



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

T4 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
PRİMER CERRAHİ İLE NEOADJUVAN SONRASI
CERRAHİ TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. OĞUZHAN TURAN

KAYSERİ 2022



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

T4 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
PRİMER CERRAHİ İLE NEOADJUVAN SONRASI
CERRAHİ TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. OĞUZHAN TURAN

Danışman
PROF. DR. LEYLA HASDIRAZ
KAYSERİ 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1.Akciğer Kanseri.....	2
a.Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler.....	2
b.Histopatolojik Sınıflama	3
c.Evreleme.....	6
d.Klinik Bulgular	10
e.Görüntüleme Yöntemleri.....	10
f.Tanısal girişimler	12
g.Cerrahi Tedavi Yöntemleri	13
2.Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan tedavi	14
3.Evrelelere Göre KHDAK’de Tedavi.....	17
a.Evre IA (T1N0), Evre IB (T2aN0) Tümörlerde Tedavi.....	17
b.Evre II (T1N1,T2N1,T3N0) Tümörlerde Tedavi.....	18
c.Evre IIB ve Evre IIIa (T3/4 N1-T4 N0)Tümörlerde Tedavi.....	19
d.Evre IIIabc (N2,N3) ve Evre IVab Tümörlerde Tedavi.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
1.Hasta Seçimi.....	21
2.Preoperatif Hasta Değerlendirmesi.....	22
3.Peroperatif Tutum.....	23
4.Postoperatif Bakım	23

BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	48
Tez Onay sayfası.....	52



TEŞEKKÜR

Teşekkürlerime başlamadan önce; zorlu asistanlık sürecimde, manevi olarak kendilerinden fedakarlık yapmak zorunda kaldığım biricik eşim Tuğçe, canım oğlum Sedat Alp, çok kıymetli anne ve babama özür borçluyum. Kimi aylarda sayısı 11'i bulan uzun gece nöbetleri ve her gün bitmeyen telefon görüşmelerinin yanısıra, maddi olarak hastanede olmasam da mental olarak hastaneden çıkamadığım bu zorlu dönemlerde sizleri çok ihmal ettim. Özür diler, bana cerrah olma fırsatı verdiğiniz için ise teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Başta bu tezimi kaleme almamda emeği geçen tez danışmanım saygıdeğer Leyla hocama, klinik tecrübeleriyle çıkmaza düştüğümüzde yolumuzu aydınlatan Fahri hocama, işini severek yapıp fedakarlıkla çalışan Ömer hocama, henüz yeni tanışmamıza rağmen babacan tavırlarıyla çok sevdiğim Ahmet hocama, anesteziye tecrübeleri ile işimizi kolaylaştıran Cihangir hocama ve emeği geçen diğer tüm hocalarıma çok teşekkür ederim. Bana 5 yıl yol arkadaşlığı yapan pek değerli Çinare kardeşime de canı gönülden şükranlarımı iletiyorum. Bayrak yarışında, bizlerden aldığı bayrağı çok daha ileriye götüreceğine emin olduğum Medine kardeşime de başarılar dilerim. İşte ve dışarda zaman geçirmekten keyif aldığım Rıza ve Yusuf kardeşime, her derdimizi dinleyip, derman arayan Türkan ablama, kimi zaman can yakan şakalar yapsa da neşe kaynağımız Sibel ablama, Sayın Mehmet abime, ameliyathaneden başta Halit, Turan, Orhan abilerim olmak üzere tüm ekibe, gerek poliklinikte gerek serviste işlere hızır olan Demet ablamıza ne kadar teşekkür etsem azdır. Fedakarca çalışan, başta sorumlusu Hatice ablam olmak üzere, servisimizin güzide hemşireleri, hastabakıcıları, Hakan ve Öznur ablamız iyi ki varsınız emekleriniz için sağolun, varolun.

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
IV	: Intravenöz
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
MR	: Manyetik Rezonans
NCNN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RT	: Radyoterapi
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
VATS	: Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflaması (2004 Dünya Sağlık Örgütü) ..	3
Tablo 2: T faktörü tanımlayıcıları	6
Tablo 3: N faktörü tanımlayıcıları.....	8
Tablo 4: M faktörü tanımlayıcıları	9
Tablo 5: TNM'ye göre evre grupları.....	9
Tablo 6: Tüm hastaların demografik verileri	25
Tablo 7: Tüm hastaların klinik verileri	25
Tablo 8: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 10: Hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 11: Hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 12: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 13: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 14: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 15: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması	33
Tablo 16: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanma durumuna göre yapılan sağ kalım analizi.....	34
Tablo 17: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipine göre yapılan sağ kalım analizi.....	36
Tablo 18: Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin lojistik regresyon analizi	37

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Akciğerde kitleye yaklaşım.	11
Şekil 2: Evre 1a ve Evre 1b tedavi	18
Şekil 3: Evre II ve Evre III tedavi	19
Şekil 4: Evre IIb ve Evre IIIa (T4 N0,1; T3 N1) tedavi.....	20
Şekil 5: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanma durumuna göre sağ kalım grafiği.....	34
Şekil 6: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara uygulanan cerrahiye göre sağ kalım grafiği.....	35
Şekil 7: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların lenf nodu evresine göre sağ kalım grafiği.....	35
Şekil 8: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların tümör tiplerine göre sağ kalım grafiği	36

T4 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE PRİMER CERRAHİ İLE NEOADJUVAN SONRASI CERRAHİ TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) lokal ileri hastalık olan T4 tümörlere neoadjuvan tedavinin etkisinin araştırılması, direkt cerrahi yapılan hastalar ile neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan hastaların survey ve diğer sonuçlarının analizini yapıp etkin tedavi yöntemini belirlemektir.

Materyal ve metod: Kliniğimizde son on yıl içinde T4 KHDAK tanısı ile cerrahi yapılmış olan 71 hastaya HBYS üzerinden ulaşıldı. Patoloji sonuçları elde edilerek hastalar direkt cerrahi ve neoadjuvan sonrası cerrahi olarak iki farklı gruba ayrıldı. Bu iki grubun cerrahi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların, %88,7'si erkek cinsiyette olup ortalama yaş 57,9±9,6 yıl olduğu, neoadjuvan tedavi uygulanan grupta mortalite oranının anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edildi. Mortalite üzerine en etkili faktörlerin yaş ve neoadjuvan tedavi uygulanma durumu olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiş olup uygun olan hasta grubunda cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavinin uygulanması önerilir.

Anahtar kelimeler: KHDAK, Lobektomi, Neoadjuvan, Pnöminektomi, Radyoterapi, T4.

COMPARISON OF PRIMARY SURGERY AND POST-NEOADJUVANT SURGICAL TREATMENT IN T4 NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of neoadjuvant therapy on locally advanced T4 tumors in non-small cell lung cancers (NSCLC), analyze the survey and other results of patients who underwent direct surgery and patients who underwent surgery after neoadjuvant therapy, and to determine the effective treatment method.

Materials and methods: In our clinic, 71 patients who underwent surgery with the diagnosis of T4 NSCLC in the last ten years were reached via Hospital Information Management System. The pathology results were obtained and the patients were divided into two different groups as direct surgery and post-neoadjuvant surgery. Surgical outcomes of these two groups were compared.

Results: It was determined that 88.7% of the patients were male and the mean age was 57.9 ± 9.6 years, and the mortality rate was significantly lower in the neoadjuvant group. Age and neoadjuvant treatment were found to be the most effective factors on mortality.

Conclusion: In our study, it was observed that neoadjuvant therapy reduced mortality, and it is recommended to apply neoadjuvant therapy before surgical resection in the appropriate patient group.

Key words: Lobectomy, Neoadjuvant, NSCLC, Pneumonectomy. Radiotherapy, T4.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri hastalarına % 16'sı henüz metastaz yapmadan, % 25'i mediasten lenf nodlarına veya etrafındaki dokulara invazyon yapmışken, % 51'i ise uzak metastaz yaptıktan sonra tanı konur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) sağkalım süreleri kısadır ve tanı anında sadece %20-30'u cerrahi olarak tedavi olabilecek durumdadır. Günümüzde hastalık kontrolü ve sağkalım sağlayan tedavi anatomik cerrahi rezeksiyondur. Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle KHDAK tanılı lokal ileri evre hastalar, cerrahi tedavi adayı haline getirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi rezeksiyonlar artmış morbidite ve mortaliteleri nedeniyle özel dikkat istemektedir.

Biz bu çalışmamızda 2010-2021 tarihleri arasında T4 küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle anatomik akciğer rezeksiyonu uyguladığımız 71 hastayı ele aldık. Bu hastalar neoadjuvan tedavi alan/almayan olarak iki farklı gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tümör patolojileri, survey analizleri incelendi. Bu iki grubun benzerlik ve farklılıkları karşılaştırıldı. Her iki grubun da hastalara uygulanan rezeksiyonlar (lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi) incelendi. Hücre tiplerinin, rezeksiyon türünün neoadjuvan başarısı üzerine etkisi araştırıldı. T4 tümörlerde neoadjuvan tedavinin etkinliğini saptamayı, surveye katkısının olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.Akciğer Kanseri

a.Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler

GLOBOCAN 2020 verilerine göre; Akciğer kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme ve kolon kanserinden sonra 3.sırada görülmekte olup, kansere bağlı ölümlerin ise en sık sebebidir. Dünyamızda her yıl 1 milyona yakın insan akciğer kanserinden ölmektedir. Bu sayı tüm dünyadaki ölümlerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (1).

Akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (2). Ülkemizde, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi'nin 2021 yılında düzenlediği raporda, akciğer kanserleri 2017 yılında kanserler içinde birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde %57,7 oranı ile ilk sırada yer alırken, kadınlarda bu oran %11,1 ile 4.sıradadır.

Tüm akciğer kanserinde tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 8 aydır ve 5 yıllık sağkalım oranı ise %15'tir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri insidansı 100.000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 100.000'de 14'tür. Avrupa Birliği ülkelerinde ise oran 1000.000'de 52.5 bulunmuştur (3).

Akciğer kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Olguların çoğu 50-70 yaş arasındadır. Ülkemizdeki hastaların yaş ortalaması 58.4' tür. Türkiye'de akciğer kanseri hastalarında erkek/kadın oranı 9.4/1'dir (4).

Akciğer kanserlerinin sebepleri arasında sigara kullanımı ilk sıradadır. Akciğer kanseri oluşmasından % 94 oranında sigara ilişkilidir. Sigaraya indirekt maruziyette bu risk % 3,5'tir. Sigaraya başlama yaşı, sigara maruziyet süresi, tüketilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtresi olup olmadığı gibi) akciğer kanseri oluşma riskini etkiler (5). Sigaranın içeriğinde bulunan polisiklik hidrokarbonlar, peroksitler, aldehidler, vinil klorid, nikel, nitrozaminler ve benzopiren tanımlanmış olan karsinojenlerden

bazılarıdır (6). Asbest maruziyeti de akciğer kanserinin oluşumuna sebebiyet veren önemli bir etkidir. Asbest temasının akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %4'ünün etyolojisinde bulunduğu saptanmıştır (7). Bunların dışında, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleki etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır.

Çevresel etkenler arasında uranyum ve radyasyon ekspozisyonu da önemli faktörlerdir. Nikel, nikel, kadmiyum gibi mesleki etkenler gibi radyasyon da akciğer kanseri riskini artırmaktadır.

b.Histopatolojik Sınıflama

Başlıca altı histolojik tipte akciğer kanseri bulunmaktadır. Küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, sarkomatoid karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Tedavi kararı alınırken çoğu kez küçük hücreli akciğer kanserleri ile diğerleri ayrı sınıflandırılıp, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olarak adlandırılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların %71.9'u KHDAK olarak sınıflandırılmıştır. En çok saptanan patoloji tipi %29.4 ile skuamöz hücreli karsinomdur. Sigara içmeyenlerde ve pasif içicilerde ise adenokarsinom en sık görülen histolojik alt tiptir (1). Adenokarsinomlar, diğer akciğer kanserlerine göre daha çok periferik kitle oluşturur (8). Skuamöz hücreli karsinomlar sigara ile en çok ilişkili kanser tipi olup %90 sigara içenlerde görülmektedir. Kitlelerin bir çoğu santral yerleşimlidir ve kavite gösterir. İmmünohistokimyasal boyamada yüksek molekül ağırlıklı keratin (34BE12), sitokeratin 5/6, p63 pozitifdir (8).

