



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



**PRİMER AKCİĞER KARSİNOMUNDA REZEKSİYON ÖNCESİ
MEDIASTİNAL LENF NODU DİSEKSİYONUNUN SAĞ KALIM
ÜZERİNE ETKİSİ VE DEĞERİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek AĞKOÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Akif TURNA
İSTANBUL – 2024

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

PRİMER AKCİĞER KARSİNOMUNDA REZEKSİYON ÖNCESİ
MEDIİASTİNAL LENF NODU DİSEKSİYONUNUN SAĞ KALIM
ÜZERİNE ETKİSİ VE DEĞERİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek AĞKOÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Akif TURNA
İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Bugüne gelmemde, karakterimde, etik ve ahlak anlayışında, bugüne kadar tüm zorlukları aşmamda en büyük pay sahibi, hayatımın en kritik anlarında da desteğini hiç esirgemeyen en yakın arkadaşım ve canım **annem Semra Ağkoç'a**, yetişmemdeki emeği yadsınamaz olan sevgili **babam Güngör Ağkoç'a**, samimiyetini ve şefkatini hiç esirgememiş olan biricik **ağabeyim Semih Ağkoç'a**,

Bana göğüs cerrahisini sevdiren ve hiç yorulmadan öğreten, bilim yapma yolunda bana yeni ufuklar açan ve her daim güvenini arkamda hissettiğim tez danışmanım, mentorum, ağabeyim ve sevgili hocam **Prof. Dr. Akif Turna'ya**,

Öğrenciliğimden beri desteğini hiç esirgemeyen **Prof. Dr. M. Kamil Kaynak'a**, üzerimde emeği çok büyük olan **Doç. Dr. Ezel Erşen'e**, kendisinden çok şey öğrendiğim **Doç. Dr. H. Volkan Kara'ya**, samimiyeti ile her zaman yanımda olan ablam **Dr. Öğr. Üyesi Burcu Kılıç'a**,

Birlikte kısa çalışma süremize rağmen göğüs cerrahisinde örnek aldığım hocalarımdan biri olan **Prof. Dr. Alper Toker'e**, kendisinden çok şey öğrendiğim **Prof. Dr. Murat Kara'ya**, özellikle asistanlığımın ilk yıllarında yetişmemde büyük katkısı olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili ağabeyim **Prof. Dr. Berker Özkan'a**, samimiyeti ile gerçek bir ağabeyden farkı olmayan ve üzerimde emeği büyük olan **Dr. Öğr. Üyesi Salih Duman'a**,

Tezimin veritabanını oluşturmamda büyük yardımları dokunan sevgili **Prof. Dr. Şebnem Batur'a**,

Birlikte çalışmaktan hep keyif aldığım ve gurur duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarım **Op. Dr. Merve Ekinci Fidan'a, Op. Dr. mer Faruk Sağlam'a, Dr. Yaman Khoraki'ye, Dr. Gökberk Güler'e, Dr. Arman Yıldız'a, Dr. Zahid Hajiye'e, Dr. Levani Chikvaidze'ye, Dr. Tolunay Turan'a, Op. Dr. Berk Çimenoglu'na, Op. Dr. Melike Güler lker'e, Op. Dr. Fahmin Amirov'a, Op. Dr. Eren Erdoğdu'ya, Dr. Gülnar Fatalizade'ye, Dr. Arda Sarıgl'e, Dr. şeyhmus uhatutar'a ve Dr. Berna Karataş'a,**

Hem Cerrahpaşa Tıp Fakültesi göğüs cerrahisi kliniği, hem de İstanbul Tıp Fakültesi göğüs cerrahisi kliniğinde birlikte çalışmayı keyifli hale getiren ve kolaylaştıran bütün **hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,**

Son olarak bütün eğitimimin temel taşını koyan sevgili ilkokul ğretmenim **Hüseyin Akar'a**

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	3
2.1.2. Histopatoloji	5
2.1.3. Görüntüleme ve Klinik Evreleme	7
2.1.4. Tedavi	11
2.2. Primer Akciğer Kanseri Mediastinal Evreleme	13
2.2.1. Akciğerin Lenfatik Drenajı	13
2.2.2. İnvaziv Mediastinal Evreleme Yöntemleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi ve Klinik Değerlendirme	23
3.2. Cerrahi Evreleme ve Rezeksiyon	23
3.3. İstatistik	25
4. BULGULAR	26
4.1. Lenf Nodu Tutulum Haritası	31
4.2. Sağ Kalım Analizi	35
5. TARTIŞMA	40

6.	SONUÇ	45
7.	KAYNAKLAR	46
8.	ÖZGEÇMİŞ	57
10.	İNTİHAL TARAMA RAPORU	62



SİMGE VE KISALTMALAR

AIS; adenokarsinom in situ

AJCC; Amerikan Kanser Komitesi

ALK-EML4; anaplastik lenfoma kinaz - ekinoderm mikrotübül-iliskili protein 4

BT; bilgisayarlı tomografi

CALGB; Kanser ve Lösemi Grubu B

CK-5/6; sitokeratin 5/6

CONSORT; Birleştirilmiş Deneme Raporlama Standartları

cT; klinik T evresi

DNA; deoksiribonükleik asit

DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü

EBUS; endobronşial ultrason

EGFR; epidermal büyüme faktörü reseptörü

ESTS; Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği

EUS; endoskopik ultrason

FDG; fluorodeoksiglukoz

GA; güven aralığı

GR; göreceli risk

IASLC; Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği

İHK; immunhistokimya

JCOG; Japon Klinik Onkoloji Grubu

KHDAK; küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KRAS; Kirsten rat sarcoma virus

MIA; minimal invaziv adenokarsinom

MR; manyetik rezonans
OECD; Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
PA; postero-anterior
PET/BT; pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
pN; patolojik N evresi
ROS-1; ROS proto-onkogen
SEER; Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı
SS; standart sapma
STAS; hava yoluyla tümör yayılımı
TEMLA; transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi
TNM; tümör-nod-metastaz
TTF-1; tiroid transkripsiyon faktörü-1
UICC; Uluslararası Kansere Savaş Örgütü
VAMLA; video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi
VATS; video yardımcı torakoskopik cerrahi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akciğer kanseri evreleme sisteminde mediastinal lenf nodu istasyonları.

Şekil 2. Mediastinoskopik lenf nodu örnekleme.

Şekil 3. Çalışmanın CONSORT akış şeması.

Şekil 4. Lenf nodu metastazı saptanan sağ üst lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

Şekil 5. Lenf nodu metastazı saptanan orta lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

Şekil 6. Lenf nodu metastazı saptanan sağ alt lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

Şekil 7. Lenf nodu metastazı saptanan sol üst lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

Şekil 8. Lenf nodu metastazı saptanan sol alt lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

Şekil 9. Videomediastinoskopi ve VAMLA sağ kalım grafiği.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dokuzuncu TNM evreleme sisteminde T, N ve M özellikleri.

Tablo 2. Dokuzun TNM evreleme sistemi.

Tablo 3. Demografik özellikler.

Tablo 4. Başvuru şikayeti ve patolojik özellikler.

Tablo 5. Genel kohortta videomediastinoskopi ve VAMLA gruplarının klinik ve patolojik özellikleri açısından karşılaştırılması.

Tablo 6. Rezeksiyon yapılan hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

Tablo 7. Genel kohortta Cox orantısal regresyon analizi sonuçları.

Tablo 8. İleri evre hastalarda Cox orantısal regresyon analizi sonuçları.

Tablo 9. Rezeksiyon yapılan grupta Cox orantısal regresyon analizi sonuçları.

Tablo 10. Erken ve geç evre hastalarda klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile karşılaştırılması.

ÖZET

Amaç: Primer akciğer karsinomunda preoperatif mediastinal evrelemede görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, endoskopik yöntemler ve cerrahi mediastinal evreleme yöntemleri kullanılmaktadır. Rehberlerde videomediastinoskopi ile en az subkarinal ve alt paratrakeal istasyonların örneklenmesi önerilmektedir. Lenf nodu tutulumunu daha yüksek doğrulukta saptayabilen video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) gibi yöntemler tanımlanmışsa da lenfadenektominin yeri hala tartışmalıdır. Çalışmamızda akciğer karsinomlu hastalarda preoperatif evreleme sırasında çıkarılan lenf nodu miktarı ile sağ kalım ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010-Aralık 2023 arasında kliniğimizde akciğer kanseri tanısıyla preoperatif cerrahi mediastinal evreleme yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tümör yerleşimine göre lenf nodu tutulumu haritalandırıldı. Evreleme modalitesi, klinik özellikler, patolojik özellikler ve çıkarılan lenf nodu parça sayısının sağ kalım üzerine etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli sağ kalım analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Evreleme modalitesinden bağımsız olarak preoperatif evrelemede ≥ 24 , preoperatif evreleme ile birlikte cerrahi rezeksiyon sırasında ≥ 45 lenf nodu parçasının çıkarılması tek başına daha kötü sağ kalım ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0.028$ [risk oranı(RO)] 1.39, [%95 güven aralığı (GA)] 1.03-1.87) ve $p=0.045$ [RO 1.40, %95 GA 1.00-1.96]). Genel kohortta kadın cinsiyet ($p=0.048$ [RO 1.42, %95 GA 1.00-2.02]), cT evresi ($p=0.013$ [RO 1.14, %95 GA 1.02-1.27]), cerrahi rezeksiyon yapılmış olması ($p=0.024$ [RO 0.71, %95 GA 0.53-0.95]) da tek başına anlamlı olarak sağ kalımla ilişkili idi.

Sonuç: Primer tümörün yerleşim yeri göz önünde bulundurularak, preoperatif mediastinal evrelemede en fazla 24, evreleme ve rezeksiyon sırasında ise toplam en fazla 45 lenf nodu parçasının çıkarılması önerilir.

Anahtar Sözcükler: Evreleme, lenfadenektomi, KHDAK, VAMLA.

