



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU
NEDENİ İLE OPERE EDİLEN HASTALARDA TÜMÖR
BOYUTUNUN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

**DR. BENGİSU ARABACI
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İZMİR/2022

**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU
NEDENİ İLE OPERE EDİLEN HASTALARDA TÜMÖR
BOYUTUNUN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

DR. BENGİSU ARABACI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR AHMET ÜÇVET

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 AKCİĞER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ.....	1
2.2 ETİYOLOJİ.....	3
2.3 AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR.....	5
2.4 AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI.....	9
2.5 AKCİĞER KANSERİNDE TANI.....	15
2.6 AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME.....	18
2.7 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ.....	68
7.KAYNAKLAR.....	69

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki eğitim sürem boyunca;

Daha başladığım ilk günden itibaren tüm eğitim sürecim boyunca bana bildiklerini aktaran, geldiğim noktada en büyük pay sahibi olan değerli hocalarım Prof. Dr. Soner GÜRSOY, Prof. Dr. Kenan Can CEYLAN ve tez danışman hocam olan Prof. Dr. Ahmet ÜÇVET'e bana verdikleri emek ve daha da önemlisi sabır için gönülden teşekkür ederim.

Klinikte, poliklinikte, ameliyathanede, nöbetlerde bilgilerinden her zaman faydalandığım, üzerimde büyük emekleri olan uzman ağabey ve ablalarıma,

Beni bugünlere getirirken hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp bana her zaman destek olan canım annem, babama ve kardeşime

En önemlisi de başladığımda abilerim olan Dr. Mehmet ÜNAL, Dr. Tarık YAĞCI'ya, uzun dönem beraber çalıştığım Dr. Arkın ACAR, Dr. Hüseyin Mestan, Dr. Ezgi ÇELİK, Dr. Ezin Cem YENİ'ye; nerede olursa olsun asla yardımlarını esirgemeyen Dr. Barış GÜLMEZ ve Dr. Güntuğ BATIHAN'a, klinikte çalışırken bana destek olan çok sevdiğim kardeşlerim Dr. Nevzat SERTBAŞ, Dr. Yunus TÜRK, Dr. Canberk HESKİLOĞLU, Dr. Ahmet NURDAĞ, Dr. Erdi ÇİĞDEM, Dr. Vasıf İNAN, Dr. Serap BALSEVER, Dr. Devrim KILINÇ, Dr. Fatma Nur SALI, Dr. Dilay KARAMIK, Dr. İbrahim EDİS, Dr. Burcu DEDELER, Dr. Çağrı ŞAR'a

Gönülden teşekkürlerimi borç bilirim...



KISALTMALAR

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Doktorları Derneği

AİS: Adenokarsinoma İnsitu

ATS: American Thoracic Society

BAK: Bronkioloalveolar Karsinom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ERS: European Respiratory Society

EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

OFB: Otofloresan Bronkoskopi

PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

ROI: Region Of Interest

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TTİİAB: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

USG: Ultrasonografi

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi



TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer kanseri operasyon kriterleri

Tablo 2: Akciğer kanserine sebebiyet veren maddeler ve mesleki maruziyet

Tablo 3: Akciğer kanserinde tanı anındaki belirti ve bulgular ve görülme oranları

Tablo 4: Akciğer kanserine bağlı paraneoplastik sendromlar

Tablo 5: Akciğerdeki invaziv malign epitelyal tümörler, 2015 WHO sınıflaması

Tablo 6: Akciğer prekürsör lezyonları

Tablo 7: IASLC/ATS/ERS'ye ait adenokarsinom klasifikasyonu

Tablo 8: Akciğer kanserinde 6. Ve 7. TNM evrelemesi

Tablo 9: Yedinci ve sekizince evreleme sistemleri karşılaştırılması

Tablo 10: 8. TNM evreleme sistemi

Tablo 11: N Faktörü Tanımlamaları

Tablo 12: M Faktörünün Tanımlamaları

Tablo 13: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Tablo 14: Demografik özellikler

Tablo 15: Tümör boyutuna etkili değişkenler

Tablo 16: Tümör boyutuna etkili değişkenler (Çok değişkenli analiz)

Tablo 17: Lenf bezi metastazına etkili değişkenler

Tablo 18: Lenf nodu ve tümör boyutu arasındaki ilişki

Tablo 19: Lenf bezi metastazına etkili değişkenler (Çok değişkenli analiz)

Tablo 20: PET'de sapntanan lenf nodu

Tablo 21: PET'in lenf nody saptama validitesi

Tablo 22: Sağkalım oranları- Genel

Tablo 23: Sağkalım oranları- Cinsiyet

Tablo 24: Sağkalım oranları- Yaş

Tablo 25: Sağkalım oranları- Ek hastalık

Tablo 26: Sağkalım oranları- Göğüs duvarı

Tablo 27: Sağkalım oranları- Wedge rezeksiyon

Tablo 28: Sağkalım oranları- Cerrahi sınır invazyonu

Tablo 29: Sağkalım oranları- Histopatoloji

Tablo 30: Sağkalım oranları- Tümör Boyutu

Tablo 31: Tümör Boyutlarının Sağkalım Açısından İkili Karşılaştırılması

Tablo 32: Sağkalım oranları- Lenf bezi metastazı

Tablo 33: Lenf Nodu Metastazında Sağkalımların İkili Karşılaştırılması

Tablo 34: Sağkalım oranları

Tablo 35: Sağkalıma Etkili Değişkenler

Şekil 1: Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması

Grafik 1: Genel sağkalım

Grafik 2: Sağkalım- Cinsiyet

Grafik 3: Sağkalım- Yaş

Grafik 4: Sağkalım- Ek hastalık

Grafik 5: Sağkalım- Göğüs duvarı

Grafik 6: Sağkalım- Wedge

Grafik 7: Sağkalım- Cerrahi sınır

Grafik 8: Sağkalım- Histoloji

Grafik 9: Sağkalım- Tümör boyutu

Grafik 10: Sağkalım- Lenf nodu



ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri son 100 yılda daha sık görülür bir hastalık haline gelmiştir. Erkek popülasyonunda ilk sırada görülen kanser türü olup, kadın popülasyonunda 4. en sık karşılaşılan kanser tipidir. Akciğer kanserinin büyük grubunu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Uygun hastalarda cerrahi tedavi en etkili tedavi olup, standart yaklaşım mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile lobektomi şeklindedir. Cerrahi uygulanan hastalarda tümör boyutu ve lenf bezi metastazı prognoz yönünden önem taşımaktadır. Çalışmamızın amacı 3 cm üzeri KHDAK nedeniyle lobektomi yapılan hastaların genel özelliklerini, tümör boyutu ve lenf bezi metastazı üzerine etkili değişkenleri ve sağkalım sonuçları ile sağkalıma etkili değişkenleri saptamak idi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2008-2018 yılları arasında lobektomi yapılmış ve 3 cm üzeri primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesi onkolojik tedavi almış hastalar, postoperatif kati patolojik tanısı karsinoid olan hastalar ve ameliyat öncesinde uzak metastaz saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, tümör boyutuna, lenf bezi metastazına etkili değişkenler ve sağkalıma etkili değişkenler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 655 hasta dahil edildi. Erkek hasta 587 (%89,6), kadın hasta sayısı 68 (%10,4) idi. Hastaların yaş ortalaması $61,93 \pm 8,23$ yıl olup, tümör boyutları 3,2-15 cm arası değişmekte ve tümör boyutu ortalaması $5,33 \pm 1,75$ cm idi. Tümör boyutuna etkili değişkenler tek değişkenli analizde cinsiyet ve sağ taraf idi (sırasıyla $p:0,037$ ve $p:0,016$). Daha büyük tümörlerde torakotomi, göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu ve wedge rezeksiyon daha fazla uygulanmıştı (sırasıyla $p:0,001$; $p:0,001$; $p:0,01$ ve $p:<0,001$). Çok değişkenli analizde ise tümör boyutuna etkili değişken olarak yaş faktörü anlamlı değişken idi ($p:0,023$). Tümör boyutu; histopatoloji ve lenf bezi metastazıyla ilişkili değildi. Lenf bezi metastazına etkili değişkenler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde cinsiyet faktörünün etkili olduğu

ve lenf bezi metastazı olan hastalara torakotominin daha fazla uygulandığını gördük (p:0,032 ve p:0,042).Tümör büyüklüğü 3 cm üzeri olan ve KHDAK nedeniyle lobektomi yaptığımız hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %52,3 olarak hesaplandı. Sağkalıma etkili değişkenler incelendiğinde ileri yaş faktörünün, ek hastalık durumunun, cerrahi sınır pozitifliğinin, lenf bezi metastazının sağkalıma etkili değişkenler olduğunu saptadık (sırasıyla p:<0,001; p:0,01; p:0,002; p:<0,001). Aynı şekilde göğüs duvarı uygulanmış hastalarda, wedge rezeksiyon eklenmiş hastalarda anlamlı derecede düşük sağkalım elde edilmiştir (sırasıyla p:0,001; p:0,023). Tümör boyutu grupları arasında sağkalım yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda tümör boyutu, histopatoloji ve lenf bezi metastazı arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü. Tümör boyutu büyük olan hastalarda bir miktar daha düşük sağkalım elde edilse de gruplar arasında anlamlı bir sağkalım farkı saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, cerrahi tedavi, tümör boyutu

ABSTRACT

Objective: Lung cancer has become a more and more commonly reported disease in the last ten decades. While it is the most common type of cancer in male population, it is the fourth most common cancer in women. The majority of lung cancer cases are non-small cell lung cancer (NSCLC). Surgical therapy is the most effective treatment for operable patients who are in good medical conditions. The standard surgical approach on these cases is lobectomy with mediastinal lymph node dissection. Tumor size and lymph node metastasis are crucial factors in determining the prognosis in patients who have undergone this surgery. The objective of this study is to identify common characteristics, tumor sizes, variables of lymph node metastasis, survival rates, and factors affecting the survival rate of NSCLC patients who underwent lobectomy for tumors larger than 3 cm.

Material and Method: The study includes primary non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who underwent lobectomy for tumors larger than 3 cm in our clinic between 2008 and 2018. This study excludes patients who received cancer treatment before the operation, patients diagnosed with carcinoid during the pathological examination, and patients who have developed distant metastases before surgery. This study analyzes the patients' demographic characteristics, tumor sizes, factors affecting lymph node metastasis, and survival rates.

Results: 655 patients were enrolled in the study. The number of male patients was 587 (89.6% of the subjects), and of female patients was 68 (10.4% of the subjects). The mean age of the subjects was 61.93 ± 8.23 . Tumor sizes varied between 3.2-15 cm, the mean tumor size being 5.33 ± 1.75 cm. In the univariate analysis, variables affecting tumor size were the sex of the patients and the tumor being on the right side (respectively $p: 0.037$ and $p: 0.016$). Thoracotomy, chest wall resection, pericardial resection and wedge resections were preferred to treat larger tumors (respectively $p: 0.001$; $p: 0.001$; $p: 0.001$ and $p < 0.001$). In the multivariate analysis on the other hand, age was a significant variable as a factor effecting tumor size ($p: 0.023$). Tumor size was not linked to histopathology or lymph node metastasis. In the multivariate analysis of variables affecting lymph node metastasis, we concluded that gender was a common variable, and that thoracotomy was preferred for the patients who had developed lymph node metastasis ($p: 0.032$ and $p: 0.042$). 5-year survival rate was reported as 52.5% in the patients with tumors larger than 3 cm who had undergone lobectomy to be treated for NSCLC. In the analysis of survival rate variables, we detected that old age, comorbidities, positive surgical margin and lymph node metastasis were all survival rate variables (respectively $p: < 0.001$; $p: 0.01$; $p: 0.002$ and $p: < 0.001$). Likewise, survival rate was reported to be significantly low in the patients who underwent whom chest wall resection and wedge resection (respectively $p: 0.001$ and $p: 0.023$). There was not a significant difference in survival rates between tumor size groups.

Conclusion: As result of our study, we concluded that there is not a statistical difference between tumor size, histopathology and lymph node metastasis. Although patients with large tumors had a slightly lower survival rate, there was no significant difference in survival rates between the groups.

Keywords: Lung cancer, surgical therapy, tumor size



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri son 100 yılda daha sık görülür bir hastalık haline gelmiştir. 2008 yılında kanser insidansı dünya genelinde %12,7'ye kadar yükselmiştir. Erkek popülasyonunda 100.000'de 33,8 ile ilk sırada görülen kanser türü olup, kadın popülasyonunda 4. en sık karşılaşılan kanser tipidir (100.000'de 13,5). Sonuç olarak akciğer kanseri önemli bir sağlık problemidir. Akciğer kanserinin büyük grubunu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Uygun hastalarda cerrahi tedavi en etkili tedavi olup, standart yaklaşım mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile lobektomi şeklindedir.

Cerrahi uygulanan hastalarda tümör boyutu ve lenf bezi metastazı prognoz yönünden önem taşımaktadır. Yapılan revizyonlarda lenf bezi metastazının evrelemesinde değişiklik olmazken, tümör boyutuna göre evrelemede ciddi değişiklikler meydana gelmiştir. KHDAK'de 1996 yılında yapılan 5. evrelemede 3 cm'den büyük tümörler T2 olarak adlandırılırken, 2016 yılında revize edilen 8. TNM evrelemesinde tümör büyüklüğü 3-4 cm arası T2a, 4-5 cm arası T2b, 5-7 cm arası T3 ve 7 cm'den büyük tümörler için T4 grupları tanımlanmıştır.

Biz çalışmamıza 3 cm üzerinde primer KHDAK saptanan ve kliniğimizde lobektomi uyguladığımız hastaları dahil ettik. Çalışmamızın amacı bu hastaların genel özelliklerini, tümör boyutu ve lenf bezi metastazı üzerine etkili değişkenleri ve sağkalım sonuçları ile sağkalıma etkili değişkenleri saptamak idi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri son 100 yılda daha sık görülür bir hastalık haline gelmiştir. 2008 yılında kanser insidansı dünya genelinde %12,7'ye kadar yükselmiştir. Erkek popülasyonunda 100.000'de 33,8 ile ilk sırada görülen kanser türü olup, kadın popülasyonunda 4. en sık karşılaşılan kanser tipidir (100.000'de 13,5).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığına bağlı Kanser Daire Başkanlığı tarafından yapılan çalışmada 2012 yılındaki analizlere göre akciğer kanseri ülkemizde en sık görülen kanser türüdür. Tüm kanserlerde erkek cinsiyette %21,8 ile tüm kanserlerde birinci, kadınlarda ise %4,9 ile beşinci sırada görülmektedir. Yaşa göre standardize edildiğinde ise erkeklerdeki insidans hızının 60,4 ve kadınlarda bu verinin 9,3 (100.000'de) olduğu görülmekteydi (1).

Akciğer kanserinin en büyük sebeplerinden biri olarak tütün gösterilmektedir. Bu düşüncenin desteklenmesindeki en büyük sebep tütün ürünleri dumanındaki 4000'den fazla olmak üzere kimyasal maddenin bulunması ve bunların yaklaşık 60'ından fazlasında kanserojen maddenin saptandığının kanıtlanmasıdır. Tütün ürünlerindeki kanser oluşturma riski bu maddelerin kullanım sıklığı, süresi ve miktarı ile de yakından ilişkilidir. Ülkemizde akciğer kanseri hastalarda %88,7 oranında sigara kullanım hikayesi mevcut olup, akciğer kanserinin progresyonunda etkili olduğu ifade edilen diğer etkenlerin (cinsiyet, yaş, radyasyon, virüs kaynaklı enfeksiyonlar, meslek, hava kirliliği, beslenme, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü) %6 oranında etkilidir. Akciğer kanseri ilerleyen yaşlardaki görülme sıklığı artmaktadır. Türkiye'de erişkinlerdeki en sık izlenen akciğer kanseri türü skuamöz hücreli karsinomdur (2).

Akciğer kanseri hastalığında özellikle hastaların çoğunluğu 50-70 yaş arasındadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin yaşı ortalama 60 yaş civarı olarak bulunmuştur.

Akciğer kanseri diğer kanser türleriyle karşılaştırıldığında oldukça ölümcül seyreden bir kanser türüdür. Öncelikle erken evrelerde tedavi seçenekleri arasında cerrahi başta gelmektedir. Akciğer kanseri nedeniyle cerrahi uygulanak olan hastalarda aranan kriterler tablo 1'de belirtilmiştir.

Cerrahi prosedürde amaç geride herhangi rezidü tümör bırakmadan komplet rezeksiyonun (R0) sağlanabilmesidir. Ayrıca rezeksiyon uygulanıp, R0 rezeksiyon sağlanmış hastaların mediastinal lenf istasyonlarına da disseksiyon uygulanıp, akciğer kanserinin patolojik evrelemesi ve sonrasındaki tedavi süreci açısından mutlaka incelenmelidir.

Tablo 1: Akciğer Kanseri Operasyon Kriterleri

1.	Küratif cerrahi tedavi için tümörün total rezeksiyona uygun olması.
2.	Hastanın cerrahinin oluşturacağı riskler doğrultusunda operasyona uygun olması.
3.	Metastaz olmaması.

2.2 ETİYOLOJİ

Etiyolojideki en önemli faktör tütün ürünleridir. Aktif olarak tütün ürünü kullananlarda, kullanmayanlara göre 30 kat, pasif içicilerde ise 2 kata kadar akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Tütün ürününe başlama yaşı, bu tür ürünlerin kullanım süresi, günlük tüketim miktarı, kullanılan tütün ürününün çeşidi akciğer ve bronş karsinomuna sebebiyet verme riskini etkilemektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda akciğer kanserinin gelişme ve tütün ürününe başlama arasındaki aralık ortalama 20-30 yıl kadar olduğu bulunmuştur. Tütün ürünü kullananlarda öncelikle skuamöz ve küçük hücreli karsinom, kullanmayanlarda ise adenokarsinom subtipi öncelikli olarak görülmüştür. Tütün ürünlerinin kullanım sıklığı arttıkça akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Bu tür ürünlerin kullanımının durması akciğer kanseri geliştirme riskini ortadan tamamen kaldırmaya da azalmasını sağlayabilmektedir (3).

Akciğer kanserine sebebiyet veren faktörlerden biri olan asbestin amfibol ve serpentin gibi iki ana bileşenli doğal bir silikat türüdür. Asbeste maruziyet süresine göre akciğer kanseri riski artmaktadır. Asbest liflerinin inhale edilmesi üzerine

akciğerdeki alveolar makrofajlar tarafından fagozite edilip, proteinöz bir madde ile kaplanarak alveollerde depo edilmektedir. Asbest vücutta depolandığı için, uzun yıllar asbeste maruz kalanlarda akciğer kanseri riski artmaktadır. Ülkemizde özellikle Nevşehir yöresi, Sivas, Eskişehir, Yozgat, Diyarbakır, Kütahya'da asbest maruziyeti yüksektir.

Radyasyon akciğer kanserine sebebiyet veren bir diğer faktördür. Radyasyonun canlılar üzerindeki etkisi yoğunluğuna göre değişmektedir. Radyasyon çeşitli kanser türlerine sebebiyet vermektedir. Yüksek dozlardaki radyasyon akciğer kanserini indüklemekte olup, düşük dozlarda olsa bile uzun süre maruz kalınması yine aynı şekilde kansere yol açabilmektedir.

Vitamin ve eser elementlerden fakir diyetin akciğer kanseri üzerinde %5 kadar etkili olduğu ileri sürülmektedir. Antioksidan alımının koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (4).

Yapılan araştırmalarda ailede kanser öyküsünün akciğer kanseri riskini arttırdığı görülmüştür. Uluslararası yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ailesinde akciğer kanseri olan hastaların iki kat daha fazla akciğer kanseri kanseri geliştirme yönünden riskli olduğu saptanmıştır (5).

Radyoaktif bir gaz olan radonun topraktan atmosfere doğal salınımı mevcuttur. Radon solunum yolu epiteli üzerinde hasara sebebiyet vermekte ve akciğer kanseri oluşturma riskini arttırmaktadır (6).

Çevresel faktörler özellikle onkogenler ve tümör supresör genleri hedef almaktadır. En fazla araştırılması yapılan onkogenler; RAS protoonkogemleri ve epitelyal büyüme faktörünü (EGFR) tanıyan reseptörü kodlayan ERB1 genidir. Supresör genlerden ise en fazla araştırılan p53 mutasyonudur.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %9-15'i mesleki kanserojenler sebebiyledir. Tablo 2'de mesleki kanserojenler listelenmiştir.

