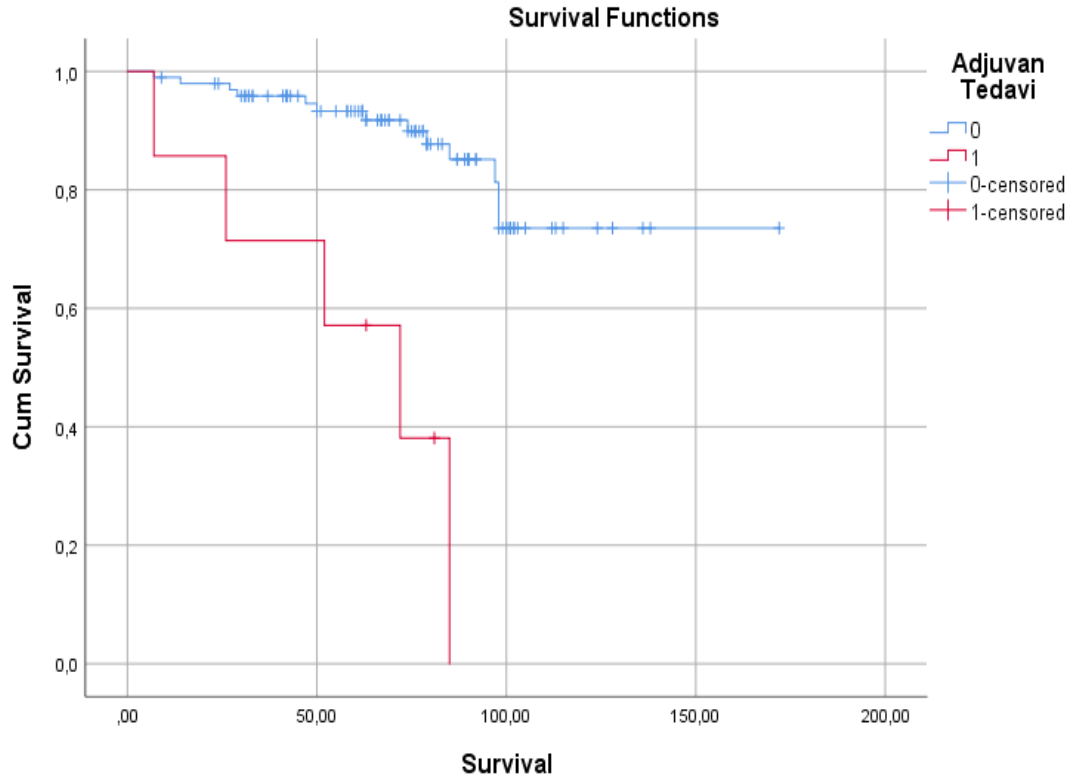
Şekil 10 N Durumuna Göre Karsinoid Tümörlerin Sağkalım Grafiği

Histopatolojik alt tipler değerlendirildiğinde atipik karsinoid tümörlerde 10 yıllık sağkalım %0 iken tipik karsinoid tümörlerde 10 yıllık sağkalım sonucu %76.3 olarak saptanmıştır($p<0,001$) (Şekil 11).



Şekil 11. Karsinoid Tümörlerde histopatolojiye göre sağkalımları sınıflandırılması

Adjuvan tedavi alan hastalarda 10 yıllık sağkalım saptanmaz iken, almayan hastalarda %73,5 olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 12). Bu durum adjuvan tedavi alan hastaların atipik morfolojide ve N2 li hastalar olmalarıyla açıklanabilir.