ABSTRACT

Aim: Surgical mediastinal staging techniques are used during lung cancer staging workup along with imaging and endoscopic techniques. Videomediastinoscopy is recommended for sampling at least subcarinal and lower paratracheal stations. Despite development of new techniques like video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for more accurate detection of lymph node involvement, the role of lymphadenectomy remains debated. We aimed to investigate the relationship between the number of lymph nodes assessed during preoperative staging and survival in patients with lung cancer.

Material and Method: Lung cancer patients who had undergone preoperative surgical mediastinal staging in our department between January 2010-December 2023 were included. A lymph node involvement map is established according to the location of primary tumor. Univariable and multivariable survival analyses were conducted to evaluate the impact of staging modality, clinical features, pathological features, and the number of excised lymph nodes on survival.

Results: Excising ≥ 24 piece of lymph nodes during preoperative staging and ≥ 45 pieces during surgical resection in addition to preoperative staging is found to be associated with worse survival ($p=0.028$ [odds ratio(OR)] 1.39, [%95 confidence interval (CI)] 1.03-1.87 and $p=0.045$ [OR 1.40, %95 CI 1.00-1.96]), respectively). Gender ($p=0.048$ [OR 1.42, %95 CI 1.00-2.02]), cT staging ($p=0.013$ [OR 1.14, %95 CI 1.02-1.27]) and having resectional surgery ($p=0.024$ [OR 0.71, %95 CI 0.53-0.95]) were also independently associated with survival.

Conclusion: It is recommended to excise maximum 24 pieces of lymph node during preoperative mediastinal staging and 45 pieces during surgical resection in addition to staging, while also considering the location of primary tumor.

Keywords: Lymphadenectomy, NSCLC, staging, VAMLA.

1. GİRİŞ

Primer akciğer karsinomu dünyada, kadınlarda meme ve erkeklerde prostat kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignite olmasına rağmen, kansere bağlı ölümlerin birinci sebebidir [1]. Günümüzde akciğer kanseri tedavisinde oldukça etkili medikal tedavi modaliteleri bulunmakla birlikte, hala erken evrede ilk tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur [2]. Buna karşılık lokal ileri evre hastalığı tanımlayan mediastinal lenf nodu tutulumu varlığında direkt cerrahi uygulanmasının medikal tedaviye üstünlüğü bulunmamaktadır [3]. Bu nedenle optimal tedavi protokolünün seçilmesinde hastalığın evresinin doğru şekilde tespiti en önemli unsurlardan biridir [4].

Akciğer kanserinin klinik evrelemesinde fizik muayenenin yanı sıra, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Mediastinal lenf nodu tutulumunu öngörmede tek başına toraks BT'nin ve PET/BT'nin hassasiyeti ve özgüllüğü düşük bulunduğundan, güncel Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS) mediastinal evreleme rehberinde primer tümörün >3 cm, santral yerleşimli veya adenokarsinom histopatolojisinde olması halinde invaziv evreleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir [5]. İnvaziv yöntemlerden ilki endobronşial ultrason (EBUS) ve endoskopik ultrason (EUS) ile transbronşial veya transözefageal lenf nodu iğne aspirasyonudur (Sırası ile EBUS-TBİA ve EUS-İA). Sedasyon altında yapılabilmesi, düşük morbiditesi %94'e varan oranlarda hassasiyeti ile EBUS/EUS invaziv mediastinal evrelemede ilk tercih edilmesi önerilen basamaktır [5]. Ne var ki endoskopik tekniklerin negatif tahmin ettirici değerinin, takiben yapılan cerrahi mediastinal evreleme ile arttığı gösterildiğinden, EBUS/EUS'un negatif olması halinde hastalara videomediastinoskopik lenf nodu biyopsisi önerilmektedir [5].

ESTS, rehberinde subkarinal ve alt paratrakeal istasyonların mutlaka örneklenmesini öneriyor olsa da cerrahi mediastinal evrelemenin kapsamı ve optimal olarak en az kaç lenf nodunun çıkarılması gerektiği üzerinde bir uzlaşısı bulunmamaktadır [5]. Videomediastinoskopik lenf nodu örnekleme sine kıyasla daha geniş lenf nodu diseksiyonu imkanı sağlayan video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) yöntemleri tanımlanmıştır [6]. VAMLA ile %98'e, TEMLA ile ise %100'e varan negatif tahmin ettirici değerler ve düşük öngörülmemiş mediastinal lenf nodu metastazı oranları bildirilmiştir [6, 7]. Ayrıca bir çalışmada VAMLA yapılan hastalarda, mediastinoskopik lenf nodu biyopsisi uygulananlara göre sağ kalım avantajı görüldüğü de kaydedilmiştir [8]. Bir başka çalışmada ise bildirilen sağ kalım avantajının lenfadenektomi yapılan hastalarda sitotoksik T hücrelerinin fenotip ve fonksiyonel özelliklerinin değişmesine bağlı olarak açıklanabileceği bildirilmiştir [9]. Buna karşılık özellikle TEMLA, göreceli olarak yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle henüz rutin evrelemede önerilmemektedir [5, 10].

Bütün bunlarla birlikte tek başına mediastinal lenfadenektominin primer akciğer karsinomlu hastalarda sağ kalım üzerine etkisi hala tartışmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Yirminci yüzyılın başlarında akciğer kanseri oldukça nadir tespit edilen bir hastalık idi. 1912’de Adler, Amerika ve Batı Avrupa’da gerçekleştirilen geniş bir otopsi serisinde akciğer kanseri insidansını tüm kanserlerin %0.5’inden daha az olduğunu bildirmiştir [11]. Daha sonraki yıllarda akciğer kanseri insidansında artış görüldüğünü bildiren çalışmalardan biri de 1951’de Avustralya’da postmortem inceleme sonuçlarını paylaşan Wilhelm DL’ye aittir. Wilhelm DL, akciğer kanserinin tüm kanserler arasında görülme sıklığının 1929’da %4.1’den 1948’de %18.3’e yükseldiğini bildirmiştir [12]. Günümüzde ise kadınlarda meme ve erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen primer akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin birinci sebebidir [1]. Özellikle 1990’lardan sonra yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile mortalitesinin azalıyor olması gözlenmekle birlikte, akciğer kanseri yıllık kanser ölümlerinin beşte birinden sorumlu olmaya devam etmektedir [1]. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER programı, 2024’te Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık olarak 234,580 kişinin (tüm kanser vakalarının %11.7’si) primer akciğer kanseri tanısı alacağını öngörmektedir. Ayrıca bütün kanser ölümlerinin %20.4’üne tekabülen yaklaşık 125,070 hastanın da 2024’te primer akciğer kanseri nedeniyle kaybedileceği tahmin edilmektedir [13]. Türkiye’de ise akciğer kanseri, insidansına göre erkeklerde birinci (100,000’de 56.7), kadınlarda ise dördüncü (100,000’de 11.1) sırada yer almaktadır [14]. 2022 yılında ülkemizde 41,032 kişi primer akciğer kanseri tanısı almış ve kansere bağlı mortalitenin %29.7’si akciğer kanserine bağlı olarak gerçekleşmiştir [14].

Akciğer kanseri etyolojisinde rol alan primer ajanın sigara tüketimi olduğu 1930'lardan itibaren tahmin edilmekle birlikte [15], ilk bilimsel kanıt 1950'de Wynder ve Graham tarafından bildirilen 684 hastalık kontrollü çalışma ile ortaya koyulmuştur [16]. Bu çalışmada, uzun süreli ve yoğun sigara tüketiminin akciğer kanseri etyolojisinde rol oynayabileceği, sigara içmeyen kişilerde akciğer kanserinin nadir görüldüğü ve sigaranın bırakılmasından 10 yıl sonra bile akciğer kanseri görülme ihtimalinin devam ettiği bildirilmiştir. Günümüzde ise sigara tüketimi ile akciğer kanseri arasında ilişki su götürmez bir gerçeklikle kabul edilmekte ve sigara tüketiminin akciğer kanseri riskini hiç sigara içmemiş kişilere kıyasla 36 kata kadar artırdığı bilinmektedir [17]. Bu risk sigara bırakıldıktan 30 yıl sonra dahi 6.4 kat kadar yüksek seyretmektedir. Türkiye'de tüm popülasyonun %31.6'sı, erkeklerin ise %44.1'i aktif olarak sigara içmektedir [18]. Bu oran ile Türkiye, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'ne üye (OECD) toplam 37 ülke arasında ilk sırada yer almaktadır [19].

Sigaranın, direkt karsinojen etkisi gösterilmiş polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrözaminler ve benzen, vinil klorid, arsenik gibi birçok bileşen ile birlikte toplamda 4000'den fazla molekül içerdiği gösterilmiştir [11]. Bunlara ek olarak radon, bizmut ve polonyum gibi radyoaktif elementlerin de sigara dumanında bulunduğu bilinmektedir. Bu bileşenler inhalasyon yolu ile solunum sistemi üzerinde ve sistemik dolaşıma katılmaları ile birlikte diğer doku ve organlarda da DNA hasarına yol açmaktadır [11]. Sigaranın yanı sıra günümüzde tüketimi oldukça yaygınlaşan elektronik sigaralar da içerdiği formaldehit, benzen, toluen gibi karsinojen maddelerle akciğer kanseri etyolojisinde rol oynamaktadır [20]. Sigara dumanına çevresel maruziyet, hava kirliliği, asbest maruziyeti, radon ve uranyum maruziyeti de akciğer kanseri oluşumunda sinerjistik etki gösteren diğer sebepler arasında sayılabilir [11, 21-23].