Tablo 2: Akciğer Kanserine Sebebiyet Veren Maddeler ve Mesleki Maruziyet

Etken	İlgili Meslek
Asbest	Çimeto ve yapı malzeme işçileri, tekstil, madenciler, tersane işçileri
Uranyum	Uranyum maddeleri
Kömür	Havagazı işçileri, asfalt, madende çalışanlar
İperit	İperit işçileri
Vinil Klorür	Plastik sanayi
Arsenik	Kaynak işçisi, maden işçisi, böcek ilaçlama, petrol işçileri
Krom	Cam-seramik sanayi, itfayeciler
Nikel	Kaynak işçileri
Demir-Çelik	Çelik işçileri
Berilyum	Berilyum madenleri
Kadmiyum	Demir eritme sanayi
Formaldehit	Kimya endüstrisi, lastik sanayi

2.3 AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Akciğer kanserinde semptomlar ve hastalardaki bulgular primer tümöre, intratorasik yayılım olup olmasına, ekstratorasik yayılıma ve tümöre bağlı paraneoplastik sendroma bağlı olarak değişebilir. Akciğer kanserinde hastalarda öksürük, dispne, göğüs ağrısı, bitkinlik, kilo kaybı, ateş, iskelet ağrısı ve hemoptizi bulguları şeklinde kendini gösterebilir. Akciğer kanserinde en sık görülen semptomlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastalardaki öksürüğün nedeni post-obstrüktif pnömoni veya bası yapmış lenf nodlarına bağlı olabilir. Akciğer kanseri tanısından önce sigaraya bağlı olabilmekle beraber, öksürük karakterinin değişmesi veya devamlı hale gelmesi malignite

yönünden şüphe uyandırıcı olmalıdır. Öksürüğün yanı sıra nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi diğer solunumsal semptomlar da görülebilmektedir. Özellikle tümörün santral yerleşimli olması durumunda bronşiyal artere veya pulmoner artere direkt invaze olması durumunda hemoptiziye bağlı gelişen asfiksi mortal seyirli olabilir (7).

Tümörün bası veya endobronşiyal komponent nedeniyle hava yollarında tıkanmaya sebebiyet vermesi sonucunda atelektazi, tekrarlayan veya persistan pnömoni, lokalize ronküs veya segmental amfizem izlenebilir. İntratorasik yayılım söz konusu olduğunda rekkürren laringeal sinirin etkilenmesi sonucu ses kısıklığı akciğer kanseri hastalarında izlenen bir diğer semptom olabilir. Aynı şekilde frenik sinirin etkilendiği durumlarda ise diyafram hareketlerinin tek veya çift taraflı paradoksal nitelik kazandığı görülebilir.

Akciğer kanserinde kitlenin vena kava superior invazyonu veya basısı sonucu vena kava superior sendromu (VCSS) izlenebilmektedir. Fizik muayene bulgularında kollateral venöz dolgunluk, yüz ve boyunda ödem, omuz ve boyunda genişlemiş venler ile kendini göstermektedir. Apikal yerleşimli pancoast tümörler Horner sendromuna yol açabilir ve unilateral enoftalmi, göz kapağı düşüklüğü, miyozis, aynı taraf ekstremiteler ve yüzde anhidrozis ile karakterizedir. Perikard yayılımı söz konusu olduğunda aritmi, kardiyak tamponad veya kardiyomegali izlenebilmektedir.

Ekstratorasik semptomlar metastazın bulunduğu sisteme göre değişmektedir. Asemptomatik olabileceği gibi, merkezi sinir sistemi tutulumlarında sıklıkla baş ağrısı olmak üzere bulantı, kuma, konvulziyon, parazi ve paralizi görülebilmektedir. Kemik metastazları osteoblastik olabileceği gibi genellikle osteolitik karakterde ve şiddetli kemik ağrıları şeklinde izleyebilmektedir. Adrenal bez tutulumları genelde asemptomik, karaciğer metastazlarında kilo kaybı, bulantı ve sağ üst kadranda hassasiyeti görülebilmektedir.

Paraneoplastik sendromlar genellikle kitlenin kendisinden veya kanserin distal bölge metastazları nedeniyle görülen bir grup belirti ve bulguları içermektedir. Tümörün oluşturduğu sistemik faktörler sonucu (polipeptid hormonlar, hormon benzeri peptidler, antikörler ve immün bileşikler ve sitokinler) oluşmaktadır. Küçük

hücreli akciğer kanserinde (KHAK) antidiüretik hormon (ADH) uygunsuz salınımı, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) ektopik salınımı, nörolojik paraneoplastik sendromlar ile karşılaşılabilir. Hiperkalsemi skuamöz hücreli tipte daha sık görülmektedir. Adenokanserlerde ise gezici tromboflebit ve nonbakteriyel trombotik endokardit izlenebilir (8). Akciğer kanseri ile ilgili paraneoplastik sendromlar tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Akciğer Kanserinde Tanı Anındaki Belirti ve Bulgular ve Görülme Oranları

Öksürük	%75	Öksürük
Kilo Kaybı	%68	Kilo Kaybı
Dispne	%58-60	Dispne
Göğüs ağrısı	%24-49	Göğüs ağrısı
Hemoptizi	%29-35	Hemoptizi
İskelet ağrısı	%25	İskelet ağrısı
Parmaklarda çomaklaşma	%20	Parmaklarda çomaklaşma
Ateş	%15-20	Ateş
Kuvvetsizlik	%10	Kuvvetsizlik
Superior Vena Cava Sendromu	%4	Superior Vena Cava Sendromu
Yutma zorluğu	%2	Yutma zorluğu
Wheezing, Stridor	%2	Wheezing, Stridor

Tablo 4: Akciğer Kanserlerine Bağlı Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin	Karsinoid sendrom, hipoglisemi, FSH, LH artışları, hipertiroidemi, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, nonmetastik hiperkalsemi
Nörolojik	Nekrotizan myelopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), kanserle ilişkili retinopati, Lambert-Eaton sendromu, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon, subakut duyusal nöropati
Metabolik	Laktik asidoz, hipoürisemi, hiperamilazemi
Kas-iskelet sistemi	Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak
Üriner sistem	Nefrotik sendrom, glomerülonefrit
Deri	Ürtiker, Sweet sendromu, prurit, Leser-Trelat bulgusu, iktiyozis, palmoplanter keratodermi, akantozis nigrikans, eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritema gyratum repens, laguninosa, hipertrikoz
Hematolojik	Anemi, trombositopenik purpura, lökomoid reaksiyon, trombositoz, lökositoz
Koagulopatiler	Tromboflebit, trombotik bakteriyel olmayan endokardit, dissemine intravasküler koagülasyon
Sistemik	Anoreksi, ateş, ortostatik hipotasyon, deri altı yağ dokusu kaybı, hipertansiyon
Kollagen-Vasküler	Vaskülit, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, polimiyozit

2.4 AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu karsinomlar (%90-95) oluşturmakla birlikte, %5'ini bronşiyal karsinoidler, geri kalan %2-5'ini mezenkimal ve diğer tümör grupları oluşturmaktadır. Büyük çoğunluğunu karsinomlar oluşturduğu için akciğer kanseri denildiğinde öncelikle karsinomları akla gelmektedir.

Akciğer kanseri histopatolojik sınıflamasında WHO'nun 2004 yılında yaptığı ve genel olarak hemotoksilen-eozin boyalı preparatların ışık mikroskobu altındaki görüntülerinin baz alındığı sınıflama uzun süre kullanılmıştır. Yıllar içerisinde radyolojik, klinik ve genetik gelişmeler sonucu 2015 yılında WHO'nun akciğerin epitelyal tümörleri sınıflaması yenilendi (Tablo 5) (9). Bu sınıflama içerisinde de 2011 yılında International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and European Respiratory Society classification (ATS/IASLC/ERS) tarafından yapılan adenokarsinom sınıflaması büyük oranda yer almıştır.

Tablo 5: Akciğerdeki İnvaziv Malign Epitelyal Tümörler, 2015 WHO Sınıflaması

SkvamözHücreli Karsinom	Keratinize, non-keratinize ve bazaloid
Adenokarsinom	Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid, invaziv musinoz adenokarsinoma, mixt invaziv müsinöz, nonmüsinöz, kolloid, fetal, enterik, minimal invaziv adenokarsinoma, nonmüsinöz, müsinöz
Nöroendokrin Tümörler	Küçük hücreli karsinom, kombine küçük hücreli karsinom, Büyük hücreli nöroendokrin karsinom kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid (tipik, atipik)
Büyük Hücreli Karsinom	
AdenoskuamözKarsinom	
SarkomatoidKarsinom	Pleomorfik, işçi hücreli Dev hücreli Karsinosarkom Pulmoner blastom
Tükrük Bezi Tipindeki Tümörler	Mukoepidermoid Karsinom Adenoid KistikKarsinom Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom
Sınıflandırılmayan Karsinomlar	Lenfoepitelyoma bezeri karsinoma NUT karsinoma

Akciğerin Prekürsör Lezyonları

Akciğer prekürsör lezyonları her zaman kansere dönüşmemekle birlikte bu lezyonların natürünü gösterecek kriterler henüz elimizde bulunmamaktadır. Akciğerin prekürsör lezyonları tablo 6’te gösterilmiştir.

Tablo 6: Akciğerin Prekürsör Lezyonları	
1. Skuamöz metaplazi ve displazi	Skuamöz hücreli karsinomun öncül lezyonu olarak bilinmektedir.
2. Atipik adenomatöz displazi	İnvaziv adenokarsinoma veya adenokarsinoma in situ’ye progrese olabilmektedir.
3. Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	Karsinoid tümörlerin öncü lezyonu olarak tanımlanmaktadır.

Skuamöz Hücreli Karsinom

Sigara ile en sık ilişkili olan türdür. %25-40 oranında görülür. %65’i santral lezyon olarak karşımıza çıkmakla birlikte çevresel yerleşim de gösterebilir (10). Akciğer kanseri türleri arasında sıklıkla kavitasyon göstermeye eğilimli türüdür. Erkeklerde daha sık görülmekte ve özellikle santral büyüyenler pnömoni veya ateletazi gibi obstrüktif belirtiler oluşturabilmektedir. Diğer akciğer kanserleri türlerine göre daha yavaş ve daha geç metastaz yapmaktadır. Bu yüzden de ileri yaş popülasyonda daha sık karşılaşılabilmektedir. Makroskopik görünümü irregüler kenarlı ve büyük boyutlu, gri beyaz renkli tümörlerdir. Orta kısmında nekroz görülebildiği gibi bu sebeple balgam sitolojisinde malign hücre saptanması diğer tümörlere göre daha sıktır. Alt tipleri tablo 5’te yer almaktadır.

Adenokarsinom

Tüm akciğere ait karsinomların %30-50'sini oluşturur. Çoğunlukla periferik yerleşimlidir. Glandüler diferasyasyon veya müsin üretimi özellikleri bulunmakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde en sık saptanan tümör tipidir. Birçok hastada tütün ürünü kullanımı ile ilişkisi olsada hiç kullanmamış bireylerde en sık görülen tiptir (11). Göğüs duvarı tutulumu diğer türlere göre daha sık görülmektedir. 2004 yılında WHO tarafından yapılan sınıflamada asiner, papiller, bronkioloalveolar ve solid tip olmak üzere 4 ana grup tanımlanmıştır. 2011 yılında ATS/IASLC/ERS tarafından yenilendi. Histolojik kriterler bu yeni sınıflamada da öne çıkmasına rağmen, klinik patolojik antiteleri de kapsayabilmektedir. Bu sınıflamada 2004 yılı WHO klasifikasyonundaki bronkioloalveolerkarsinom terimi yerine tümörler adenokarsinoma insitu olarak isimlendirilmiştir. 2011 yılındaki yeni sınıflama algoritmasında papiller tümörler papiller ve mikropapiller olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki subtip arasında mikropapiller tümörlerde prognoz daha kötü olduğu vurgulanmıştır. 2011 IASLC/ATS/ERS adenokarsinom sınıflaması tablo 7'de gösterilmiştir.

Adenokarsinomlarda rezeksiyon uygulananların yaklaşık %80'ini mix tip oluşturmaktadır. Büyük nükleuslu, uniform görünümlü, nükleus/sitoplazma oranı yüksek olan mikroskobik özelliklere sahiptir. Mezotelyoma ile ayırıcı tanı yapmak önemlidir ve ayrımını yapmak için ileri immünohistokimyasal çalışmalar gereklidir.

Tablo 7: 2011 IASLC/ATS/ERS'ye ait Adenokarsinom Klasifikasyonu	
Preinvaziv Lezyonlar	Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm, eski klasifikasyonda BAC), Atipik adenomatöz hiperplazi
Minimal İnvaziv Adenokarsinom (≤ 5 mm invazyonu olan, ≤ 3 cm lepidik predominant tümör)	Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv Adenokarsinom	Lepidik baskın patern Asiner baskın Papiller baskın Mikropapiller baskın Müsin üreten solid baskın
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları	İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski sınıflamada BAC) Kolloid Fetal (düşük ve yüksek grade'li) Enterik

Büyük Hücreli Karsinom

Yaklaşık olarak akciğer kanserinin %10'unu oluşturan, diferansiasyon göstermeyen andiferansiye tümörlerdir. Genellikle periferik yerleşimlidir. Belirgin, iri çekirdekli, büyük hücrelerden oluşur. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu gösterebilir. Varyantları arasında büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, kombine büyük hücreli karsinom, şeffaf hücreli karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom ve rabdoid fenotip gösteren büyük hücreli karsinom bulunmaktadır.

Adenoskuamöz Karsinom

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponentlerinin birleşimidir. Bu komponentler tümörün en az %10 kadarını oluşturur. Mukoepidermoid karsinomla ayırıcı tanı gerekir. Büyük hücreli karsinom komponenti de içerebilir, bu tanıyı değiştirmez.

Sarkomatoid Karsinom

Az diferansiye olup, sarkom veya sarkom benzeri komponenti bulunan ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %0,3-13'ü olan nadir KHDAK grubudur.

Alt grupları

1. Pleomorfik karsinom
2. İğsi hücreli karsinom
3. Dev hücreli karsinom
4. Karsinosarkom
5. Pulmoner blastom

Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler ışık mikroskopunda organoid yapı, palizatlanma, trabeküler patern ve rozet benzeri yapılar ile karakterizedir. Tipik ve atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin ve küçük hücreli karsinom şeklinde 4 ana gruptadır.

Küçük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmakla beraber nöroendokrin tümörlerin alt grubuna dahildir (12). Bu tümörler davranışları nedeniyle akciğer kanserleri KHAK ve KHDAK olarak iki ana gruba ayrılabilir. Sigara içen erkeklerde daha sık görülür. Genellikle santral yerleşme eğilimindedir. Metastaz özelliği diğer akciğer kanseri gruplarına göre daha fazladır.

2.5 AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Akciğer kanserli olguların yaklaşık %80'i ilk tanı aldığı anda ileri evredir (Evre3, 4). Cerrahi uygulanabilmiş ve komplet rezeksiyon sağlanabilmiş erken evre hastalarda 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %70'e kadar çıkabilmektedir. Akciğer kanserinde erken tanı amacıyla akciğer grafisi ve balgam sitolojisi kullanılmasına rağmen duyarlılığı yeterli değildir (13). Fakat erken dönemde balgam sitolojisinin daha yararlı olmasına yönelik epitel hücrelerinde DNA dağılım anormalliklerini saptaması açısından çalışmalar yapılmaktadır (14).

Akciğer kanserinin tanısı için ilk önce klinik şüphe gerekir. Hastaların görüntüleme sonuçlarında anormal bulgular, tümörün lokal veya sistemik etkileri sonucu ortaya çıkan semptomlar malignite olasılığını düşündürmelidir.

Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Akciğer Grafisi

Tanı basamaklarında ilk sıralarda yer almaktadır. Akciğer grafisi görüntülemesi hastanın akciğer parankim yapısını, kitlesel lezyonlarını ve bu kitlenin yeri hakkında bilgi verir. Bununla birlikte akciğer grafisinde tümöral oluşumun kavitasyon göstermesi skuamöz hücreli kanseri destekler bilgi bulgu olup, histopatolojik natür açısından da yönlendiricidir (15).

Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT)

Akciğer kanserinde tanı ve evreleme açısından en sık sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akciğer graflerine göre parankimde 10 mm'den küçük nodül saptama açısından daha üstündür. Aynı şekilde tümörün majör yapılar ile olan komşuluğu ve rezektabilite değerlendirmesinde önemlidir (16).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Akciğer kanserinde tanı, evreleme, tedavi değerlendirilmesi, regresyon, progresyon ve yineleyen hastalık yönünden F18 flürodeoksiglukoz (F18 FDG) PET/BT sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Mediastinal invazyon ve uzak metastazların belirlenmesiyle akciğer kanserinin evrelemesi hastanın tedavi planını belirlemede önemlidir. BT görüntüleme yönteminde uzun aksı 1 cm üzeri olan lenf nodları metastatik kabul edilir. BT ile lenf nodu boyut ölçümü sonucu malignite ayırımında özgüllüğü %77-82, duyarlılığı %60-83'tür (17). BT ile karşılaştırıldığında ise PET/BT'nin lenf bezi tespit etme yüzdesi yüksektir. PET/BT'nin pozitif tahmini değeri düşük kabul edilebilir iken (%56-80), negatif tahmini değeri %90 ve üzeri ve spesifitesi %83-90 şeklindedir. Bu değerler özellikle metabolik aktivite göstermeyen lenf nodlarında malignite ekartasyonun güvenle yapılabileceği anlamına gelmektedir.

Balgam Sitolojisi

1866 yılında uygulanmaya başlayan bu yöntem malign hücrelerin bronş sekresyonuna karışması sonucu akciğer kanserinde tanısal değere sahiptir (18,19). Bronkoskopik bakıyı takiben 2 saat sonra ve ertesi gün balgam örneklerinin malign hücreler içermesi yüksek ihtimaldir. Özellikle santal lezyonlarda sensitivitesi daha yüksektir.

Laboratuvar

Akciğer kanseri hastalarının laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, anemi veya eozinofili görülmesine rağmen bu hastalığa özgü laboratuvar tetkiki yoktur. Kemik metastazları sonucu lökopeni, trombositopeni veya trombositoz görülebilir. Yine aynı şekilde karaciğer veya kemik metastazlarında kalsiyum, alkalen fosfataz veya bilirubin yüksekliği görülebilir.

İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoscopi

Tümör lokalizasyonu, operasyona uygunluk, patolojik örnekleme, tanı ve tedavi amacıyla uygulanabilir. Santral veya endobronşiyal tümörlerde biyopsi ile tanı oranı %76-82 iken bronşiyal yıkama ve fırçalamayla bu oran %87 olmaktadır (20).

Transtoraksik İğne Aspirasyonu (TTİA)

Pulmoner nodüllerde, kavite ve konsolidasyon varlığında, plevral effüzyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı almak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Genellikle toraks BT, nadiren de periferik lezyonlarda USG eşliğinde yapılabilir. Toraks BT eşliğinde girişimin spesifitesi %95-100, sensitivitesi %89 civarındır (21).

Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

Mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi, tanı ve evreleme amacıyla kullanılır. Mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında daha az invaziv olarak kabul edilir. Bronkoskop ucuna eklenmiş prob sayesinde sonografik dalgalar yayarak bronş duvarı etrafındaki lenf bezi, doku ve vasküler yapıları göstermektedir. Merkezi hava yolları ile komşuluğu olan lezyonlardan biyopsi almaya olanak sağlar.

Servikal Mediastinoskopi

Akciğer kanserlerli hastalarda rezeksiyon öncesi mediastinal lenf bezlerinin metastatik açıdan değerlendirilmesini sağlar. Standart servikal mediastinoskopide sağ-sol üst ve alt paratrakeal ve subkarinal lenf bezlerine ulaşılabilir. Video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ile 2R, 2L,3, 4R, 4L ve 7 bezler çıkartılabilir, transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) ile bunlara ek olarak 5 ve 6 numaralı lenf nodları örneklenebilmektedir.

Plevra Sıvısı Aspirasyonu ve Plevra Biyopsisi

Akciğer kanserlerinde çeşitli nedenlerle plevral sıvı gözlenebilmektedir. Plevral sıvının malignite açısından araştırılmasında en basit yöntem torasentez olup, buna eklenen plevral biyopsi tanı oranlarını arttırmaktadır.

Lenf Bezi Biyopsisi

Supraklavikuler ve skalen bölgede saptanan lenf bezleri varlığında yapılır. N3 hastalık mevcut ise hastayı gereksiz operasyondan koruyabilir.

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Akciğer lezyonları, mediastinal kitleler, plevra, subkarinal, aortikopulmoner pencere, sağ periazigos dahil mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve biyopsi alınması, evreleme ve akciğer kanserli olgularda rezeksiyon amacıyla kullanılabilir.