Tablo 1: Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflaması (2004 Dünya Sağlık Örgütü)

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

Şeffaf hücreli

Küçük hücreli

Papiller

Bazaloid

Adenokarsinom

Adenokarsinom, mikst subtip

Papiller adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Bronkioloalveoler karsinom, Müsinöz, Müsinöz dışı, Mikst non-müsinöz ve hücre tipi ayrılamayan müsinöz
Fetal adenokarsinom
Müsin üreten solid adenokarsinom
Müsinöz (kolloid karsinom)
Müsinöz kistadenokarsinom
Şeffaf hücreli adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Bazaloid karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Rabdoid fenotip gösteren büyük hücreli karsinom
Şeffaf hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom
Karsinosarkom
Spindl hücreli karsinom
Pulmoner blastom
Dev hücreli karsinom

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer kanserleri içinde kökeni en çok tartışılan kanser tipidir. Tümör hücrelerinde nörofilamentlerin gösterilmesi, Nöron Spesifik Enolaz, bombesin ve serotonin gibi nöroendokrin peptid hormonlarının varlığı bu kanser türünün nöroendokrin hücrelerden köken aldığını düşündürmekle beraber bu hücrelerde endodermal yüzey antijenleri de bulunmaktadır. Küçük hücreli kanserin prekanseröz bir lezyonu bulunamamıştır. Buna karşın küçük hücreli karsinom vakalarında in situ skuamöz lezyonlar görülebilmektedir. Bu tümörün sınıflandırılmasında da farklı görüşler mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasını izleyerek yapılan bir düzenleme ile nöroendokrin lezyonları karsinoid tümör, nöroendokrin karsinom, tümörlet, atipik karsinoid, iyi diferansiye küçük hücreli nöroendokrin karsinom olmak üzere çeşitli lezyonlar olarak tanımlanmıştır (9, 10).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), akciğer kanserleri arasında ülkemizde en sık görülen kanser türüdür. Akciğer tümörlerinin 3 te 1'i SCC dir. SCC'de hücreler büyük, basık ve tabakalı, tek sitoplâzmalı, çekirdek oranı yüksek hücrelerdir. SCC çoğu zaman ana, lobar, segmental veya subsegmental bronşun merkezi içinde ortaya çıkar.

Tümör kitlesi genellikle hava yolu lümenine yatan duvar içine doğru uzanır. Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, intersellüler köprüler ve çok katlı hücreli yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücreli farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiyasyon olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla hasarlı bir epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde, tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiyasyon SCC'lerin yaklaşık % 50'inde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. SCC'lerin en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12)

Adenokarsinom

Akciğer karsinomları arasında cinsiyet ayrımı gözetmeyen ve sigara içimi ile daha az ilişkili tümör tipidir. Görülme sıklığı serilerde farklılık göstermekle birlikte yaklaşık %25'tir. Farklı sayıların en önemli nedeni büyük hücreli indifferansiyasyon karsinomla karışmasıdır. Patogenezinde öncü bir lezyon tanımlanmamıştır. Eski tüberküloz, pnömoni ya da kronik parankimatöz akciğer hastalıklarının (skleroderma, pnömokonyoz, interstisyel fibrozis gibi) skarları üzerinde tümör geliştiği düşünülmektedir (13, 14)

Büyük Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomları arasında farklı bir grup olup olmadığı oldukça tartışmalıdır. Morfolojik özellikleri yanı sıra, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak da daha çok diğer tiplerin az diferansiyasyon bir şekli olarak tanımlanabilir. Sıklığı çeşitli serilerde %10-20 arasında değişmektedir. Dev hücreli ve berrak hücreli olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır (11, 15).

Adenoskuamöz Karsinom:

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom özelliklerinin birlikte görüldüğü tümörlerdir. Tümör hücresinin çok yönlü diferansiyasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (11).

c.Evreleme

Akciğer kanseri evrelemede tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup, bunun için 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94.708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmaya Avrupa ülkelerinden 46.560, Asya ülkelerinden 41.705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304 hasta dahil edilmiştir (16). Bu veritabanındaki 77.156 hastanın verileri değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bunların 70.967'si küçük hücreli dışı, 6.189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %85'ine cerrahi (tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle kombine) uygulanmış olması nedeniyle olguların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır (17, 18).

T Faktörü

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlamaktadır. Bunun için tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (17, 18). Primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutunun ölçümünde inspiyumda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 santimetreye kadar olan tümörler birer santimetre arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 santimetreden büyük ancak 7 santimetre ve altındaki tümörler T3, 7 santimetreden büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: T faktörü tanımlayıcıları

Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ ¹
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm

T2		*Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/ nodüller Tümörün en geniş çapı >5-≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller
<p>¹ Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar</p> <p>² Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır</p> <p>³ Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan</p> <p>⁴ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır</p>		

Tümör İnvazyonu

8. evrelemede karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronştaki tümörler T2 olarak alınmıştır. Benzer şekilde atelektazi veya obstrüktif pnömoninin kısmi ya da total olması da aynı grupta ve T2 olarak değerlendirilmektedir. Visseral plevra invazyonu da T2 kapsamındadır. Süperior sulkus tümörleri dahil göğüs duvarı invazyonu, pariyetal plevra, pariyetal perikard, frenik sinir inazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüller T3 olarak sınıflanmaktadır. Diyafagma invazyonu 8. evrelemede T4 olarak alınmıştır. Ayrıca, mediasten kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül-nodüller de T4 kapsamındadır (Tablo 2).

N Faktörü

N faktörü tanımlamasında 8. TNM evrelemede değişiklik yapılmamıştır. Yedinci evrelemede özellikle N2 lenf bezinin çok istasyonlu olması ya da kapsül dışı invazyon olup olmaması dikkate alınmadığından 8. TNM evrelemesi yapılırken bu yönden de değerlendirme yapılmıştır. Yapılan analizlerde tek istasyon N2 hastalığın çok istasyonlu N2 hastalıktan, benzer şekilde hiler lenf bezi olmadan tek istasyon N2'nin (skip metastaz) hiler lenf beziyle birlikte olan N2 hastalıktan nispeten daha iyi prognozlu olduğu görülmüş, ancak kesin çıkarım yapmak için hasta sayılarının yeterli olmaması nedeniyle bunların yeni evrelemede dikkate alınmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle de 7. TNM evrelemedeki lenf nodu sınıflaması değiştirilmeden 8 TNM'de yerini almıştır. Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemediğinde Nx, herhangi bir lenf bezi saptanmadığında N0, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1, tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir (17).

Tablo 3: N faktörü tanımlayıcıları

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

M Faktörü

8. TNM evrelemesi için yapılan değerlendirmede tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek yeni evrelemede bu ayrıma

yer verilmiştir. (Tablo 4). Bu değişiklik oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı ve tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır (18).

Tablo 4: M faktörü tanımlayıcıları

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır

²Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır

Evre Gruplamaları

Yeni evrelemede T1 kategorisinin T1a, T1b ve T1c'ye 1 cm arayla bölünmesi ile (N0M0) birlikte evre IA1, IA2 ve IA3 olarak yeni evre grupları oluşturulmuştur. Ayrıca T3-T4N3M0 hastalığın prognozunun evre IVA hastalara benzer olması nedeniyle bu gruptaki hastalar yeni evrelemede evre IIIC olarak yeni bir gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastalara uygulanan farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle bu ayırımı ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (18).

M1a ve M1b hastaların prognozlarının benzer olması nedeniyle ikisi de evre IVA grubuna dahil edilmiştir. M1a hastalara göre oligometastatik

Yeni evrelemedeki M1c hastalar evre IVB olarak sınıflandırılmıştır (18). Yeni TNM evrelemedeki evre grupları Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 5: TNM'ye göre evre grupları

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

d.Klinik Bulgular

Erken evre akciğer kanserli hastalar asemptomatiktir. Büyük boyutlara ulaşmadan belirti vermeyebilir (19). Tanı anındaki belirtiler farklı olabilir. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı, iştahsızlık ve öksürük çoğu hastada oluşur. Belirtiler tümörün bulunduğu yere, lokal ilerlemesine, metastaz bulgularına ve paraneoplastik sendromun varlığına göre değişir.

Sık karşılanan semptomlar arasında öksürük (%75), hemoptizi (%29-35), nefes darlığı (%58-60) gibi primer tümörün büyümesine bağlı bulgular yer alır(20). Superior sulkus tümörüne bağlı gelişen tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis (Horner sendromu); tümörün basısı sonucu gelişen süperior vena kava obstrüksiyonu; plevral sıvı birikimi, rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı gibi tümörün intratorasik büyümesine bağlı bulgularla da karşımıza çıkabilir. Tümörün ekstratorasik yayılımına yani metastazına bağlı bulgular olan kemik ağrısı, karın ağrısı gibi semptomlardır. Paraneoplastik sendrom, bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirtilerdir. Belirtileri arasında; hiponatremi, Cushing sendromu, hiperkalsemi, jinekomasti sayılabilir.

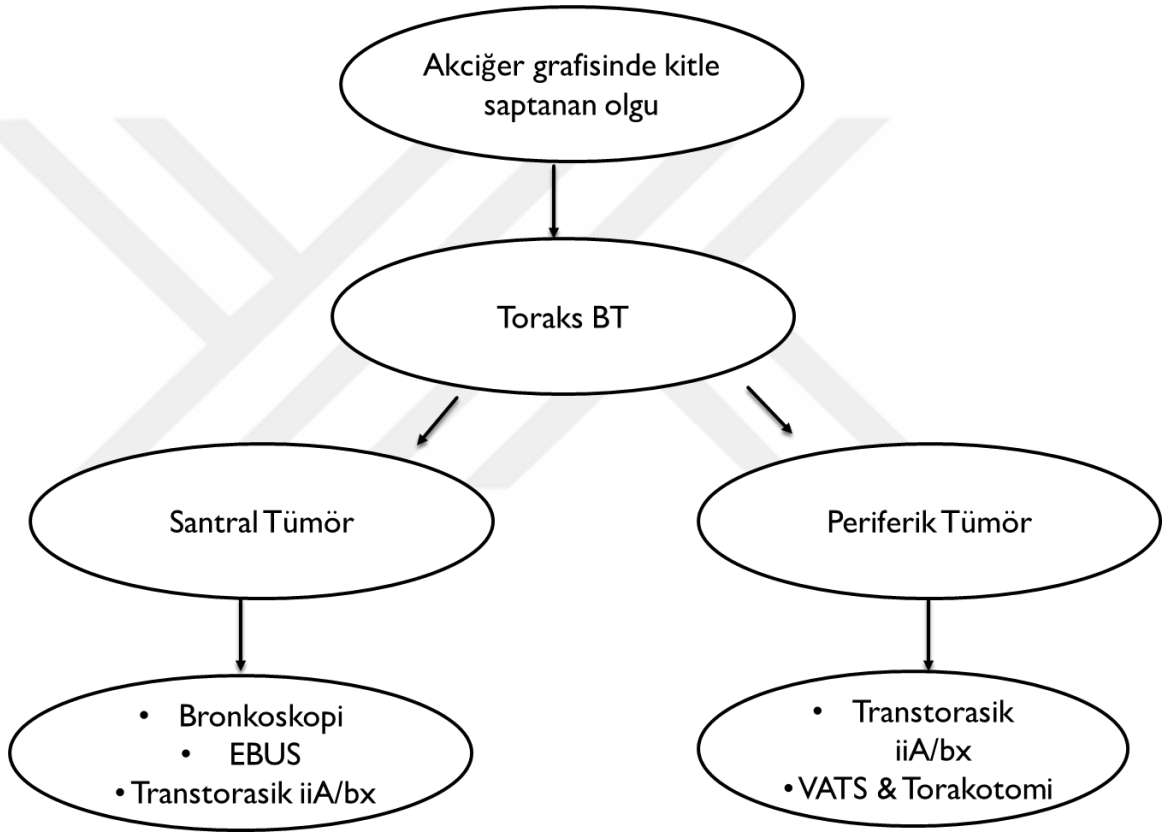
Paraneoplastik sendromlar, KHAK'da daha fazla görülür. KHDAK'da daha sık görülen paraneoplastik sendromlar arasında, hiperkalsemi ve hipertrofik osteoartropati sayılabilir. Hipertrofik osteoartropati, en sık akciğer adenokarsinomlarına eşlik eder (19).

e.Görüntüleme Yöntemleri

Tümör tanısının konulması ve rezektabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda ilk olarak iki yönlü akciğer grafi çekilmelidir. Standart grafilere hilus değişiklikleri, parankimal lezyonlar, mediasten değişiklikleri, plevra patolojileri, atelektaziler gibi

başlıca özellikler değerlendirilir. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Bilgisayarlı toraks tomografisi, akciğer kanseri riski olan veya şüphesi olan her hastada kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi tanı, evreleme ve aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından çok önemli bir yöntemdir (20). Akciğerde kitle nedeniyle tetkik edilen hastanın değerlendirilmesinde güncel guideline'lara göre birinci basamakta görüntüleme yöntemleri ve izlenmesi gereken yollar Şekil 1 de verilmiştir.



Şekil 1: Akciğerde kitleye yaklaşım.

Manyetik Rezonans Görüntüleme, yumuşak dokuları görüntülemede öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle pankreas tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemidir (21).