Akciğer kanseri etiyolojisinde çevresel faktörlerin dışında etnik köken, cinsiyet, geçirilmiş diğer akciğer hastalıkları öyküsü, genetik faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Her ne kadar erkeklerde akciğer kanseri kadınlara oranla daha sık görülse de sigara tüketimi ve diğer çevresel etkenlere maruziyet gibi faktörler eşitlendiğinde,

kadınların akciğer kanserine yakalanma riskinin erkeklere göre 1.7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [24]. Bir meta-analizde akciğer kanseri ile birlikteliği sık görülen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (göreceli riski[GR] 2.2) dışında, sigara içen kişilerde amfizem (GR 2), kronik bronşit (GR 1.5), pnömoni (GR1.4) ve tüberküloz (GR 1.8) varlığının da artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Ayrıca yine bu çalışmada, sigara içmeyen kişilerde dahi pnömoni (GR 1.4) ve tüberkülozun (GR 1.9) artmış akciğer kanseri riskinde payı olduğu bildirilmektedir. Pozitif aile öyküsünün akciğer kanseri riskini artırmasının yanı sıra, akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan KRAS, EGFR, ROS-1 füzyonu ve ALK-EML4 translokasyonu gibi spesifik sürücü mutasyonlar da tanımlanmıştır [11]. Bu mutasyonların varlığı, günümüzde tirozin kinaz inhibitörleri aracılığıyla medikal tedavide geleneksel sitostatik tedavi ajanlarına alternatif olarak daha etkin tedavi imkanları sağlamaktadır.

2.1.2. Histopatoloji

Primer akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarından beri histopatolojik olarak temelde yulaf hücreli (İng; Oat Cell) karsinom (bugün küçük hücreli karsinom olarak isimlendirilmektedir), adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olmak üzere sınıflandırılmaktaydı [26]. Modern olarak uzlaşma sağlanan ilk akciğer tümörleri histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1967'de yayımlandı. Bu sınıflama, 1981, 1999, 2004, 2015 ve son olarak 2021'de morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler incelemeler temel alınarak güncellendi [27]. 2021 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflaması'na göre akciğer tümörleri epitelyal tümörler, nöroendokrin tümörler, ektopik doku tümörleri, mezenkimal tümörler ve hematolenfoid tümörler başlıkları altında incelenmektedir [27].

2.1.2.1. Epitelyal Tümörler

Akciğerin epitelyal tümörleri papillom ve adenomlardan, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve karsinosarkomlara kadar geniş yelpazede bir grup tümörü kapsamaktadır. Özellikle günümüzde diğer histopatolojik tiplere göre daha sık görülen adenokarsinomlar, glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal tümörlerdir [28]. Genellikle periferik yerleşim gösterir ve skar dokusundan gelişebilir. Mezotelyoma

benzeri plevral yayılım göstererek veya yoğun lenfanjitik yayılım ve lenfatik kapillerlerde tümör embolisi ise lenfanjitis karsinomatoza tablosuna yol açarak prezente olabilir [29]. Mikroskopik olarak yuvarlak nükleuslu, vakuollü sitoplazma sahip kuboid/kolumnar epitel hücresi görünümündedir. TTF-1 ve Napsin-A pozitif boyanabilir. Adenokarsinomlar, preinvaziv lezyonlar (atipik adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma in situ [AIS]), minimal invaziv adenokarsinom (MIA), invaziv adenokarsinom ve varyantları şeklinde incelenebilir. İnvaziv adenokarsinomlar, lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid büyüme paterni gösterebilirler [27]. AIS ve MIA, lepidik patern invaziv adenokarsinomlarla birlikte en iyi prognozla seyrederken, sırasıyla asiner, papiller, solid ve mikropapiller patern gösteren tümörler daha kötü prognoza sahiptir [30].

En sık görülen ikinci histopatolojik tip olarak skuamöz hücreli karsinomlar, keratinizasyon ve/veya interselüler köprüleşme gösteren malign epitelyal tümörlerdir [28]. Sigara tüketimi ile kuvvetli ilişkisi nedeniyle 1950’lerde en sık görülen histopatolojik tip olmasına rağmen, sigara içme oranındaki azalma ile birlikte gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı azalmıştır [31]. Genellikle santral olarak yerleşirler ve nekroza bağlı kavitasyon gösterebilirler. Histopatolojik olarak üç alt tipi mevcuttur: Keratinize, nonkeratinize ve bazaloid [27]. Keratinize tip skuamöz hücreli karsinomun mikroskopik incelemesinde, poligonal veya dikensi hücreler ile eşlik eden interselüler köprüleşme ve keratin incileri görülebilir [29]. Nonkeratinize tip, daha kötü diferansiye tümörler olup interselüler köprüleşme veya keratinizasyon minimal izlendiği için, ayırıcı tanısında genellikle immunohistokimyasal (İHK) incelemeye gerek duyulur [29]. İHK’da p40, p63, CK5-6 pozitifliği ve TTF-1, Napsin-A negatifliği tanı koydurucu olabilir [29]. Bazaolid tip skuamöz hücreli karsinom ise, periferik palizatlanma ve fokal interselüler köprüleşme gösteren adacıklardan oluşur. Yüksek mitotik indekse sahip, küçük ve hiperkromatik nükleuslu hücrelerdir. İmmunohistokimyasal olarak skuamöz hücreli karsinom özellikleri gösterir ve hiç TTF-1 pozitif boyanmazlar [32].

2.1.2.2. Nöroendokrin Tümörler

Akciğerin primer nöroendokrin tümörleri tipik karsinoid ve atipik karsinoid tümörler ile büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli nöroendokrin karsinomu kapsar [27]. Ortak histopatolojik özellikleri arasında trabeküler büyüme, periferik palizatlanma ve rozet formasyonu sayılabilir. CD56, kromogranin-A ve sinaptofizin pozitifliği görülebilir [29]. Nöroendokrin tümör sınıflamasında anahtar kriter morfolojiye ek olarak mitoz sayısı ve nekroz varlığıdır. 2 mm²'de 2'den daha az mitoz görülmesi tipik karsinoid, 2-10 mitoz ek olarak nekroz alanları görülmesi atipik karsinoid, 11'den fazla mitoz ve geniş alanlarda nekroz görülmesi ise nöroendokrin karsinom lehine değerlendirilir [29]. Tüm akciğer tümörleri arasında üçüncü sıklıkta görülen küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), mikroskopik olarak oldukça küçük, nükleolü belirgin olmayan ve nükleusu granüler kromatin içeren hücrelerden oluşur. KHAK, çabuk metastaz yapan, hızlı büyüyen ve genellikle santral yerleşme eğiliminde olan agresif bir tümördür. Sigara içmeyen kişilerde oldukça nadir görülür ve hemen her zaman sigarayla ilişkilidir [33]. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin-A ve CD56'ya karşı geliştirilen antikorlar ile pozitif boyanır ve yüksek (%80-100) Ki-67 indeksine sahiptir.

2.1.3. Görüntüleme ve Klinik Evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), küçük hücreli karsinoma kıyasla daha periferik yerleşme ve daha yavaş büyüme eğiliminde olduğundan genellikle erken evrelerde asemptomatiktir. Bununla birlikte öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve dispne en sık görülen yakınmalar arasındadır [33]. Lokal ileri evrede ise hastalar ses kısıklığı, plevral veya perikardiyal efüzyon, frenik sinir paralizi, süperior vena cava sendromu, Pancoast sendromu, yutma güçlüğü veya kaşeksi ile prezente olabilir. Ayrıca beyin, kemik, adrenal veya karaciğer gibi organlardaki uzak metastazların indirekt bulguları da görülebilir [34]. Fizik muayenede yer kaplayıcı lezyona, atelektaziye veya plevral efüzyona bağlı olarak azalmış solunum sesleri alınabilir veya endolüminal yerleşim gösteren tümör varlığında wheezing işitilebilir [35]. Primer akciğer kanseri ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda bilateral supraklavikuler ve skalen lenf nodu muayenesi önem arz etmektedir.

Akciğer kanseri görüntülenmesinde ilk olarak posteroanterior (PA) akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) tercih edilir. Toraks BT kontrastlı çekildiği takdirde tümörün yerleşimi, boyutu, çevre dokular ve vasküler yapılar ile ilişkisi hakkında bilgi verir [36]. Tümörün intratorasik ve ekstratorasik yayılımı ile metabolizmasının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılır [2]. Klinik ve radyolojik değerlendirme ile hastada tümör (T), lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) klinik evrelemesi yapılır [37]. Histopatolojik tanıda ise en az invaziv olan yöntemden en invaziv yönteme doğru en uygun olan yöntem seçilir. Balgam sitolojisi, bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyonu veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) tercih edilebilir.

Uluslararası Kanser Savaş Örgütü'nün (UICC) 1960'lı yıllarda ilk adımını attığı akciğer kanserinde TNM evreleme sistemi Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) de katılımıyla dört kez daha güncellendikten sonra [38], 1998'de Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC) tarafından daha geniş ve uluslararası bir veritabanının analizi ile 6. TNM evreleme sistemi yayımlandı [39]. Bunu takiben yayımlanan güncellemelerin sonuncusu bu yılın başında önerilen 9. TNM evreleme sistemidir [37] (Tablo 1).

2.1.3.1. Tümör (T) Faktörü

Dokuzuncu TNM evreleme projesinde T1-T4 tümörü olan, lenf nodu tutulumu (N0) ve uzak metastazı (M0) olmayan yaklaşık 21,000 hasta irdelenmiştir [40]. Sekizinci TNM evrelemesine kıyasla T faktörü belirleyicilerinde değişiklik yapılmamıştır. Güncel evreleme sisteminde insitu karsinomlar Tis olarak sınıflandırılmakta, T1 kategorisi ise primer tümörün boyutlarına göre üç alt kategoriye ayrılmaktadır: T1a (≤ 1 cm), T1b (>1 cm - ≤ 2 cm) ve T1c (>2 cm - ≤ 3 cm). Ayrıca minimal invaziv adenokarsinomlar T1'in özel bir alt kategorisi olarak Tmi altında sınıflandırılır. T2 kategorisi tümör boyutu bakımından iki alt kategoriye ayrılmaktadır: T2a (>3 cm - ≤ 4 cm) ve T2b (>4 cm - ≤ 5 cm) [40]. Ayrıca tümör boyutundan bağımsız olarak karina dışında ana bronş invazyonu varlığı, viseral plevra invazyonu, atelektazi veya postobstruktif pnömoni varlığı da

tümörün T2 kategorisinde sınıflandırılmasını gerektirir. En geniş çapı >5 cm ve ≤ 7 cm olan, göğüs duvarı (veya pariyetal plevra) invazyonu, perikard invazyonu, vena azigos invazyonu, torasik sinir kökleri veya stellat ganglion invazyonu olan veya primer tümör ile aynı lob içerisinde satellit lezyonu olan tümörler T3 kategorisinde sınıflandırılır [40]. T4 kategorisindeki tümörler mediasten, diyafragma, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, karina, trakea, özefagus, vertebra veya brakial pleksus invazyonu olan, aynı taraflı akciğerde fakat farklı bir lobda satellit lezyonu bulunan veya >7 cm olan lezyonlardır [40].