Torakotomi

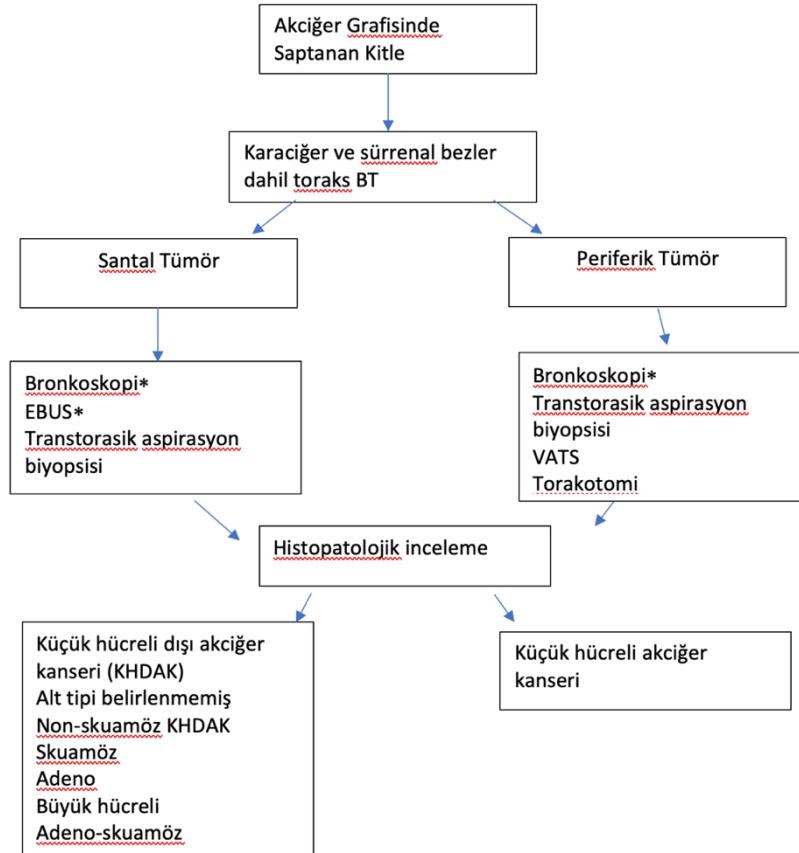
VATS ile uygulanabilen tüm cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. VATS'a göre daha invaziv olduğu için tanı algoritmasında en son tercih edilecek yöntem olmalıdır.

2.6 AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanserli olguların yaklaşık %80'i tanı aldığıında ileri evredir (Evre3,4). Cerrahi uygulanabilmiş ve komplet rezeksiyon sağlanabilmiş erken evre hastalarda 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %70'e kadar çıkabilmektedir. İleri evre nedeniyle opere edilemeyen hastalarda bu sağkalım oranı %5-7'dir (22).

Akciğer kanserinin tanı aşaması öncelikle klinik hekimin şüphesiyle başlar. Tümörün lokal veya sistemik etkileri nedeniyle ortaya çıkan semptomları sonrasında yapılan akciğer görüntülesinde saptanan anormal bulgular sonucu malignite düşünülmelidir. Erken tanı amacıyla akciğer grafileri ve balgam sitolojisi kullanılmaktadır. ACCP (American College of Chest Physicians) ve NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tarafından hazırlanan akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (23).

Şekil 1: Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme Algoritması



Tümörün anatomik yerleşimi ve yaygınlık derecesi tedaviyi ve hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktördür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastalığın değerlendirilmesindeki yaklaşım; fizik muayene, öykü; tümörün yerleşimi, mediastinal evreleme ve toraks dışı evreleme açısından radyolojik görüntüleme, yine aynı şekilde evreleme için minimal invaziv teknikler ve invaziv cerrahi yaklaşımlarını içerir (24).

Denoix tarafından 1943 ve 1952 yılları arasında TNM sistemi önerilmiş olup, bu sınıflama sistemi 1966 ardında 1973 yılında Uluslararası kanser kontrol birliği (UICC) ve Amerikan kanser birliği (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmış, 1986 yılında tek bir sistem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat histolojik alt tiplerdeki prognoz farklılıkları olması ve evreler içindeki alt grupların prognoz açısından farklılıklar göstermesi nedeniyle yetersiz geldiği kanısına varılmıştır. UICC ve AJCC tarafından 1996'da yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Akciğer kanseri evrelemesinde uluslararası TNM (primer tümör yayılımı- bölgesel lenf nodu tutulumu-toraks içi veya uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi ile hastalığın gidişatının belirlenmesini, uygun tedavi planlamasının yapılması, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı merkezler arasında standart bilgi alışverişini sağlanması amaçlanmıştır. Her evreleme sisteminde tümör tipleri, diagnostik yöntemler ve tedavi şekillerindeki değişikliklerini kapsayacak şekilde devamlı olarak revize edilmektedir. IASLC bu amaçla, 1997'de yayınlanan 5. evrelemeyi 2005 yılında yayınlanan 6. ve 2010 yılında 7. evreleme olarak güncellemiştir. (25).

Yedinci akciğer kanseri TNM evrelemesinde önemli değişiklik küçük hücreli kanserlerin ve akciğerin karsinoid tümörlerinin evrelemesinin de mümkün hale gelmiş olması idi (26, 27, 28). Yedinci evrelemede tedavi ve prognoz farklılıkları değerlendirilerek T ve M evrelemesi güncellendi (Tablo 8). N evrelemesinde ise herhangi bir değişiklik yoktu.

Akciğer Kanseri 7. TNM Evreleme Sistemi 2010'dan beri kullanılmaktaydı. Güncellenmiş hali 8. Evreleme sistemi ise Uluslararası Akciğer

Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından 2017 yılında yayınlanmıştır. Sekizinci evreleme sistemi, kendisinden önceki evreleme ile karşılaştırıldığında güncellemelerin özellikle T grubu ve M grubu üzerinde olduğu, N faktöründe değişiklik yapılmadığı görüldü (29).

TNM Evrelemesi

T Faktörünün Değerlendirilmesi

T evresi primer tümörün en uzun aksındaki boyutuna, çevre dokulardaki invazyon derecesine, endobronşiyal komponentine ve satellit nodülün bulunmasına göre değerlendirilir. Altıncı evrelemede T1 ve T2 grupları 7. evrelemede boyutlar göz önüne alınarak T1a, T1b, T2a ve T2b alt kategorileri halinde düzenlenmiştir.

Sekizinci evreleme sisteminde de yine en kayda değer değişikliklerin T faktöründe yapılmıştır. Kitle çapında her bir santimetrede daha kötü prognoz gösterdiği saptanması üzerine boyuta göre belirlenen T faktörü tekrar ele alınmıştır.

Altıncı evreleme sisteminde T iki grup halinde incelenmiş, 3 cm ve altı tümör grubu T1, 3 cm üzeri ise T2 şeklinde değerlendirilmiştir. Yedinci evreleme sisteminde 3 cm ve altı tümörler yine T1 olarak tanımlanmış fakat T1a ve T1b olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Yine 7. evrelemede kendinden öncekinden farklı olarak 3 ile 7 cm arası tümör grubu ise T2 olarak ele alınmış fakat yine 3-5 cm arasındaki tümörler için T2a, 5-7 cm arası tümörler için T2b alt gruplarına ayrılmıştır. Tümör boyutu 7 cm'den daha büyük olanlar T3 sınıfında değerlendirilmiştir (30). Evrelemelerdeki değişiklikler yapılan analizlerde hastaların 5 yıllık sağkalım oranının 6. Versiyondaki T grupları arasında büyük oranda heterojen olmasına bağlıydı (31, 32).

Sekizinci TNM evrelemesinde ise 3 cm altı T1 şeklinde adlandırılmış fakat tümör büyüklükleri her bir santimetrede bir derece yükselecek şekilde T1a, T1b, T1c şeklinde 3 alt gruba ayrılmıştır. Yedinci evrelemede 3-7 cm arası T2 olarak gruplanırken, 8. Evrelemede 3-5 cm arası T2 olarak adlandırılmış ve yine 5 cm'ye kadar tümör büyüklüğü her santimetrede bir derece yükselecek şekilde T2a, T2b

olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmıştır. Sekizinci evrelemede 5-7 cm T3 grubuna aktarılmış, 7 cm üzeri ise T4 olarak kabul edilmiştir (Tablo 9).

Yedinci evrelemede visceral plevra tutulumu T2 olarak sınıflandırılmış ve 8. evrelemede de yine aynı kalmıştır. Karina bölgesine 2 cm'den daha yakın endobronşiyal yayılım (karina tutulumu olmaksızın) 7. evrelemede T3 iken 8. evrelemede T2 olarak değerlendirilmiştir. Diyafragma invazyonu 7. evrelemede T3 olarak sınıflanırken, diğer T3 lezyonlarına göre daha kötü prognozu olduğu görülüp, T4 grubunda değerlendirildi. Total atelektazi veya hilus çevresine uzanan obstrüktif pnömoni önceki sınıflamada T3 fakat 8. TNM evrelemesinde T2 olarak değerlendirildi. Mediastinal plevra invazyonunun 8. evrelemede kriterlerden çıkarılmıştır. Sekizinci evrelemede özellikle önceki evrelemeden farklı olarak adenokarsinom için T1a(mi) (minimal invaziv adenokarsinom) tanımlandı. İnvazyon derinliğinin ≤ 5 mm olduğu ve tümör çapının ≤ 5 cm değerlendirilen adenokarsinomlar Tmi şeklinde değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 8: Akciğer Kanserinde 6. ve 7. TNM evrelemesi

Evre	6.evre	7.evre
1A	T1, N0, M0	T1a-T1b, N0, M0
1B	T2, N0, M0	T2a, N0, M0
2A	T1, N1, M0	T1a-T1b, N1, M0 T2a, N1, M0 T2b, N0, M0
2B	T2, N1, M0 T3, N0, M0	T2b, N1, M0 T3, N0, M0
3A	T3, N1, M0 T1-3, N2, M0	T1-T2, N2, M0 T4, N0-1, M0
3B	T4, N0-2, M0 T1-4, N3, M0	T4, N2, M0 T1-4, N3, M0
4	T1-4, N0-3, M1	T1-4, N0-3, M1a-M1b
Her iki sınıflama arası farklılıklar koyu renk ile ifade edilmiştir.		

Tablo 9: Yedinci ve sekizinci evreleme sistemleri karşılaştırılması		
Tanımlama	7. Evreleme	8. Evreleme
T faktörü		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom		T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
>2-3 cm	T1b	T1c
>3-4 cm	T2a	T2a
>4-5 cm	T2a	T2b
>5-7 cm	T2b	T3
>7 cm	T3	T4
Karınaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karına invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma tutulumu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil) tutulumu	T3	T3
Primer tümörle aynı lobda bulunan nodül/nodüller	T3	T3
Primer tümör ile aynı akciğerde fakat farklı lobdaki nodül/nodüller	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların tutulumu	T4	T4
N faktörü		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu invazyonu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
M		
Toraks içerisinde bulunan metastazlar	M1a	M1a
Tek toraks dışı yerleşimli metastaz	M1b	M1b
Birden fazla toraks dışı yerleşimli metastaz	M1b	M1c
Her iki sınıflama arası farklılıklar koyu renk ile ifade edilmiştir.		

Tablo 10: 8. TNM Evreleme Sistemi			
Evreleme	T faktörü	N faktörü	M faktörü
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0

	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

N Faktörünün Değerlendirilmesi

T1-T4 arasındaki küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, metastazı olmadığı belirlenmesi üzerine mediastinal evreleme hastalarında operabilitenin belirlenmesinde, uygun tedavi seçiminde ve prognozu göstermede önemlidir (33,34).

Radyolojik değerlendirmede doğruluk payı sorgulansa bile, kısa aksı 1 cm veya daha büyük olan lenf nodları metastaz bakımından şüpheli kabul edilmektedir. TNM evrelemesinin 7. sürümünde N evrelemesi aynı kalmıştır. Fakat hastalığın prognozunu belirlemede skip metastazın olup olmaması ve tutulan istasyon sayısının önemli olduğu görülmüş, bu nedenle N faktörü için aşağıdaki değerlendirmeler önerilmiştir (35):

- 1) N1a: Tek istasyon N1
- 2) N1b: Çoklu istasyonda N1
- 3) N2a1: N1 metastazı olmaksızın tek istasyon N2

- 4) N2a2: N1 tutulumu ile birlikte tek istasyon N2
5) N2b: Çoklu istasyonda N2

Tablo 11: N Faktörü Tanımlamaları

N durumu	Açıklama
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Aynı taraftaki peribronşiyal ve/veya perihiler lenf bezleri ve intrapulmoner lenf bezlerinde metastaz. Direkt yayılım ile invazyon da dahil
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontraletaral mediastinal, hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodu yayılımı
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf bezleri

M Faktörünün Değerlendirilmesi

M evresi toraks içi veya dışı metastaz varlığına göre değerlendirilir. Akciğer kanserinin sıklıkla yayılım gösterdiği organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezdir. Yeni tanısı koyulan akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısında yakın veya uzak metastaz tespit edilmektedir. T ve N evresinden bağımsız herhangi bir metastaz varlığı evre 4 hastalık kabul edilir.

Yedinci evrelemede önemli prognoz farklılıkları nedeni ile M evresi M1a (intratorasik) ve M1b (ekstra torasik) olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. M1a olarak değerlendirmek için malign plevral efüzyon, plevral veya perikardiyal invazyon veya karşı akciğerde pulmoner nodül eşlik eden tümörler olmalıdır. Altıncı

evrelemede T4 olan plevral ve perikardiyal yayılım, 7. evrelemede M1a evresine alınmıştır.

Sekizinci evrelemede ise M1a olarak değerlendirilen grupta değişiklik yok idi. Hastalarda M1b sınıfı verileri değerlendirildiğinde bir veya multipl organda toplamda birden fazla metastazı olan hastalarla tek uzak organda tek metastazı bulunan hastalardan farklı olması görülmesi üzerine bu hastalar için yeni bir gruba dahil edildi. Böylece ekstra torasik tek metastaz M1b ve toraks dışında birden çok metastaz M1c (tek organda birden çok veya multipl organda tek veya çok sayıda) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 12).

M1a ve M1b Evre IVA olarak değerlendirilirken, M1c Evre IVB olarak kabul edilmektedir.

Tablo 12: M Faktörünün Değerlendirilmesi

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

2.7 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri akciğer kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Tanısı koyulduğunda genellikle ileri evre olup, cerrahi rezeksiyon şansı olmamaktadır. Sınırlı akciğer lezyonlarında ise cerrahi yaklaşım primer ve en etkili tedavi şeklidir. Lokal ileri evre olarak değerlendirilen vakalarda ise cerrahi rezeksiyonun da içinde bulunduğu tedavi kombinasyonları uygulanabilmektedir (36).

Evre 1A-B'de Cerrahi Tedavi

Öncelikli yaklaşım cerrahidir. Standart yaklaşım lobektomi ve sistematik lenf nodu diseksiyonu şeklindedir. Sınırlı rezeksiyonlar (segmentektomi ve wedge rezeksiyon) medikal açıdan cerrahiye uygun olmayan hastalara uygulanmaktadır. Segmentektomi veya wedge rezeksiyon uygulanan hastalarda uygun cerrahi sınırlara dikkat edilmelidir.

Özellikle evre 1 hastalarda deneyimli merkezlerde cerrahi yaklaşım olarak torakotomi yerine VATS gibi minimal invaziv cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Sterotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) operasyona uygun bulunmayan erken evre hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir (37). Postoperatif kemoterapinin tedaviye eklenmesi standart değildir.

Evre 1 hastalar için yapılan retrospektif çalışmalarda 5 yıllık sağkalımın %60-80 olduğu görülmüştür.

Evre 2A-B'de Cerrahi Tedavi

Bu evrelerdeki standart yaklaşım da cerrahi olmaktadır. Lobektomi veya pnömonektomi ve bunlara ek olarak mediastinal lenf nodu diseksiyonu önerilir. Solunum rezervi kısıtlı hastalarda pnömonektomi yerine yapılabilecekse sleeve rezeksiyon önerilmektedir (38). Postoperatif kemoterapi meta analiz çalışmalarında ölüm oranını %13 azalttığı ve 5 yıllık sağkalım oranını %5 olarak arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve cerrahi ardından standart tedaviye eklenmiştir (39).

Göğüs duvarı tutulumu olan T3N0M0 olgularda en-blok göğüs duvarı ve akciğer rezeksiyonu uygulanır. Cerrahi sonrası komplet rezeksiyon (R0) uygulanmışsa radyoterapiye gerek yoktur. Cerrahi sınır invaze veya kuşkulu olduğu durumlarda ise tedaviye adjuvant radyoterapi eklenmelidir.

Evre 3A'da Cerrahi Tedavi

Evre 3A heterojen bir grubu oluşturmaktadır. T3N1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %15-20 iken, cerrahi rezeksiyon sonrası %33'e kadar çıkmaktadır. Bu olgularda tedavi sadece cerrahidir (40).

T4 hastalık primer tümör ile aynı taraf akciğerdeki fakat farklı lobda bulunan nodül veya nodüller veya kalp ve mediastinal ana oluşumların invazyonunu ifade etmektedir. Bu grup hastalar lokal ileri evre adlandırılır ve nodal tutulum olmayan rezektabl hastalarda cerrahi sonrası başarı sağlanabilir. Akciğer rezeksiyonu ile birlikte invazyon göstermiş olduğu yapıların komplet rezeksiyonu amaçlanır. Kalpte ventrikül invazyonu ve özefagus tutulumu unrezektabl olarak değerlendirilir.

N2 hastalığın bulunması olgularda sağkalımı düşüren bir etkidir. Preoperatif saptanması durumunda standart tedavi yöntemi indüksiyon tedavisi sonrası evresi gerileyen hastalarda cerrahidir (41, 42).

Evre 3B'de Cerrahi Tedavi

Evre 3B'de cerrahi yaklaşım sadece seçilmiş olgularda uygulanmaktadır. Aynı lobda satellit nodül bulunması ve rezektabl T4 olarak değerlendirilen hastalarda operasyon denenebilir. Bu evrede standart tedavi kemoradyoterapi olmakla beraber seçilmiş olgularda indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi yapılabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için gerekli olan Etik Kurul Onayı 02/08/2021 tarihli ve 2021/12-41 Karar numaralı protokol kodu ile S.B.Ü Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı.

Çalışmaya S.B.Ü Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi 1 Kliniğinde 2008-2018 yılları arasında lobektomi yapılmış ve 3 cm üzeri primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

saptanan hastalar dahil edildi. Operasyon öncesi onkolojik tedavi almış hastalar, postoperatif kati patolojik tanısı karsinoid olan hastalar ve ameliyat önce uzak metastaz saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo:13). Bu çalışmada tümör boyutu, lenf bezi metastazı ve sağkalıma etkili değişkenlerin belirlenmesi ve bunların analizi amaçlanmıştır.

Tablo13: Çalışmadan dışlanma kriterleri
Sublober akciğer rezeksiyonu uygulanmış hastalar
Klinik evre 4 hasta grubu
Pnömonektomi uygulanmış hastalar
Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalar
Karsinoid tanısı alan hastalar
Neoadjuvant tedavi almış hastalar

3.1 PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE HASTA SEÇİMİ

Preoperatif değerlendirmede tüm hastalara fizik muayene, posteroanterior (PA) akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), toraks bilgisayarlı tomografi (BT), beyin BT veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), SFT ve kan gazı tetkikleri ile fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. SFT değerlerine göre pulmoner rezervi yetersiz bulunan hastalar egzersiz testleri ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerine göre şüpheli lenf bezi metastazı saptanan hastalar için endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsi (TBAİAB) ve/veya mediastinoskopi ile ileri invaziv mediastinal evreleme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemen hepsinde pozitron emüsyon tomografisi (PET) incelenmesi yapılmış olmakla birlikte, hastanemiz kayıtları içerisinde 472 hastanın pozitron emüsyon tomografisi (PET) rapor sonuçlarına ulaşıldı. PET'in lenf bezi metastazı saptanması üzerindeki etkisi araştırıldı.

3.2 OPERATİF İŞLEM

Klinik konseyde cerrahi açıdan değerlendirilen hastalar video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi kullanılarak aynı klinik ekibi tarafından opere edildi. Mümkün olduğunca lobektomi ile komplet rezeksiyon uygulandı. Hastalar postoperatif ilk 24 saatte yoğun bakımda izlenip, bu süre sonrası klinik açıdan stabil değerlendirilmesi halinde servis izlemine alınmıştır.

3.3 POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME

Ameliyatta alınan tüm materyal hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Hastaların evrelendirilmesinde Ocak 2017’de yürürlüğe giren Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı tarafından belirlenen 8.TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hastanemiz Onkoloji Kliniği tarafından değerlendirilen hastalara gerekli görülmesi ve medikal olarak uygun bulunması durumunda postoperatif ek tedaviler uygulandı.

3.4 POSTOPERATİF HASTA İZLEMİ

Postoperatif döneminde ilk 2 ay boyunca direkt akciğer grafileri ve kan tetkikleri ile cerrahi takipleri yapıldı. Daha sonra ilk yıl 3’er ay ara ile, sonraki 2-3 yıl 6 ‘şar ay ara ile ve sonrasında da yıllık direkt akciğer grafisi, kan tetkikleri, toraks BT görüntülemeleri ile takipleri yapılmıştır. Şüpheli lezyon saptanan hastalarda PET-BT, beyin MR ve benzeri tetkikler ile ileri incelemeler yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların preoperatif tetkileri, ameliyat notları ve patoloji raporları ve postoperatif takip bilgileri hastane otomasyon sistemi üzerinde incelenerek kaydedildi ve bu sonuçların ileri analizleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyet (kadın, erkek), yaş (65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri), ek hastalık (yok, var), operasyon şekli (VATS, torakotomi), taraf (sağ, sol), rezeksiyon genişliği (lobektomi, bilobektomi), tümör yerleşimi (üst, orta, alt, bilobektomi), sleeve bronkoplasti (yok, var), göğüs duvarı rezeksiyonu (yok, var), perikard rezeksiyonu

(yok, var), wedge rezeksiyon (yok, var), 30 günlük mortalite (yok, var), 90 günlük mortalite (yok, var), tümör boyutu ($3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$, $5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$, $7\text{cm} < \text{tümör}$), tümör histopatolojisi (skumöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve diğer), lenf nodu metastaz varlığı (N0, N1, N2), adjuvant tedavi (yok, var), adjuvant tedavi grupları (yok, KT, RT, KRT), sonuç (ölü, yaşıyor) değişkenleri incelendi.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu retrospektif çalışmada SPSS 22.0 Paket Program kullanılmıştır. Parametrik değişkenlerin tümör büyüklüğüne ve lenf bezi metastazına etkileri ‘Fisher’s Exact Test’ ve ‘Pearson chi kare’ ile tek değişkenli ve Lojistik Regresyon analizi ile çok değişkenli analizleri yapıldı. Lenf bezi metastazına etkisi açısından tümör boyut ortalamalarının yapılan karşılaştırılmasında ‘Kruskal-Wallis’ testi kullanılmıştır.