Şekil 12 Adjuvan tedavi alan hastalardaki sağkalım sonuçları

6.TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler heterojen bir grup olması nedeniyle literatürde bu tümörlerle ilgili farklı sağkalım sonuçları mevcuttur. Nöroendokrin tümörlerin en agresifi olan KHAK'lerin prognozları oldukça kötüdür. Sadece kemoradyoterapi alan erken evre akciğer kanserlerinde bile 5 yıllık sağkalım sonuçları %15 oranında saptanmaktadır [25–27]. Günümüzde KHAK'de cerrahinin rolü net olarak tanımlanamamıştır. Sadece bimodal veya trimodal tedaviler ile ilgili kısıtlı çalışmalar yer almaktadır. Çalışma kısıtlılığının başlıca nedenleri:

1. Erken tanı ve rezeksiyon potansiyeli olan erken evre tümörlü hastalara nadir olarak tanı konması [25]
2. Cerrahi tedavinin tek başına yetersiz olması (özellikle 1970 yıllarda British Medical Research çalışmasında cerrahi tedavi sonuçlarının tek başına oldukça kötü olması) [28]
3. Son yıllarda cerrahi tedavinin multimodel tedavi komponenti olarak kabul edilmesidir [29–31].

KHAK'lerinde önerilen tedavi yöntemi erken evre tümörlerde cerrahi tedavi ve sonrasında adjuvan kemoterapidir [56,57]. Gaspar ve ark. özellikle erken evre KHAK'lerinde ve mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğunu belirtmiştir [58]. Bichoff ve ark. 39 hastalık retrospektif çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranını %49 olarak bulmuştur [59]. Badzio ve ark. cerrahi tedavi ve kemoradyoterapötik tedaviyi değerlendirdikleri 67 hastalık çalışmalarında; cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %27 iken, sadece kemoradyoterapi alan hastalarda sağkalımı %4 olarak saptamışlardır [60]. 2009 yılında

IASLC veritabanından yapılan değerlendirmede 13.290 adet KHAK saptanmıştır. Bu hastaların 349'una R0 rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. 5 yıllık sağkalım sonuçları ise evre I,II ve III'de sırasıyla %48, %39 ve %15 olarak saptanmıştır. Ayrıca sağkalım sonuçlarının T ve N ile ters orantılı olduğu görülmüştür [61].

Yu ve ark. çalışmasında KHAK'lerinde 5 yıllık sağkalım oranı lobektomi yapılan hastalar da %49.1'dir [62]. Brook ve ark ise erken evrede yapılan rezeksiyon sonrasında, lobektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalımı %58 olarak saptamıştır. En önemli prognostik faktörü ise lenf nodu diseksiyonu ve adjuvan kemoterapi tedavisi olarak belirtmiştir [63]. Weksler ve ark ise cerrahi yapılan hastalar ile cerrahi yapılmayan hastaları karşılaştırmış ve sağkalım sonuçlarını cerrahi yapılan hastalarda daha iyi saptamıştır [64]. Combs ve ark ise evre 1A KHAK'lerinde sağkalım sonuçlarını sublobar rezeksiyon ile lobektomi arasında değerlendirmiştir. Sublobar rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım sonuçları daha düşük olarak izlenmiştir [65]. Takei ve ark ise cerrahi yapılan hastalarda sağkalım için en önemli prognostik faktörleri kadın cinsiyet, genç hasta, erken evre ve komplet rezeksiyon olarak saptamıştır [66]. Tablo 10'da KHAK'li hastaların sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi yer almaktadır. Bizim çalışmamızda KHAK'li hastalarımızda ilk 90 günlük mortalite oranı %3 olarak saptanmıştır. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %43,8 bulunmuştur. Bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir. Sağkalıma etki

eden en önemli prognostik faktör ise ileri yaş, ileri evre ve N2 durumu olarak saptanmıştır. KHDAK'li hastalarda adjuvan tedavi alamayan hastalar ise genel durumu bozuk olan hastalar olması nedeniyle çalışmada bias yaratmaktadır. Ve istatistiksel olarak anlamsız olarak saptanmıştır (Tablo 10).