2.1.3.2. Lenf Nodu (N) Faktörü

Lenf nodu (N) faktörünün 9. TNM evreleme projesi kapsamında irdelenmesinde yaklaşık 45,000 hasta değerlendirilmiştir [41]. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalar N0 kategorisinde sınıflandırılmaktadır. N1 kategorisinde primer tümör ile aynı taraflı hiler, peribronşial veya intrapulmoner lenf nodu tutulumu bulunan tümörler yer almaktadır. Sekizinci TNM evrelemesine kıyasla N2 kategorisi iki alt kategoriye ayrılmıştır: N2a, aynı taraflı mediastinal veya subkarinal tek lenf nodu istasyonu tutulumu bulunan; N2b ise aynı taraflı mediastinal veya subkarinal multipl lenf nodu istasyonu tutulumu bulunan tümörler için tanımlanmıştır. Karşı taraflı hiler, peribronşial, intrapulmoner, mediastinal, subkarinal veya her iki taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodu tutulumu olan tümörler ise N3 kategorisi altında sınıflandırılmaya devam etmektedir [41].

2.1.3.3. Uzak Metastaz (M) Faktörü

Dokuzuncu TNM evreleme sisteminde uzak metastaz (M) faktörünün değerlendirilmesinde yaklaşık 15,000 hasta irdelenmiş ve tek organ ile multipl organ sistemleri ayrı kategorilerde sınıflandırılmıştır [42]. Uzak metastazı olmayan hastalar M0; karşı akciğerde nodül, plevral/perikardiyal nodül veya malign efüzyonu mevcut olan hastalar ise M1a olarak sınıflandırılmaya devam etmektedir. Ekstratorasik tek organ sisteminde tek metastazın bulunması hastalığın M1b olarak sınıflandırılmasını gerektirir. M1c ise güncel evreleme isteminde iki alt kategoriye ayrılmıştır: M1c1, tek organ sisteminde multipl metastazı; M1c2 ise multipl organ sisteminde multipl metastazı temsil etmektedir [42].

Tablo 1. Dokuzuncu TNM evreleme sisteminde T, N ve M özellikleri ([37] numaralı makaleye göre düzenlenmiştir).

T Faktörü	
Tis	İn situ karsinom
T1	≤ 3cm
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	≤ 1cm
T1b	>1 cm - ≤ 2 cm
T1c	>2 cm - ≤ 3 cm
T2	>3 cm - ≤ 5 cm veya Ana bronş invazyonu, viseral plevra invazyonu, atelektazi veya postobstrüktif pnömoni varlığı
T2a	>3 cm - ≤ 4 cm
T2b	>4 cm - ≤ 5 cm
T3	>5 cm - ≤ 7 cm veya Aynı lobda satellit nodül veya göğüs duvarı/pariyetal plevra, frenik sinir, perikard invazyonu varlığı
T4	>7 cm veya İpsilateral farklı bir lobda satellit nodül veya diyafragma, medisten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra, karina invazyonu varlığı
N Faktörü	
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial, ipsilateral hiler ve/veya intrapulmoner lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N2a	Tek N2 tutulumu
N2b	Multipl N2 tutulumu
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen/supraklavikuler lenf nodu metastazı
M Faktörü	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Malign plevral/perikardiyal nodül veya efüzyon veya kontralateral akciğerde tümör
M1b	Tek organ sisteminde tek ekstratorasik metastaz
M1c	Multipl ekstratorasik metastaz
M1c1	Tek organ sisteminde multipl metastaz
M1c2	Multipl organ sisteminde multipl metastaz

2.1.3.4. TNM Evresi ve Sağ Kalım

Sağ kalım ve prognoz tahmin edilmesi amacıyla primer tümör (T), lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) faktörleri birlikte değerlendirilerek bir TNM evresi belirlenir. T1aN0M0 olan hastalar evre IA1 olarak sınıflandırılırken, herhangi bir T ve herhangi bir N ile M1c olan hastalar evre IVB olarak sınıflandırılır [37]. Dokuzuncu TNM evreleme sisteminde 8. evrelemeye kıyasla, T1N1M0 olan hastalar evre IIB yerine evre IIA, T1N2aM0 olanlar evre IIIA yerine evre IIB, T2N2bM0 olanlar evre IIIA yerine evre IIIB ve T3N2aM0 olanlar evre IIIB yerine evre IIIA olarak sınıflandırılmıştır [37] (Tablo 2). Bu veritabanına göre evre IA'da tahmini 5-yıllık sağ kalım oranı %82 iken, evre IVB'de bu oran %7'dir [37].

Tablo 2. Dokuzuncu TNM evreleme sistemi ([37] numaralı makaleye göre düzenlenmiştir).

T/M		N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

2.1.4. Tedavi

Primer akciğer kanserinde optimal tedavi, temelde tümörün özellikleri, hastalığın evresi ve hastanın fiziksel kondisyonu göz önüne alınarak belirlenmelidir [43]. Küçük

hücreli dışı akciğer karsinomunda (KHDAK) evre IA için önerilen ilk basamak tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur [2]. N2 lenf nodu tutulumu olmaksızın evre IB-III A (N0-1) hastalıkta cerrahi tedavi halen ilk seçenek olsa da son yıllarda bu hasta grubunda etkinliği gösterilen immün kontrol noktası inhibitörleri ve sistemik kemoterapinin neoadjuvan olarak verilmesi uygun hastalarda önerilmektedir [2]. N2 lenf nodu tutulumu varlığında T1-T3 hastalıkta neoadjuvan sistemik tedavi ve eşlik eden radyoterapi ilk tedavi seçeneği olup, hastalık progresyonu izlenmemesi halinde cerrahi, immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviden uygun olanı seçilebilir. Evre IIIB ve daha ileri evrelerde ise seçilmiş hastalar (Evre IA, rezektabl oligometastatik, N0-1 gibi) dışında sistemik kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi veya hedefe yönelik tedavi kombinasyonlarından uygun olanı tercih edilir [2].

Akciğer kanserine yönelik ilk başarılı cerrahi tedavi olarak pnömonektomi, 1933 yılında Graham tarafından bildirildikten sonra, yirminci yüzyılın ilk yarısında akciğer kanseri için optimal rezeksiyon şekli olarak kabul edilmeye başladı [44, 45]. 1950'lerden itibaren ise pnömonektomi %30'lara varan mortalitesi ile [44] yerini, onkolojik açıdan benzer hatta daha iyi sonuçların elde edildiği, buna karşılık mortalite ve morbiditesinin kabul edilebilir düzeylerde olduğu lobektomiye bırakmaya başladı [46]. Periferik ve daha küçük tümörlerde sublobar rezeksiyonun yeri 1990'lardan beri tartışılıyor olsa da, Ginsberg ve arkadaşlarının 1995'te yayımladığı, lobektominin sublobar rezeksiyona üstünlüğünü gösteren randomize çalışmanın sonuçları geçerliliğini günümüze değin korumuştur [47]. Minimal invaziv cerrahinin gelişimi, cerrahi teknik ve enstrümantasyondaki ilerleme ve daha iyi evreleme imkanları ile son yıllarda, küçük tümörlere yönelik uygulanan segmentektominin daha az morbidite ile lobektomi ile benzer onkolojik sonuçlar verebileceği kanısı kuvvetlenmiştir. Japon Klinik Onkoloji Grubu'nun (JCOG) 2022'de yayınlanan çok merkezli, randomize, kontrollü, faz III çalışması ile segmentektominin, ≤ 2 cm tümörlerde lobektomiden daha iyi 5-yıllık sağ kalım oranı (%94.3'e karşın %91.1) sağladığı gösterilmiştir [48]. Buna ek olarak 2023'te Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB) tarafından yayınlanan bir başka randomize, kontrollü çalışmada sublobar rezeksiyonun, artmış lokal nüks ihtimaline karşın genel sağ kalımda lobektomiye denk (non-inferior) olduğu gösterilmiştir [49]. Bu sonuçlarla

günümüzde, ≤ 2 cm, periferik, N0 tümörlerde öncelikli olarak sublobar rezeksiyon önerilmektedir [2].

2.2. Primer Akciğer Kanserinde Mediastinal Evreleme

2.2.1. Akciğerin Lenfatik Drenajı

Akciğerler, viseral plevra altındaki gevşek bağ dokusunda, interlobüler septalarda ve peribronşial damar kılıflarında yer alan geniş bir lenfatik ağ ile örülüdür [50]. Pulmoner parenkimden başlayan lenfatik drenaj, lenf yollarındaki düz kas ve kapakçık mekanizması ile hilusa doğru aktif olarak taşınır. Lenfoid doku özellikle bronş ve bronşiyollerin mukozalarında yoğunlaşır. Erken embryonik dönemde oluşmaya başlayan lenfatik yollar, ilerleyen haftalarda fetal dönem başlangıcında lenf nodlarının oluşumu ile devam eder [51].