Pozitron Emisyon Tomografi Yöntemi (PET), son yıllarda akciğer kanseri evreleme sürecinde standart kullanılan bir yöntemdir. Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayrımında, metastatik lezyonların, normal boyuttaki bir lenf noduna

olan metastazı veya büyümüş olan lenf nodunda tümör olmadığının saptanmasında kullanılabilir. Ancak 1 cm altında tümörlerde, bronkoalveoler kanserde yanlış negatif, granülamatöz hastalıklarda ise yanlış pozitif sonuç verebilir. Metaanalizlerde, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı %93-98, özgüllüğü ise %78-80 arasında değişmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarına invazyonun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük ise %91-92 olarak bildirilirken bilgisayarlı tomografide >1 cm lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97 dir. Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır (21).

f.Tanısal girişimler

Bronkoskopi

Akciğer kanseri tanısının histopatolojik olarak konmasına olanak veren endoskopik bir işlemdir. Fiberoptik ve rijid olmak üzere iki tipi mevcuttur. Santral yerleşen ve endobronşiyal komponenti olan tümörlerde tanı değeri %90'ın üzerindedir. Buna karşılık periferik lezyonlarda tanı değeri %40'a kadar düşmektedir. Lezyondan direkt biyopsi, bronş içi yıkama ve fırçalama ile hücre elde edilmesi, transbronşiyal biyopsi ile parenkim içi kitleden ince iğne ile doku alınması yapılabilen işlemlerdendir. Günümüzde videobronkoskop ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan bronkoskopi (OFB), elektro manyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitleri de kullanılmaktadır (22, 23).

Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de önemli bir tanı aracıdır. Ancak bu işlemin kanama, pnömotoraks gibi komplikasyonları olduğu unutulmamalıdır (24).

Mediastinoskopi

Bu cerrahi işlemde genel anestezi altında mediastinoskop ya da video-mediastinoskop adı verilen bir alet yardımıyla, mediastindeki lenf bezleri ve kitlelerden biyopsi alınır. Tanı ve evreleme amaçlı uygulanır (25).

Torakoskopi

Lokal anestezi altında ve sedoanaljezi ile hastanın toraks kavitesi içine girilerek lezyonlardan biyopsi almak, plevral sıvıyı boşaltmak gibi amaçlar için kullanılan bir cerrahi işlemdir (26).

Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)

Bu endoskopik cerrahi işlem hem teşhis hem tedavi amacıyla kullanılabilen günümüzün popüler operasyon şeklidir. Bu teknikle lobektomi, pnömonektomi gibi açık cerrahide yapılan hemen hemen tüm işlemler rahatlıkla uygulanabilmektedir. Hasta konforu, postoperatif ağrı ve kozmetik açıdan mükemmel sonuçları vardır (27).

Torakotomi

Minimal invazif yöntemler ile tanı konamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanır (28).

g.Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Lobektomi

Akciğerin bir lobu ile sınırlı kanserlerde lobektomi günümüzde en uygun cerrahi girişim kabul edilmektedir. Lobektomi sonrası kalacak akciğer volümü genellikle yeterli olur. Lobektomide tümör ve akciğer içindeki lenf drenajı tamamen çıkarılır. Mortalitesi pnömonektomiye göre yarı yarıya azdır.

Bilobektomi

Sağ akciğer tümörlerinde üst-orta veya alt-orta lobların birlikte çıkarılmasıdır. Üst bilobektomi sağ üst lob anterior segment ya da orta lobda yerleşmiş tümör varlığında minör fissür inkomplet ise tümörün yayılma olasılığına karşı önlem olarak yapılabilir. Alt lob ağzında ya da süperior segment ağzında yerleşmiş tümörlerde ise bronş ağzının orta loba yakınlığı nedeniyle bilobektomi gerekebilir. İnterlobar bölgede vasküler tutulum ya da lenf nodu varlığı diğer bilobektomi endikasyonlarıdır, ancak bu durumlarda pnömonektomi tercih edilebilir. Bilobektominin mortalitesi, lobektomi ile pnömonektominin arasındadır.

Sleeve Lobektomi

Lobektomi operasyonu yapıldığında primer tümörün invazyonu ya da metastatik lenf nodu tutulumu nedeniyle cerrahi sınır pozitif olacağında uygulanır.

Ana bronş kesilerek diğer lob bronşu ana bronşa anastomoze edilir. Pulmoner arterin sleeve rezeksiyonu ile birlikte uygulandığında double sleeve rezeksiyon adını alır.

Pnömonektomi

Lobektomi ya da sleeve rezeksiyon ile tümörün çıkarılmadığı durumlarda bir taraf akciğerin tamamının çıkarılması gerekebilir. Sıklıkla ana bronşta yerleşmiş santral tümörler, fissürü aşmış büyük proksimal kanserler, interlober damarları ya da lenf düğümlerini tutmuş tümörler ile ana bronş çevresindeki lenf nodlarının invazyonu halinde uygulanır. Pnömonektomi endikasyonu konulurken hastanın akciğer ve kalp fonksiyonlarının pulmoner arter yatağının yarısını kaybetmeyi tolere edebileceğinden emin olmak gereklidir.

Genişletilmiş Pnömonektomi

Pulmoner damarların perikard dışından bağlanamayacak şekilde tutulduğu vakalarda perikardın açılması ve damarların perikard içinden bağlanmasıyla intraperikardiyal pnömonektomi uygulanır. Aritmi olasılığı yüksek ancak mortalitesi normal pnömonektomi ile aynı düzeydedir.

Diğer bir genişletilmiş pnömonektomi şekli karinal sleeve pnömonektomidir. Tümörün karinayı tuttuğu durumlarda trakea ve karşı ana bronş kesilerek pnömonektomi karinayla birlikte yapılır. Sağlam taraf ana bronşu trakeaya anastomoze edilir. Mortalitesi normal pnömonektomiden yüksek olup %7-16 arasında bildirilmiştir.

2.Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan tedavi

Erken evre (Evre I veya IIa) hastalarda hastalıksız sağ kalım için tek kabul edilen tedavi modeli cerrahi rezeksiyondur. Neoadjuvan tedavi, cerrahi planlanan Evre IIa, Evre IIIa (N1) hastalar için uygulanmakta olan preoperatif tedavi şeklidir. Neoadjuvan kemoradyoterapi, superior sulkus tümörlerinde sağkalımda artış ile ilişkili olmakla birlikte mediastinal invazyonu olan klinik T4 akciğer kanserleriyle ilgili çok az veri mevcuttur (29). Evre IIIA olgularda neoadjuvan kemoterapi; evresi gerileyip cerrahi rezeksiyona gidebileceği düşünülen hastalara uygulanabilmektedir (30).

Evre III KHDAK olgularında yalnız cerrahi ile median sağkalımın sınırlı olduğu ve cerrahi öncesi ya da sonrası KT'nin genel sağkalım avantajı sağladığı

bilinmektedir (31). Evre III KHDAK olgularında neoadjuvan tedavi çalışmaları iki ana grup üzerine yapılmıştır:

1. Baştan cerrahi düşünülebilecek N1 hastalık yükü olan hasta grubu
2. Baştan cerrahiye uygun olmayan, definitif KRT önerilebilecek, lokal invaziv T4 tümörü olan hasta grubu (superior sulcus, göğüs duvarı, mediasten invazyonu)

Multimodalite tedavi (kemoradyasyonu takiben cerrahi) ile ilgili ilk önemli çalışma Southwest Oncology Group tarafından yapılmış ve 1995'te yayınlanmıştır. Bu çalışmada evre IIIA ve IIIB KHDAK hastaları, preoperatif cisplatin ve etoposide ile kombine şekilde 45 Gy torasik radyoterapi'yi takiben cerrahi rezeksiyon ile tedavi edildi. Bu yaklaşımla tedavi edilen hastaların %80'inden fazlası rezektabl bulundu. Hastalar tedaviyi oldukça iyi tolere etmiş olup tedaviyle ilişkili ölüm oranı sadece %10 idi. Lokal kontrol oranı %90 ve genel sağkalım süresi ise 18 ay bulundu (32). Bu çalışmaların en önemli bulgusu, cerrahi sırasında mediastinal nod bulunmayan hastalarda ortalama sağkalım süresinin 30 ay oluşu idi. Bu iyi yanıtli hastalarda 3 yıllık sağkalım %44'tü. Bu çalışma tri-modalite tedavinin güvenli oluşunu göstermesi nedeni ile cesaretlendirici oldu. Ayrıca, tri-modalite tedavi ile yalnız başına kemoradyoterapiye göre daha iyi sonuçlar alınma ihtimalinin de var olduğu ortaya çıktı.

Neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye üstünlüğünü, sistemik mikrometastatik hastalığa karşı erken dönemde önlem alınması, tümörün tedaviye yanıtını ve biyolojik davranışını görebilmek, preoperatif dönemde ilacın daha iyi tolere ediliyor olması ve yeni geliştirilen moleküllerin etkisini daha iyi değerlendirmek olarak sıralayabiliriz. Neoadjuvan tedavinin muhtemel sakıncaları ise, evrelemenin klinik evrelemeyle sınırlı kalması, tedaviye yanıt vermeyenlerde cerrahi şansının kaçırılması ve neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi morbidite veya mortalitenin artabileceği şeklinde sıralanabilir.

Lim ve ark. yaptıkları metaanalizde, 10000'den fazla olgu içeren 32 randomize çalışma değerlendirmiştir. Bunlardan 10 klinik çalışma neoadjuvan kemoterapi uygulamalarından oluşmaktadır. Bu metaanalizde ister neoadjuvan KT, ister adjuvan KT olsun, hem genel sağkalımın hem de hastalıksız sağkalımın arttığı sonucuna varılmıştır (33).

Bu yaklaşım için bir başka destek, süperior sulkus tümörleri ya da Pancoast tümörleri çalışmalarından geldi. Bu lezyonlar tanım olarak akciğer apeksine uzanan ve genellikle mediastinal nodal yayılım olmayan, lokal olarak anrezektabl kanser olduğu anlaşılan tümörlerdir. Southwest Oncology Group evre T3 veya T4 süperior sulkus tümörlü olup mediyastinal nodal tutulumun klinik yanıtları olmayan hastalarda bir faz II çalışma yaptı. Bu çalışmada hastalar 45 Gy radyoterapi ile kombine şekilde cisplatin-etoposide kemoterapisi ardından rezeksiyon ile tedavi edildiler. Bu 102 hastalık çalışmada tümörlerin %75'indüksiyon tedavisi sonrasında rezektabl bulundu. Hastaların %65'inde patolojik komplet yanıt gerçekleşmiş olup komplet rezeksiyon yapılabilen hastalarda 2 yıllık sağkalım %77 idi (34).

Westeel ve ark. 528 hastayı dahil ettikleri randomize çalışmada da KT'nin sağkalımı uzattığı ancak zamanlamanın önemsiz olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Ayrıca neoadjuvan KT ile cerrahi morbidite de artış gözlememişlerdir (35). Bu sonuçlara bakarak kemoterapinin neoadjuvan veya adjuvan verilmesinin, genel sağkalım açısından farkı yoktur denilebilir. Ancak neoadjuvan KT, cerrahi öncesinde tümör volümünü küçültmek ve daha emin bir cerrahi yapabilmek için uygun bir seçim olabilir (36).

Neoadjuvan KRT ise genellikle mediasten lenf nodu pozitif potansiyel rezektabl Evre III KHDAK olgularında uygulanmaktadır. Ancak KRT sonrası yapılan yeniden evrelemede mediasten yanıtının tam olmadığına cerrahinin durumu belirsizdir. Bu yüzden cerrahi öncesi neoadjuvan radyoterapi (RT) için tartışma halen devam etmektedir (37).

Eş zamanlı neoadjuvan KT ve RT uygulamasında, KT hipoksik radyoterapiye rezistant fraksiyonlarını kaldırarak RT'yi ve RT ise kemoterapiye dirençli fraksiyonları kaldırarak KT'yi potansiyalize etmektedir. RT eklenmesinin dezavantajı ise kümülatif toksisite ve buna bağlı KT doz azalmalarıdır (37).

RT öncesi kemoterapi uygulamasının, rezektabilitate ve yaşam sürelerine katkılarının olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. KT sonrası ardışık RT uygulamasının yer aldığı bir Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8433) çalışmasında 60 Gy alan iyi performanslı hastalara 2 kür cisplatin-vinblastin indüksiyon kemoterapisinin eklenmesi, medyan yaşam sürelerini 9,6 aydan 13,7 aya çıkarmış ve son değerlendirmede 7 yıl yaşayanların oranı %6'dan %13'e çıkmıştır. Le

Chevalier ve arkadaşları da 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. Bir başka ardışık uygulamada Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve ECOG ortaklaşa 452 hastada yaptıkları 3 kollu randomize çalışmada CALGB 8433'ün protokollerinin aynısını üçüncü bir hiperfraksiyone RT kolu ekleyerek tekrarlamışlardır. Bu çalışmada da KT alan grup 1 yıllık sonuçlarda avantajlı bulunmuştur.