Sağkalım analizlerinde hastaların ameliyat tarihleri ve ölüm tarihleri arasındaki süre, yaşayan hastaların ise son durumları, çalışmanın tamamlandığı tarihte (1 Ağustos 2021) Merkezi Nüfus İdaresi Sistemi (MERNİS) üzerinden güncellenerek hesaplandı. Sağkalım hesaplamasında tüm ölümler dikkate alındı ve ‘Kaplan-Meier’ yöntemi kullanıldı. Gruplar arası sağkalım karşılaştırmalarında ‘log-rank’ yöntemi ile istatistiksel analizler yapıldı. Sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log-rank ve Cox Regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerinde lenf nodu (N2 yok, N2 var), tümör boyutu ($\text{tümör} \leq 7\text{cm}$, $7\text{cm} < \text{tümör}$), tümör histopatolojisi (adenokarsinom, adenokarsinom dışı) grupları kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan 655 hasta dahil edildi. Bu hastaların 587'si erkek (%89,6), 68'i kadın (%10,4) olup, yaş ortalamaları $61,93 \pm 8,23$ 'tü. Demografik özelliklere bakıldığında (Tablo 14) hastaların %60,3'ünün 65 yaş altı, %39,7'si 65 yaş ve üzeridir. Ek hastalık %62 hastada mevcut iken, %38'inde ek hastalık bulunmamaktadır. Operasyon şekli olarak 596 olguda torakotomi tercih edilirken, 59 hastada VATS uygulanmıştır. Olguların 395'inde tümör yerleşim yeri sağ, 260 hastada ise sol idi. Hastaların %86,9'unda lobektomi tercih edilirken, 86 hastada (%13,1) bilobektomi operasyonu uygulanmıştır. Lobektomi uygulananların %55,7'si üst, %1,1'i orta ve %30,1'inde alt idi. Hastaların 45'inde (%6,9) sleeve uygulanmıştır. Göğüs duvarı rezeksiyonu %13 oranında, %13,6 perikard rezeksiyonu, %26 oranında ise wedge rezeksiyon yapılmıştır. Otuz günlük mortalite oranı %3,5 iken, 90 günlük mortalite oranı %5,2 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 655 hastada ortalama tümör boyutu $5,33 \pm 1,75$ olup, 3,2 ile 15 cm arasında değişmekteydi. Hastaların 405'inde (%61,8) tümör boyutu 3-5 cm arası, 161 hastada (%24,6) 5-7 cm arası, 89 hastada (%13,6) ise 7 cm üzeridir. Olguların 355'inde (%54,2) histoaptolojik tanı skuamöz hücreli, 249 hastada (%38) adenokarsinom, 51 hastada ise (%7,8) diğer tümör grupları (büyük hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, musinöz karsinom, pleomorfik karsinom) tanısı alınmıştır. Toplam 478 hastada (%73) lenf nodu metastazı bulunmazken, 103 hastada (%15,7) hiler lenf nodu pozitifliği (N1), 74 hastada (%11,3) ise N2 hastalık mevcuttur. Çalışmaya katılan hastaların 247'si adjuvant tedavi almış olup, bunların %33'ü kemoterapi, %2'si radyoterapi ve %2,7'si kemoradyoterapi almıştır. Hastalar ortalama $49,08 \pm 38,31$ ay takip edilmiş olup, çalışma tamamlandığında 344'ü (%52,5) ölmüş ve 311'i (%47,5) hala yaşamaktaydı.

Tablo 14: Demografik Özellikler		
Hasta Özellikleri		n (%)
Cinsiyet	Kadın	68 (10,4)
	Erkek	587 (89,6)
Yaş	<65 yaş	395 (60,3)
	≥65 yaş	260 (39,7)
Ek hastalık	Yok	406 (62,0)
	Var	249 (38,0)
Operasyon Şekli	VATS	59 (9,0)
	Torakotomi	596 (91,0)
Taraf	Sağ	395 (60,3)
	Sol	260 (39,7)
Rezeksiyon genişliği	Lobektomi	569 (86,9)
	Bilobektomi	86 (13,1)
Tümör yerleşimi	Üst	365 (55,7)
	Orta	7 (1,1)
	Alt	197 (30,1)
	Bilobektomi	86 (13,1)
Sleeve bronkoplasti	Yok	610 (93,1)
	Var	45 (6,9)
Göğüs duvarı rezeksiyonu	Yok	570 (87,0)
	Var	85 (13,0)
Perikard rezeksiyonu	Yok	566 (86,4)
	Var	89 (13,6)
Wedge rezeksiyon	Yok	485 (74,0)
	Var	170 (26,0)
30 günlük mortalite	Yok	632 (96,5)
	Var	23 (3,5)
90 günlük mortalite	Yok	621 (94,8)

	Var	34 (5,2)
Tümör boyutu (cm)	3<Tümör≤5	405 (61,8)
	5<Tümör≤7	161 (24,6)
	7<Tümör	89 (13,6)
Histoloji	Skumöz hücreli	355 (54,2)
	Adenokarsinom	249 (38,0)
	Diğer	51 (7,8)
Lenf bezi metastazı	N0	478 (73,0)
	N1	103 (15,7)
	N2	74 (11,3)
Adjuvant tedavi	Yok	408 (62,3)
	Var	247 (37,7)
Adjuvant tedavi grupları	Yok	408 (61,3)
	KT	216 (33,0)
	RT	13 (2,0)
	KRT	18 (2,7)
Sonuç	Ölü	344 (52,5)
	Yaşıyor	311 (47,5)

4.1 TÜMÖR BOYUTUNA ETKİLİ DEĞİŞKENLER

Çalışmaya dahil edilen 655 hastada ortalama tümör boyutu $5,33 \pm 1,75$ olup, 3,2-15 cm arası değişmekteydi. Hastaların 405'nin (%61,8) tümör boyutu 3-5 cm arası, 161 hastanın (%24,6) 5-7 cm arası, 89 hastada (%13,6) ise 7 cm üzeridir (Tablo 15). Tümör boyutları cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde, erkek cinsiyette büyük tümör sıklığının anlamlı şekilde daha fazla olduğu (%14,7, $p:0,037$) gözlemlendi. VATS yapılan hastaların çoğunda (%83,1) tümör boyutu 3-5 cm arasında olup, 7 cm üzeri tümörlerin tamamında (89 hastada) ise kesi şekli torakotomi olarak tercih edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 655 hastanın 579'unda lobektomi tercih edilmiştir. Bu hastaların %25'inde tümör boyutu 5-7 cm, %12,8'inde 7 cm üzerindeydi idi. Bilobektomi yapılan hastalarda %59,3 oranında tümör boyutu 3-5 cm arasında,

%18,6'sında ise 7 cm üzerindeydi. Sleeve bronkoplasti yapılmış hastaların %77,8'inde kitle boyutu 3-5cm, %17,8'inde 5-7 cm, %4,4'ünde ise tümörler 7 cm üzerinde idi.

Göğüs duvarı rezeksiyonu yapılmış hastaların %43,5'inde tümör boyutu 3-5 cm, %38,8'inde tümör boyutu 5-7 cm, %17,6'sında 7 cm üzeri idi. Göğüs duvarı yapılan hastalarda 5-7 cm ve 7 cm üzeri tümör sıklığı daha fazla olup, istatistiksel olarak fark anlamlıydı (p:0,001). Lobektomiye ek wedge rezeksiyon yapılan hastaların %20'sinde tümör boyutu 7 cm üzeri olup, tümör boyutu arttıkça anlamlı derecede daha sık uygulandığı görüldü (p<0,001). İnkomplet rezeksiyon uygulanmış hastaların %2,4'ünde tümör boyutu 3-5 cm, %4,9'unda 5-7cm, %4,4'ünde ise 7 cm üzeri idi. Tümör boyutunun büyüklüğü ile inkomplet rezeksiyon arasında anlamlı ilişki yoktu (p:0,269).

Hastaların tümör boyutları ve histoloji arasındaki ilişki de incelenmiştir. Skuamöz hücreli hastaların %61,4'ü 3-5cm, %23,4'ü 5-7 cm, %15,2'si ise kitle boyutu 7 cm üzeri idi. Adenokarsinom patolojik tanısı almış hastaların %64,7'sinde kitle boyutu 3-5 cm, %25,3'ünde 5-7 cm ve %10'nunda 7 cm üzeriydi. Diğer tümör patolojilerine sahip hastalarda bu oranlar sırasıyla %51; %29,4 ve %19,6 şeklindeydi. Tümör boyutunun tümör histopatolojisi ile arasında anlamlı bir ilişki yok idi. N0 hastalığı olanların %61,3'ünde kitle büyüklüğü 3-5 cm arasında, %24,9'unda 5-7 cm, %13,8'sinde ise 7 cm üzerinde idi. N1 metastazı bulunanlarda ise hastaların %64,1'inde tümör boyutu 3-5 cm, %25,2'sinde 5-7 cm ve %10,7'sinde 7 cm üzeri idi. N2 metastazı bulunanlarda ise bu oranlar sırasıyla %62,2; %21,6 ve %16,2 idi. Tümör boyutu, lenf bezi metastazları ile karşılaştırıldığında, tümör boyut artışının lenf bezi metastaz oranlarını etkilemediği, aksine lenf bezi metastazlarının benzer oranlarda olup, aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. Postoperatif adjuvant tedavi alan hastaların %57'si 3-5 cm, %27,5'i 5-7 cm ve %15,3'ünde 7 cm üzeri olduğu ve arada anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü.

Tümör boyutlarına etkili değişkenler tek tek incelendiği gibi yaş, cinsiyet, operasyon tipi, cerrahi sınır invazyonu, sleeve bronkoplasti, göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu, wedge rezeksiyon, adenokarsinom histopatolojisi ve mediastinal lenf nodu metastazının tümör boyutuna etkisi çok değişkenli analiz eşliğinde de

incelendi (Tablo 16). Yaşı 65 ve üzeri hastalarda tümör boyutunun daha büyük olma eğilimi olduğu görüldü (p:0,023). Tümör histopatolojilerinin tümör boyutu üzerine etkisi yok idi (p:0,084). Lenf bezi metastazlarının tümör boyutu ile ilişkisi incelendiğinde ise; mediastinal lenf bezi metastazının tümör boyutu ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,596).

Tablo 15: Tümör Boyutuna Etkili Değişkenler					
Hasta özellikleri		3-5cm (dahil) n (%)	5-7cm (dahil) n (%)	7cm üzeri n (%)	
Cinsiyet	Kadın	50 (73,5)	15 (22,1)	3 (4,4)	0,037
	Erkek	355 (60,5)	146 (24,9)	86 (14,7)	
Yaş	<65 yaş	237 (60,0)	97 (24,6)	61 (15,4)	0,216
	≥65 yaş	168 (64,6)	64 (24,6)	28 (10,8)	
Ek hastalık	Yok	244 (60,1)	98 (24,1)	64 (15,8)	0,115
	Var	161 (64,7)	63 (25,3)	25 (10,0)	
Operasyon Şekli	VATS	49 (83,1)	10 (16,9)	0 (0,0)	0,001
	Torakotomi	356 (59,7)	151 (25,3)	89 (14,9)	
Taraf	Sağ	254 (64,3)	82 (20,8)	59 (14,9)	0,016
	Sol	151 (58,1)	79 (30,4)	30 (11,5)	
Rezeksiyon genişliği	Lobektomi	354 (62,2)	142 (25,0)	73 (12,8)	0,335
	Bilobektomi	51 (59,3)	19 (22,1)	16 (18,6)	
Rezeksiyon Yeri	Üst	229 (62,7)	93 (25,5)	43 (11,8)	0,255
	Orta	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Alt	118 (59,9)	49 (24,9)	30 (15,2)	
	Bilobektomi	51 (59,3)	19 (22,1)	16 (18,6)	
Sleeve bronkoplasti	Yok	370 (60,7)	153 (25,1)	87 (14,3)	0,053
	Var	35 (77,8)	8 (17,8)	2 (4,4)	
Göğüs duvarı rezeksiyonu	Yok	368 (64,6)	128 (22,5)	74 (13,0)	0,001
	Var	37 (43,5)	33 (38,8)	15 (17,6)	
Perikard rezeksiyonu	Yok	359 (63,4)	139 (24,6)	68 (12,0)	0,01
	Var	46 (51,7)	22 (24,7)	21 (23,6)	
Wedge rezeksiyon	Yok	323 (66,6)	107 (22,1)	55 (11,3)	<0,001
	Var	82 (48,2)	54 (31,8)	34 (20,0)	
Cerrahi sınır invazyonu	Yok	395 (62,4)	153 (24,2)	85 (13,4)	0,269
	Var	10 (45,5)	8 (36,4)	4 (18,2)	
Histoloji	Skvamöz hücreli	218 (61,4)	83 (23,4)	54 (15,2)	0,171
	Adenokarsinom	161 (64,7)	63 (25,3)	25 (10,0)	
	Diğer	26 (51,0)	15 (29,4)	10 (19,6)	
Lenf bezi metastazı	N0	293 (61,3)	119 (24,9)	66 (13,8)	0,837
	N1	66 (64,1)	26 (25,2)	11 (10,7)	
	N2	46 (62,2)	16 (21,6)	12 (16,2)	
Adjuvant tedavi	Yok	264 (64,7)	93 (22,8)	51 (12,5)	0,15
	Var	141 (57,0)	68 (27,5)	38 (15,3)	
Adjuvant tedavi grupları	Yok	264 (64,7)	93 (22,8)	51 (12,5)	0,463
	KT	122 (56,5)	62 (28,7)	32 (14,8)	
	RT	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	
	KRT	11 (61,1)	3 (16,7)	4 (22,2)	
TOPLAM		405 (61,8)	161 (24,5)	89 (13,5)	

Tablo 16: Tümör Boyutuna Etkili Değişkenler (Çok Değişkenli Analiz)			
Hasta Özellikleri		p	OR
Cinsiyet	Erkek	0,052	3,308
	Kadın		
Yaş	≥65 yaş	0,023	1,789
	<65 yaş		
Operasyon Şekli	VATS	0,701	1,133
	Torakotomi		
Sleeve Bronkoplasti	Yok	0,036	4,709
	Var		
Göğüs duvarı rezeksiyonu	Yok	0,324	2,583
	Var		
Perikard rezeksiyonu	Yok	0,152	3,992
	Var		
Wedge rezeksiyon	Yok	0,511	1,942
	Var		
Cerrahi sınır invazyonu	Yok	0,885	1,089
	Var		
Histoloji	Adenokarsinom	0,084	1,581
	Adenokarsinom dışı		
Lenf bezi metastazı	N0/N1	0,596	1,206
	N2		

4.2 LENF BEZİ METASTAZINA ETKİLİ DEĞİŞKENLER

Toplam 478 hastada (%73) lenf nodu metastazı bulunmazken, 103 hastada (%15,7) hiler lenf nodu pozitifliği (N1), 74 hastada (%11,3) ise N2 hastalık mevcut idi (Tablo 17). Erkek cinsiyetteki hastaların %73,4’ünde N0, %16’sında N1, %10,6’sında ise N2 metastazı bulunmakta idi. Kadın cinsiyete %69,1 hastada N0,

%13,2 hastada N1 ve %17,6 oranında N2 hastalık var idi. Genç hastaların (65 yaş altı) %73,7'sinde lenf bezi metastazı bulunmazken, %14,9'unda hiler lenf bezi tutulumu ve %11,4'ünde mediastinal lenf bezi tutulumu mevcuttur. Yaşlı hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %71,9; %16,9 ve %11,2 şeklindeydi. Aradaki fark anlamlı değildi.

Ek hastalığı olan ve olmayan grup incelendiğinde, ek hastalığı olan hastaların %71,9'unda metastaz saptanmazken, %15,3'ünde N1 hastalık, %12,9'unda ise N2 hastalık bulunmaktaydı. Lenf nodu metastazı ile ek hastalık arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Torakotomi yapılmış hastaların %72,7'sinde N0, %15,4'ünde N1 ve %11,9'unda N2 lenf nodu tutulumu var idi. VATS yapılan hastalar için bu oranlar sırasıyla %76,3; %18,6 ve N2 hastalığı olanlarda %5,1 idi. N2 metastaz olan hastalarda daha fazla torakotomi tercih edilmesine rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Sağ taraflı opere edilen hastaların %72,9'unda N0, %15,9'unda N1 ve %11,1'inde N2 hastalık bulunurken; sol taraflı operasyonlarda %73,1'i N0, %15,4'ü N1 ve %11,5'inde ise N2 metastazı bulunmaktaydı. Aralarındaki fark anlamlı değildi. Lobektomi yapılan hastalarda N0 oranı %76,1, N1; %13,7 ve N2 metastazı %10,2 şeklindeydi. Bilobektomi uygulananların %52,3'ünde N0 hastalık, %29,1'inde N1, %18,6'sında N2 metastazı bulunmaktaydı. Bilobektomi yapılan hastalarda N1 ve N2 metastazı bulunma sıklığı anlamlı derecede fazlaydı ($p<0,001$). Sleeve bronkoplasti uygulanmış olan hastaların %66,7'si N0 iken, %24,4'ünde hiler lenf bezi metastazı ve %8,9'unda mediastinal lenf bezi metastazı bulunmaktaydı. Sleeve bronkoplasti ile lenf bezi metastazı arasındaki fark anlamlı değildi. Göğüs duvarı rezeksiyonu yapılmış hastaların %82,4'ü N0, %9,4'ü N1, %8,2'si N2 şeklindeydi. Göğüs duvarı rezeksiyonu uygulanan hastalarda lenf bezi metastazı saptanma oranı daha az olsa da aradaki fark anlamlı değildi. Perikard rezeksiyonu yapılmış hastaların %64'ünde metastaz bulunmazken, %18'inde N1 metastazı ve yine %18'inde N2 metastazı bulunmaktaydı. Perikard rezeksiyonu yapılmış hastalarda N1 ve N2 metastazının yapılmayanlara göre daha sık olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. Lobektomiye ek wedge rezeksiyon yapılmış hastalarda N0 %73,5 oranında iken, N1 metastazı %13,5 ve N2 metastazı %12,9 oranında idi. Wedge rezeksiyon yapılmamış hastalarda bu oranlar anlamlı şekilde farklı değildi. İnkomplet rezeksiyon yapılmış hastalarda %68,2 oranında metastaz bulunmazken, %22,7'sinde N1 hastalık, %9,1'sinde N2 hastalık

bulunmakta idi. Cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan hastalar arasında lenf nodu metastaz oranları açısından anlamlı farklılık mevcut değildi. Skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastaların %73,2'sinde N0 hastalık mevcut olup, N1 %14,9, N2 ise %11,8 oranında görülmüştür. Adenokarsinom tanılı hastalarda bu oranlar sırasıyla %71,9; %17,7 ve %10,4 idi. Diğer patoloji tanılarına sahip hastaların %76,5'i N0 hastalık, %11,8'inde N1 metastazı, yine %11,8'inde N2 metastazı bulunmaktaydı. Histopatolojik tiplerdeki lenf bezi metastazı oranlarına bakıldığında benzer olduğu ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü.

N0 hastalık oranı 3-5 arası tümörlerde %72,3, 5-7 cm tümörlerde %73,9 ve 7 cm üzeri tümörlerde %74,2 idi. N1 hastalık durumu 3-5 cm tümör grubunda %16,3, 5-7 cm tümörlerde %16,1 ve 7 cm üzeri tümörlerde %12,4 olup, bu oranlar N2 hastalık için sırasıyla %11,6; %9,9 ve %13,5 şeklindeydi. 7 cm üzeri tümörlerde N2 metastaz oranı hafif yüksek olduğu görülse de bu üç tümör boyutu grubunda lenf bezi metastazı açısından anlamlı farklılık yok idi. Her üç grupta ortalama tümör boyutu dağılımı tablo 18'de gösterildiği gibi olup, N durumuna göre ortalama tümör boyutlarının karşılaştırılmasında da arada anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,271).