Intrapulmoner lenf nodları genellikle viseral plevranın hemen altında veya interlobüler septumlarda yerleşirler. Sağlıklı lenf nodları genellikle 0.5 ila 1 cm aralığındadır [50]. Çoğunlukla yetişkin bireylerde, çevresel etkenlerin stimülasyonuna bağlı olarak geliştiklerinden, çocuk ve gençlerde nadiren büyümüş bulunur [50]. İnce kesitli toraks BT'de genellikle subplevral, sınırları keskin, ovoid şekilli ve homojen dansiteler şeklinde görünür. Bronkopulmoner lenf nodları ise bronşların dallanma ayrımında ve genellikle bronşa eşlik eden arter komşuluğunda yer alır. Pulmoner enfeksiyon veya malignite varlığında sayıları değişmekle birlikte, genellikle hayatın ilk dekadında maksimum sayıya ulaşmış ileriye yaşılarında atrofiye uğrar [50]. Sağ akciğerin lenfatik drenajı interlobar bronş ile üst lob bronşu karinasında yerleşmiş olan lenf nodlarına, sol akciğerin ise sol sekonder karinada yerleşmiş olan lenf nodlarına doğrudur. Bu nedenle üst lobların lenfatik drenajının bu seviyeden daha aşağıya, alt loblara veya orta loba doğru olması beklenmez [50]. Hiler lenf nodları, bronkopulmoner lenf nodları ile mediastinal lenf nodları arasındaki bağlantıyı oluşturur. Sağda genellikle ana bronş anteriorunda, vena azigosun inferiorunda ve viseral plevra altında kalan lenf nodları hiler olarak değerlendirilirken, viseral plevranın dışında karinaya yakın olanlar subkarinal olarak sınıflandırılmalıdır. Solda ise hiler ve mediastinal lenf nodlarını ayıran hat, asendan

aortanın lateral kenarından geçen hayali plandır. Sol hiler lenf nodları ana bronşun etrafında yer alır. Ana bronş anteriorunda, ana pulmoner artere komşu olarak yer alan lenf nodları proksimalde aortikopulmoner penceredeki lenf nodları ile devamlılık gösterir [50].

2.2.1.1. Sağ Üst Lobun Lenfatik Drenajı

Sağ üst lobun lenfatik drenajı genellikle bronchus intermediusun süperior lateralinde ve üst lob bronşu ile arasında kalan süperior interlobar lenf nodlarına doğrudur [50]. Buradan ise genellikle subkarinal veya vena azigos proksimalinde kalan lenf nodlarına drene olur [52]. Üst lob drenajının büyük kısmı hiler lenf nodlarından sonra proksimalde önce alt paratrakeal lenf nodlarına, oradan da üst paratrakeal gangliyon ve bağlı olduğu lenfatik kanalları takiben sağ skalen lenf nodlarına olur [50]. Anterior segment lenfatiklerinin bir kısmı ise direkt olarak subkarinal veya pretrakeal lenf nodlarına drene olur. Oradan ise drenaj, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarını ve buna bağlı kanalları takiben sağ skalen lenf nodlarına ilerler. Az miktarda lenfatik yol ise, subkarinalden direkt olarak sol paratrakeal lenf nodlarına bağlanır.

2.2.1.2. Orta Lobun Lenfatik Drenajı

Orta lob lenfatikleri genellikle süperior interlobar lenf nodlarına doğru drene olmakla birlikte, inferior interlobar nodlara drenajı da görülebilir. Ayrıca orta lobdan direkt olarak subkarinal veya pretrakeal lenf nodlarına drenaj görülebildiği de bildirilmiştir [53]. Orta lob lenfatikleri, alt lobun süperior segmenti ile birlikte genellikle subkarinal lenf nodlarını takiben üst paratrakeal gangliona doğru drene olur. Küçük bir kısım drenaj ise, üst lob anterior segmentte olduğu gibi sırasıyla subkarinal, anterior paratrakeal ve oradan da sol paratrakeal veya anterior mediastinal lenf nodlarına doğru ilerler [50].

2.2.1.3. Sağ Alt Lobun Lenfatik Drenajı

Sağ alt lobun lenfatik drenajı genellikle inferior interlobar lenf nodlarına, oradan süperior interlobar nodlara, özellikle de bronchus intermediusun medial komşuluğunda bulunan lenf nodlarına olur [50]. Yine sağ alt lobda da direkt olarak subkarinal lenf nodlarına drenaj görülebilmektedir [54]. Subkarinal lenf nodlarını takiben, sağ alt ve üst paratrakeal lenf nodlarına, oradan da sağ skalen lenf nodlarına doğru drenaj sağlanır.

2.2.1.4. Sol Üst Lobun Lenfatik Drenajı

Sol üst lobdan kaynaklanan lenfatik drenaj sol interlobar lenf nodlarına doğru ilerler [50]. Ana bronş komşuluğundaki hiler lenf nodları da buradan drenaj almaktadır. Süperior segmentlerin direkt aortikopulmoner pencere lenf nodlarına, linguler segmentlerin ise direkt olarak subkarinal lenf nodlarına drene olabildiği gösterilmiştir [53]. Aortikopulmoner penceredeki lenf nodları daha proksimalde sol nervus vagusu takiben sol skalen lenf nodlarına veya rekürren laringeal siniri takiben sol yüksek mediastinal lenf nodlarına drene olabilir. Paraaortik lenf nodlarının drenajı ise sol frenik siniri takiben anterior mediastinal lenf nodlarına, oradan da sol skalene doğrudur [50]. Üst lobun hiler lenf nodlarına olan drenajı, sağ üst pretrakeal veya sol yüksek mediastinal lenf nodlarına doğru ilerleyebilir. Son olarak hiler ve subkarinal lenf nodu sırasını takip eden lenfatik yol ise proksimalde önce alt paratrakeal ile, sonra da sağ üst paratrakeal ile devam edebilir.

2.2.1.5. Sol Alt Lobun Lenfatik Drenajı

Sol alt lob lenfatikleri peribronşial ve oradan da interlobar lenf nodlarına drene olmaktadır [50]. Drenajın devamı daha proksimalde ise hiler veya direkt olarak mediastinal lenf nodlarına doğrudur. Sol alt lobun inferior pulmoner ligamana olan direkt drenajı sağ alt loba kıyasla daha sık görülmektedir [52]. Süperior segmentin lenfatik drenajı genellikle aortikopulmoner pencere, paraaortik veya subkarinal lenf nodlarını takip eden yollarla olmaktadır. Birleşik (İng; common) bazal segmentin drenajı ise ağırlıklı olarak subkarinal gangliona, oradan da sol alt paratrakeal lenf nodlarına doğrudur.

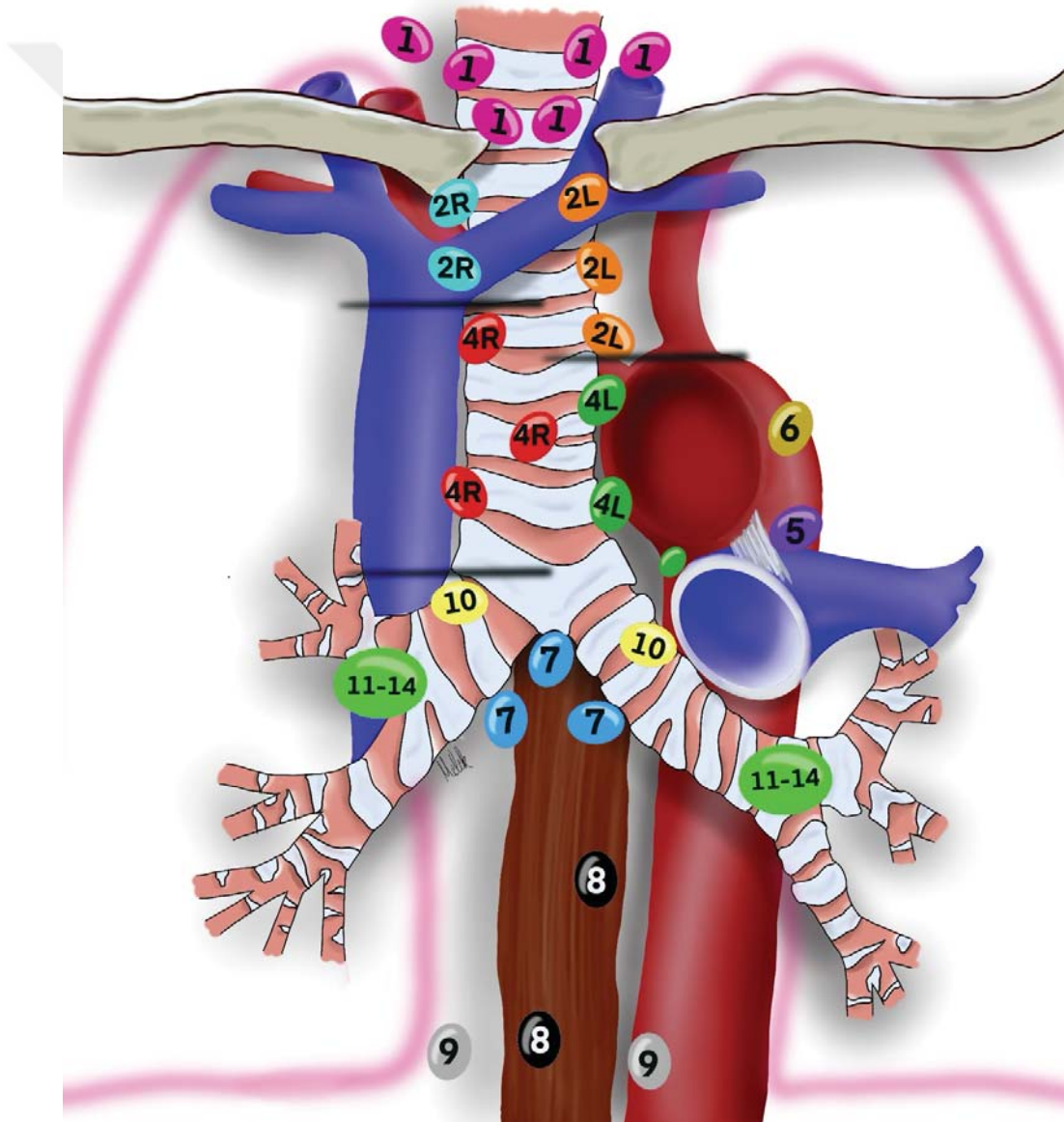
IASLC Akciğer Kanseri Evreleme Projesi [55] kapsamında belirlenen mediastinal lenf nodu istasyonları ve anatomik sınırları şöyledir (Şekil 1):