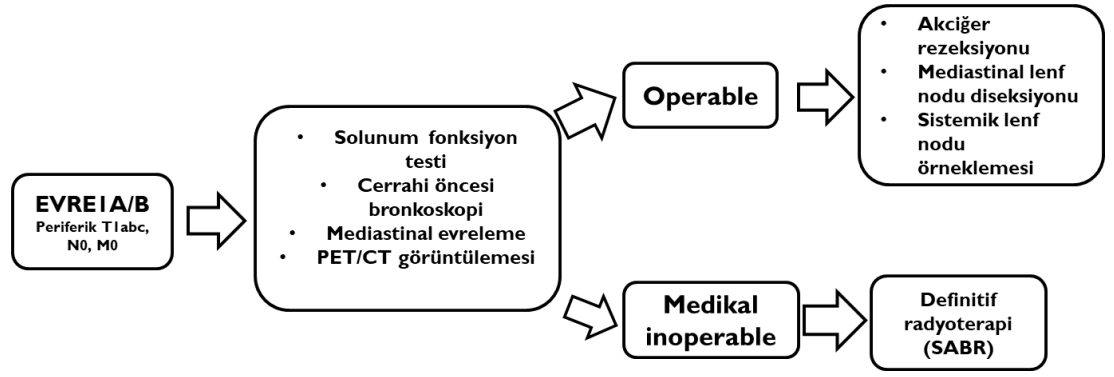
RT'ye eklenen KT'nin avantajı olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalarda vardır. Mattson ve arkadaşları 238 medikal inoperabl evre I,II ve anrezektabl evre III olgularda RT'yi CAP (siklofosamid-adriamisin-cisplatin) KT'si ile ardışık uygulamışlar ve tek başına RT alan gruptan farklılık bulamamışlardır. Evre III olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark saptamışlardır. Bu çalışmada hastaların heterojenitesi ve suboptimal ilaç dozları eleştiriye uğramıştır. Keza cisplatin içermeyen kemoterapilerin RT'ye eklendiği çalışmalarda da bir fark bulunamamıştır.

3.Evrelere Göre KHDAK'de Tedavi

Güncel NCNN kılavuzlarına göre (Version 3.2022), küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi planının hastanın evrelemesine göre düzenlenmesi önerilmektedir (38).

a.Evre IA (T1N0), Evre IB (T2aN0) Tümörlerde Tedavi

NCNN kılavuzlarına göre önerilen başlıca tedavi seçeneği cerrahidir. Hastaların dikkatli preoperatif değerlendirilmesi yapılmalıdır. Lobektomi veya pnömonektomi tercih edilebilecek cerrahi yöntemlerdir. Porrello ve arkadaşlarının 2002'de yayınlanan 296 olguluk çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranı %69, on yıllık sağkalım oranı %49 olarak bildirilmiştir. Güncel kılavuzlara göre düzenlenmiş olan Şekil 2'deki algoritmada önerilen tedavi yöntemi gösterilmektedir.

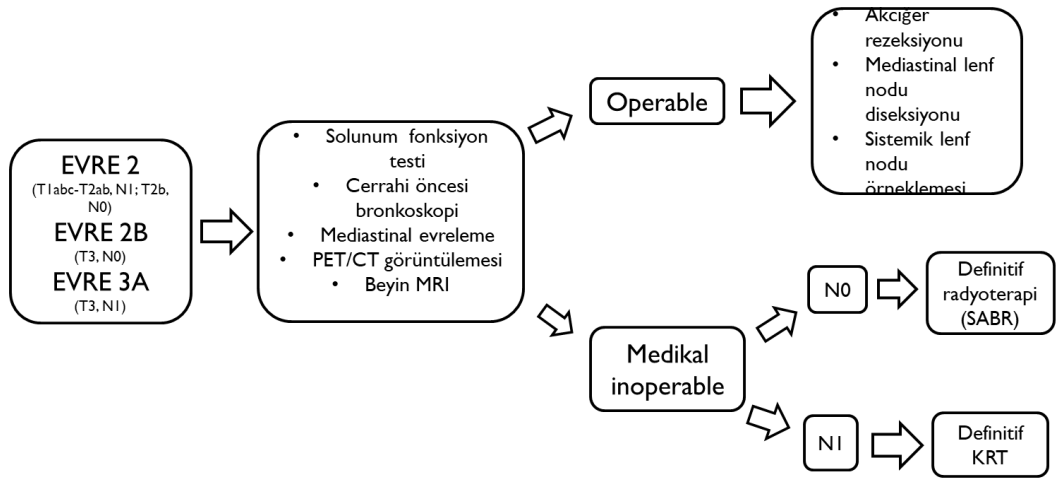


Şekil 2: Evre 1a ve Evre 1b tedavi

Postoperatif ölüm oranları yaşla ilişkilidir. Fakat lobektomiyle beklenen ölüm oranları %3-5'tir. Pulmoner fonksiyonu yetersiz hastalar segmental veya wedge rezeksiyon için adaydırlar. Tam rezeksiyon yapılmış hastalara operasyon sonrası başka bir tedavi önerilmez. Cerrahi sınır pozitifliği durumunda reoperasyon mümkün değilse radyoterapi önerilir. Cochrane Collaboration Group tarafından yapılan 11 randomize çalışmada 1910 cerrahi geçirmiş erken evre (I-IIIa) hasta gözden geçirilmiş, 3 çalışmanın analizleri sonucu 4 yıllık sağkalım, tüm ipsilateral mediastinel lenf nodu diseksiyonu olan hastalarda, lenf nodu örnekleme yapılmış ve rezeksiyon yapılmış hastalara karşı daha yüksek bulunmuştur (39). Medikal inoperabl hastalarda radikal RT tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel fraksiyone megavoltaj orta hatta yaklaşık 6000cGy olarak planlanır. Ayrıca primer tümör alanına boost ile lokal kontrolde artış sağlanır. Kritik organlar korunarak optimal sonuçlar elde edilir (40).

b.Evre II (T1N1,T2N1,T3N0) Tümörlerde Tedavi

Evre II hastaların tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Lenf nodu diseksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmektedir. (Şekil 3) N1 hastalarda tam rezeksiyon yapıldığında ek bir tedavi parietal plevradan daha derine invazyonu olan T3 olgularda en blok rezeksiyon uygulanmalıdır. Medikal inoperabl olgularda definitif RT önerilmektedir. Eğer küratif amaçlı radyoterapi tamamlanabilirse, iyi performans statusu olan hastalar arasında 3 yıllık sağkalım oranı % 20 beklenebilir. T1N1, T2N1, T3N0 olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla % 57, % 42, % 34 olarak rapor edilmiştir. Bu verilere dayanarak, evre II rezeke akciğer kanserli hastalarda adjuvan sisplatin bazlı KT rejimlerinden faydalanılabilir (41).



Şekil 3: Evre II ve Evre III tedavi

c.Evre IIb ve Evre IIIa (T3/4 N1-T4 N0)Tümörlerde Tedavi

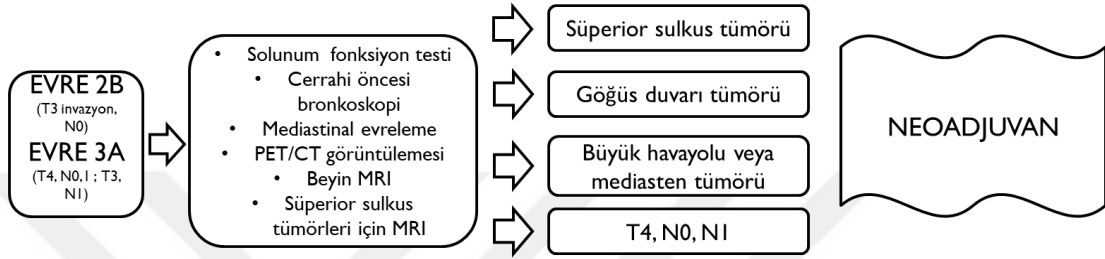
Evre 3A olgularında N2 lenf nodu metastazı yoksa, önerilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Bu olgularda adjuvan radyoterapinin lokal nüksleri azalttığı ancak sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. N2 hastalığın torakotomi sırasında saptandığı olgularda ise tümörün ve lenf bezlerinin cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir. Adjuvan radyoterapinin lokal nüksleri azalttığı, ancak sağ kalım üzerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Bu olgulara adjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapinin rutin uygulanması önerilmemektedir. N1 hastalığın operasyon öncesi saptandığı olgulara neoadjuvan tedavi verilmesi önerilmektedir. Böyle olgularda bimodal veya trimodal tedavilerin tek başına cerrahi tedaviden üstün oldukları saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi sonrası “down stage” sağlanan olgularda cerrahi yapılması aksi halde kemoradyoterapi verilmesi kabul edilen yaklaşımdır (42). NCCN’nin 2022 klavuzunda ise, operasyon öncesi N1 hastalık saptanan evre III (T3-4/N1) olgularda PET/BT ve beyin MR ile olgular tekrar değerlendirilir (Şekil 4). Değerlendirme sonrası M1 hastalık saptanmayan olgulara ya eş zamanlı adjuvan KT-RT ya da neoadjuvan KT±RT önerilir. Neoadjuvan tedavi sonrası progresyon saptanmayan olgulara cerrahi rezeksiyon, adjuvan tedavi olarak ise KT ya da KT-RT önerilir. Büyük çok merkezli çalışma verileri neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yapılan pnömonektomilerde kabul edilemez mortalite ve morbidite oranlarını göstermektedir. Bununla beraber, sadece KT verilmesinin doğruluğu çokda belirgin değildir. Dahada ötesinde, neoadjuvan sonrası pnömonektominin güvenilirliğini belirtmek için yapılan,

tek merkezli deneyimler içeren ortak çalışmalarda birçok grupta zorluk yaşanmıştır. Evre IIIa olgular için bildirilen 5 yıllık sağ kalım oranı % 23'tür (42). Evre III N2 hastalarda ameliyat öncesi KT'nin rolü yaygın klinik çalışmalarda test edilmiş ve aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

Ameliyat öncesi KT'nin yararları:

- Cerrahiye kolaylaştırabilecek tümör boyutu sağlar.
- Mikrometastazların erken eradikasyonunu sağlar.
- Daha iyi tolere edilebilir (dozaj ile ilintili).



Şekil 4: Evre IIb ve EvreIIIa (T4 N0,1; T3 N1) tedavi

d.Evre IIIabc (N2,N3) ve Evre IVab Tümörlerde Tedavi

Opere edilemeyen evre III hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 3-7 olarak rapor edilmektedir. Radyoterapinin geleneksel doz fraksiyonasyon şemaları 60 Gy–70 Gy (1.8 Gy–2.0 Gy/gün; 6- 7 hafta) ile semptomların anlamlı palyasyonu ve hastaların % 5-10'nunda uzun dönem sağkalım yararlılığı sağlanabilir. Bununla birlikte RT'den fayda görebilen evre IIIB rezeke edilemeyen hastaların, lokal ve sistemik sıklıkla relaps nedeniyle uzun dönem sonuçları genellikle olumsuzdur. RT'ye ardışık ve eş zamanlı KT'nin eklenmesi prospektif çalışmalarda incelenmiştir. 11 randomize çalışmanın meta-analizi sisplatin temelli kombinasyonlar yalnız RT'ye karşı ölüm riskinde % 10 azalma sağlar. Metastatik hastalığı tanımlayan evre IVa grubunda ise, tedavi genel olarak adjuvan kemoterapi ve palyatif radyoterapidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, retrospektif, tek merkezli ve gözlemseldir. Hastalar Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında T.C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde tedavi gören hastalar arasından seçilmiştir.

1.Hasta Seçimi

Çalışmaya, KHDAK tanısı ile anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan ve patoloji sonucu veya preop görüntülemeleri, 8.TNM'ye göre yapılan sınıflandırmayla T4 tümörü olan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 8.TNM'ye göre T4 KHDAK tanısı olması
- Kliniğimizde anatomik akciğer rezeksiyonu yapılmış olması

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Tıbbi kayıtlarda eksiklik olması,
- Patoloji sonucunda cerrahi sınırın pozitif olması,
- Senkron malign hastalığın bulunması

2010-2021 yılları arasında histopatolojik tanısı KHDAK ile uyumlu olup kliniğimizde anatomik akciğer rezeksiyonu yapılan toplam 439 hastaya tıbbi kayıtlardan ulaşıldı. 8.TNM'ye göre 131 hastanın T1, 136 hastanın T2, 90 hastanın T3, 82 hastanın ise T4 hastalığa sahip olduğu görüldü. Bu 82 hastanın 4'ünün patoloji sonucunda cerrahi sınırlar pozitif geldiği görüldü. 7 hastanın ise senkron malign hastalığı olduğu öğrenildi. Toplam 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların retrospektif incelemesinde, 50 hastaya direkt cerrahi yapıldığı, 21 hastaya ise neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapıldığı görüldü. Neoadjuvan uygulanan hastaların birçoğunun preoperatif görüntülemelerde, mediasten invazyonu (%57) olduğu ve 4 hastada (%19) kalp invazyonu olduğu görüldü. Direkt cerrahi uygulanan hastalarda ise preoperatif görüntülemelerde 6 hastada (%12) mediasten invazyonu mevcuttu. Bu hastalar gruplandırılarak çalışmaya alındı.

2.Preoperatif Hasta Değerlendirmesi

KHDAK tanısı konulan hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi hastanesinde düzenlenen, göğüs cerrahi, göğüs hastalıkları, radyoloji, radyasyon onkoloji, medikal onkoloji, nükleer tıp ve patoloji bölümlerinin eşlik ettiği göğüs konseylerinde tetkikleri ve klinik bulguları ile tartışılmaktadır. Tümör lokalizasyonları, olası cerrahi zorluklar multidisipliner ortamda tartışılıp uygun olan tedavi modalitesi seçilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi veya direkt cerrahi kararlaştırılan KHDAK hastalarında mediasten evrelemesi için mediastinoskopi yapılmaktadır.