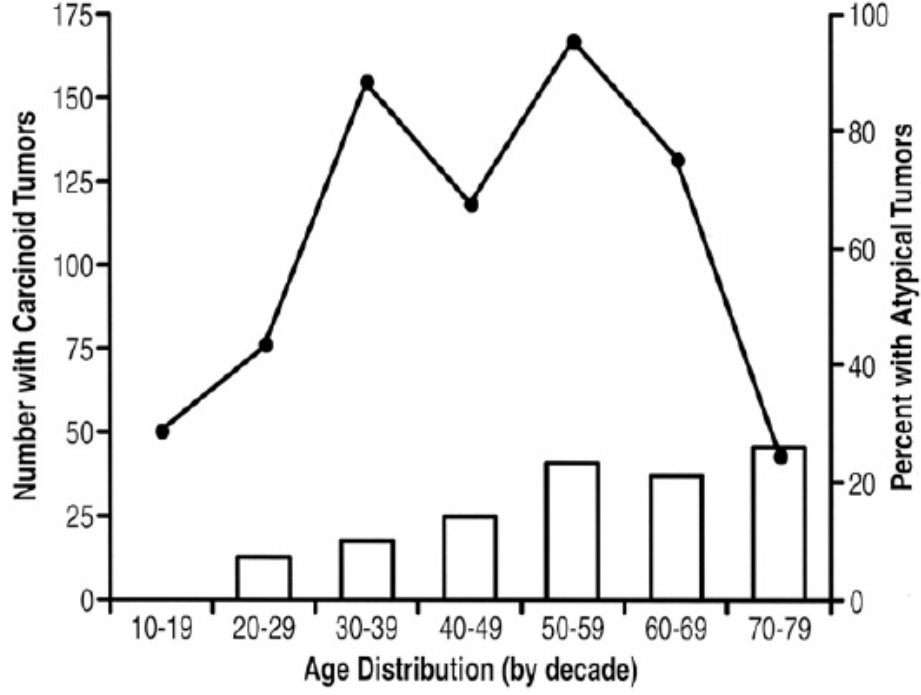
Tablo 10. KHAK'Lİ Hastaların sağkalımlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi				
Yazar	Yıl	Hasta Sayısı (n)	Çalışma Şekli	5 Yıllık Sağkalım (%)
Fujimori[67]	1997	22	Prospektif	73
Rea[68]	1998	104	Prospektif	52
Rostad[69]	2004	38	Retrospektif	45
Brock[63]	2005	23	Retrospektif	86
Tsuchiya[70]	2005	61	Prospektif	70
Granetzny[71]	2006	95	Retrospektif	43
Bischof[59]	2007	39	Retrospektif	49
Lim[72]	2008	59	Retrospektif	60
Vallieres[61]	2009	349	Retrospektif	48

Akciğerin karsinoid tümörleri ise tüm karsinoid tümörlerin yaklaşık % 25-30'unu oluşturan nöroendokrin hücre kökenli neoplazmlardır [73,74]. Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) veri tabanını sonuçlarına göre 463 338 karsinoid tümürlü hastaların % 1'ini bronşiyal karsinomlar oluşturmaktadır. Son 30 yılda, yılda yaklaşık % 6'lık bir artış izlenmektedir. Bunun en önemli nedeninin ise gelişen patolojik yöntemler ile olduğu düşünülmektedir [74].

AK ve TK alt grupları farklı prognozlara sahipken karsinoid tümörü olan hastalarda tedaviyi optimize etmek için, ameliyat öncesi doğru morfolojik değerlendirme cerrahi planlama için ön şart olmalıdır. Öte yandan, opere edilmemiş hastalardan alınan tanısal küçük biyopsiler karsinoid tümörlerin alt sınıflandırmasında patologlar açısından tanı koymada zorluğa neden olmaktadır[75].

Rea ve ark., univariate (tek değişkenli) prognostik faktör analizinde sağkalım için en önemli faktörler tipik karsinoid histolojisi ve N0 hastalık olarak saptanmıştır [76]. 2017 yılında Oskarsdottir ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise benzer şekilde sağkalımda TK tümör ve N0 lenf nodu durumu önemli prognostik faktör olarak bildirilmiştir [77]. Ancak bu çalışmaların hasta sayılarının düşük olması genel bir yargıya varmak için yetersiz olarak düşünülmüştür. 2011 yılında ise Naalsund ve ark 12 yıllık data analizinde 252 karsinoidli hasta değerlendirilmiştir. Opere edilen ve edilmeyen karsinoidli hastalarda beş yıllık sağkalım TK için % 92 ve AK için % 66 saptanmıştır. Rezeke edilen hastalarda ise sağkalım oranları sırasıyla %96 ve %79 olarak bildirilmiştir [75].