- **#1 – Supraklavikuler ve sternal çentik:**
 - o Üst sınır: Krikoid kıkırdağın alt sınırı
 - o Alt sınır: Klavikulalar ve ortada manubriumun üst sınırı
 - o 1R ve 1L sınırı: Trakea orta hattı
- **#2R – Üst paratrakeal:**
 - o Üst sınır: Sağ akciğerin apeksi ve manubriumun üst sınırı
 - o Alt sınır: İnnominat venin trakea ile kaudalde kesiştiği nokta
 - o Trakeanın sol lateral sınırına dek uzanır (Pretrakeal).
- **#2L – Üst paratrakeal:**
 - o Üst sınır: Sol akciğerin apeksi ve manubriumun üst sınırı
 - o Alt sınır: Arkus aortanın üst sınırı
- **#3a – Prevasküler:**
 - o Üst sınır: Apeks
 - o Alt sınır: Karina seviyesi
 - o Posterior sınır: Sağda superior vena cava'nın ön sınırı, solda sol karotis arter
- **#3p – Retrotrakeal:**
 - o Üst sınır: Apeks
 - o Alt sınır: Karina seviyesi
- **#4R – Alt paratrakeal:**
 - o Üst sınır: İnnominat venin trakea ile kaudalde kesiştiği nokta
 - o Alt sınır: V. Azigosun alt sınırı
 - o Trakeanın sol lateral sınırına dek uzanır (Pretrakeal).
- **#4L – Alt paratrakeal:**
 - o Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırı
 - o Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
 - o Trakea sol laterali ile ligamentum arteriosum arasında yer alır.

- **#5 – Aortipulmoner pencere:**
 - o Üst sınır: Arkus aortanın alt sınırı
 - o Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
 - o Ligamentum arteriosum lateralinde yer alır.
- **#6 – Paraaortik:**
 - o Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırından geçen çizgi
 - o Alt sınır: Arkus aortanın alt sınırı
 - o Asendan aortanın ve arkus aortanın anterior ve lateralinde yer alır.
- **#7 – Subkarinal:**
 - o Üst sınır: Ana karina
 - o Alt sınır: Solda alt lob bronşunun üst sınırı, sağda bronchus intermediusun alt sınırı
- **#8 – Paraözefageal:**
 - o Üst sınır: Solda alt lob bronşunun üst sınırı, sağda bronchus intermediusun alt sınırı
 - o Alt sınır: Diyafragma
 - o Özefagus duvarına komşu olan lenf nodlarıdır.
- **#9 – Pulmoner ligaman:**
 - o Üst sınır: Inferior pulmoner ven
 - o Alt sınır: Diyafragma
 - o Pulmoner ligaman içerisinde yer alan lenf nodlarıdır.
- **#10 – Hiler:**
 - o Üst sınır: Sağda vena azigosun alt sınırı, solda ana pulmoner arterin üst sınırı
 - o Alt sınır: İnterlobar alan
 - o Ana bronşlara ve hiler damarlara komşu olan lenf nodlarıdır.
- **#11 – İnterlobar:**
 - o Lob bronşu ayrımlarında bulunan lenf nodlarıdır.
 - o #11s: Sağda üst lob bronşu ve b. intermedius arasında
 - o #11i: Sağda orta ve alt lob bronşu arasında

- **#12 – Lobar:**
 - o Lob bronşlarına komşu olarak bulunur.
- **#13 – Segmental:**
 - o Segment bronşlarına komşu olarak bulunur.
- **#14 – Subsegmental/İntrapulmoner:**
 - o Subsegment bronşlarına komşu olarak veya daha distalde bulunurlar.

Şekil 1. Akciğer kanseri evreleme sisteminde mediastinal lenf nodu istasyonları.



2.2.2. İnvaziv Mediastinal Evreleme Yöntemleri

Primer akciğer karsinomunda özellikle N evresinin en doğru şekilde tespit edilmesi, en düşük morbidite ve mortalite riski ile en iyi onkolojik sonuçları sağlayacak optimal tedavi modalitesinin belirlenmesinde büyük önem arz etmektedir [56]. Klinik evreleme yöntemlerinden toraks BT ve PET/BT'nin hassaslığı %80-90 ve özgüllüğü %85-95 arasında bildirilmiştir [56]. Bununla birlikte PET/BT'nin negatif tahmin ettirici değeri ≤ 3 cm tümörlerde %92-94 arasında olmasına karşın, >3 cm tümörlerde %85-89 oranında kaldığından ve adenokarsinomlarda mediastinal lenf nodu tutulumu riskinin diğer histopatolojik tiplere kıyasla daha yüksek olduğu bilindiğinden Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS), preoperatif mediastinal evreleme için >3 cm, santral yerleşimli veya adenokarsinom histopatolojisindeki tümörlerde invaziv yöntemlerin kullanılmasını önermektedir [56-58].

2.2.2.1. EBUS ve EUS

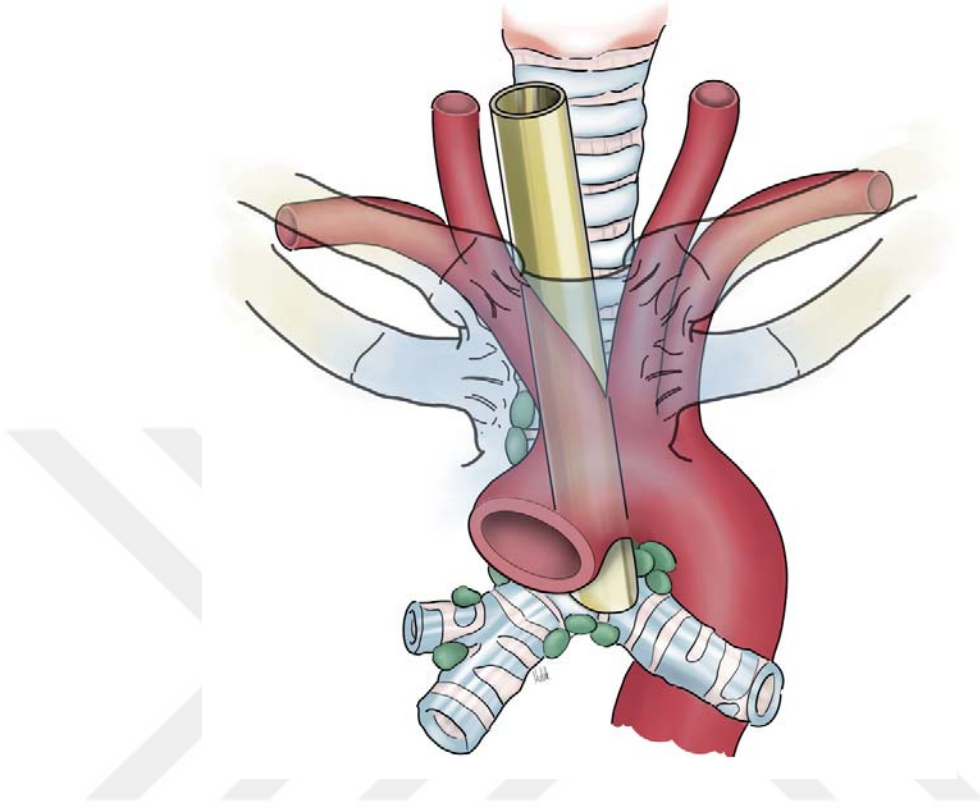
Endobronşial ultrason (EBUS) ve endoskopik ultrason (EUS), endoskopa entegre edilmiş ultrason sistemi ile endotrakeobronşial veya özefagoskopik görüntüleme sırasında lümen komşuluğundaki lenf nodlarının ultrasonografik olarak değerlendirilmesine ve iğne aspirasyonuna olanak sağlayan yöntemlerdir [59]. EBUS'ta radyal ve lineer ultrason problemleri ile bilateral paratrakeal (2R-L, 4R-L), subkarinal (7), bilateral hiler (10R-L) ve peribronşial (11-12) lenf nodlarını değerlendirmek mümkün olabilmektedir. EUS'ta ise özefagus komşuluğunda bulunan subkarinal (7), paraözefageal (8) ve pulmoner ligaman içerisindeki (9) lenf nodları bu yöntemle değerlendirilebilir. Ultrason ile gerçek zamanlı alınan görüntü eşliğinde endoskopun çalışma kanalından gönderilen 21- veya 22- gauge iğne ile lenf nodu örnekleme (iğne aspirasyonu [İA]) yapılabilir. En küçük çapı 5 mm'den büyük olan lenf nodlarını örnekleme genellikle mümkündür [60]. Her hastada mutlaka bilateral alt paratrakeal ve subkarinal istasyonların değerlendirilmesi, >5 mm olan veya fluorodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösteren lenf nodlarının örneklenmesi ve her lenf nodu istasyonundan optimal olarak üç aspirasyon örneği alınması önerilmektedir [61].

İnvaziv mediastinal evreleme yöntemlerinden en az invazivi olması, genellikle sedasyon altında yapılabilmesi ve düşük morbiditesi nedeniyle ilk olarak endoskopik yöntemlerin tercih edilmesi önerilmektedir [56]. Ne var ki özgüllüğü %100'e varan oranlarda bildirilmesine karşın, hassasiyeti %83-93 arasında bildirilen EBUS-TBİA/EUS-İA'nın negatif sonuçlanması hastanın N0 olarak kabul edilmesi için yeterli görülmemiştir [56, 62-64]. Primer akciğer karsinomlu hastaların preoperatif mediastinal evreleme amacıyla yalnızca mediastinoskopiye veya endosonografi + mediastinoskopi kombinasyonuna randomize edildiği bir çalışmada, iki modalitenin negatif tahmin ettirici değeri benzer olmakla birlikte, negatif endosonografiyi takiben yapılan mediastinoskopi ile daha yüksek oranda N2/N3 hastalık tespit edilebildiği bildirilmiştir [65]. Bu sonuçlar ışığında ESTS, EBUS/EUS'un negatif sonuçlanması halinde cerrahi mediastinal evreleme yöntemlerine başvurulmasını önermektedir [56].