Her iki grupta da cerrahi kararı alınan hastalara preoperatif dönemde, rutin olarak hematolojik ve biyokimyasal tetkikler, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı incelemeleri yapıldı. Hastaların operasyondan önce sigarayı bırakmaları, istendi. Hastalara postoperatif dönemde solunum fizyoterapisine uyum sağlayabilmeleri açısından preoperatif doğru nefes alma ve öksürme teknikleri öğretildi.

FEV1 değeri 2000 cc'nin üzerinde olan, kan gazı incelemesi normal hastalarda ileri incelemeye gerek görölmedi. FEV1 değeri 2000 cc'nin altında veya anormal kan gazı bulgusu saptanan hastalarda Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kantitatif akciğer sintigrafisi yapılarak rezeksiyon sonrası kalacak tahmini akciğer volümleri hesaplandı.

Gerek görölen olgularda göğüs hastalıkları ile konsültasyon yapılarak egzersiz testi yapılıp ortaklaşa karar verildi. Yapılan fizyolojik testlerde cerrahi sonrası kalacak akciğer volümünün 1000 cc den az olacağı hesaplanan hastalar cerrahiye alınmayıp medikal inoperabl kabul edildi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve diğer kronik solunum hastalığı olanlar Göğüs Hastalıkları Poliklinięi'nde preoperatif medikal tedavileri düzenlenerek operasyona hazırlandılar.

Tüm hastalara operasyon öncesi EKG çekildi. Kardiyak risk oluşturan durumlarda; 65 yaş üstü tüm hastalar, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, büyük damar hastalıkları, hipertansiyon, aritmi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, angina pectoris, kapak hastalığı ve ciddi azalmış efor kapasitesi hallerinde kardiyoloji konsültasyonu yapıldı. Ekokardiyografi, efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi hatta gereğinde anjiyografi tetkikleri tamamlanarak medikal tedavileri düzenlenen

hastalar ilgili bölümce uygun görüldüğünde hasta ile riskler paylaşılarak operasyona alındılar.

Antikoagülan kullanımı öyküsü olan hastalar, primer bölüm ile konsülte edilip bu ilaçları kesilerek, ameliyata hazırlandılar.

Tüm hastalar en geç 1 ay içerisinde çekilmiş kontrastlı toraks tomografisi, son 3 ay içerisinde çekilmiş PET-BT ve kranial manyetik rezonans görüntülemeleri yaptırılarak cerrahiye hazırlandılar.

Anesteziyoloji ile konsülte edilen hastalar, preoperatif tetkikleri tamamlandıktan sonra, ameliyattan önce 8 saat açlığın ardından operasyona alındı. Hastalara cerrahi öncesi cerrahi sınır değerlendirmesi için fleksibl bronkoskopi yapıldı.

3.Peroperatif Tutum

Tüm hastalara çift lümenli entübasyon uygulandı. Subklavyen ven veya internal jugular vene santral venöz kateter yerleştirildi. Posterolateral torokotomi pozisyonu verilerek operasyona başlandı. Tüm hastalara tümör boyutu ve/veya invazyon ihtimali sebebiyle torokotomi yapıldı. Kitlenin anatomik yerleşimine göre en uygun akciğer rezeksiyon tipi kararlaştırılarak anatomik rezeksiyon ve mümkün olan en çok sayıda lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Lobektomi ve bilobektomi hastalarına 32 fr göğüs dreni takılırken pnömonektomi hastalarına dren takılmadan operasyon sonlandırıldı.

4.Postoperatif Bakım

Postoperatif ağrı kontrolü için hastalara peroperatif interkostal blokaj yapıldı. Tüm hastalar ameliyathanede ekstübe edildikten sonra postoperatif yoğun bakıma alındılar. Pnömonektomi hastaları mediastinal shift açısından yakın hemodinamik ve radyolojik takip edildi gerektiği durumlarda hava drenajı sağlandı. Ortalama iki gün yoğun bakımda izlenen hastalar sonra servise alınarak monitörize takip edildiler. Penisilin allerjisi olmayan hastalara 2 gr ampisilin sulbaktam IV 8 saatte bir, penisilin allerjisi durumunda ise 500 mg klaritromisin IV 12 saatte bir uygulandı. Ağrı kontrolleri için Parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar desteği verildi. Postoperatif erken dönem solunum fizyoterapisi başlatılan hastaların 1.gün oral alımı açıldı, mobilize edildi. Rezeksiyon tipine göre sıvı kısıtlaması yapıldı. Atelektazisi düzelmeyen hastalara fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Günlük akciğer filmleri ile takip

edilen hastaların takiplerine göre drenleri olan hastaların drenleri klemplenerek çekilip taburcu edildiler.

5.İzlem

Postoperatif patoloji sonuçları ile polikliniğimize başvuran hastaların hepsi ek tedavi açısından değerlendirilmek üzere Medikal Onkoloji ve/veya Radyasyon Onkolojisi klinikleri ile konsülte edilerek multimodal tedaviye devam edildi. Beklenmeyen bir komplikasyon gelişmediği sürece birinci haftada, 1, 3, 6, 12, 18, 24. ayda rutin onkolojik takibe ek göğüs cerrahisi poliklinik kontrolleri yapıldı. Hastalar klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak erken nüksler ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın takip edildiler. Postoperatif dönemde ağrı kontrol problemi yaşanan hastalar Erciyes Üniversitesi ağrı polikliniğine konsülte edilerek uygun analjezik tedavileri düzenlendi. Kontrol sonuçları poliklinik hasta takip kartlarına ve bilgisayara işlendi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 71 hasta dahil edildi. Bu hastaların %88,7'si erkek cinsiyette olup ortalama yaş $57,9 \pm 9,6$ yıl idi (Tablo 6).

Tablo 6: Tüm hastaların demografik verileri

Parametreler	Tüm Hastalar (n=71)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	63 (88,7)
Kadın	8 (11,3)
Yaş (yıl)	
Ortalama±Standart sapma	$57,9 \pm 9,6$
Ortanca	59
Minimum-Maksimum	34-76

Hastaların %29,6'sına cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulandı. Hastaların %70,4'üne ise yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulandı. Genel mortalite oranı %53,5 idi. Hastaların klinik verileri Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7: Tüm hastaların klinik verileri

Parametreler	Tüm Hastalar (n=71)
Uygulanan tedavi, n (%)	
Neoadjuvan tedavi + Cerrahi	21 (29,6)
Cerrahi	50 (70,4)
Mortalite durumu, n (%)	
Hayatta	33 (46,5)
Exitus	38 (53,5)

Uygulanan cerrahi, n (%)	
Lobektomi	34 (47,9)
Pnöminektomi	37 (52,1)
Rezeksiyon bölgesi, n (%)	
Sağ üst lobektomi	10 (14,1)
Sağ orta lobektomi	1 (1,4)
Sağ alt lobektomi	7 (9,9)
Sol üst lobektomi	8 (11,3)
Sol alt lobektomi	7 (9,9)
Sağ üst orta bilobektomi	0 (0)
Sağ alt orta bilobektomi	1 (1,4)
Sağ pnöminektomi	17 (23,9)
Sol pnöminektomi	20 (28,2)
Tümör tipi, n (%)	
KHDAK (sınıflandırılmamış)	8 (%11,3)
Adenokarsinom	17 (%23,9)
Skuamöz hücreli karsinom	38 (%53,5)
Büyük hücreli karsinom	8 (%11,3)
Mediastinoskopi uygulanması, n (%)	
Uygulanmadı	13 (18,3)
Uygulandı	58 (81,7)
Lenf nodu evre, n (%)	
N0	53 (74,6)
N1	14 (19,7)
N2	4 (5,6)
Postoperatif lenf nodu sayısı	
Ortalama±Standart sapma	4,1±0,9
Ortanca	4
Minimum-Maksimum	2-6

Hastalar cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan (Grup 1) ve yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan (Grup 2) hastalar olarak iki gruba ayrılarak demografik veriler açısından karşılaştırıldığında; iki grubun yaş ve cinsiyet açısından benzer olduğu bulundu (sırasıyla p=1,000 ve p=0,412) (Tablo 8).

Tablo 8: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=50)	p
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	19 (90,5)	44 (88)	1,000
Kadın	2 (9,5)	6 (12)	
Yaş (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	59,2±8,6	57,4±10	0,412
Ortanca	61	58,5	
Minimum-Maksimum	38-71	34-76	

Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan (Grup 1) ve uygulanmayan (Grup 2) hastaların klinik verileri karşılaştırıldığında; mortalite oranının yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,027$). Hastalara lobektomi veya pnömonektomi uygulanma durumu ile neoadjuvan tedavi uygulanma durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p=0,312$). Uygulanan rezeksiyon bölgesine bakıldığında neoadjuvan tedavi uygulanan gruptaki hastaların %38,1'ine sol pnömonektomi ve %23,8'ine ise sol üst lobektomi uygulandığı görüldü. Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların ise %32'sine sağ pnömonektomi ve %24'üne ise sol pnömonektomi uygulandığı gözlemlendi. İki grup arasında dağılımda gözlenen bu farkların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0,038$). Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların %57,1'inin skuamöz hücreli karsinom, %9,5'inin adenokarsinom, %4,8'inin büyük hücreli karsinom olduğu görüldü. %28,6'sının ise patoloji alt tipi sınıflandırılmamış olup KHDAK olduğu görüldü. Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların ise %52'si skuamöz hücreli karsinom, %30'u adenokarsinom ve %14'ü büyük hücreli karsinom hastası idi. Bu gruptaki %4 hastanın patolojik alt tipi sınıflandırılmamış KHDAK'idi. İki grup arasındaki dağılımda gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Mediastinoskopi uygulanma durumu, lenf evrelemesi ve lenf nodu sayıları ile uygulanan tedavi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=50)	P
Mortalite durumu, n (%)			
Hayatta	14 (66,7)	19 (38)	0,027
Exitus	7 (33,3)	31 (62)	
Uygulanan cerrahi, n (%)			
Lobektomi	12 (57,1)	22 (44)	0,312
Pnöminektomi	9 (42,9)	28 (56)	
Rezeksiyon bölgesi, n (%)			
Sağ üst lobektomi	3 (14,3)	7 (14)	0,038
Sağ orta lobektomi	0 (0)	1 (2)	
Sağ alt lobektomi	1 (4,8)	6 (12)	
Sol üst lobektomi	5 (23,8)	3 (6)	
Sol alt lobektomi	2 (9,5)	5 (10)	
Sağ üst orta bilobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ alt orta bilobektomi	1 (4,8)	0 (0)	
Sağ pnöminektomi	1 (4,8)	16 (32)	
Sol pnöminektomi	8 (38,1)	12 (24)	
Tümör tipi, n (%)			
KHDAK (sınıflandırılmamış)	6 (28,6)	2 (4)	0,012
Adenokarsinom	2 (9,5)	15 (30)	
Skvamöz hücreli karsinom	12 (57,1)	26 (52)	
Büyük hücreli karsinom	1 (4,8)	7 (14)	
Mediastinoskopi uygulanması, n (%)			
Uygulanmadı	6 (28,6)	7 (14)	0,184
Uygulandı	15 (71,4)	43 (86)	
Lenf nodu evre, n (%)			
N0	17 (81)	36 (72)	0,245
N1	2 (9,5)	12 (24)	
N2	2 (9,5)	2 (4)	
Postoperatif Lenf nodu sayısı			
Ortalama±Standart sapma	3,9±0,8	4,1±0,9	0,303
Ortanca	4	4	
Minimum-Maksimum	3-5	2-6	

Hastalar mortalite durumlarına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,133$). Hayatta kalan hastaların ortalama yaşları 57 yıl iken hayatını kaybeden hastaların ortalama yaşları 61 yıl idi ($p=0,030$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hayatta (n=33)	Eksitus (n=38)	p
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	27 (81,8)	36 (94,7)	0,133
Kadın	6 (18,2)	2 (5,3)	
Yaş (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	55±9,8	60,4±8,8	0,030
Ortanca	57	61	
Minimum-Maksimum	34-71	35-76	

Hayatını kaybeden hastaların %81,6'sını yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar oluştururken, hayatta kalan hastaların %57,6'sını yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar oluşturmaktaydı ($p=0,027$). Diğer klinik veriler (uygulanan cerrahi, rezeksiyon bölgesi, tümör tipi, lenf nodu sayısı) ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hayatta (n=33)	Eksitus (n=38)	p
Uygulanan tedavi, n (%)			
Neoadjuvan tedavi + Cerrahi	14 (42,4)	7 (18,4)	0,027
Cerrahi	19 (57,6)	31 (81,6)	
Uygulanan cerrahi, n (%)			
Lobektomi	19 (57,6)	15 (39,5)	0,128
Pnöminektomi	14 (42,4)	23 (60,5)	

Rezeksiyon bölgesi, n (%)			
Sağ üst lobektomi	5 (15,2)	5 (13,2)	0,386
Sağ orta lobektomi	0 (0)	1 (2,6)	
Sağ alt lobektomi	4 (12,1)	3 (7,9)	
Sol üst lobektomi	5 (15,2)	3 (7,9)	
Sol alt lobektomi	4 (12,1)	3 (7,9)	
Sağ üst orta bilobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ alt orta bilobektomi	1 (3)	0 (0)	
Sağ pnömonektomi	4 (12,1)	13 (34,2)	
Sol pnömonektomi	10 (30,3)	10 (26,3)	
Tümör tipi, n (%)			
KHDAK (sınıflandırılmamış)	6 (18,2)	2 (5,3)	0,285
Adenokarsinom	9 (27,3)	8 (21,1)	
Skuamöz hücreli karsinom	15 (45,5)	23 (60,5)	
Büyük hücreli karsinom	3 (9,1)	5 (13,2)	
Mediastinoskopi uygulanması, n (%)			
Uygulanmadı	7 (21,2)	6 (15,8)	0,556
Uygulandı	26 (78,8)	32 (84,2)	
Lenf nodu evre, n (%)			
N0	26 (78,8)	27 (71,1)	0,762
N1	5 (15,2)	9 (23,7)	
N2	2 (6,1)	2 (5,3)	
Postoperatif Lenf nodu sayısı			
Ortalama±Standart sapma	4,2±0,8	4±1	0,436
Ortanca	4	4	
Minimum-Maksimum	3-5	2-6	

Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar mortalite durumlarına göre ayrılarak gruplar arasında demografik veriler açısından karşılaştırıldığında cinsiyet ile mortalite arasında bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,533). Hayatını kaybeden hastaların yaş ortalamaları daha yüksek saptansa da iki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,443) (Tablo 12).