Bronkopulmoner karsinoidler, eşit cinsiyet dağılımına sahipken geniş bir yaş dağılımına (4 ila 86 yıl) [77,78] sahiptir ve bimodal dağılım göstermektedir. Tipik karsinoidler genç yaşlarda izlenirken, atipik karsinoid tümörler yaşlı hastalarda daha fazla izlenmektedir [75] (Şekil 13). AK'in 50 yaşından büyük hastalarda görülme oranı yaklaşık %25 iken 30 yaşından küçük hastalarda bu oran %10'un altında olarak saptanmaktadır [37].



Şekil 13 Karsinoid Tümörlerin yaş dağılımı

Santral cN0 karsinoidlerin yaklaşık % 95'i 30 yaşından küçüktür ve TK'tir. Ancak Detterbeck ve ark.nın meta-analizinde literatürdeki verilere göre mediastinal değerlendirmenin sadece görüntüleme ile yapılmasının yeterli olmadığı düşünülmektedir. Biyopsi ile TK tanısı konulma şansı yeterli olmadığı için bu hastalara direkt cerrahi tedavi uygulanmasının daha uygun olduğu görüşü mevcuttur. Bizim çalışmamızda karsinoid tümörlü hastaların sadece %34,5'ine preoperatif patolojik tanı konulmuştur. Bu nedenle biz de literatürdeki diğer yazarlar gibi karsinoid tümör düşünülen hastalarda direk cerrahi tedavi yapılmasını önermekteyiz. Eğer hastaların preoperatif değerlendirilmesinde lenf nodu pozitifliği şüphesi mevcut ise tümör santral dahi olsa, hastanın yaşı genç ise (<30 yaş) bu hastaları N0 hasta olarak değerlendirilme görüşü mevcuttur [36,78].

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre karsinoid tümörlerin temel tedavisi cerrahi rezeksiyondur. TK tümörleri için sağkalım süresi diğer akciğer kanserleri ile karşılaştırıldığında çok daha uzun olarak izlenmektedir (5 ve 10 yılda >% 90) [36,75,76,78]. Nüks ise karsinoid tümörlerde % 3 ila %5 arasında saptanmaktadır ve ölümlerin sadece % 15'i karsinoid tümörlere bağlıdır [73]. Çalışmamızda karsinoid tümörlü hastalarda ilk 30 ve 90 günlük mortalite saptanmamıştır. Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım süreleri literatür ile benzerlik göstermektedir (%90.6 vs %68.3). Sağkalıma etki eden faktör ise rezeksiyon tarafı, rezeksiyon şekli, N durumu, histopatoloji ve adjuvan tedavi şekli olarak saptanmıştır. Evre 3 karsinoid tümörlerde 5 yıllık sağkalım sonucumuz %30 iken evre 1-2 tümörlerde sağkalım oranı %94,7 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

AK tümörler için sağkalım TK ile karşılaştırıldığında daha kötü olarak izlenmektedir. 5 yıllık sağkalım oranları % 70 iken 10 yıllık sağkalım sonuçları % 50 olarak saptanmıştır. %25 hastada nüks gelişme ihtimali mevcuttur ve ölümlerin çoğu nükse bağlı olarak meydana gelmektedir. Neredeyse tüm nüksler hem TK hem de AK için uzak bölgeleri içermektedir. Nodal tutulum ise sağkalımı açıkça etkilemektedir [33,79].