2.2.2.2. Servikal Videomediastinoskopi

Primer akciğer karsinomunda mediastinal evreleme ve operabilitenin değerlendirilmesi amacıyla servikal mediastinoskopi ilk olarak 1959'da Carlens tarafından tarif edilmiştir [66]. Video yardımcı kullanımı ise 1995'ten sonra yaygınlaşmıştır [67, 68]. Tanım olarak videomediastinoskopik örnekleme, suprasternal çentik üzerinden yapılan insizyon sonrasında pretrakeal fasya açılarak paratrakeal alandaki (paratrakeal ve subkarinal) lenf nodlarının biyopsisini ifade etmektedir (Şekil 2)[69]. Genişletilmiş videomediastinoskopide innominat ven ile sol karotis arter arasından ve arkus aorta üzerinden açılan bir pasaj ile aortikopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodlarının örneklenmesi de mümkündür. Videomediastinoskopi genel anestezi altında ve gününbirlik işlem olarak yapılabilen, majör komplikasyon oranı %1'in altında olan güvenli bir işlemdir [69].

Şekil 2. Mediastinoskopik lenf nodu örneklemeesi.



Videomediastinoskopik evrelemede örneklenmesi gereken optimal lenf nodu istasyonu ve lenf nodu sayısı bilinmemektedir. Bununla birlikte ESTS rehberinde, bütün hastalarda sistematik olarak bilateral alt paratrakeal ile subkarinal istasyonların, mümkünse de üst paratrakeal istasyonların eksplore edilerek örneklenmesi önerilmektedir [5]. Negatif endosonografiyi takiben yapılan mediastinoskopik örneklemenin negatif tahmin ettirici değeri %93, hassasiyeti ise %94 olarak bildirilmiştir [65].

2.2.2.3. VAMLA ve TEMLA

Video yardımcı mediastinoskopik lenafenektomi (VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), 2000’li yıllarda tarif edilmiş, mikrometastazların dahi atlanmadan mediastinal evrelemenin negatif tahmin ettirici değerini ve hassasiyetini artırmaya yönelik geliştirilmiş ‘süpermediastinoskopi’ teknikleridir [70]. VAMLA, bilateral üst-alt paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarının

evre yağlı doku ile birlikte çıkarılması esasına dayanır [71]. Aynı zamanda paraözefageal ve bilateral hiler lenf nodlarına ulaşma imkanı da bulunmaktadır. TEMPLA ise daha geniş bir Collar insizyon yapıp sternum retrakte edilerek, brakiosefalik ve bilateral common karotis arterlerin diseksiyonunu içerir. Bu teknik ile 1, 2R, 2L, 3a, 4R, 4L, 5, 6, 7 ve 8 numaralı lenf nodu istasyonlarının tamamına ulaşılabilir [71].

VAMLA'nın tanısal kabiliyeti %95.5'e varan hassasiyet ve %98'e varan negatif tahmin ettirici değeri ile gösterilmiştir [8, 72]. Toplam 83 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada TEMPLA'nın hassasiyeti %90, negatif tahmin ettirici değeri ise %95 olarak bildirilmiştir [73]. Ayrıca hastaların servikal mediastinoskopi veya TEMPLA'ya randomize edildiği bir başka çalışmada ise, TEMPLA'nın negatif tahmin ettirici değeri ve hassasiyeti %100 olarak hesaplanmıştır [6]. Bununla birlikte cerrahi invazivlik açısından videomediastinoskopi ile kıyaslandığında VAMLA nedenli komplikasyon oranı hafifçe artmış izlenmektedir [71]. Daha uzun operasyon süresi ve geniş diseksiyon alanı ile TEMPLA'nın ise morbidite (%13.2) ve mortalite oranı (%1.2) daha yüksek olarak bildirilmiştir [10].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Klinik Değerlendirme

Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2023 arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde primer akciğer karsinomu tanılı, klinik evre I-IVA, evreleme amacıyla mediastinoskopik lenf nodu örnekleme veya VAMLA yapılmış olan ardışık 797 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile radyolojik kayıtları hastane arşivine ve elektronik arşivine başvurularak retrospektif olarak kaydedildi. Bütün hastalarda preoperatif rutin hemogram, kan biyokimyası ve koagülasyon parametreleri, posteroanterior (PA) akciğer grafisi, -mümkün olduğunda karbonmonoksit difüzyonu ile birlikte- solunum fonksiyon testi ve arteryal kan gazı ile değerlendirildi. Klinik evreleme amacıyla bütün hastalara kontrendikasyon olmadığı takdirde kontrastlı, kontrendikasyon varlığında ise kontrastsız toraks BT, tüm vücut FDG-PET/BT ve kranial MR tetkikleri uygulandı. Tümörün klinik evresi toraks BT ve PET/BT bulguları esas alınarak kaydedildi. Hastaların çoğunda (n=660, %82.8) preoperatif patolojik tanı fiberoptik bronkoskopi, EBUS veya transtorasik iğne aspirasyonu yoluyla elde edilmişti. Diğer hastaların patolojik tanısı ise mediastinal evreleme sonucuyla belirlendi.

3.2. Cerrahi Evreleme ve Rezeksiyon

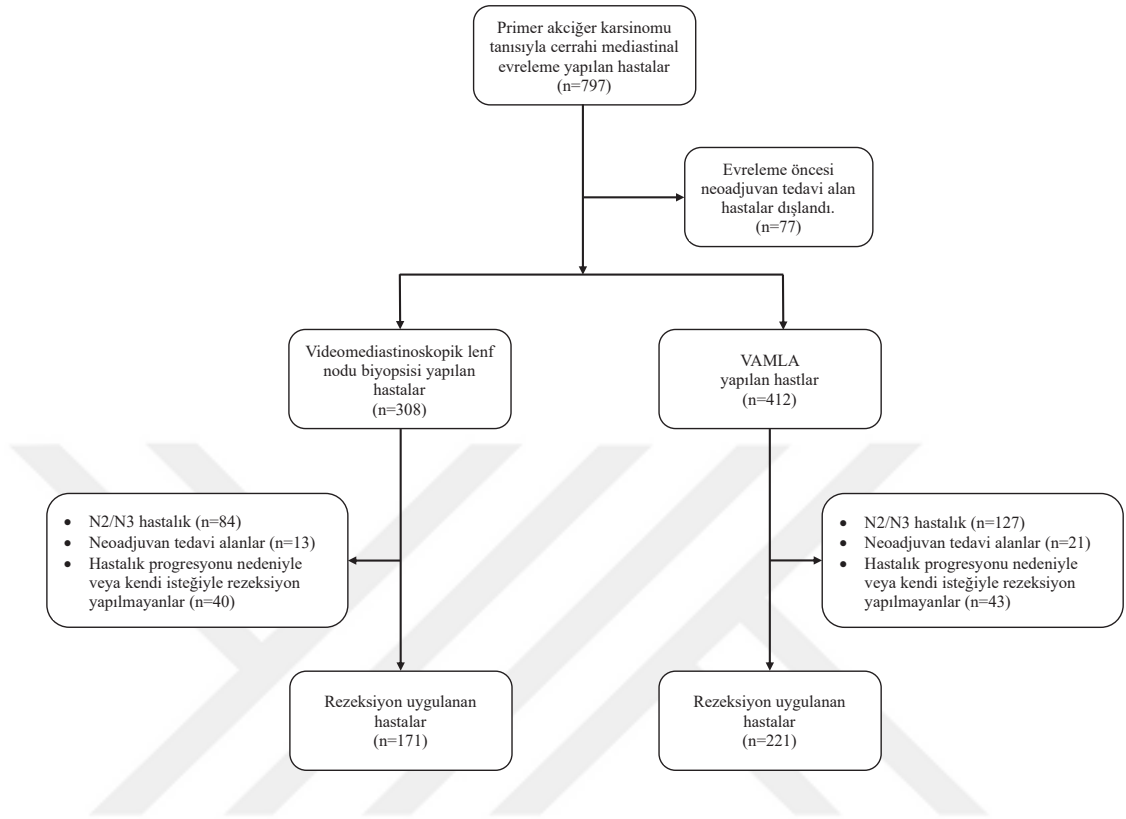
Hastalara cerrahi mediastinal evreleme yöntemi olarak cerrahın tercihine göre videomediastinoskopik lenf nodu örnekleme veya VAMLA uygulandı. Her iki teknikte de genel anestezi altında, hasta supin pozisyonunda iken ve baş ekstansiyonu sağlandıktan sonra suprasternal çentiğin yaklaşık 2 cm üzerinden, yaklaşık 2 cm'lik transvers cilt insizyonu yapıldı.

Cilt altı dokular açıldıktan sonra strep kaslar diseke edilerek pretrakeal alana ulaşıldı. Pretrakeal fasya bir alet yardımıyla açıldıktan sonra künt parmak diseksiyonu ile paratrakeal alan genişletildi ve videomediastinoskop ile görüntü alındı. Videomediastinoskopik lenf nodu örneklemeğinde özellikle tümörün yerleşimine göre şüpheli görülen lenf nodlarından biyopsi forsepsi ile örnekler alındı. VAMLA’da ise subkarinal ve sağ paratrakeal istasyonlardaki bütün lenf nodları çevre yağlı doku ile birlikte çıkarılırken, sol paratrakeal istasyonlarda diseksiyon sırasında bulunan lenf nodlarının tamamı eksize edildi. Kanama kontrolünü takiben insizyon, anatomik katlara uygun olarak kapatıldı. Postoperatif 2. saatte oral rejime başlandı ve hastalar mobilize edildi. Aynı günde kontrol PA akciğer grafisi çekildi. Hastaların çoğu (n=378, %61.3) aynı gün taburcu edildi.

Mediastinal evreleme sonrasında tek N2’si olan hastalar neoadjuvan ve multipl N2 veya N3’ü olan hastalar ise definitif medikal tedaviye yönlendirildi. Patolojik N2-N3 tutulumu saptanmayan operabl hastalarda torakotomi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile cerrahi rezeksiyon uygulandı. Solunum fonksiyon ve fizyolojik kapasitesi yeterli olan tüm hastalarda en küçük rezeksiyon tipi olarak lobektomi tercih edildi. Bununla birlikte onkolojik sonuçları ile artık lobektomiye alternatif olarak önerilen segmentektomi [2], son yıllarda kliniğimizde ≤ 2 cm tümörlerde tercih edilmeye başlanmıştır.