Tablo 12: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hayatta (n=14)	Eksitus (n=7)	p
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	12 (85,7)	7 (100)	0,533
Kadın	2 (14,3)	0 (0)	

Yaş (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	58,1±8,9	61,3±8,4	0,443
Ortanca	57,5	64	
Minimum-Maksimum	38-71	47-69	

Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastaların klinik verileri (uygulanan cerrahi, rezeksiyon bölgesi, tümör tipi, lenf nodu sayısı) ile mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Hastaların mortalite durumlarına göre tüm klinik verileri

Tablo 13'te özetlendi.

Tablo 13: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hayatta (n=14)	Eksitus (n=7)	p
Uygulanan cerrahi, n (%)			0,159
Lobektomi	10 (71,4)	2 (28,6)	
Pnöminektomi	4 (28,6)	5 (71,4)	
Rezeksiyon bölgesi, n (%)			0,465
Sağ üst lobektomi	3 (21,4)	0 (0)	
Sağ orta lobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ alt lobektomi	1 (7,1)	0 (0)	
Sol üst lobektomi	4 (28,6)	1 (14,3)	
Sol alt lobektomi	1 (7,1)	1 (14,3)	
Sağ üst orta bilobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ alt orta bilobektomi	1 (7,1)	0 (0)	
Sağ pnöminektomi	0 (0)	1 (14,3)	
Sol pnöminektomi	4 (28,6)	4 (57,1)	
Tümör tipi, n (%)			0,356
KHDAK (sınıflandırılmamış)	5 (35,7)	1 (14,3)	
Adenokarsinom	2 (14,3)	0 (0)	
Skvamöz hücreli karsinom	6 (42,9)	6 (85,7)	
Büyük hücreli karsinom	1 (7,1)	0 (0)	
Mediastinoskopi uygulanması, n (%)			1,000
Uygulanmadı	4 (28,6)	2 (28,6)	

Uygulandı	10 (71,4)	5 (71,4)	
Lenf nodu evre, n (%)			
N0	10 (71,4)	7 (100)	0,364
N1	2 (14,3)	0 (0)	
N2	2 (14,3)	0 (0)	
Postoperatif Lenf nodu sayısı			
Ortalama±Standart sapma	3,9±0,9	4±0,8	0,743
Ortanca	4	4	
Minimum-Maksimum	3-5	3-5	

Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların mortalite durumları ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,184$). Hayatta kalan hastaların ortanca yaşları 54 yıl iken hayatını kaybeden hastaların ortanca yaşları 61 yıl idi ve aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,015$) (Tablo 14).

Tablo 14: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

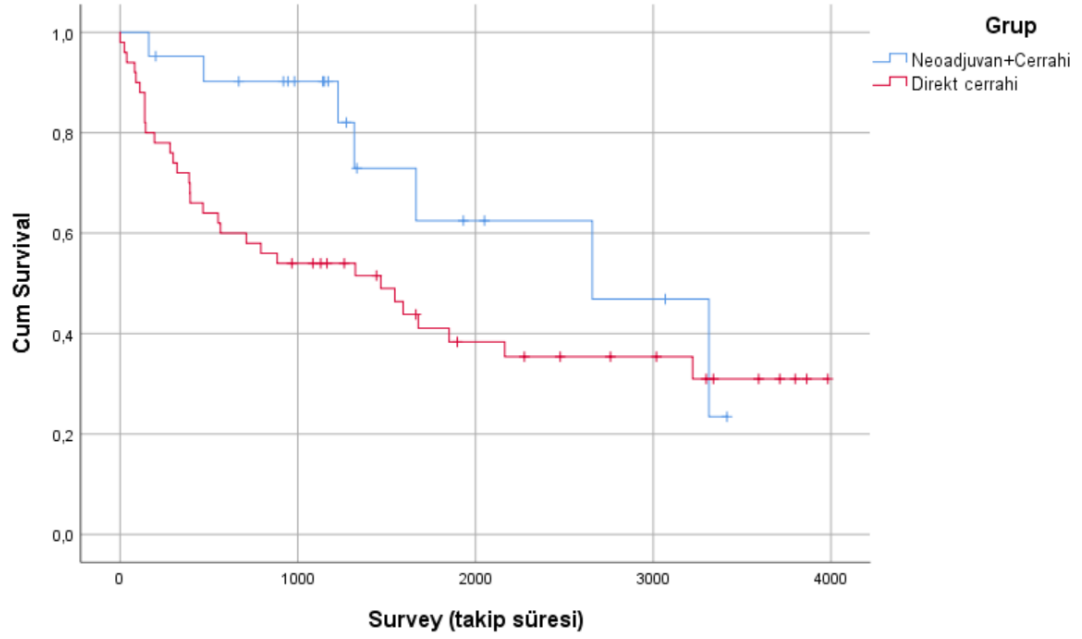
Parametreler	Hayatta (n=19)	Eksitus (n=31)	P
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	15 (78,9)	29 (93,5)	0,184
Kadın	4 (21,1)	2 (6,5)	
Yaş (yıl)			
Ortalama±Standart sapma	52,6±10,1	60,3±9	0,015
Ortanca	54	61	
Minimum-Maksimum	34-67	35-76	

Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda bakılan klinik veriler (uygulanan cerrahi, rezeksiyon bölgesi, tümör tipi, lenf nodu sayısı) ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bu hastaların mortalite durumlarına göre tüm klinik verileri Tablo 15'te özetlendi.

Tablo 15: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hayatta (n=19)	Eksitus (n=31)	P
Uygulanan cerrahi, n (%)			
Lobektomi	9 (47,4)	13 (41,9)	0,707
Pnöminektomi	10 (52,6)	18 (58,1)	
Rezeksiyon bölgesi, n (%)			
Sağ üst lobektomi	2 (10,5)	5 (16,1)	0,774
Sağ orta lobektomi	0 (0)	1 (3,2)	
Sağ alt lobektomi	3 (15,8)	3 (9,7)	
Sol üst lobektomi	1 (5,3)	2 (6,5)	
Sol alt lobektomi	3 (15,8)	2 (6,5)	
Sağ üst orta bilobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ alt orta bilobektomi	0 (0)	0 (0)	
Sağ pnöminektomi	4 (21,1)	12 (38,7)	
Sol pnöminektomi	6 (31,6)	6 (19,4)	
Tümör tipi, n (%)			
Diğer	1 (5,3)	1 (3,2)	0,831
Adenokarsinom	7 (36,8)	8 (25,8)	
Skvamöz hücreli karsinom	9 (47,4)	17 (54,8)	
Büyük hücreli karsinom	2 (10,5)	5 (16,1)	
Mediastinoskopi uygulanması, n (%)			
Uygulanmadı	3 (15,8)	4 (12,9)	1,000
Uygulandı	16 (84,2)	27 (87,1)	
Lenf nodu evre, n (%)			
N0	16 (84,2)	20 (64,5)	0,338
N1	3 (15,8)	9 (29)	
N2	0 (0)	2 (6,5)	
Postoperatif Lenf nodu sayısı			
Ortalama±Standart sapma	4,4±0,7	4±1	0,154
Ortanca	4	4	
Minimum-Maksimum	3-5	2-6	

Hastalara cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanma durumuna göre yapılan sağ kalım analizinde neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri daha uzun olsa da gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri 2417 ± 298 gün iken yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri 1829 ± 238 gün idi (Şekil 5 ve Tablo 16).



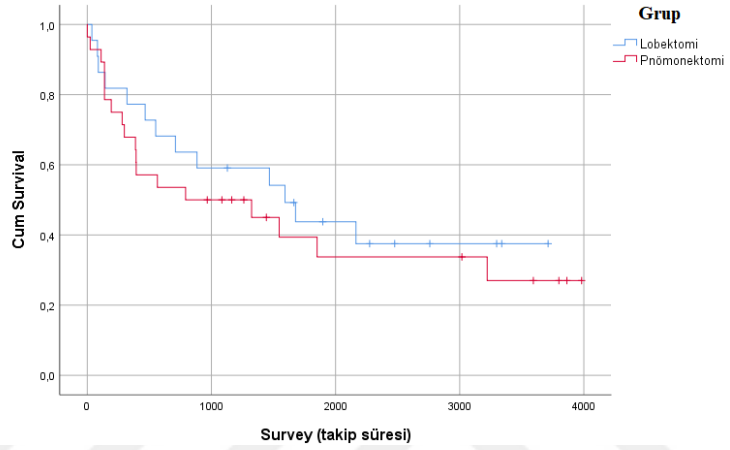
Şekil 5: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanma durumuna göre sağ kalım grafiği

Tablo 16: Cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanma durumuna göre yapılan sağ kalım analizi

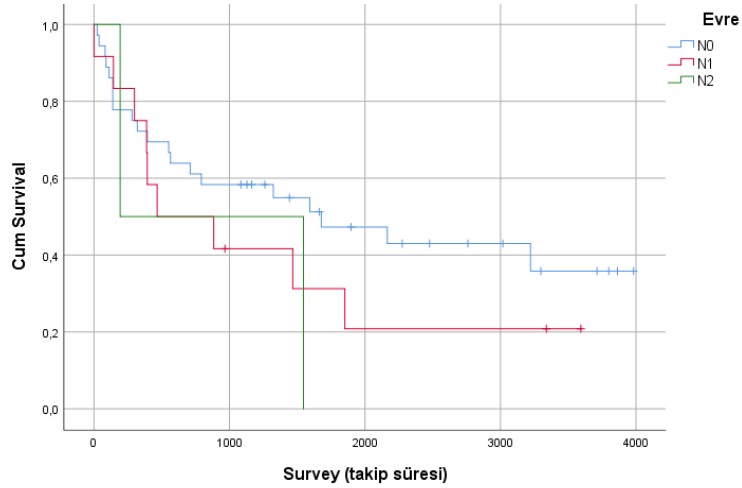
Uygulanan tedavi	Sağ kalım (gün)			p*
	Ortalama	Standart sapma	%95 güven aralığı	
Neoadjuvan tedavi + cerrahi	2417	298	1831 - 3003	0,081
Cerrahi	1829	238	1361 - 2298	

*:Kaplan-Meier sağ kalım analizi (log-rank testi)

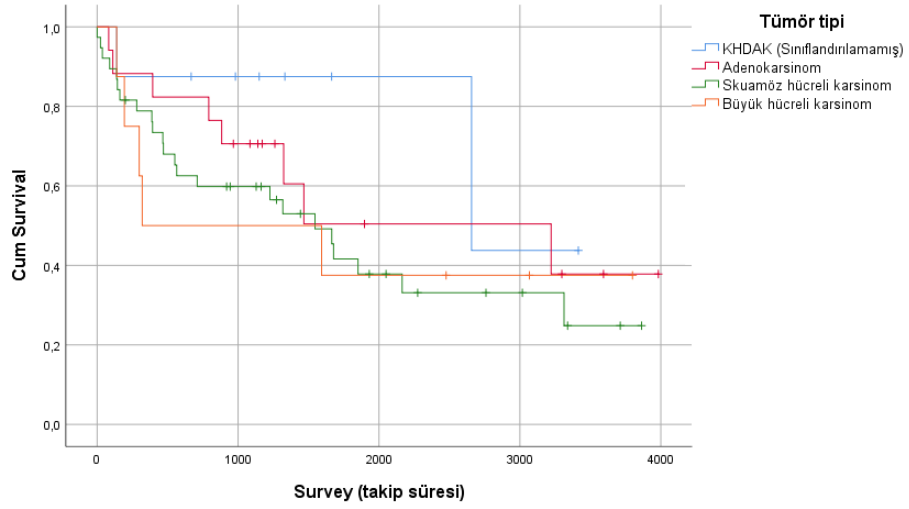
Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde; uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipi ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0,454$, $p=0,441$ ve $p=0,465$). Hastaların; uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipine göre sağ kalım grafikleri Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8’de gösterildi. Yalnızca cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipine göre sağ kalım verileri Tablo 17’de özetlendi.