Travis ve ark yaptıkları çalışmada T3 tümörlü hastaların sağkalımlarını T1 ve T2 tümörlü hastalara göre daha kötü olarak saptamıştır ($p<0.001$) [79]. T1a/T1b hastaların 5 yıllık sağkalım oranları benzerdir (%93/92) ve T2a/T2b de 5 yıllık sağkalım oranı %90 olarak saptanmıştır. T3 tümörlerde ise tümör çapı 7 cm ve üzeri olan hastalarda sağkalım 7 cm altına göre kötü saptanmıştır. N durumu ise N0 hastalarda 92% olarak saptanırken, N1 hastalarda %81 ve N2 hastalarda %74 olarak izlenmektedir. N3 hastalıkta ise 5 yıllık sağkalım %0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise karsinoid

tümörlü hastalarda pN0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %93.3 iken, pN1 hastalarda 5 yıllık sağkalım %75, pN2 hastalarda 5 yıllık sağkalım %33.3 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). pN2 durumu sağkalım üzerine kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır.



7.LİMİTASYON

Çalışmanın retrospektif olması, birden fazla cerrah tarafından yapılması, nöroendokrin tümör alt grubunun fazla olması çalışmada başlıca bias yaratmaktadır. Ayrıca çalışmada cerrahi gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Cerrahi yapılamayan hastaların çalışmaya dahil edilememesi çalışmada biasa neden olmaktadır. Bununla beraber hastaların preoperatif genel durumlarının çalışmada değerlendirilememiş olması da postoperatif sağkalımlarını değerlendirirken bias yaratmaktadır.



8.SONUÇ

Nöroendokrin tümörler daha agresif tümörler olarak nitelendirilse de sağkalım ve nüks sonuçları diğer akciğer kanserleri ile benzerlik göstermektedir. Hastaların sağkalımına etki eden en önemli faktör ise çalışmamız sonucunda hastalığın evresi ve N durumu, rezeksiyon şekli olarak saptanmıştır. Özellikle küçük hücreli akciğer kanserlerinde erken evrede cerrahi sonuçları KHDAKler kadar başarılı olarak saptanmıştır. Karsinoid tümörlerde ise sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktör pN2 durumu ve atipik karsinoid tümör olmasıdır.



9.KAYNAKLAR

- [1] Grubu TDAMÇ. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Derg 2006;7:1–37.
- [2] A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2007;57:43–66.
- [3] Groth SS, Maddaus MA. Open Lobectomy for Patients with Stage I Non–Small Cell Lung Cancer. Thorac Surg Clin 2007;17:203–15.
- [4] Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:347–53.
- [5] Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Kina S, Shimoyama T, Suzuki R, et al. Criteria for intentional limited pulmonary resection in cT1N0M0 peripheral lung cancer. Japanese J Thorac Cardiovasc Surg 2003;51:515–9.
- [6] Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. J Am Med Assoc 1933;101:1371–4.
- [7] Cahan WG, Castro E. Significance of a solitary lung shadow in patients with breast cancer. Ann Surg 1975;181:137.
- [8] Cahan WG. Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1960;39:555–72.
- [9] Jensik RJ. Segmental resection for lung cancer-a fifteen-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1973;66:563–72.
- [10] Aokage K, Yoshida J, Hishida T, Tsuboi M, Saji H, Okada M, et al. Limited resection for early-stage non-small cell lung cancer as function-preserving radical surgery: A review. Jpn J Clin Oncol 2017;47:7–11.

doi:10.1093/jjco/hyw148.

- [11] Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2005;27:675–9.
- [12] El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non–small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:408–16.
- [13] Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, Groman A, Hennon M, Dexter E, et al. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (≤ 2 cm) non–small cell lung cancers—a Surveillance Epidemiology End Results database analysis. *J Surg Res* 2013;183:27–32.
- [14] Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D’cunha J. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1943–50.
- [15] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1060–70.
- [16] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non–small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149:1244–53.
- [17] Speicher PJ, Gu L, Gulack BC, Wang X, D’amico TA, Hartwig MG, et al.

Sublobar resection for clinical stage IA non-small-cell lung cancer in the United States. *Clin Lung Cancer* 2016;17:47–55.