Postoperatif adjuvant tedavi ve lenf nodu metastaz ilişkisi incelendiğinde kemoterapi alan hastaların %20,3'ünde N1, %14,8'inde N2 pozitifliği olduğu görüldü. Postoperatif radyoterapi alan hastaların %15,4'ünde N2 pozitif idi. Kemoradyoterapi alan hastalarda ise %16,6'sında hiler, %38,8'inde mediastinal lenf nodu metastazı olduğu görüldü. Adjuvant tedavi almış hastalarda mediastinal lenf bezi metastaz oranının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (p<0,001).

Mediastinal lenf bezi metastazına etkili değişkenlerin belirlenmesi adına hastalar mediastinal lenf bezi metastazı mevcut olup olmamasına göre gruplandırıldı. Yaş, cinsiyet, operasyon tipi, cerrahi sınır invazyonu, sleeve bronkoplasti, göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu, wedge rezeksiyon, adenokarsinom histopatolojisi ve tümör boyutunun mediastinal lenf bezi tutulumu üzerine etkisi çok değişkenli analiz eşliğinde incelendi (Tablo 19). Erkek cinsiyette mediastinal lenf bezi metastazının fazla olduğu görüldü (p:0,032). N2 metastazı olan olgularda torakotomi yapılma oranı anlamlı olarak daha fazla idi (p:0,042). Lenf bezi metastazlarının tümör

boyutu ile ilişkisi incelendiğinde ise; tümör boyutunun mediastinal lenf bezi metastazına etkisi olmadığı görüldü (p:0,592). Diğer değişkenlere bakıldığında ise; (Histoloji, yaş, ek hastalık, sleeve bronkoplasti, göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu, wedge rezeksiyon, cerrahi sınır invazyonu) mediastinal lenf bezi tutulumunu etkilemediği görüldü.

Çalışmaya katılan 655 hastadan 472'sinin PET sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların PET sonuçları, kati patoloji raporları ile karşılaştırılarak PET'in lenf bezi metastazı incelenmesi açısından güvenilirliği incelendi (Tablo 20 ve tablo 21). Yapılan hesaplamalarda hiler lenf bezi metastazı saptanan 135 hastanın 42'sinde doğru pozitif olduğu bulundu. Radyolojik olarak mediastinal lenf bezi incelemelerinde ise; N2 tutulumu olan 124 hastanın 18'inde PET ve histopatolojik değerlendirme metastaz lehine doğru sonuçlanmıştır. Bu hesaplamalar doğrultusunda N1 için PET değerlendirmesinin sensitivitesi %73,8 idi. Spesifite oranı 38,8; tanısal doğruluğu %66,3 olarak hesaplandı. PET'in N2 metastazını doğru saptama oranlarına bakıldığında sensitivitesi %74,4, spesifitesi ise; %31,5 idi. PET'in lenf bezi metastazı için tanısal doğruluk oranına bakıldığında bu oranın %69,2 ile hiler lenf noduna benzer olduğu görüldü. PET görüntülemenin lenf bezi metastazları açısından validiteleri hesaplandığında N1 hastalık için pozitif prediktif değer %31,1; negatif prediktif değer %14,5 olduğu görüldü. Bu oranlar N2 metastazı açısından sırasıyla %14,5 ve %88,7 idi.

Tablo 17: Lenf Bezi Metastazına Etkili Değişkenler					
Hasta Özellikleri		N0 Hastalık n(%)	N1 Hastalık n(%)	N2 Hastalık n(%)	P
Cinsiyet	Erkek	431 (73,4)	94 (16,0)	62 (10,6)	0,206
	Kadın	47 (69,1)	9 (13,2)	12 (17,6)	
Yaş	<65 yaş	291 (73,7)	59 (14,9)	45 (11,4)	0,792
	≥65 yaş	187 (71,9)	44 (16,9)	29 (11,2)	
Ek hastalık	Yok	299 (73,6)	65 (16,0)	42 (10,3)	0,613
	Var	179 (71,9)	38 (15,3)	32 (12,9)	
Operasyon Şekli	VATS	45 (76,3)	11 (18,6)	3 (5,1)	0,264
	Torakotomi	433 (72,7)	92 (15,4)	71 (11,9)	
Taraf	Sağ	288 (72,9)	63 (15,9)	44 (11,1)	0,973
	Sol	190 (73,1)	40 (15,4)	30 (11,5)	
Rezeksiyon genişliği	Lobektomi	433 (76,1)	78 (13,7)	58 (10,2)	<0,001
	Bilobektomi	45 (52,3)	25 (29,1)	16 (18,6)	
Sleeve bronkoplasti	Yok	448 (73,4)	92 (15,1)	70 (11,5)	0,241
	Var	30 (66,7)	11 (24,4)	4 (8,9)	
Göğüs duvarı rezeksiyonu	Yok	408 (71,6)	95 (16,7)	67 (11,8)	0,107
	Var	70 (82,4)	8 (9,4)	7 (8,2)	
Perikard rezeksiyonu	Yok	421 (74,4)	87 (15,4)	58 (10,2)	0,063
	Var	57 (64,0)	16 (18,0)	16 (18,0)	
Wedge rezeksiyon	Yok	353 (72,8)	80 (16,5)	52 (10,7)	0,532
	Var	125 (73,5)	23 (13,5)	22 (12,9)	
Cerrahi sınır invazyonu	Yok	463 (73,1)	98 (15,5)	72 (11,4)	0,644
	Var	15 (68,2)	5 (22,7)	2 (9,1)	
Histoloji	Skumöz hücreli	260 (73,2)	53 (14,9)	42 (11,8)	0,801
	Adenokarsinom	179 (71,9)	44 (17,7)	26 (10,4)	
	Diğer	39 (76,5)	6 (11,8)	6 (11,8)	
Tümör boyutu (cm)	3<tümör≤5	293 (72,3)	66 (16,3)	46 (11,4)	0,837
	5<tümör≤7	119 (73,9)	26 (16,1)	16 (9,9)	
	7<tümör	66 (74,2)	11 (12,4)	12 (13,5)	
Adjuvant tedavi	Yok	319 (78,2)	56 (13,7)	33 (8,1)	<0,001
	Var	159 (64,4)	47 (19,0)	41 (16,6)	
Adjuvant tedavi grupları	Yok	319 (78,2)	56 (13,7)	33 (8,1)	<0,001
	KT	140 (64,8)	44 (20,3)	32 (14,8)	
	RT	11 (84,6)	0 (0,0)	2 (15,4)	
	KRT	8 (44,4)	3 (16,6)	7 (38,8)	
TOPLAM		478 (72,9)	103 (15,7)	74 (11,2)	

Tablo 18: Lenf Nodu ve Tümör Boyutu Arasındaki İlişki		
Lenf Nodu	Tümör Boyutu (cm)	p
N0	5,36±1,80	0,271
N1	5,18±1,53	
N2	5,35±1,71	

Tablo 19: Lenf Bezi Metastazına Etkili Değişkenler (Çok değişkenli analiz)			
Hasta Özellikleri		p	OR
Cinsiyet	Erkek	0,032	2,202
	Kadın		
Yaş	≥65 yaş	0,988	1,004
	<65 yaş		
Operasyon şekli	VATS	0,042	1,948
	Torakotomi		
Sleeve bronkoplasti	Yok	0,624	1,312
	Var		
Göğüs duvarı rezeksiyonu	Yok	0,687	1,577
	Var		
Perikard rezeksiyonu	Yok	0,288	3,443
	Var		
Wedge rezeksiyon	Yok	0,532	2,123
	Var		
Cerrahi sınır invazyonu	Yok	0,716	1,327
	Var		
Histoloji	Adenokarsinom	0,555	1,18
	Adenokarsinom dışı		
Tümör boyutu	≤7 cm	0,592	1,207
	>7cm		

Tablo 20: PET'de Saptanan Lenf Nodu		
Değişken	N1 (n)	N2 (n)
Doğru Pozitif	42	18
Doğru Negatif	271	309
Yanlış Pozitif	93	106
Yanlış Negatif	66	39

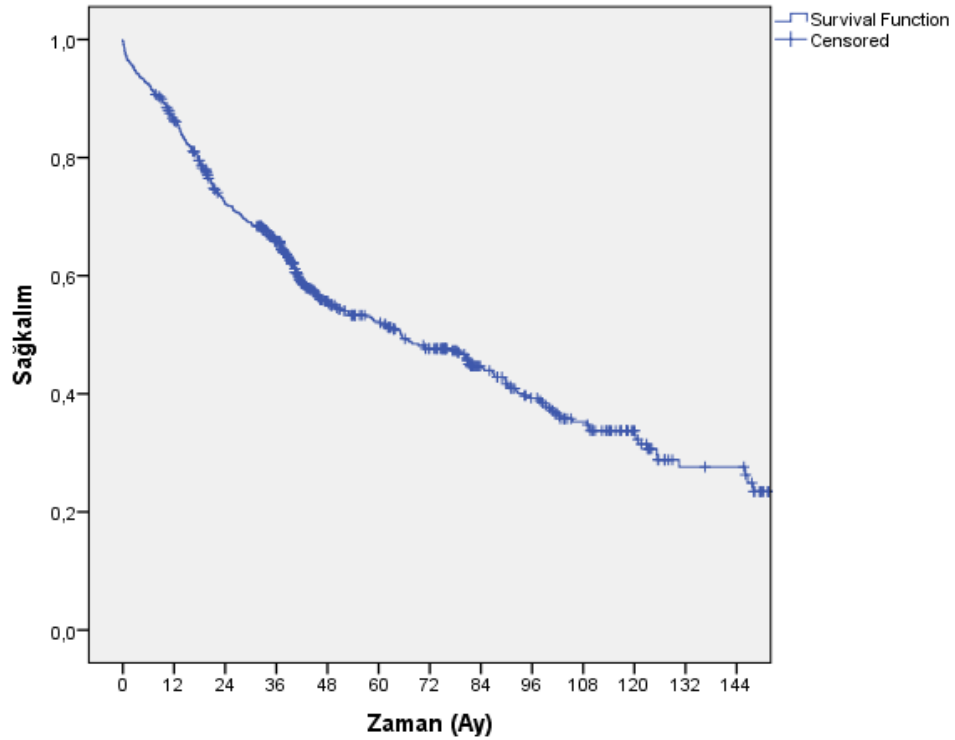
Tablo 21: PET'in Lenf Nodu saptama Validitesi		
Değişken	N1 (%)	N2 (%)
Sensivite	73,8	74,4
Spesifite	38,8	31,5
Pozitif Prediktif Değer	31,1	14,5
Negatif Prediktif Değer	80,4	88,7
Tanısal Doğruluk	66,3	69,2

4.3 SAĞKALIM VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çalışmaya dahil edilen 655 hasta ortalama 49,08+/- 38,31 ay takip edildi. Çalışma sonunda 344 hasta kaybedilmiş olup, 311 hasta yaşamaktaydı. Neoadjuvant almamış, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen ve tümör büyüklüğü 3 cm üzeri olan 655 hastanın beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %52,3 hesaplanmış olup, ortanca ve ortalama sağkalım süresi sırasıyla 65,3±6,98 ay ve 78,62±2,76 aydır (Tablo 22) (Grafik-1).

Tablo 22: Sağkalım Oranları- Genel					
Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama SK (ay)	Ortanca SK (ay)	SD	Ortanca SK güven aralığı
655 (100)	52,3	78,6	65,3	6,987	51,6-79,0

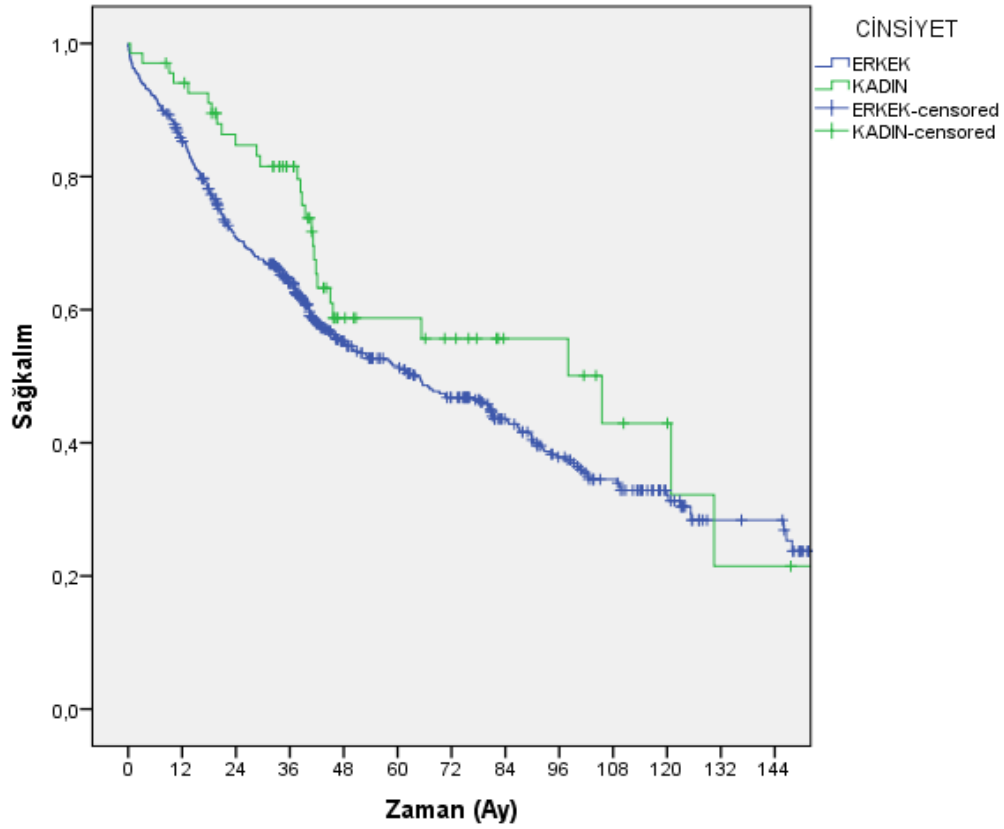
Grafik 1: Genel Sağkalım



587 erkek hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %51,60, kadınlarınki %58,80 idi. Her iki cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 23) (Grafik 2).

Tablo 23: Sağkalım Oranları- Cinsiyet								
Hasta özellikleri		Hasta sayısı (%)	5- yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Cinsiyet	Kadın	68 (10,4)	58,8	89	105,5	30,735	45,259-165,741	0,098
	Erkek	587 (89,6)	51,6	76,8	64,4	7,206	71,291-82,395	

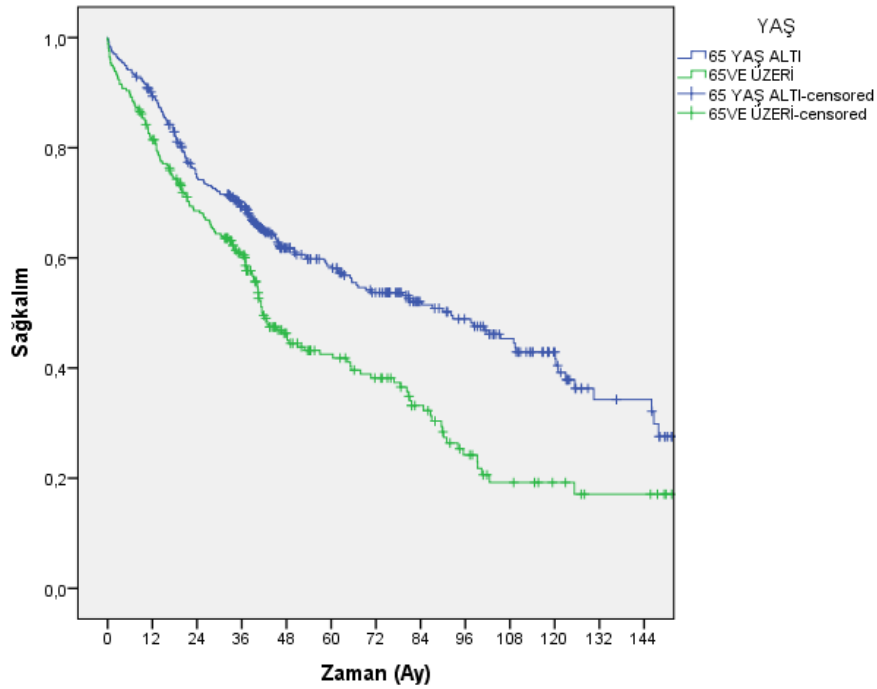
Grafik 2: Sağkalım- Cinsiyet



Hastaların yaş gruplarına bakıldığında 65 yaş altındaki 395 hastanın ortalama sağkalımı 88,31 ay, yaşlı hastalarda ise; 62,93 aydır (Tablo 24). Genç hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %58,5, 65 yaş ve üzerinde ise %42,5 olup, bu iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$) (Grafik 3).

Tablo 24: Sağkalım Oranları- Yaş								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5- yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Yaş	<65 yaş	395 (60,3)	58,5	88,3	92,2	12,089	68,506-115,894	<0,001
	≥65 yaş	260 (39,7)	42,5	62,9	41,6	2,683	36,340-46,860	

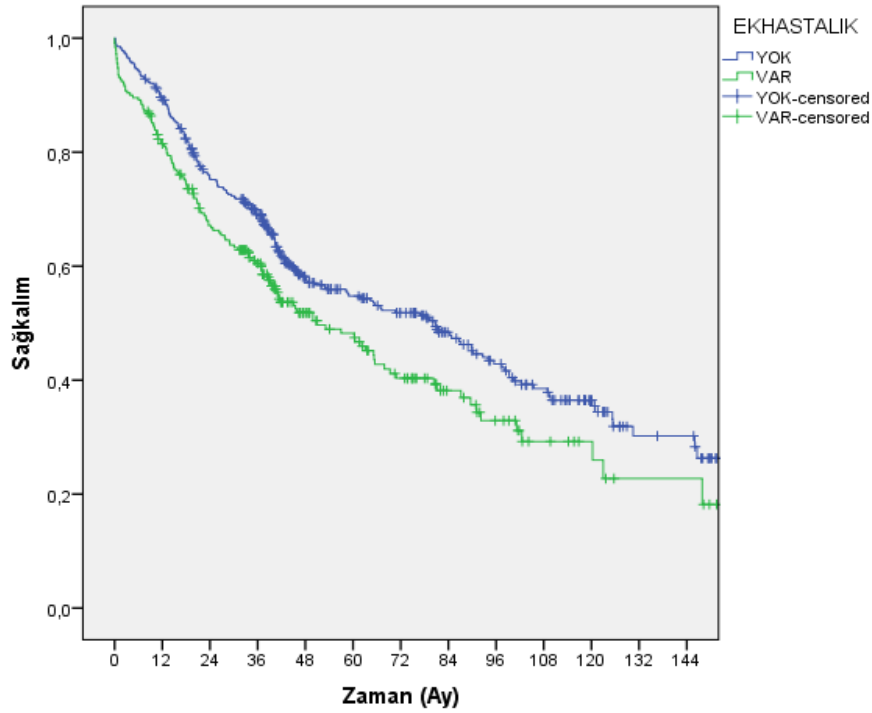
Grafik 3: Sağkalım- Yaş



Ek hastalığı olmayan hastalarda ise ortalama sağkalım 83,4 ay iken; ek hastalığı olanlarda ortalama sağkalım 62,9 ay idi (Tablo 25). Ek hastalığı olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %54,7, ek hastalığı bulunan hastalarda bu oran %48,2 şeklinde daha düşük olup, ek hastalığı bulunmayan hastalarda sağkalım oranı anlamlı derecede fazlaydı (p:0,01) (Grafik 4).

Tablo 25: Sağkalım Oranları- Ek hastalık								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Ek Hastalık	Yok	406 (62,0)	54,7	83,4	80,7	8,426	64,185-97,215	0,01
	Var	249 (38,0)	48,2	69,4	51	7,643	36,019-65,981	

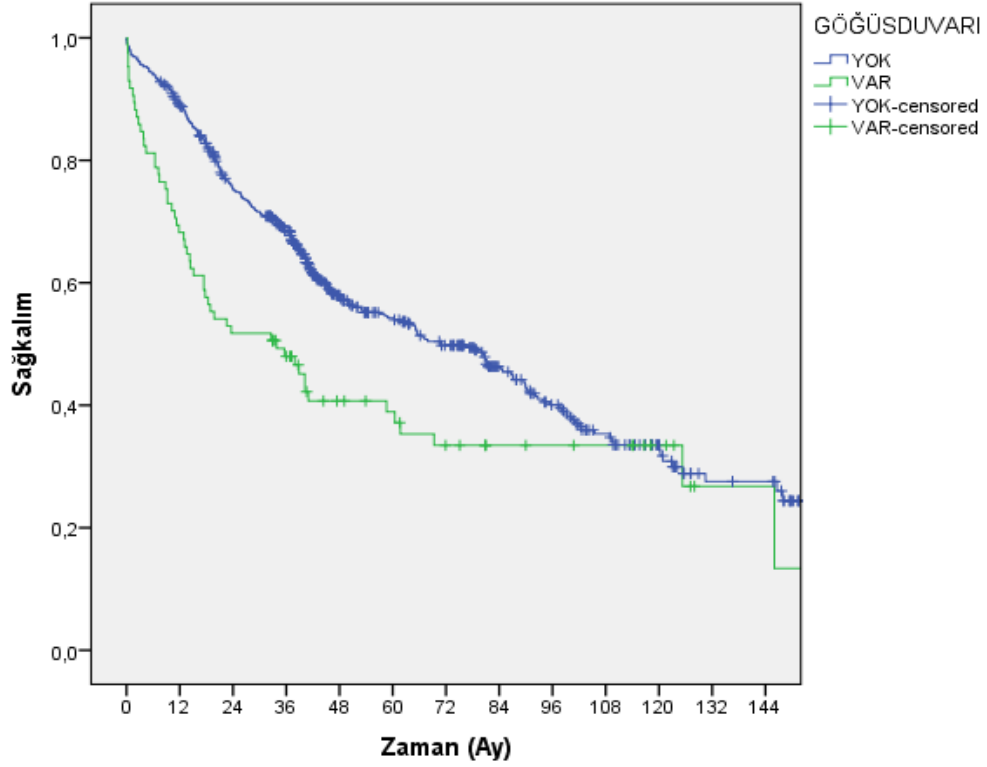
Grafik 4: Sağkalım- Ek Hastalık



Göğüs duvarı rezeksiyonu yapılmış 85 hastada 5 yıllık sağkalım oranı %38,9 olup, ortalama sağkalım 62,5 aydır (Tablo 26). Göğüs duvarı yapılmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, göğüs duvarı rezeksiyonu uygulanan hastaların sağkalım oranı anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,001) (Grafik 5).