Şekil 6: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara uygulanan cerrahiye göre sağ kalım grafiği



Şekil 7: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların lenf nodu evresine göre sağ kalım grafiği



Şekil 8: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların tümör tiplerine göre sağ kalım grafiği

Tablo 17: Yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipine göre yapılan sağ kalım analizi

Parametreler	Sağ kalım (gün)			p*
	Ortalama	Standart sapma	%95 güven aralığı	
Uygulanan cerrahi				
Lobektomi	1919	327	1278-2560	0,454
Pnöminektomi	1687	323	1053-2321	
Lenf nodu evre				
N0	2042	290	1473-2611	0,341
N1	1308	384	554-2062	
N2	869	676	0-2195	
Tümör tipi				
KHDAK (sınıflandırılmamış)	2673	411	1866-3481	0,465
Adenokarsinom	2326	422	1498-3154	
Skuamöz hücreli karsinom	1797	259	1288-2307	
Büyük hücreli karsinom	2056	583	598-2886	

*:Kaplan-Meier analizi (log-rank testi)

Hastaların mortalite durumları üzerine etkili faktörleri belirlemek adına yapılan lojistik regresyon analizinde mortaliteyi, yaşı artırdığı gösterildi ($p=0,016$). Neoadjuvan tedavi uygulanmadan yalnızca cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda mortalitenin 4,3 kat arttığı görüldü ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,020$). Cinsiyet, uygulanan cerrahi ve lenf nodu evresi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin lojistik regresyon analizi

Parametreler	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1,087	1,016-1,163	0,016
Cinsiyet (kadın olmak)	0,399	0,058-2,764	0,352
Neoadjuvan tedavi uygulanmadan direkt cerrahi uygulanması	4,307	1,264-14,680	0,020
Pnöminektomi uygulanmış olması	2,712	0,893-8,235	0,078
Lenf nodu evre			
N0	1		
N1	1,481	0,380-5,775	0,572
N2	1,581	0,142-17,558	0,709

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) neoadjuvan tedavi uygulamaları 1980'li yıllardan itibaren uygulanan ve popülerliğini sürekli koruyan bir tedavi modalitesidir (43, 44). Özellikle evre III KHDAK hastalarında tercih edilmektedir. Akciğer kanseri tedavisinde tam bir rezeksiyon sağlanabildiği sürece cerrahi en iyi seçenek olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan tedavi, tümörlerin evresini küçültmeyi, pnömonektomiye lobektomiye dönüştürmeyi, mikrometastazı kontrol etmeyi ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır.

İlk yıllarda evre III KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavi tercih edilen bir yöntem olsa da mortaliteyi azalttığına dair çıkan yayınlar ile birlikte günümüzde hem evre III hem de evre IV KHDAK hastalarında mortaliteyi azaltmak adına cerrahiden önce tercih edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Biz de çalışmamızda yalnızca T4 evresine sahip KHDAK hastalarını değerlendirerek neoadjuvan tedavinin direkt cerrahi rezeksiyona göre etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Yaş ile mortalite arasındaki ilişki daha önceden yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Flanders ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 70-79 yaşındaki akciğer kanseri hastalarının ölüm oranının 40-49 yaşındaki hastalara göre 30 kattan fazla arttığı gösterilmiştir (45). Towe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T4 evre 1101 KHDAK hastası değerlendirilmiştir (29). Neoadjuvan tedavi tercih edilen hastaların yaş ortalamasının diğer gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada yapılan lojistik regresyon analizinde de yaşın mortaliteyi artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir. Daly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T4 KHDAK hastaları değerlendirmeye alınmış olup, direkt cerrahi rezeksiyon ile neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon karşılaştırılmıştır (46). Hastalara neoadjuvan tedavi uygulama kararında yaşın etkili bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yaş ile birlikte mortalitenin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede arttığı da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $57,9 \pm 9,6$ yıl olarak saptandı. Neoadjuvan

tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların yaş dağılımının benzer olduğu ve bu seçimde yaşın önemli bir faktör olmadığı gözlemlendi ($p=0,412$). Hastalar hayatını kaybeden ve sağ kalan hastalar olarak ayrıldığında Hayatta kalan hastaların ortalama yaşları 57 yıl iken hayatını kaybeden hastaların ortalama yaşları 61 yıl idi ($p=0,030$). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda hayatını kaybeden ve hayatta kalan hastaların yaşları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,442$). Direkt olarak cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda ise hayatını kaybedenlerin ortalama yaşı hayatta kalan hastalara göre daha yüksek idi ($p=0,015$). Uygulanan lojistik regresyon modelinde ise yaş ile mortalite arasında yakın bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0,016$). Yaş ile ilgili elde ettiğimiz tüm veriler bütün olarak değerlendirildiğinde mortalite üzerine etkili faktörlerden birinin yaş olduğu sonucuna varıldı. Literatürde de yaş ile mortalite arasında ilişki olduğunu doğrulayan birçok çalışma mevcuttur. Yaş ile mortalitenin artmasıyla ilgili bazı teoriler mevcuttur. Sigara içmenin akciğer kanseri ile olan yakından ilişkisi ve yaş arttıkça sigaraya olan maruziyetin artması mortaliteyi artıran temel faktörlerden biri olarak görülmektedir (47). Yaş ile ilgili elde ettiğimiz veriler literatür ile paralellik göstermektedir.

Yaş ile birlikte akciğer kanserlerinde en önemli demografik parametre cinsiyettir. Yapılan çalışmalarda genellikle erkek cinsiyetin baskın olduğu gözlenmektedir (48). Kumar ve arkadaşlarının yakın zamanda Hindistan'da 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KHDAK hastalarının %81,8'inin erkek cinsiyette olduğu gözlenmiştir (49). Bosetti ve arkadaşlarının cinsiyete dayalı yaptıkları analizde erkeklerde akciğer kanserine bağlı ölüm oranı 46,7/100.000 iken kadınlarda bu oran 11,2/100.000 olarak saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda KHDAK saptanan hastaların %88,7'sinin erkek cinsiyette olduğu gözlemlendi. Cinsiyet ile neoadjuvan kemoterapi kararı verilmesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=1,000$). Ayrıca mortalite ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan bir ilişki olmadığı saptandı ve bu durum yapılan lojistik regresyon analizi ile de ortaya kondu (sırasıyla $p=0,133$ ve $p=0,352$). Dünyanın her yerinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında sigara içme oranları giderek artmaktadır. Günümüzde halen erkeklerde sigara içme oranlarının kadınlara göre yüksekliği devam ettiğinden erkeklerde akciğer kanseri görülme oranları kadınlara göre daha yüksektir. Ancak kadınların sigara içme oranları da arttığından kadınlarda da akciğer kanseri görülme oranı giderek artmaktadır

(50). Bizim çalışmamızda T4 hastalarında cinsiyete bağlı artan bir mortalite gözlenmedi. Daha önce literatürde de yapılan çalışmalarda cinsiyete göre mortalitenin arttığına dair bir veri sunulmamıştır. Bu durum KHDAK yaşayan hastalarda cinsiyete göre mortalitenin değişmediğini göstermektedir.

Neoadjuvan tedavinin en önemli uygulanma nedenlerinden biri mortaliteyi azaltacağına olan inançtır. Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan olan Pass ve arkadaşlarının çalışmasında 1992 yılında evre III KHDAK hastalarında direkt cerrahi ile neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır (51). Bu çalışma sonucunda Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların surveyinin 875 gün olduğu ve direkt cerrahi uygulanan hastaların surveyinin 476 gün olduğu görülmüştür. Ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak yine de neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Watanabe ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede neoadjuvan tedavi ile direkt cerrahiye alınan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar ile ilgili meta-analiz yapılmıştır (52). Bu analizde 5 yıllık mortalitenin neoadjuvan kemoterapi ile birlikte %45'ten %40'a düştüğü gözlenmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye alınan evre III hastaların sağ kalım oranları %17 ile %56 arasında değişkenlik göstermektedir. Neoadjuvan tedavi ile mortalite oranlarında farklılık bulmayan çalışmalarda dahi mortalite oranlarında azalma olduğu göze çarpmaktadır. Yine aynı meta-analizde neoadjuvan tedavi uygulanan evre III KHDAK hastalarının ortalama survey süreleri 484 gün ile 1007 gün arasında değişmekte idi. Bu hastaların hepsi neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalardan oluşmaktaydı. Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastalarda ise henüz kesin sonuçlar elde etmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır. 2010 yılında yapılan NATCH çalışmasından evre III'e kadar olan KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavi ile mortalite karşılaştırılmıştır (53). Çalışma sonunda 5 yıllık sağkalımın neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda %46,6 olduğu ve direkt cerrahi uygulanan hastalarda ise %44 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İki grup arasındaki mortalite farkının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. 2011 yılında yapılan CHeST çalışmasında ise evre III öncesi hastalarda ortalama surveyin 1756 gün olduğu ve neoadjuvan tedavi alanlarda ise ortalama surveyin 2855 gün olduğu tespit edilmiştir (54). Saw ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde genel olarak evre III ve öncesindeki hastalar değerlendirilmiş olup genel olarak operasyon

öncesinde neoadjuvan tedavilerin etkinliğinin olduğu sonucuna varılmıştır (55). Towe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mortalite üzerine faktörler ile ilgili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır (29). Bu analiz ile birlikte mortalite üzerine etkili faktörler belirlenmiş olup en etkili faktörlerden biri neoadjuvan tedavi olarak belirlenmiştir. Neoadjuvan tedavi uygulanmadan direkt cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda mortalite iki kata kadar artış göstermektedir. Yine aynı çalışmada yapılan sağ kalım analizinde ise ortalama sağ kalım gün sayısı direkt cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda 918 gün ve neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda ise 1739 gün olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak sağ kalımı uzattığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %29,6'sına cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanmış olup, %70,4'üne ise direkt olarak cerrahi rezeksiyon uygulandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan grupta takip süresince mortalite oranı %33,3 iken direkt cerrahi rezeksiyona alınan hastalarda mortalite oranı %62 idi ve mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,027$). Yapılan lojistik regresyon analizinde de yaştan sonra mortalite ile en ilişkili faktörün hastalara neoadjuvan tedavi uygulanma durumu olduğu ve neoadjuvan tedavi uygulanmamasının mortaliteyi dört kata kadar artırdığı gözlemlendi ($p=0,020$). Hastalara uygulanan tedaviye göre sağ kalım analizi yapıldığında neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım 2417 gün iken, direkt cerrahi uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım 1829 gün idi. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların sağ kalım süresi yaklaşık 588 gün daha uzun iken aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Akciğer kanserinde son 30 yıl dışında genellikle direkt cerrahi rezeksiyon uygulanmaktaydı. O yıllarda tedavi başarısı ve survey oldukça düşük olduğundan 1980'li yılların sonunda itibaren evre III'e kadar olan hastalara cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviler uygulanmaya başlanmıştır ve yapılan meta-analizlerle neoadjuvan tedavinin çeşitli modalitelerinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle yıllar geçtikçe neoadjuvan tedavi modaliteleri artış göstermiş ve daha fazla hastada uygulanır hale gelmiştir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi artık T4 evresindeki hastalarda da cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi tercih edilmektedir. Neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azaltmasındaki en önemli faktör rezeksiyon sınırının negatif gelme olasılığı ile ilişkidir. Çünkü yapılan çalışmalar rezeksiyon sınırının negatif gelme ihtimalini neoadjuvan tedavinin 5 kata kadar

artırdığını göstermiştir (29). Bizim çalışmamızda neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azalttığı ancak sağ kalım gün sayısı üzerinde bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Literatür verileri de elde ettiğimiz sonuçları doğrulamaktadır.