- [18] Khullar O V, Liu Y, Gillespie T, Higgins KA, Ramalingam S, Lipscomb J, et al. Survival after sublobar resection versus lobectomy for clinical stage IA lung cancer: an analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015;10:1625–33.
- [19] Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer ≤ 1 cm in size: a review of SEER data. *Chest* 2011;139:491–6.
- [20] Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg* 2010;251:550–4.
- [21] Razi SS, John MM, Sainathan S, Stavropoulos C. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for T1a non-small cell lung cancer in the elderly: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Surg Res* 2016;200:683–9. doi:10.1016/j.jss.2015.08.045.
- [22] Alberts WM. Introduction: Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:20S-22S.
- [23] Thomas PA, Falcoz PE, Bernard A, Le Pimpec-Barthes F, Jougon J, Brouchet L, et al. Bilobectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:e38-43; discussion e43. doi:10.1093/ejcts/ezv407.

- [24] Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1152–6.
- [25] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
- [26] TRAVIS, William D., et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 2015, 10.9: 1243-1260.
- [27] FASANO, Morena, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10.8: 1133-1141.
- [28] Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus: ten-year follow-up. *Lancet* 1973;302:63–5.
- [29] Waddell TK, Shepherd FA. Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer? *Thorac Surg Clin* 2004;14:271–81.
- [30] Anraku M, Waddell TK. Surgery for small-cell lung cancer. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 18, Elsevier; 2006, p. 211–6.
- [31] De Antonio DG, Alfageme F, Gamez P, Cordoba M, Varela A. 63. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Results of surgery in small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2006;52:299–304.

- [32] Rizzardi G, Marulli G, Bortolotti L, Calabrese F, Sartori F, Rea F. Sleeve resections and bronchoplastic procedures in typical central carcinoid tumours. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:42–5.
- [33] García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JMR, Ramos G, Cañizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2007;31:192–7.
- [34] Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:415–8.
- [35] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
- [36] Escalon J, Detterbeck F. Carcinoid tumors. *Gen Thorac Surgery* 7th Ed Philadelphia Lippincott Williams Wilkins 2009:1539–54.
- [37] Bertelsen S, Aasted A, Lund C, Badsberg E, Christoffersen I, Jacobsen M, et al. Bronchial Carcinoid Tumours a Clinicopathologic Study of 82 Cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;19:105–11.
- [38] Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303–9.

- [39] Hurt R, Bates M. Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984;39:617–23.
- [40] Kurul IC, Topçu S, Taştepe I, Yazıcı Ü, Altınok T, Cetinçetin G. Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2002;21:883–7.
- [41] McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:8–17.
- [42] Attar S, Miller JE, Hankins J, Thompson BW, Suter CM, Kleger PJ, et al. Bronchial adenoma: a review of 51 patients. *Ann Thorac Surg* 1985;40:126–32.
- [43] Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD, Pairolero PC. Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin. Proc.*, vol. 68, Elsevier; 1993, p. 795–803.
- [44] Rami-Porta R, Goldstraw P. 25 – The Eighth Edition of the Tumor, Node, and Metastasis Classification of Lung Cancer. Second Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-52357-8.00025-1.
- [45] Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer : A meta-analysis 2013;39.
- [46] Sezen CB, Bilen S, Kalafat CE, Cansever L, Sonmezoglu Y, Kilimci U, et al. Unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy: a single-center analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;1–7.
- [47] Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery

or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:836–44.

- [48] Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:55–63.
- [49] Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013;68:826–34.
- [50] Yazgan S, GURSOY S, UCVET A, SAMANCILAR O, ERBAYCU AE, UNAL M, et al. Pneumonectomy; a risky type of resection in non-small cell lung cancer: survival and mortality analysis. *Curr Thorac Surg* 2018;3:102. doi:10.26663/cts.2019.00020.
- [51] Sezen CB, Kocaturk CI, Bilen S, Kalafat CE, Aker C, Karapinar K. Long-term outcomes of completion pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *Acta Chir Belg* 2019;1–6.
- [52] Darling GE, Abdurahman A, Yi Q-L, Johnston M, Waddell TK, Pierre A, et al. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg* 2005;79:433–7.
- [53] Fernandez FG, Force SD, Pickens A, Kilgo PD, Luu T, Miller DL. Impact of laterality on early and late survival after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:244–9.