Tablo 26: Sağkalım Oranları- Göğüs Duvarı								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Göğüs Duvarı Rezeksiyonu	Yok	570 (87,0)	54,3	80	70,9	7,692	55,824-85,976	0,001
	Var	85 (13,0)	38,9	62,5	33,8	8,854	16,446-51,154	

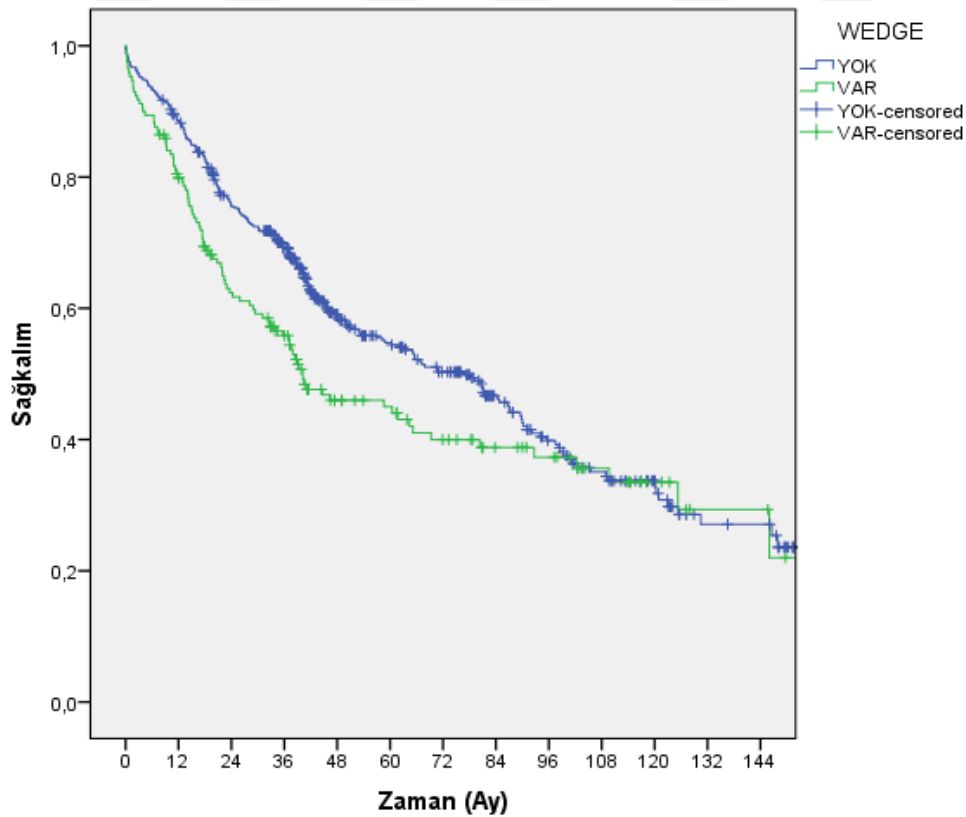
Grafik 5: Sağkalım- Göğüs Duvarı Rezeksiyonu



Hastaların 485'ine wedge rezeksiyon eklenmiş olup, ortalama sağkalım 80,2 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise %54,8 idi (Tablo 27). Wedge rezeksiyon yapılmayan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım oranı %45 ve ortalama sağkalım 71,6 ay şeklinde. Bu iki grup arasında wedge rezeksiyon yapılmayan hastaların sağkalımının anlamlı şekilde uzun olduğu görülmüştür (p:0,023) (Grafik 6).

Tablo 27: Sağkalım Oranları- Wedge Rezeksiyon								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Wedge Rezeksiyon	Yok	485 (74,0)	54,8	80,2	76,9	7,183	62,822-90,978	0,023
	Var	170 (26,0)	45	71,6	40,2	8,523	23,496-56,904	

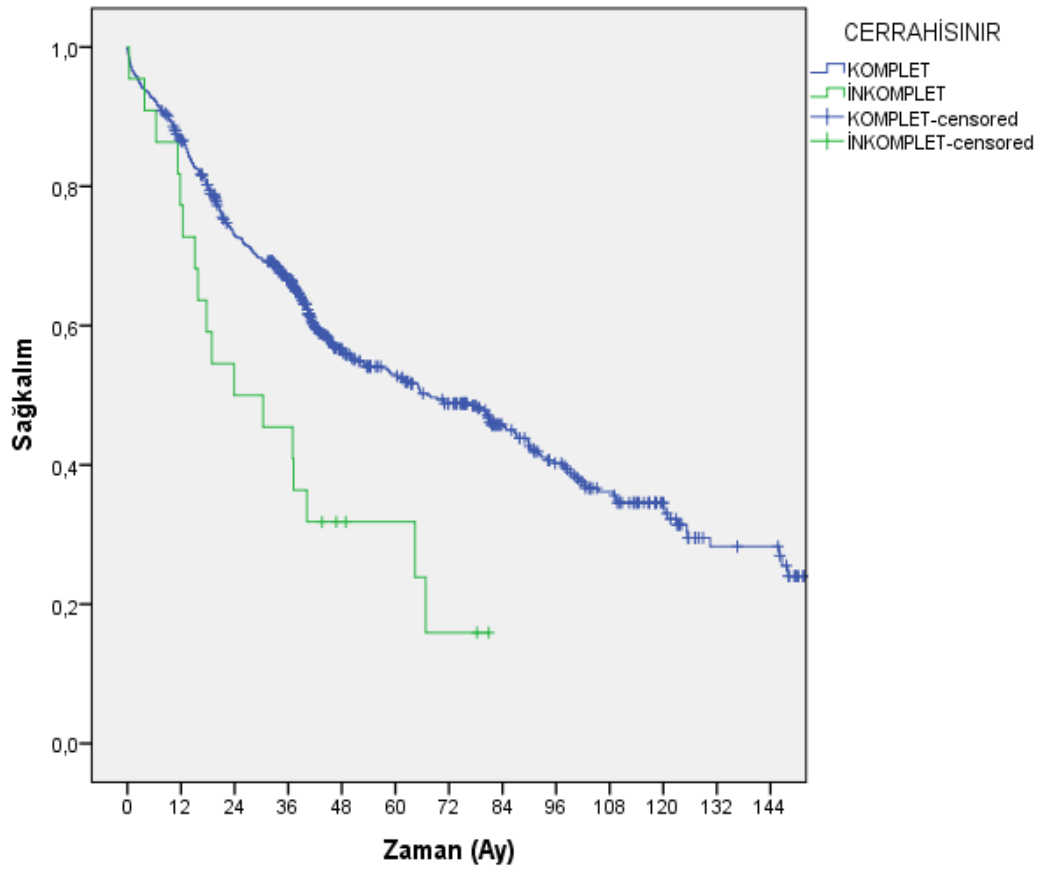
Grafik 6: Sağkalım- Wedge Rezeksiyon



Cerrahi sınır invazyonu saptanan 22 hastanın ortalama sağkalımı 36,1 ay, 5 yıllık sağkalımı %31,8 olarak hesaplandı ve cerrahi sınır invazyonu olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha düşüktü. (p:0,002) (Tablo 28) (Grafik 7).

Tablo 28: Sağkalım Oranları- Cerrahi Sınır İnvazyonu								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Cerrahi Sınır İnvazyonu	Yok	633 (96,6)	53	79,8	67,2	7,755	52,000-82,400	0,002
	Var	22 (3,4)	31,8	36,1	23,9	11,316	1,721-46,079	

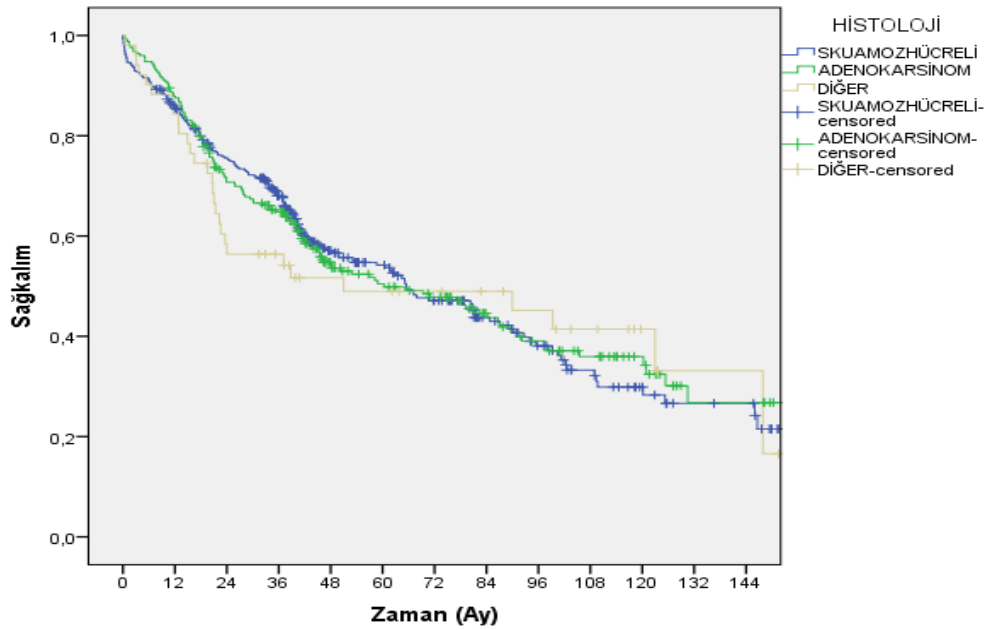
Grafik 7: Sağkalım- Cerrahi Sınır İnvazyonu



Skumöz hücreli karsinom histopatolojisindeki 355 hastanın ortalama sağkalımı 76,9, ortanca sağkalım 65,5 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise; %54,2 idi (Tablo 29). Adenokarsinom tanısı almış 249 hastanın ortamala sağkalımı 79,1 ay, ortanca sağkalımı 60,3 ay ve 5 yıllık sağkalımı %50,5'ti. Büyük hücreli karsinom tanılı 51 hastada ise ortalama sağkalım 76,3 ay, ortanca sağkalım 51 ve 5 yıllık sağkalım %49 olup, bu üç histopatolojik grup arasındaki sağkalım farklılığı anlamlı değildi (p:0,94) (Grafik 8).

Tablo 29: Sağkalım Oranları- Histopatoloji								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5- yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Histoloji	Skumöz Hücreli Karsinom	355 (54,2)	54,2	76,9	65,5	7,494	50,812-80,188	0,94
	Adenokarsinom	249 (38,0)	50,5	79,1	60,3	11,378	38,000-82,600	
	Diğer	51 (7,8)	49	76,3	51	36,655	,000-122,843	

Grafik 8: Sağkalım- Histopatoloji

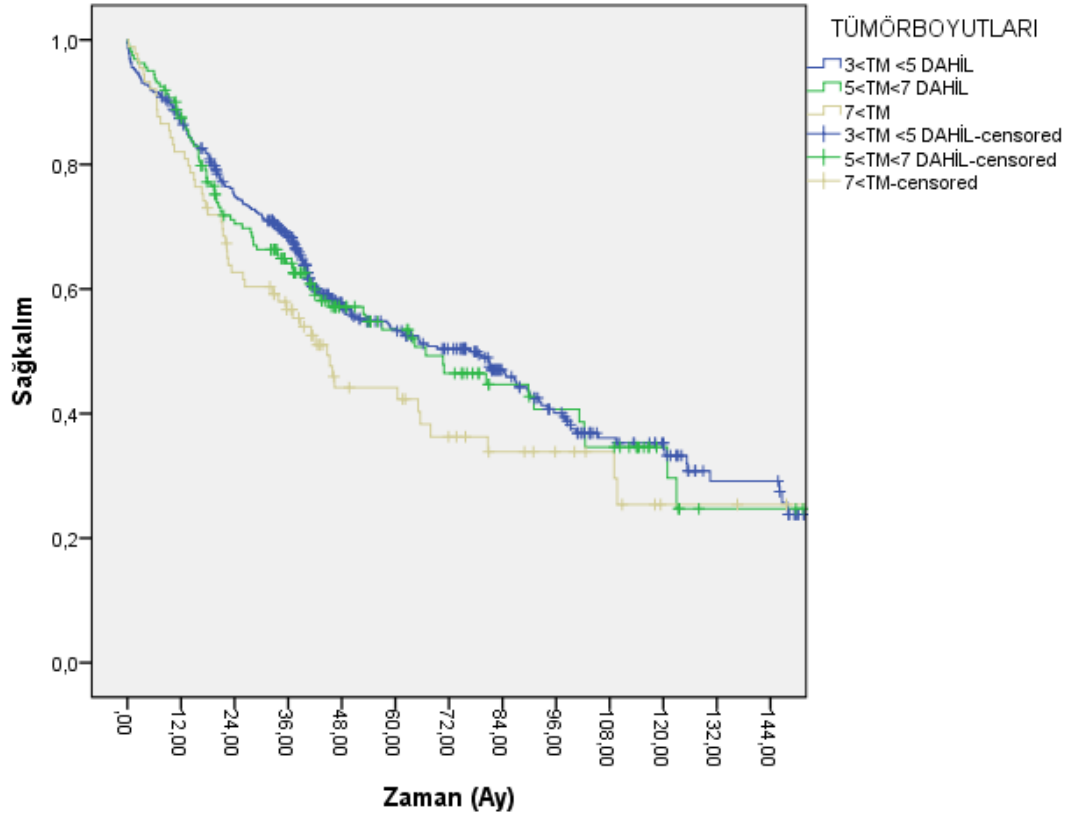


Tümör boyutu 3-5 cm olan 405 hastada ortalama sağkalım 80,9 ay, ortanca sağkalım 76,9 ay, 5 yıllık sağkalım ise %53,7 şeklindeydi (Tablo 30). Büyüklüğü 5-7 cm olan tümörlerde ortalama sağkalım 75,9 ay, ortanca sağkalım 66,8 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %53,5 idi. Boyutları 7cm üzeri olan tümörlerin ortalama sağkalımı 68,3 ay, ortanca sağkalımı 44,7 ay, 5 yıllık sağkalımı ise %44,2 şeklindeydi. Tümör boyutu grupları arasında sağkalımlar incelendiğinde ortalama sağkalımın tümör boyutu arttıkça azaldığı, 7 cm üzeri tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranının düştüğü fakat bu düşüklüğün anlamlı olmadığı görüldü (p:0,185) (Grafik 9). Aynı şekilde tümör boyutları sağkalım açısından ikili karşılaştırıldığında da tümör grupları arasında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü (Tablo 31).

Tablo 30: Sağkalım Oranları- Tümör Boyutu								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Tümör Boyutu (cm)	3<tümör≤5	405 (61,8)	53,7	80,9	76,9	9,589	58,107-95,693	0,185
	5<tümör≤7	161 (24,6)	53,5	75,9	66,8	11,445	44,368-89,232	
	7<tümör	89 (13,6)	44,2	68,3	44,7	4,677	35,532-53,868	

Tablo 31: Tümör Boyutlarının Sağkalım Açısından İkili Karşılaştırılması	
	p
3<Tümör≤5 X 5<tümör≤7	0,631
5<tümör≤7 X >7 cm	0,192
3<Tümör≤5 X >7 cm	0,066

Grafik 9: Sağkalım- Tümör Boyutu



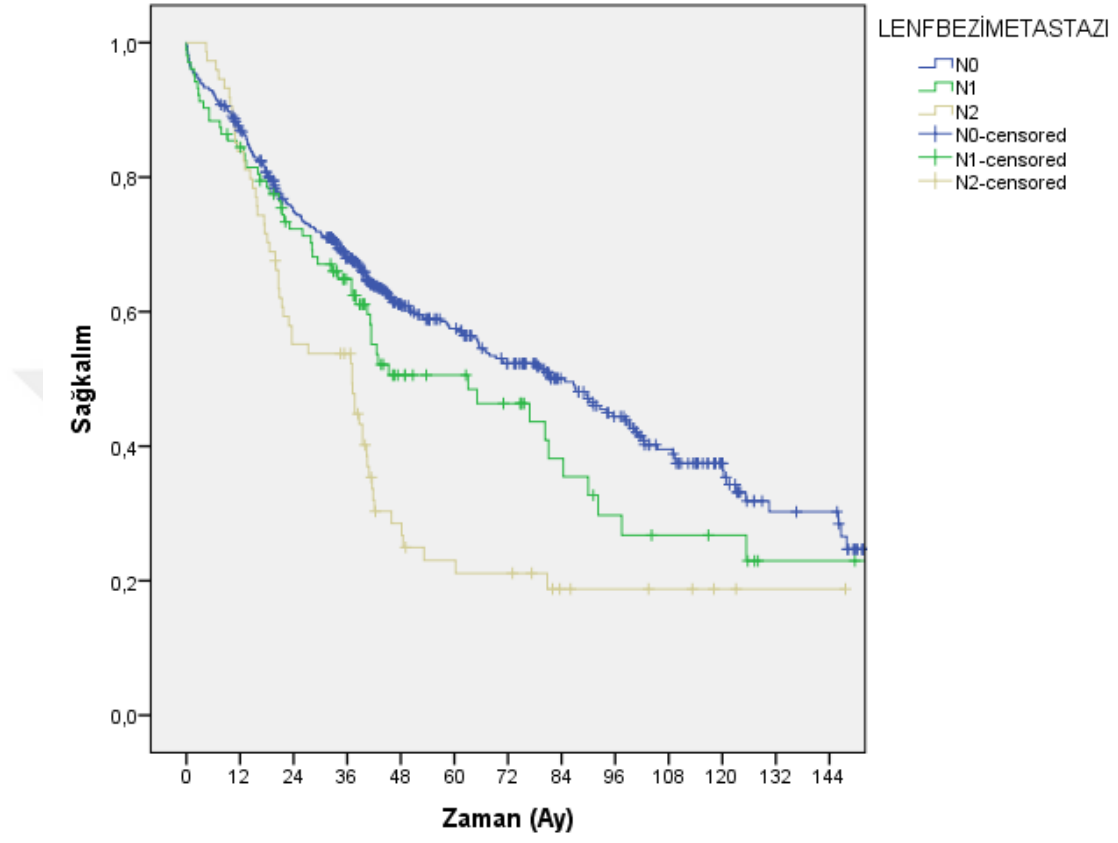
N0 hastalığı olan 478 hastanın ortalama sağkalımı 84,1 ay, ortanca sağkalım 84,8 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %57,5'ti. N1 tutulumu olan 103 hastanın ortalama sağkalımı 71 ay, ortanca sağkalım 63,1 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %50,6 olduğu görüldü. N2 hastalığı olan 74 hastanın ise ortalama sağkalımı 50,6 ay, ortanca sağkalımı 37,1 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise %23 olarak bulundu (Tablo 32). Lenf bezi metastazları açısından mediastinal lenf bezi metastazında sağkalımın belirgin düşük ve anlamlı olduğu görüldü (Grafik 10).

Aynı şekilde lenf nodu metastazları sağkalım açısından ikili karşılaştırıldığında N0 ve N1 metastazı bulunan hastalar arasında anlamlı fark saptanmazken N2 metastazı olan hastaların sağkalımları hem N0'a hem de N1'e göre belirgin düşüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p:0,016$) (Tablo 33).