Neoadjuvan tedavinin ana amaçlarından biri de pnömonektomi uygulanacak olan hastaların tümör boyutunu azaltarak hastaları lobektomiye uygun hale getirebilmektedir. Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %25'ine pnömonektomi ve %75'ine lobektomi uygulandığı gözlemlendi (49). Towe ve arkadaşlarının T4 KHDAK hastalarında yaptıkları çalışmada pnömonektomi uygulanma oranı direkt cerrahi uygulanan hastalarda %35 iken neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda %25'tir ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (29). Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda pnömonektomi uygulanan bir çalışmada Weder ve arkadaşları 5 yıllık %38'lik bir sağ kalım oranı elde etmişlerdir (56). Bu oran ile birlikte araştırmacılar neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda iyi bir sağ kalım oranı elde ettiklerini öne sürmüş ve geniş rezeksiyonu savunmuşlardır. Çalışmamıza dahil edilen 71 hastanın %52,1'ine pnömonektomi ve %47,9'una ise lobektomi uygulandığı gözlemlendi. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda pnömonektomi uygulanma oranı %42,9; direkt cerrahi rezeksiyona alınan hastalarda ise pnömonektomi uygulanma oranı %56 olarak saptandı ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,312$). Hayatını kaybeden hastalarda pnömonektomi oranı daha yüksek olsa da uygulanan cerrahinin mortalite ile bir ilişkisi olmadığı gözlemlendi ve bu sonuç lojistik regresyon analizi ile doğrulandı. Direkt cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar arasında sağ kalım analizinde ise lobektomi uygulanan hastaların ortalama sağ kalım süresi 1919 gün iken pnömonektomi uygulanan hastaların ortalama sağ kalım süresi 1687 gündü. Sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,454$). Cerrahi açısından hastalara olabildiğince geniş rezeksiyon uygulanması gerektiğini savunanlar olduğu gibi gerektiği kadar küçük rezeksiyon yapılması gerektiğini savunanlar da mevcuttur. Geniş rezeksiyon uygulamayı savunanların temel argümanı cerrahi sınırların olabildiğince negatif çıkmasını sağlanmasıdır. Cerrahi rezeksiyon öncesinde neoadjuvan tedavi uygulanması ise bu problemi nispeten azaltmıştır. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda cerrahi sınırın pozitif çıkma oranının 5 kat azaldığı gösterilmiştir (29). Neoadjuvan tedavi seçenekleri arttıkça ve hasta mortalitesi

azaldıkça rezeksiyon uygulanan bölge küçülmektedir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda daha az sıklıkta pnömonektomi uygulanmış olması da bu durumu göstermektedir. Ancak uygulanan rezeksiyon büyüklüğü ile mortalite arasında gösterilmiş bir ilişki literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamız sonucu da literatür verileri ile benzer bulundu.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemidir. Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar tümör tipine göre de değerlendirilmiştir (49). Hindistan'da yapılan bu çalışmada hastaların %50'sinin skuamöz hücreli karsinom, %43,2'sinin adenokarsinom ve %6,8'inin ise diğer KHDAK hastası olduğu görülmüştür. Tümör tipi ile survey arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Towe ve arkadaşlarının 1101 T4 evre KHDAK hastasında yaptıkları çalışmada hastanın adenokarsinom olmasıyla diğer KHDAK olması arasında mortalite açısından bir ilişki olmadığı gözlenmiştir (29). Bizim çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastaların %57'si skuamöz hücreli karsinom, %9'u adenokarsinom, %5'i büyük hücreli karsinom ve %29'u ise sınıflandırılmamış KHDAK hastası idi. Direkt olarak cerrahi rezeksiyona alınan hastaların %4'ü sınıflandırılmamış KHDAK hastası iken %30'u adenokarsinom ve %52'si skuamöz hücreli karsinom, %14 büyük hücreli karsinom hastası idi. İki grup arasında dağılım açısından anlamlı farklılık olduğu gözlendi ($p=0,001$). Mortalite ile tümör tipi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,879$). Direkt cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar arasında diğer tip KHDAK hastalarının ortalama sağ kalım gün sayıları 913 gün ile en düşük ve skuamöz hücreli karsinom hastaları ise 2254 gün ile en yüksek sağ kalıma sahip idi. Sağ kalım ile tümör tipi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlendi ($p=0,177$). Genel olarak literatürde de görüldüğü üzere KHDAK hastalarında tümör tipinin mortaliteyi etkilediğine dair bir kanıt mevcut değildir. Tüm KHDAK'ler arasında bulunan tümör tipleri benzer mortalite oranlarına sahiptir. Hem literatür verileri hem de elde ettiğimiz sonuçlar bu konuda benzer sonuçlar barındırmaktadır.

Lenf nodu evresi cerrahi sonrasında histopatolojik olarak ortaya konan tümörün evresini ifade etmektedir. Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 44 hastanın %68,2'sinin N2 evresinde, %11,4'ünün N1 evresinde ve %20,4'ünün ise N0 evresinde olduğu görülmüştür (49). Hastaların düşük evrelerde daha uzun surveylere

sahip olduğu gözlenmiştir ancak evreler arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Towe ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sonrası yapılan lenf nodu evrelemesine göre mortalitenin etkilenmediği gösterilmiştir (29). Towe ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada sonuç olarak mortalite ile en ilişkili faktörlerin bizim çalışmamızda olduğu gibi neoadjuvan tedavi uygulanma durumu ve yaş olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca mortalite açısından önemli bir diğer faktör ise tümör boyutu olarak saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda hastaların %5,6'sı N2, %19,7'si N1 ve %74,6'sı ise N0 evresine sahip idi. Bu evrelerin dağılımı ile neoadjuvan tedavi uygulanma durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p=0,245$). Mortalite ile lenf nodu evreleri arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0,762$). Bu sonuç uygulanan lojistik regresyon analizinde de doğrulandı ($p>0,05$). Direkt cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda en uzun sağ kalıma N0 evresindeki hastaların sahip olduğu gözlenirken en düşük sağ kalıma ise N2 evresine sahip hastaların sahip olduğu görüldü ancak sağ kalım ile lenf nodu evrelemesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi ($p=0,341$). Bazı çalışmalarda hastanın N2 evresinde olmasının sağ kalımı %15'e kadar düşürdüğü gösterilmiş (57) olsa da genel olarak lenf nodu evrelemesinin hastanın sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri değerlendirildiğinde tek merkezli bir çalışma olması, hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi, yaşam kalite anketleri ile hastaların ağrı durumları ve psikolojik etkilerin değerlendirilmemesi sayılabilir. Çalışmamızın en güçlü yönlerinden biri de merkezimizde 10 yıl boyunca opere edilen hastaların tamamının çalışmaya dahil edilmesi ve uzun süre takip verilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızın sonuçları bütüncül olarak değerlendirildiğinde neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azalttığı görüldü. Hastaların takip sürelerinin de uzadığı ancak bu uzamanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi. Ancak yine de mortalitenin azalması ve Survey sürelerinin uzaması neoadjuvan tedavinin bu hastalarda pozitif yönde etkisinin olduğunu göstermektedir. Gelecekte neoadjuvan tedavi endikasyonları genişletilerek daha çok hastada uygulanabilir bir tedavi modalitesi haline gelecektir. Tümör tipinin ve lenf nodu evresinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı da görüldü. Ayrıca mortalite üzerine bir diğer önemli faktörün yaş olduğu görüldü. Bu nedenle tedavi seçeneği belirlenirken hastanın yaşının da göz önünde bulundurulması

önerilmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçların doğrulanabilmesi adına çok merkezli, randomize kontrollü ve yaşam kalite anketleri ile desteklenmiş çalışmaların yapılması gerekmektedir.



SONUÇLAR

Bu çalışmaya toplam 71 hasta dahil edildi. Hastaların 21'ine (%29,6) cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan terapi uygulandı. Hastaların 50'sine (%70,4) ise direkt olarak cerrahi rezeksiyon uygulandı. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar grup 1 ve direkt cerrahi uygulanan hastalar grup 2 olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda şu sonuçlar elde edildi.

- Küçük hücre dışı akciğer kanseri saptanan tüm hastaların %88,7'si erkek cinsiyette olup ortalama yaş $57,9 \pm 9,6$ yıl idi.
- Hastaların genel mortalite oranı %53,5 olarak saptandı. Lobektomi uygulanan hastaların oranı %47,9 iken pnömonektomi uygulanan hastaların oranı %52,1 idi. Hastaların %53,5'i skuamöz hücreli karsinom, %23,9'u adenokarsinom ve %11,3'ü büyük hücreli karsinom hastası idi. Hastaların %81,7'sine mediastinoskopi uygulanmış idi. Lenf nodu evrelemesinde ise hastaların %74,6'sı N0, %19,7'si N1 ve %5,6'sı ise N2 olarak tespit edildi.
- Tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyetin benzer olduğu saptandı.
- Neoadjuvan tedavi uygulanan grupta mortalite oranının anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edildi.
- Hayatını kaybeden hastaların yaşları hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Cinsiyet ile mortalite arasında bir ilişki olmadığı gözlemlendi.
- Uygulanan cerrahi, rezeksiyon bölgesi, tümör tipi, lenf nodu evresi ve lenf nodu sayısı ile mortalitenin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı.
- Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda sağ kalım süresinin daha uzun olduğu ancak surveydeki bu uzamanın anlamlı olmadığı görüldü.
- Direkt cerrahi uygulanan hastalarda uygulanan cerrahi, lenf nodu evresi ve tümör tipinin sağ kalım süresi üzerine etkili olmadığı saptandı.
- Mortalite üzerine en etkili faktörlerin yaş ve neoadjuvan tedavi uygulanma durumu olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak neoadjuvan tedavinin mortaliteyi azalttığı gözlemlendi. Surveyin de neoadjuvan tedavi ile uzadığı ancak bu uzamanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Uygun olan hasta grubunda cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavinin uygulanması önerilir. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bulguların güçlü kanıtlarla desteklenebilmesi adına geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Özsu S, Özlü T. Türkiye’de akciğer kanseri epidemiyolojisi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2013;1:7-11.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32:605-44.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007;57:43-66.
4. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Akciğer kanserleri tanı ve tedavi Ege Üniversitesi Basımevi. 2000:15-34.
5. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş M, Kömürçüoğlu BE, Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım Toraks Kitapları. 1999:17-22.
6. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. Food and Chemical Toxicology. 2003;41:807-17.
7. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986;70:51-6.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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;10:1243-60.
9. Barnard WG. The nature of the “oat-celled sarcoma” of the mediastinum. The Journal of Pathology and Bacteriology. 1926;29:241-4.
10. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, Spencer H. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. Cancer. 1968;22:1163-72.
11. Addis BJ. Pathology of Lung Cancer. Lung Tumors: Springer Berlin Heidelberg; 1988. p. 17-36.
12. Brambilla E, Travis WD. Pathology of Lung Cancer. Malignant Tumors of the Lung: Springer Berlin Heidelberg; 2004. p. 39-55.
13. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. Cancer. 1965;18:322-51.
14. Tan D, Alrawi S. Usual Lung Cancers. Pulmonary Pathology: Elsevier; 2008. p. 544-62.
15. Klein N, Vignaud J, Sadmi M, et al. Squamous metaplasia expression of proto-oncogenes and P 53 in lung cancer patients. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 1993;68:26-32.
16. Çok G. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. Nükleer Tıp Seminerleri. 2018;4:1-5.
17. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9:1618-24.
18. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11:300-11.

19. Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer—Where Are We Today? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166:1166-96.
20. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2004;10:248-55.
21. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer*. *Chest*. 2003;123:129S-36S.
22. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:S11-S6.
23. Alar T, Şahin EM. Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care. *Smyrna Tıp Derg*. 2012:68-74.
24. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology*. 2001;33:13-6.
25. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;21:348-51.
26. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114:271-6.
27. Murthy S. Video-assisted thoracoscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:23-5.
28. Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy. *Innovations*. 2012;7:15-22.
29. Towe CW, Worrell SG, Bachman K, Sarode AL, Perry Y, Linden PA. Neoadjuvant Treatment Is Associated With Superior Outcomes in T4 Lung Cancers With Local Extension. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;111:448-55.
30. Cengiz H, Demirci A, Varim C, Mandel NM, Turna Z. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları. *Sakarya Medical Journal*. 2020.
31. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P, et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:35-42.
32. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:1880-92.
33. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4:1380-8.
34. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. 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). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;121:472-83.
35. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *European Journal of Cancer*. 2013;49:2654-64.

36. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2015;26:1573-88.
37. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group Protocol 02-29: A Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Concurrent Chemotherapy and Full-Dose Radiation Therapy Followed by Surgical Resection and Consolidative Therapy for Locally Advanced Non-small Cell Carcinoma of the Lung. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012;84:456-63.
38. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20:497-530.
39. Watanabe S. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;20:1007-11.
40. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax*. 2007;62:43-50.
41. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The Importance of Surgery to Non-Small Cell Carcinoma of Lung with Mediastinal Lymph Node Metastasis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1988;46:603-10.
42. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on Treatment of Stage IIIB Non-small Cell Lung Cancer*. *Chest*. 2003;123:221S-5S.
43. Faber LP, Kittle CF, Warren WH, et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1989;47:669-77.
44. Martini N, Kris MG, Gralla RJ, et al. The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2 M0). *The Annals of Thoracic Surgery*. 1988;45:370-9.
45. Flanders WD, Lally CA, Zhu B-P, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer research*. 2003;63:6556-62.
46. Daly BDT, Ebright MI, Walkey AJ, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical resection on node-negative T3 and T4 non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141:1392-7.
47. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:277-83.
48. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med*. 2004;25:391-400.
49. Kumar S, Saikia J, kumar V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in lung cancer: Indian scenario. *Current Problems in Cancer*. 2020;44:100563.
50. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Annals of Oncology*. 2005;16:1597-604.

51. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992;53:992-8.
52. Watanabe S-i, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017;47:1112-8.
53. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:3138-45.
54. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *The lancet oncology*. 2008;9:636-48.
55. Saw SPL, Ong B-H, Chua KLM, Takano A, Tan DSW. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2021;22:e501-e16.
56. Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;139:1424-30.
57. Yildizeli B, Darteville PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with t4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86:1065-75.

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Arş. Gör. Dr. Oğuzhan Turan'a ait T4 küçük hücreli dışı akciğer
kanserlerinde primer cerrahi ile neoadjuvan sonrası cerrahi tedavinin karşılaştırılması
adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:					
Başkan				İmza	
Üye				İmza	
Üye				İmza	