- [54] Kalathiya RJ, Saha SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J* 2012;105:350–4.
- [55] Yamamoto K, Miyamoto Y, Ohsumi A, Imanishi N, Kojima F. Surgical Results of Carinal Reconstruction: An Alternative Technique for Tumors Involving the Tracheal Carina. *Ann Thorac Surg* 2007;84:216–20. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.01.034.
- [56] Sezen CB, Bilen S, Kalafat CE, Aker C, Kocaturk CI. Is surgical treatment effective option for survival of small cell lung cancer? *Curr Thorac Surg* 2018;3:110–5.
- [57] Sayan M, Satir Turk M, Celik A, Cuneyt Kurul I, Irfan Tastepe A. Surgical outcomes of early-stage small-cell lung cancer: single-center experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2019;27:187–91. doi:10.1177/0218492319826724.
- [58] Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS, et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin Lung Cancer* 2012;13:115–22.
- [59] Bischof M, Debus J, Herfarth K, Muley T, Kappes J, Storz K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I–II with or without radiotherapy. *Strahlentherapie Und Onkol* 2007;183:679–84.
- [60] Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2004;26:183–8.

- [61] Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1049–59.
- [62] James BY, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:215–9.
- [63] Brock M V, Hooker CM, Syphard JE, Westra W, Xu L, Alberg AJ, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64–72.
- [64] Weksler B, Nason KS, Shende M, Landreneau RJ, Pennathur A. Surgical resection should be considered for stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2012;94:889–93.
- [65] Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW. Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015;10:316–23.
- [66] Takei H, Kondo H, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Date H, et al. Surgery for small cell lung cancer: a retrospective analysis of 243 patients from Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol* 2014;9:1140–5.
- [67] Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Terashima M. A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA

small cell lung cancer. *Chest* 1997;111:1089–93.

- [68] Rea F, Callegaro D, Favaretto A, Loy M, Zuin A, Sartori F. Results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;25:S23.
- [69] Rostad H, Strand T-E, Naalsund A, Norstein J. Resected synchronous primary malignant lung tumors: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:204–9.
- [70] Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:977–83.
- [71] Granetzny A, Boseila A, Wagner W, Krukemeyer G, Vogt U, Hecker E, et al. Surgery in the tri-modality treatment of small cell lung cancer. Stage-dependent survival. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2006;30:212–6.
- [72] Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol* 2008;3:1267–71.
- [73] Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204–10.
- [74] Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner M V, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5–21.
- [75] Naalsund A, Rostad H, Strøm EH, Lund MB, Strand TE. Carcinoid lung tumors

- incidence, treatment and outcomes: A population-based study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2011;39:565–9. doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.036.
- [76] Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2007;31:186–91.
- [77] Oskarsdottir, G. N., et al. "Lobectomy for non-small cell lung carcinoma: a nationwide study of short-and long-term survival." *Acta Oncologica* 56.7 (2017): 936-942.
- [78] Kiser AC, Detterbeck FC. Carcinoid and mucoepidermoid tumors. *Diagnosis Treat. lung cancer an evidence-based Guid. Pract. Clin.*, WB Saunders, Philadelphia; 2001, p. 379–93.
- [79] Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89:998–1005.
- [80] Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213–23.



10.ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Opere Nöroendokrin Tümörlerde Prognostik Faktörler Ve Sağkalım ”		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1973	Tarih: 13/09/2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPİŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPİŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPİŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Opere Nöroendokrin Tümörlerde Prognostik Faktörler Ve Sağkalım ”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI	ETİK KURULUN ADI
	AÇIK ADRESİ:
	TELEFON
	FAKS
	E-POSTA

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Oğuz GİRGİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi E.A.H.			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.