Tablo 32: Sağkalım Oranları- Lenf Nodu Metastazı

Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Lenf Bezi Metastazı	N0	478 (73,0)	57,5	84,1	84,8	7,465	70,168-99,432	<0,001
	N1	103 (15,7)	50,6	71	63,1	17,468	28,862-97,338	
	N2	74 (11,3)	23	50,6	37,1	8,022	21,378-52,822	

Grafik 10: Sağkalım- Lenf Bezi Metastazı



Tablo 33: Lenf Nodu Metastazında Sağkalımların İkili Karşılaştırılması

	p
N0 X N1	0,134
N0 X N2	<0,001
N1 X N2	0,016

Hastaların tarafa göre, adjuvant tedaviye göre, rezeksiyon genişliği yapılmasına göre, sleeve rezeksiyon ve perikard rezeksiyonu yapılmasına göre sağkalımları Tablo 34’te gösterilmiş olup, aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 34: Sağkalım Oranları								
Hasta Özellikleri		Hasta sayısı (%)	5-yıllık SK (%)	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	SD	Ortanca sağkalım güven aralığı	p
Taraf	Sağ	395 (60,3)	50	75,1	58,6	9,184	40,599-76,601	0,111
	Sol	260 (39,7)	55,9	81,6	80,3	9,091	62,481-98,119	
Rezeksiyon Genişliği	Lobektomi	569 (86,9)	53,6	79,5	69,3	7,891	53,834-84,766	0,391
	Bilobektomi	86 (13,1)	43	70,9	42,6	6,235	30,379-54,821	
Sleeve Bronkoplasti	Yok	610 (93,1)	52,4	78,6	65,6	8,002	49,915-81,285	0,969
	Var	45 (6,9)	51,2	77	61,7	8,097	45,829-77,571	
Perikard Rezeksiyonu	Yok	566 (86,4)	53,1	79,1	66,8	7,858	51,399-82,201	0,484
	Var	89 (13,6)	46,6	73,2	46,4	13,159	20,608-72,192	
Adjuvant Teavi	Yok	408 (47,5)	56,6	80,1	79,2	9,125	50,015-85,785	0,15
	Var	247 (47,4)	50,2	75,1	60,3	10,462	39,795-80,805	

Yapılan çok değişkenli analizde sağkalıma etkili değişkenler incelendi (Tablo 36). 65 yaş ve üzeri hastalarda sağkalımın anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu, wedge rezeksiyon, ek hastalık ve N2 metastazı sağkalımı olumsuz etkilemişti (sırasıyla $p<0,001$, $p:0,010$, $p:0,011$, $p:0,010$, $p<0,001$). Buna karşılık tümör boyutunun ise sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görüldü ($p:0,063$).

Tablo 35: Sağkalıma Etkili Değişkenler

Hasta Özellikleri		p	OR
Cinsiyet	Erkek	0,092	1,409
	Kadın		
Yaş	≥ 65 yaş	$<0,001$	1,633
	<65 yaş		
Operasyon Şekli	VATS	0,351	1,164
	Torakotomi		
Sleeve Bronkoplasti	Yok	0,881	1,034
	Var		
Göğüs Duvarı Rezeksiyonu	Yok	$<0,001$	5,277
	Var		
Perikard Rezeksiyonu	Yok	0,01	3,244
	Var		
Wedge Rezeksiyon	Yok	0,011	3,404
	Var		
Ek Hastalık	Yok	0,01	1,333
	Var		
Tümör Boyutu	≤ 7 cm	0,063	1,324
	>7 cm		
Lenf Bezi Metastazı	N0/N1	$<0,001$	1,93
	N2/N1+N2		

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri son 100 yılda daha sık görülür bir hastalık haline gelmiştir. 2008 yılında kanser insidansı dünya genelinde %12,7'ye kadar yükselmiştir. Erkek popülasyonunda 100.000'de 33,8 ile ilk sırada görülen kanser türü olup, kadın popülasyonunda 4. en sık karşılaşılan kanser tipidir (100.000'de 13,5). Tanı anında hastaların büyük çoğunluğu ileri evre olduğundan az bir kısmı opere edilebilmekte ve tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım %15'i geçmemektedir. Akciğer kanserinin geç semptom vermesi ve taramasında ya da prognozunun belirlenmesinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir tümör markeri bulunmaması nedeniyle, akciğer kanseri hastaları ilk tanı esnasında karşımıza ileri evrelerde çıkmaktadır (43).

Çalışmaya katılan hastaların %89,7'si erkek cinsiyette olup, literatüre bakıldığında da KDAK'nin erkek cinsiyette daha sık rastlandığını görmekteyiz (44). Aynı şekilde akciğer kanseri sıklığı yaş ile birlikte arttığı görülmekte olup, çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60'ın üzerindeydi. Mery ve arkadaşlarının tümör boyutunun sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmada ortalama yaş 66 olarak bildirilmiştir (45). Hastaların %9'una VATS uygulanmıştır. NSCLC tarafından evre 1, lenf nodu tutulumu olmayan KHDAK'ler VATS lobektomi adayı olarak gösterilmekle beraber, günümüzde artık tümör büyüklüğü 4-5 cm olup, nodal tutulum kuşkusu olmayan hastalar VATS lobektomiye uygun bulunmaktadır. Hatta artık tümör büyüklüğü limiti 6-7 cm olarak değerlendirilmektedir (46). Çalışmamızdaki hastaların tümör lokalizasyonu çoğunlukla (%55,7) üst lob ve sağ taraf (%60,3) yerleşimli idi. Yapılan araştırmalarda da KHDAK'ların her iki cinsiyette de tüm yaşlarda üst lob yerleşimi ve sağ akciğer tutulumu daha sık gözlenmiştir. Bunun nedenini ise üst loblarda daha fazla ventilasyon sağlanması nedeniyle yüksek oksijen seviyelerine bağlı serbest radikaller ve toksik partikül maruziyetinin daha sık olmasına bağlanmıştır (47).

Çalışmamızdaki hastaların %6,9'una sleeve bronkoplasti uygulanmıştır. Cerrahi tecrübenin yıllar içerisinde gelişmesiyle özellikle santral yerleşimli ve lokal ileri evre tümörlerde sleeve bronkoplasti yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde de artık santral yerleşimli tümörlerde iyi solunum rezervi olan hastalarda

dahi sleeve bronkoplastinin pnömonektomiye üstünlüğü gösterilmiş olup, artık birincil yaklaşım olarak önerilmektedir (48).

Göğüs duvarı tutulumu KDAK tümörlerde yaklaşık %5-8 oranında görülmektedir (49,50). Biz hastalarımızın %13'üne göğüs duvarı rezeksiyonu uyguladık. Monoto ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanmış KHDAK'li ve rezeksiyon uygulanmış 157 hastalık serisinde de %8,2 oranında göğüs duvarı rezeksiyonu uygulanmıştır. Her ne kadar göğüs duvarı tutulumu prognostik faktörleri arasında lenf nodu tutulumu gösterilse de tümör boyutunun da prognostik faktörler arasında yer aldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (51,52,53). Bizim çalışmamızda da göğüs duvarı rezeksiyonu uygulanan hasta yüzdesi genel görülme sıklığından daha fazla olması çalışma popülasyonunu 3 cm üzeri tümörlerin oluşturması ile açıklanabilmektedir. Postoperatif 30 günlük mortalite oranı %3,5 olup, literatür ile uyumluydu (54, 55).

Çalışmamızda yer alan hastaların %73'ünde lenf bezi metastazına rastlanmamış olup, N1 rastlanma oranı %15,7; N2 ise %11,3 idi. Literatürde de rezektabl KHDAK'lerinde de çoğunlukla lenf bezi tutulumu izlenmemekle birlikte Kotoulas ve arkadaşlarının tümör boyutlarının 0,8-16 cm arası değişen 557 hastalık serisinde N1 oranı %32,1; N2 oranı %24,8 şeklinde bulunmuştur (56). Yang ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu 917 hastalık seride de 5-7 cm arası tümör büyüklüğüne sahip olan hastalar %15,59; 7 cm üzeri tümör büyüklüğü olan hastalar %8,51 oranındaydı. Bu oranlar 3 cm üzeri tümörleri dahil ettiğimiz bizim çalışmamızda sırasıyla %24,6 ve %13,6 şeklindeydi. Aynı seride skuamöz hücreli karsinom oranı %36,97 (bizim çalışmamızda %54,2); adenokarsinom görülme oranı %48,85 (bizim çalışmamızda %38) idi (57). Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan KHDAK tipinin skuamöz tip olduğu (Yurdakul ve arkadaşları, %40,5) görülmekte ve çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom sıklığını desteklemektedir (58).

Tümör boyutuna etkili değişkenleri incelendiğimizde erkek cinsiyette büyük tümör sıklığı anlamlı şekilde fazla olduğunu gördük (p:0,037). Her ne kadar bunu destekleyen çalışmalar bulunsaydı da klinik açıdan önemli bir farklılık oluşturduğu

düşünülmedi (45,59). 65 yaş ve üzeri hastalarda 7 cm ve üzeri tümör büyüklüğü sıklığı genç hastalara göre daha az idi (%10,8) fakat arada istatistiksel anlamlı fark yoktu. İleri yaşlarda anjiyogenezin genç hastalarinkinden daha zayıf olması bu duruma katkı sağladığı düşünülebilir. Tümör boyutuna etkili faktörler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde çalışmamızda yer alan genç yaş hastalarda tümör boyutunun anlamlı şekilde daha büyük olma eğiliminde olduğu görülmektedir (p:0,023). Nitekim çalışmamızdaki bu bulgumuzu destekleyecek literatür kaynakları bulunmaktadır (60).

Çalışmamızda yer alan hastalara büyük çoğunluğuna, 7 cm ve üzeri tümörü bulunan 89 hastanın tamamına torakotomi uygulanmıştır. Tümör büyüklüğü 5-7 cm olan hastalarda da torakotomi ön plana geçmiş olup, literatürde artık VATS sınırının 7 cm olduğunu ön gören çalışmalar bulunmaktadır [46]. Bununla birlikte nodal invazyonun varlığı, tümör lokalizasyonu ve cerrahın deneyimi cerrahi yaklaşım şekillerini değiştirebilmektedir. Tümör lokalizasyon sıklığının sağ tarafta daha fazla olduğu gibi tümör boyutu da anlamlı şekilde fazlaydı (p:0,016). Çalışmamızdaki sağ taraf lokalizasyonlu 7 cm ve üzeri tümör sıklığı 14,9 idi. Sağ taraf yerleşimli tümörlerin daha sık olduğu bilinmekle beraber, tümör büyüklüğü açısından yapılmış bir çalışma yoktur.

Sleeve lobektomi uyguladığımız hastalar tümör büyüklüğünün daha sıklıkla 3-5 cm olduğunu görmekteyiz. Tümör boyutu 7 cm ve üzeri olanlarda sleeve lobektominin fazla tercih edilmediğini ve bunun nedeninin büyük tümörlerde fissür ve vasküler invazyonlar olduğunu bilmekteyiz. Daha önce yapılmış ve sleeve lobektomi ile pnömonektominin karşılaştırıldığı çalışmalarda da ana bronş invazyonu gösteren büyük tümörlerde daha az sleeve tercih edildiği görülmektedir (61, 62). Çalışmamızda göğüs duvarı rezeksiyonu uyguladığımız tümörlerin büyüklüğünün istatistiksel anlamlı şekilde daha büyük olduğunu görmekteyiz (p<0,001). Literatüre bakıldığında tümör büyüklüğünün göğüs duvarı invazyonu açısından prognostik faktör olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmakla beraber aksini savunan görüşler de yer almaktadır (50, 63, 64). Voltolini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T3 ve T4 tümörler karşılaştırılmış ve T4 tümörlerin prognoz açısından daha riskli olduğu belirtilmiştir (51). Aynı şekilde perikardiyal rezeksiyon yaptığımız hastaların tümör boyutunun istatistiksel anlamlı biçimde daha büyük olduğunu görmekteyiz (p:0,01), daha önceki

yapılmış çalışmalarda da tümör büyüklüğünün perikardiyal invazyon açısından risk faktör oluşturduğu gösterilmiştir (65).

Çalışmamızda histopatolojik tipleri tümör büyüklüklerine göre tek değişkenli ve çok değişkenli analizde incelediğimizde histopatolojik tiplere göre tümör boyutları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Mery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenokanser grubu daha küçük tümör boyutuyla ilişkilendirmiştir (45). Aynı şekilde Kotoulas ve arkadaşlarının çalışmasında da adenokanser türünün daha küçük boyutlara sahip olduğu gösterilmiştir (56). Bizim çalışmamız bu yönden literatür ile farklılık göstermektedir.

Prenzel ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı 256 hastalık çalışmada nodal invazyonun büyük tümörlerde belirgin şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (66). Gomez ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada 2 cm'den küçük tümörlerde daha az lenf bezi tutulumu olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada 5 cm üzeri tümörlerin mediastinal lenf bezi tutulum oranının daha fazla olduğundan bahsedilmiştir (67). Koike ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuca ulaşılmış, mediastinal lenf bezi tutulumu açısından 3 cm'in üzeri tümörler risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (68). Tümör boyutunun lenf bezi metastazını etkilediği ve büyük tümörlerin daha sık metastaz yapma eğiliminde olduğu daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (69,70). Fakat bizim çalışmamızda 3 cm üzeri tümör büyüklüğüne sahip olan ve KHDAK nedeniyle lobektomi uyguladığımız 655 hasta incelendiğinde tümör büyüklüğünün lenf nodu metastazıyla ilişkili olmadığı, aksine lenf nodu metastazlarına göre tümör büyüklüklerinin incelediğimizde ortalama benzer büyüklüklere sahip olduğu ve tümör boyutunun lenf bezi metastazına etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu açıdan çalışmamızla literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Hasta grubumuzda adjuvant tedavi alma oranı tümör boyut artışı ile artmakta fakat alan ve almayan grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Adjuvant tedavinin yeri T2 tümörlerde tartışmalı olmakla beraber daha çok T3 tümörlerde rekkürrens oranları azaltmak ve sağkalıma olumlu katkı sağlamak adına tedavide uygulanmaktadır (68). Bizim çalışma grubumuzda da 3-5 cm arası tümörlerde %57

oranında tedaviye eklenmiş olup, tümör boyutu arttıkça tedaviye eklenme oranının arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda yer alan hastalar için lenf bezi metastazına etkili faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı. Fakat bununla birlikte cinsiyet faktörünün tekli değişkende anlamlı olmayıp, çoklu değişken analizinde istatistiksel fark olduğunu görmekteyiz (p:0,032). Moulla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf bezi metastazlarına etkili faktörler incelenmiş ve cinsiyet faktörünün etkili olmadığı görülmüştür (71). Fakat Ding ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise erkek cinsiyette belirgin olarak daha fazla görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (72). Aynı şekilde Koike ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde 66 yaş üzeri hastalarda veya kadın-erkek cinsiyetlerinde lenf bezi metastazları arasında fark bulunmamıştır (68). Kronik ek hastalığın varlığı da lenf bezi metastazı üzerine bir etkisi bulunmadığını görmekteyiz. Operasyon şekillerini karşılaştırdığımızda arada istatistiksel fark saptanmamasına rağmen N2 metastazı bulunan olgularda daha fazla torakotomi uygulandığını görmekteyiz. Nitekim genel kanının da N2 metastazı veya şüphesi mevcut olduğunda VATS yerine torakotomi tercih edilmesi üzerine olduğunu görmekteyiz (46, 73). Sağ taraflı tümörlerde N2 hastalık daha yaygın bulunur iken bizim çalışmamızda her iki tarafta da oranları benzer idi (74, 75). Bilobektomi yaptığımız hastalarda ise daha yüksek oranda hiler ve mediastinal lenf metastazı olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü. Bu aradaki farkın tümör yerleşim yeri, tümör büyüklüğü ve onkolojik cerrahinin salim sınırlar ile tamamlanması nedeniyle olduğu düşünülebilir. Göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında lenf nodu metastazı açısından anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmaya katılan hastaların histopatolojilerine göre 3 gruba ayırıp lenf nodu tutulumu incelendiğinde her üç grupta da lenf bezi metastazının yaklaşık aynı sıklıkta olduğunu görmekteyiz. Literatüre bakıldığında Kotoulas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle adenokarsinomların daha sık mediastinal lenf nodu metastazı yaptığı sonucuna varılmıştır [56]. Aynı şekilde kendisinden önceki çalışmalarda da benzer şekilde adenokarsinom histopatolojisindeki tümörlerin mediastinal lenf bezi metastazı yapma sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (76,77). Bizim

çalışmamızda ise histopatolojiler arasında tek değişkenli ve çok değişkenli analizde de bakıldığında lenf bezi metastazı açısından farklılık olmadığı sonucu elde edilmiştir. Kioke ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde sonuca ulaşılmış ve tümör histopatolojisinin lenf bezi metastazına etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (68).

KHDAK hastalarında preoperatif değerlendirmede, tedavi seçeneklerini belirlemede PET önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle operasyon öncesi hiler ve mediastinal lenf nodlarını değerlendirmede non-invaziv tetkikler içerisinde büyük öneme sahiptir. Çalışmamızda aynı zamanda PET'in metastatik lenf nodlarını saptama oranlarını da çalıştık. Hastaların 472'sinin PET sonuçları ve postoperatif kati patoloji raporları karşılaştırıldı. Bunun sonucu olarak sensivite N1 için %73,8; N2 için %74,4 idi. Shmidt-Hansen ve arkadaşları PET'in mediastinal lenf bezi saptama oranı üzerinde yaptığı çalışmada PET sensivitesini %81,3 olarak bulmuştur. Çalışmamızdaki spesifite oranlarına bakıldığında N1 için %38,8; N2 için %31,5 idi. Bu oran Shmidt-Hansen'nin çalışmasında %79,4 idi [78]. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sensitivite %68, spesifite %95, pozitif prediktif değer %31, negatif prediktif değer ise %99 idi (79). Bizim çalışmamızda da pozitif prediktif değer benzer şekilde %31,1, negatif prediktif değer ise daha yüksek %80,4 oranında bulunmuştur. Tanısal doğruluk bizim çalışmamızda N1 için %66,3; N2 için %69,2 olarak bulunmuştur. Bu oran Li ve arkadaşlarının çalışmasında %94 idi. Bu oranların birbirinden farklı olması Shmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada coğrafyaya bağlanmış, örneğin Avrupa ve Amerika bazlı çalışmalarda daha yüksek sensivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranları bulunurken, Asya ülkelerinde bu oranların daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışma hastalarımızın tümör boyutu, lenf bezi metastazı ilişkisini incelediğimiz gibi, sağkalıma etkili faktörlerini de araştırdık. İncelenen 655 hasta ortalama 49 ay takip edilmiş olup, beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %52,3 şeklinde hesaplanmıştır. Okada ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada 3 cm üzeri tümörü bulunan 581 hastada 5 yıllık sağkalım oranını %57,9 olarak bulmuştur (80). Aynı çalışmanın çok değişkenli analizinde erkek cinsiyet, yaş, tümör boyutu sağkalıma etkili değişkenler olarak gösterilirken bizim çalışmamızda cinsiyetler arası 5 yıllık sağkalım oranında ve çok değişkenli analizde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Buna karşılık bizim çalışmamızda da ileri yaş anlamlı şekilde daha düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir.

Zyang ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada ise N0 hastaları tümör boyutlarına göre karşılaştırmıştır ve büyük tümör boyutunu kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir (69). Yang ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada N0 hastaları tümör boyutlarına göre incelemiş; 3-5 cm arası N0 tümörlerde sağkalımı %48,03; 5-7 cm arası tümörlerde %47,55; 7 cm üzeri tümörlerde ise %33,33 bulmuştur (57). Bizim çalışma grubumuzda bu oranlar sırasıyla %53,7; %53,5 ve %44,2 idi. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm tümör grubu kategorileri arasında anlamlı farklılık bulunurken. 3-5 cm ve 5-7 cm arası anlamlı sağkalım farkına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda her üç tümör boyutu grubunda anlamlı farklılık saptanmadığı gibi grupların ikili karşılaştırmasında da anlamlı sağkalım farkı yoktu. Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sağkalımlar 3-4 cm arası tümörler için %62,2, 4-5 cm arası için %55, 5-6 cm arası için %54,2 ve 6-7 cm arası tümörler için %54,3 ve 7 cm üzeri tümör grubu için %45,6 idi [81]. Bu oranlar NOM0 hasta grubunda çalışılmış olup, bizim çalışmamızda 7 cm üzeri tümörler için 5 yıllık sağkalım oranı %44,2 idi.

Yaptığımız çalışmada göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının yapılmayan hastalara göre anlamlı düşük olduğu ve çok değişkenli analizde de sağkalım üzerinde prognostik faktör olduğu görülmüştür. Çalışmamızda göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %38,9 şeklinde olup, Facciolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %61,4 şeklinde bulunmuştur (82). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan hastaların 5 yıllık sağkalımı %26,3; Filosso ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde 5 yıllık sağkalımlar %21 ile %61 şeklinde olup, çalışmamızın sonucunun literatür ile uyumlu olduğunu gördük (52, 53).

Opere edilmiş KHDAK'de sağkalımı etkileyen cerrahi ve tümör ile ilişkili birçok faktör bulunmakla birlikte hastaların eşlik eden kronik ek hastalıkları da sağkalım açısından önem taşımaktadır. Akciğer kanseri hastalarında en sık eşlik eden ek hastalıklar kardiyovasküler hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve diğer

malignitelerdir. Lüchtenborg ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı KHDAK nedeniyle opere edilmiş hastaları Charson komorbidite indexine göre değerlendirmiş ve sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Çalışmada tüm akciğer rezeksiyon türleri değerlendirilmiş olup, ek hastalığı bulunan hastalar daha düşük sağkalım oranı ile ilişkilendirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da ek hastalığı bulunan hastalarda belirgin düşük sağkalım oranı gözlenmiş olup, sağkalıma etkili değişkenler arasında bulunmuştur.

Leuzzi ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan çalışmasında fissür invazyonu olan hastalar incelenmiştir. Lobektomiye ek yapılan wedge rezeksiyon hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı %47 olarak bulunmuştur. Anatomik rezeksiyonlar ve lobektomiye ek wedge rezeksiyon sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmemiştir (84). Riquet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aynı şekilde lobektomi yapılan ve fissur invazyonu olan hastaların 5 yıllık sağkalımları viseral plevrayı geçmeyen fissur invazyonu olan hastalarda %38,9 ve hem fissur invazyonu hem de viseral plevrayı geçen hastalarda %43,4 olarak bulunmuş ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda ise bu oran %45 olup, sağkalıma etkili faktörler arasında bulunmuştur (p:0,023).

KHDAK’nde cerrahi yaparken amaçlarından salim histopatolojik sınırlara sahip olmaktır. R0 rezeksiyonlar yapılan çalışmalarda daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuda Gagliasso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lobektomi yapılan 983 hastanın 53’ünde inkomplet sınırlar mevcut olup, diğer rezeksiyonlarla birlikte değerlendirildiğinde genel sağkalım %15,7 olup anlamlı düşük sağkalım oranına sahip idi [86]. Rami-Porta ve arkadaşlarının vaka serisinde de inkomplet rezeksiyon yapılan hastaların 5 yıllık sağkalımı %20 olup, anlamlı olarak düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (87). Bizim çalışmamızda cerrahi sınırı pozitif olan hastaların 5 yıllık sağkalımı %31,8 olup, düşük sağkalım açısından anlamlı ve literatür ile uyumlu idi.

Park ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada KHDAK nedeniyle opere edilen hastaların sağkalımına etkili değişkenlerine bakılmış, hastaların histopatolojik incelemesinde histopatoloji grubu adenokanser ve non-adenokanser

şeklinde gruplandırılmıştır. Bu çalışma histopatolojinin sağkalıma etkisine bakıldığında anlamlı farklılık elde edilmediği görülmüştür (88). Mery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör histopatolojileri 4 gruba ayrılmış olup, arada anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir (45). Okada ve arkadaşlarının çalışmasında da tümör histopatolojileri adenokanser ve non-adenokanser şeklinde ayrılmış, 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı farklılık elde edilmemiştir (80). Bizim çalışmamızda ise tümör histopatolojileri 3 grupta incelendiğinde de çok değişkenli analizde adenokanser ve non-adenokanser şeklinde gruplandırıldığında da sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

KHDAK'de lenf nodu metastazı hem evre hem de prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Sato ve arkadaşlarının 2021'deki çalışmasında 3125 hasta değerlendirilmiştir. Lenf nodu tutulumu olan ve olmayan grup halinde incelendiğinde tek değişkenli ve çok değişkenli analizde de daha düşük sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür (89). Smeltzer ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmasında ise lenf nodu metastazları 3 gruba ayrılmış ve yine sağkalım açısından arada anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (90). Osarogaiabon'nun 8. Evrelemede N faktörü açısından revizyonda Asya toplumunda N0 için 5 yıllık sağkalım oranı %79, N1 için %54 ve N2 için %39 idi. Bu oranlar bizim çalışmamızda N0 için %57,5; N1 için %50,6 ve N2 metastazı açısından %23 idi. Rami-Porta'nın 2017'deki çalışmasında N0 için 5 yıllık genel sağkalım %60, N1 için %37 ve N2 için %23 idi (91). Bu oranlar bizim çalışmamızla uyumlu idi. Hasta grubumuzda da lenf nodu metastazının sağkalıma etkili olduğu görülmüştür. Keller ve arkadaşlarının çalışmasında da mediastinal lenf nodu tutulumu olup olmamasına göre ayrılan hastalarda çok değişkenli analizde mediastinal lenf bezi metastazının sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir, bu sonuç da bizim çalışmamızla uyumlu idi (92).

Literatüre bakıldığında sağkalıma etkili değişkenlerin erkek cinsiyet, yaş, tümör boyutu, ek hastalık, wedge rezeksiyon, inkomplet rezeksiyon ve lenf bezi metastazı olduğu görülmektedir (80, 57, 69, 81, 82, 86, 87, 89, 90). Bizim çalışmamızda ise sağkalıma etkili değişkenler yaş, göğüs duvarı rezeksiyonu, wedge rezeksiyon, ek hastalık, inkomplet rezeksiyon ve lenf bezi metastazı olarak

bulunmuştur. Literatürden farklı olarak ise yaptığımız çalışmada tümör boyutunun sağkalıma etki etmediği görülmektedir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların çoğunluğu erkek (%89,6) ve yaş ortalaması 61,93 idi. Hastalarımızın tümör boyutu ortalaması $5,33 \pm 1,75$ cm olup, tümör büyüklüğü 3,2-15 cm arası değişmekteydi. Tümör boyutu ortalamamız çalışma grubumuzu 3 cm'den büyük tümörlerin oluşturması nedeniyle literatüre göre daha yüksekti.

Tümör boyutuna etkili değişkenler tek değişkenli analizde cinsiyet ve sağ taraf yerleşimli tümörler idi. Aynı şekilde daha büyük tümörlerde torakotomi, göğüs duvarı rezeksiyonu, perikard rezeksiyonu ve wedge rezeksiyon daha fazla uygulanmış idi. Çok değişkenli analizde ise tümör boyutuna etkili değişken olarak yaş faktörü anlamlı değişken idi. Tümör boyutu histopatolojik tümör tipinde etkilenmediği ve lenf bezi metastazı ile anlamlı bir ilişkisi yoktu.

Lenf bezi metastazına etkili değişkenler incelendiğinde tek değişkenli analizde hastaların karakteristik özellikleri etkili değilken, lenf bezi metastazı durumunda hastalara anlamlı şekilde daha fazla bilobektomi ve adjuvant tedavi uygulanmış idi. Lenf bezi metastazına etkili değişkenler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde cinsiyet faktörünün etkili olduğu ve lenf bezi metastazı olan hastalara torakotominin daha fazla uygulandığını gördük.

Tümör büyüklüğü 3 cm üzeri olan ve KHDAK nedeniyle lobektomi yaptığımız hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %52,3 olarak hesaplandı. Sağkalıma etkili değişkenler incelendiğinde ileri yaş faktörünün, ek hastalık durumunun, cerrahi sınır pozitifliğinin, lenf bezi metastazının sağkalıma etkili değişkenler olduğunu saptadık. Aynı şekilde göğüs duvarı uygulanmış hastalarda, wedge rezeksiyon eklenmiş hastalarda anlamlı derecede düşük sağkalım elde edilmiştir. Tümör boyutu büyük olan

hastalarda bir miktar daha düşük sağkalım elde edilse de gruplar arasında anlamlı bir sağkalım farkı saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda tümör boyutu artışının lenf bezi metastazı sıklığını arttırmadığı ve sağkalıma etki etmediğini saptadık.

7.KAYNAKLAR:

- 1) Şencan İ, Kesinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Yayını; 2015.
- 2) Yurdakul, A. S., Çalışır, H. C., Demirağ, F., Taci, N., & Öğretensoy, M. (2002). Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi*, 3(1), 59-65.
- 3) Topuz E, Aydın A, Ece T. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip-Antakya konsensüsü. Nobel Tıp Kitabevi; 2010.
- 4) Türk Toraks Derneği. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi; 2006.
- 5) İtil O, Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroglu A, editor. Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi 2000:15- 34.
- 6) Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turtisi AT, editors. Lung cancer principles and practice. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005: 3-24.
- 7) Margolis M. Non-small cell lung cancer: clinical aspects, diagnosis, staging, and natural history. Pulmonary diseases and disorders New York: McGraw Hill. 1998:1759-81.
- 8) Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar. *Toraks Kitapları Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 1999;1:38-43.
- 9) Kürşat Yıldız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye e-mail: kursatyildiz2010@hotmail.com
DOI: 10.5578/tbc.2017.012.
- 10) Proctor R. The Nazi war on cancer. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1999.
- 11) Shields TW. General thoracic surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 12) Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rate rising. *International journal of cancer*. 2005;117(2):294-9
- 13) Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in Mayo Clinic study, *American Review of Respiratory Disease* 1984; 130(4):561-5.

- 14) Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 788-90.
- 15) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1):97S-104S.
- 16) Venuta F, Rendina E, C, r,aco P, Poletti E, Di Biasi C, Gualdi G, et al. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1992;6(5):238-41.
- 17) Sharma P, Singh H, Basu S, Kumar R, Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian journal of cancer*. 2013;2(3):171-8
- 18) Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva K, McGuinness G, et al. CT screening for LC: frequency and significance of part-solid and non-solid nodules. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 1053-7.
- 19) Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87-98.
- 20) Committee BTSBG, Society SoSoBT. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56:11.
- 21) Solak H, Oztas S, Aganoglu S, Tumer O, Hazar A, Kurutepe M. Diagnostic value of transthoracic fine needle aspiration biopsy in thoracic lesions. *Turkish Respiratory Journal*. 2001;2(2):11-5.
- 22) Jones LW. Physical activity and lung cancer survivorship. *Physical activity and cancer: Springer*;2010. p. 255-74.
- 23) NCCN Guidelines. Lung cancer screening; 2015.
- 24) Turna A, AK G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017; 25(3):484-498.
- 25) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Lung and pleural tumours, TNM classification of malignant tumours. Wiley- Blackwell 2009; 138-46.
- 26) Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4: 1049-59.
- 27) Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-77.
- 28) Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid

- tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-23.
- 29) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
 - 30) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
 - 31) Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):686–693.
 - 32) Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the pro-posals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):694–705.
 - 33) Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143: 211-50.
 - 34) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143: 278-313.
 - 35) Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste JF. Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Sep 23. pii: S1556-0864(16)31071-1. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.121.
 - 36) Ponn Rb, LoCicero III J, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn Rb, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery* Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1549-87.
 - 37) Hopstaken JS, de Ruiter JC, van Diessen JNA, Theelen WSME, Monkhurst K, Hartemink KJ. Niet-kleincellig longcarcinoom [Treatment of non-small cell lung cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021 Feb 4;165:D5486. Dutch.
 - 38) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl): e278S-e313S.

- 39) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, LACE Collaborative Group et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3552-3559
- 40) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinomas based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440–447.
- 41) Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: Who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 912-20.
- 42) Yanagawa J, Rusch VW. Current surgical therapy for Stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *Semin Thoracic Surg* 2011; 23: 291- 6.
- 43) Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994;7:186-197.
- 44) Cersosimo RJ. Lung cancer: a review. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Apr 1;59(7):611-42.
- 45) Mery, C. M., Pappas, A. N., Burt, B. M., Bueno, R., Linden, P. A., Sugarbaker, D. J., & Jaklitsch, M. T. (2005). Diameter of Non-small Cell Lung Cancer Correlates With Long-term Survival. *Chest*, 128(5), 3255–3260.
- 46) Kim HK. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy. *J Chest Surg*. 2021 Aug 5;54(4):239-245.
- 47) Tim E. Byers, M.D.M.P.H., John E. Vena, Ph.D., Thomas F. Rzepka, B.S., Predilection of Lung Cancer for the Upper Lobes: An Epidemiologic Inquiry, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 72, Issue 6, June 1984, Pages 1271–1275.
- 48) Lee M, Razi SS. Pulmonary Sleeve Resection. 2021 Dec 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 49) Grillo HC. Technical considerations in stage III disease: pleural and chest wall involvement. In: Delarue NC, Eschapasse H, eds. *International trends in general thoracic surgery*. New York: WB Saunders, 1985; 134-138.
- 50) McCaughan BS, Martini N, Bains MS et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:836-841.
- 51) Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L, et al. Lung cancer with chest wall involvement: predictive factors of long-term survival after surgical resection. *Lung Cancer* 2006;52:359-64.
- 52) Lee CY, Byun CS, Lee JG, et al. The prognostic factors of resected non-small cell lung cancer with chest wall invasion. *World J Surg Oncol* 2012;10:9.
- 53) Filosso PL, Sandri A, Guerrera F, et al. Primary lung tumors invading the chest wall. *J Thorac Dis* 2016;8:S855-S862.
- 54) Nagai, Kanji; Yoshida, Junji; Nishimura, Mitsuyo. Postoperative mortality in lung cancer patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery*, 2007, 13.6: 373.

- 55) Ginsberg, Robert J., et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1983, 86.5: 654-658.
- 56) Kotoulas, C. S., Foroulis, C. N., Kostikas, K., Konstantinou, M., Kalkandi, P., Dimadi, M. & Lioulis, A. (2004). Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer*, 44(2), 183-191.
- 57) Yang, F., Chen, H., Xiang, J. et al. Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 10, 474 (2010).
- 58) Yurdakul, A. S., ÇALIŞIR, H. C., Demirağ, F., Taci, N., & Öğretensoy, M. (2002). Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi*, 3(1), 59-65.
- 59) Tolwin Y, Gillis R, Peled N. Gender and lung cancer-SEER-based analysis. *Ann Epidemiol*. 2020 Jun;46:14-19.
- 60) Chandrachud, L., Pendleton, N., Chisholm, D. et al. Relationship between vascularity, age and survival in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 76, 1367–1375 (1997).
- 61) Bagan, P., Berna, P., Pereira, J. C. D. N., Barthes, F. L. P., Foucault, C., Dujon, A., & Riquet, M. (2005). Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results. *The Annals of thoracic surgery*, 80(6), 2046-2050.
- 62) Park, J. S., Yang, H. C., Kim, H. K., Kim, K., Shim, Y. M., Choi, Y. S., & Kim, J. (2010). Sleeve lobectomy as an alternative procedure to pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(4), 517-520.
- 63) Motono N, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Usuda K, Yamada S, Uramoto H. Risk factors of chest wall invasion in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2021;13(2):824-830.
- 64) Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009.
- 65) Riquet, M., Grand, B., Arame, A., Pricopi, C. F., Foucault, C., Dujon, A., & Barthes, F. L. P. (2010). Lung cancer invading the pericardium: quantum of lymph nodes. *The Annals of thoracic surgery*, 90(6), 1773-1777.
- 66) Prenzel, K. L., Mo`nig, S. P., Sinning, J. M., Baldus, S. E., Brochhagen, H.-G., Schneider, P. M., & Ho`lscher, A. H. (2003). Lymph Node Size and Metastatic Infiltration in Non-small Cell Lung Cancer*.
- 67) Gomez-Caro, A., Boada, M., Cabanas, M., Sanchez, M., Arguis, P., Lomena, F., ... Molins, L. (2012). False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 42(1), 93–100.
- 68) Koike, T., Koike, T., Yamato, Y., Yoshiya, K., & Toyabe, S. (2012). Predictive Risk Factors for Mediastinal Lymph Node Metastasis in Clinical Stage IA Non–Small-Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(8), 1246–1251.

- 69) Zhang, Y., Sun, Y., & Chen, H. (2016). Effect of tumor size on prognosis of node-negative lung cancer with sufficient lymph node examination and no disease extension. *OncoTargets and therapy*, 9, 649.
- 70) Yu, Y., Jian, H., Shen, L., Zhu, L., & Lu, S. (2016). Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumor size ≤ 3 cm disease: a study of 2268 cases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 42(11), 1714-1719.
- 71) Moulla, Y., Gradistanac, T., Wittekind, C. et al. Predictive risk factors for lymph node metastasis in patients with resected non-small cell lung cancer: a case control study. *J Cardiothorac Surg* 14, 11 (2019).
- 72) Ding, N., Mao, Y., Gao, S., Xue, Q., Wang, D., Zhao, J., ... & Yuan, L. (2018). Predictors of lymph node metastasis and possible selective lymph node dissection in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease*, 10(7), 4061.
- 73) Tristan D. Yan, Christopher Cao, Thomas A. D'Amico, Todd L. Demmy, Jianxing He, Henrik Hansen, Scott J. Swanson, William S. Walker, on behalf of the International VATS Lobectomy Consensus Group, Gianluca Casali, Joel Dunning, Michael Shackcloth, Rajesh Shah, Sasha Stamenkovic, Tom Routledge, William Walker, Edwin Woo, Steve Woolley, Jean-Marc Baste, Dominique Gossot, Giancarlo Roviato, Luciano Solaini, Jesus Loscertales, Diego Gonzalez-Rivas, Herbert Decaluwe, Georges Decker, Frederic De Ryck, Youri Sokolow, Jan Wolter Oosterhuis, Jan Siebenga, Thomas Schmid, Johannes Bodner, Henrik Dienemann, Gunda Leschber, Didier Schneider, Henrik Hansen, Peter Licht, René Horsleben Petersen, Cezary Piwkowski, Tommy D'Amico, Todd Demmy, Claude Deschamps, John Howington, Mike Liptay, Robert McKenna, John Mitchell, Bryan Meyers, Bernard Park, Scott Swanson, Hyun-Sung Lee, JianXing He, Yun Li, Zhidong Liu, Nan Wu, Anthony Yim, Weicheng Yu, Tadasu Kohno, Gavin Wright, Tristan D. Yan, Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 45, Issue 4, April 2014, Pages 633–639
- 74) Asamura, H., Goya, T., Koshiishi, Y., Sohara, Y., Eguchi, K., Mori, M., Miyaoka, E. (2008). A Japanese Lung Cancer Registry Study: Prognosis of 13,010 Resected Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(1), 46–52.
- 75) Cerfolio, R. J., & Bryant, A. S. (2006). Distribution and Likelihood of Lymph Node Metastasis Based on the Lobar Location of Non-small-Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 81(6), 1969–1973.
- 76) Libshitz HI, McKenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986;90:229-32
- 77) Watanabe S, Oda M, Tsunozuka Y, Go Y, Ohta Y, Watanabe G. Peripheral small-sized (2 cm or less) non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis; clinicopathologic features and patterns of nodal spread. *Eur J Cardio thorac Surg* 2002;22:995-9
- 78) Schmidt-Hansen, M., Baldwin, D. R., Hasler, E., Zamora, J., Abaira, V., & Figuls, M. R. (2014). PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).

- 79) Li, X., Zhang, H., Xing, L., Ma, H., Xie, P., Zhang, L. & Yu, J. (2012). Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Radiotherapy and Oncology*, 102(2), 246-250.
- 80) Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jan;129(1):87-93.
- 81) Kocaman, G., Yüksel, C., Yenigün, B. M., Sakallı, M. A., Karasoy, D., Özkan, M. & Cangır, A. K. (2016). Effect of tumor size on survival in pN0M0 non-small cell lung cancer patients. *Current Thoracic Surgery*, 1(1), 12-15.
- 82) Facciolo, F., Cardillo, G., Lopergolo, M., Pallone, G., Sera, F., & Martelli, M. (2001). Chest wall invasion in non-small cell lung carcinoma: A rationale for en bloc resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 121(4), 649-656.
- 83) Lüchtenborg, M., Jakobsen, E., Krasnik, M., Linklater, K. M., Mellempgaard, A., & Møller, H. (2012). The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *European Journal of Cancer*, 48(18), 3386–3395.
- 84) Leuzzi, G., Cesario, A., Cafarotti, S., Lococo, F., Dall'Armi, V., Novellis, P. & Margaritora, S. (2014). Surgical treatment in patient with non-small-cell lung cancer with fissure involvement: anatomical versus nonanatomical resection. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(1), 97-108.
- 85) Riquet, M., Berna, P., Arame, A., Mordant, P., Das Neves Pereira, J. C., Foucault, C., Le Pimpec Barthes, F. (2011). Lung cancer invading the fissure to the adjacent lobe: more a question of spreading mode than a staging problem. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(5), 1047–1051.
- 86) Gagliasso, M., Migliaretti, G., & Ardisson, F. (2017). Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. *Lung Cancer*, 111, 124-130.
- 87) Rami-Porta, R., Mateu-Navarro, M., Freixinet, J., de la Torre, M., José Torres-García, A., Pun, Y.-W., on behalf of the Bronchogenic Car. (2005). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 28(4), 622–628.
- 88) Park, S. Y., Byun, G. E., Lee, C. Y., Lee, J. G., Kim, D. J., Paik, H. C., & Chung, K. Y. (2019). Clinical implications of uncertain resection in scenarios of metastasis of the highest or most distant mediastinal lymph node station following surgical treatment of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 138, 1–5.
- 89) Sato, T., Shimada, Y., Mimae, T., Tsutani, Y., Miyata, Y., Ito, H., Ikeda, N. (2021). The impact of pathological lymph node metastasis with lymphatic invasion on the survival of patients with clinically node-negative non-small cell lung cancer: A multicenter study. *Lung Cancer*, 158, 9–14.

90) Smeltzer, M. P., Faris, N. R., Ray, M. A., & Osarogiagbon, R. U. (2018). Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non–Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. *JAMA Oncology*, 4(1), 80.

91) Rami-Porta, R., Asamura, H., Travis, W. D., & Rusch, V. W. (2017). Lung cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), 138-155.

92) Keller, S. M., Adak, S., Wagner, H., Johnson, D. H., & Eastern Cooperative Oncology Group. (2000). Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 70(2), 358-365.