Mediastinal evreleme ve rezeksiyon cerrahisi sırasında diseke edilen lenf nodu istasyonu ve lenf nodu parça sayısı patoloji raporları esas alınarak hesaplandı. Hastalarda örneklenen lenf nodu istasyonları, çıkarılan lenf nodu parça sayısı, metastatik lenf nodu parça sayısı, rezeksiyon yapılan hastalarda primer tümörün patolojik tanısı, hücresel alt tipi, en geniş çapı, plevra invazyonu, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyonlar, hava yoluyla tümör yayılımı (STAS) ve cerrahi sınır kaydedildi. Klinik ve patolojik evreleme, 8. TNM evreleme sistemine göre yapıldı [74]. Çalışmanın CONSORT akış şeması Şekil 3’te gösterilmiştir.

Şekil 3. Çalışmanın CONSORT akış şeması.



3.3. İstatistik

Gruplar arasında klinik ve patolojik evre dağılımlarını karşılaştırmak amacıyla ki-kare testi uygulandı. Yatış süresi, lenf nodu sayısı gibi kategorize edilemeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı.

Sağ kalım süresi mediastinal evreleme cerrahisinden ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı ve tahmini sağ kalım süresi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak bulundu. Yalnızca mediastinal evreleme yapılan hastaların da dahil olduğu genel kohort ve rezeksiyon uygulanmış olan hastalarda ayrı ayrı sağ kalım analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde log-rank testi kullanılırken, çok değişkenli sağ kalım analizleri Cox çok değişkenli orantısız regresyon analizi ile yapıldı. Ortanca takip süresi 40 ± 53.4 ay idi (aralık; 0-172 ay).

4. BULGULAR

Primer akciğer karsinomu tanısıyla invaziv mediastinal evreleme yapılan toplam 797 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların 681'i (%85.4) erkek ve yaş ortalamaları 61.6 ± 9.1 idi. Tüm kohortun demografik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Demografik özellikler.

	n (%)
Yaş (Ort $\pm$ SS)	61.6 ± 9.1
Cinsiyet:	
Erkek	681 (%85.4)
Kadın	116 (%14.6)
Sigara öyküsü (Paket.yıl) (Ort $\pm$ SS)	45.6 ± 29.8
Komorbidite:	
Hipertansiyon	266 (%33.3)
Diyabetes Mellitus	148 (%18.5)
Koroner Arter Hastalığı	142 (%17.8)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	117 (%14.6)
Tüberküloz Öyküsü	41 (%5.1)
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%2.7)
Serebrovasküler Olay Öyküsü	13 (%1.6)
Kardiyak Aritmi	12 (%1.5)
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2 (%0.2)
Uyku Apne Sendromu	2 (%0.2)
Malignite öyküsü:	
Kolorektal	13 (%1.6)
Prostat	12 (%1.5)
Lenfoma	9 (%1.1)
Larenks + Orofarenks	8 (%1.0)
Mesane	7 (%0.8)
Meme	7 (%0.8)
Mide	5 (%0.6)
Pankreas	3 (%0.3)
Tiroid	2 (%0.2)
Beyin	2 (%0.2)
Parotis	2 (%0.2)
Diğer	4 (%0.4)

SS; standart sapma. Ort; ortalama

Birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü bulunan toplam 77 (%9.6) hasta mevcut idi. İlk başvuruda tarif edilen en sık yakınma, toplamda 319 (%40.0) hastada kaydedilen öksürük idi (Tablo 4). Primer tümörün akciğerde yerleşim ve tanısının dağılımı da DSÖ - 2021 Patolojik Sınıflaması'na göre Tablo 4'de özetlenmiştir [75].

Tablo 4. Başvuru şikayeti ve patolojik özellikler.

	n (%)
Başvuru şikayeti:	
Öksürük	319 (%40.0)
Nefes darlığı	163 (%20.4)
Göğüs ve sırt ağrısı	158 (%19.8)
Balgam	116 (%14.5)
Hemoptizi	96 (%12.0)
Halsizlik ve yorgunluk	37 (%4.6)
Omuz ve kol ağrısı	32 (%4.0)
Ses kısıklığı	23 (%2.8)
Ateş	15 (%1.8)
Gece terlemesi	12 (%1.5)
Yutma güçlüğü	6 (%0.6)
Primer tümör yerleşim yeri:	
Sağ üst lob	268 (%33.6)
Sağ orta lob	22 (%2.8)
Sağ alt lob	147 (%18.4)
Sağ ana bronş	15 (%1.9)
Sol üst lob	221 (%27.7)
Sol alt lob	109 (%13.7)
Sol ana bronş	15 (%1.9)
Patolojik tanı:	
Skumöz hücreli karsinom	337 (%42.3)
Adenokarsinom	322 (%40.4)
KHDAK – Spesifiye edilemeyen	32 (%4.0)
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	25 (%3.1)
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	24 (%3.0)
Sarkomatoid karsinom	21 (%2.6)
Adenoskumöz karsinom	18 (%2.3)
Karsinoid tümör	5 (%0.6)
Diğer	13 (%1.6)

KHDAK; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Mediastinal evreleme amacıyla toplam 465 (%58.3) hastaya video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), 332'sine (%41.7) ise videomediastinoskopik lenf nodu örnekleme uygulandı. Bunlardan 8 (%1.0) hastada genişletilmiş videomediastinoskopi uygulanırken, 2 (%0.3) hastada da aynı seansta mediastinotomi yapıldı. Cerrahi mediastinal evreleme öncesinde EBUS yapılmış olan toplam 46 (%5.8) hasta mevcut idi. Toplamda 77 (%9.7) hasta mediastinal evreleme öncesinde kemoterapi ve/veya mediastinal radyoterapi almıştı.

Yalnızca mediastinal evreleme cerrahisi uygulanmış veya mediastinal evrelemeyi takiben rezeksiyon cerrahisi farklı seansta yapılmış olan 617 hasta irdelendiğinde 605 (%98.0) hastada hiçbir komplikasyon gelişmediği, 3 (%0.9) hastada peroperatif replasman gerektiren hemoraji, bir (%0.3) hastada postoperatif hemoptizi, bir (%0.3) hastada peroperatif kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren derin bradikardi, bir (%0.3) hastada peroperatif kardiyak arrest, bir (%0.3) hastada inotrop ajan infüzyonu gerektiren derin hipotansiyon, bir (%0.3) hastada özefagus yaralanmasını takiben ampiyem, bir (%0.3) hastada aort yaralanması ve bir (%0.3) hastada ise işlem gerektiren pnömotoraks geliştiği kaydedildi. Hastalar genellikle aynı gün taburcu edilirken (ortanca yatış günü: 0), ortalama postoperatif yatış süresi 0.61 ± 1.36 gün (aralık; 0-21 gün) olarak hesaplandı. Hastane yatışı sırasında mortalite izlenmezken, 30-günlük mortalite ise taburculuk sonrasında bir (%0.3) hastada gözlemlendi.

Neoadjuvan tedavi alanlar dışlandıktan sonra yapılan analizde, VAMLA yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu istasyonu ve lenf nodu parça sayısı ile adenokarsinom tanılı hasta oranı videomediastinoskopi uygulananlara göre daha fazla olarak bulundu. Buna karşılık preoperatif klinik T ve klinik N evreleri, evreleme ile tespit edilen patolojik N evresi, komplikasyon oranları ve ortalama yatış süresi iki grup için de benzerdi (Tablo 5).

Tablo 5. Genel kohortta videomediastinoskopi ve VAMLA gruplarının klinik ve patolojik özellikleri açısından karşılaştırılması.

	Videomediastinoskopi	VAMLA	p değeri
Klinik T evresi:			0.634
cT0 (n, %)	0 (%0.0)	1 (%0.3)	
cT1 (n, %)	79 (%27.6)	96 (%24.0)	
cT2 (n, %)	99 (%34.6)	135 (%33.8)	
cT3 (n, %)	66 (%23.1)	98 (%24.5)	
cT4 (n, %)	42 (%14.7)	70 (%17.5)	
Klinik N evresi:			0.694
cN0 (n, %)	131 (%42.7)	165 (%40.0)	
cN1 (n, %)	37 (%12.1)	50 (%12.1)	
cN2 (n, %)	96 (%31.3)	132 (%32.0)	
cN3 (n, %)	24 (%7.8)	44 (%10.7)	
LN istasyonu sayısı (Ort. ± SS)	3.41 ± 1.09	5.55 ± 0.90	< 0.0001
LN parça sayısı (Ort. ± SS)	15.95 ± 11.64	44.90 ± 25.45	< 0.0001
Adenokarsinom (n, %)	143 (%50.4)	132 (%35.2)	< 0.0001
Patolojik N evresi:			0.400
pN0 (n, %)	111 (%57.5)	226 (%64.0)	
pN1 (n, %)	0 (%0.0)	2 (%0.6)	
pN2a (n, %)	33 (%17.1)	55 (%15.6)	
pN2b (n, %)	27 (%14)	32 (%9.1)	
pN3 (n, %)	21 (%10.9)	37 (%10.5)	
Komplikasyon (n, %)	4 (%2.1)	3 (%0.8)	0.225
Yatış süresi (Ort. gün ± SS)	0.55 ± 1.12	0.58 ± 1.06	0.801

VAMLA; video yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi. Ort; ortalama. SS; standart sapma. LN; lenf nodu.

Mediastinal evreleme sonrasında 470 (%59.0) hastaya cerrahi rezeksiyon, 5 (%0.6) hastaya ise eksploratris cerrahi uygulandı. Eksplorasyonda bir hastada N3 saptanması ve diğer 4 hastada ise tümörün inoperabl olduğuna karar verilmesi üzerine bu hastalarda rezeksiyona devam edilmedi. Rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan 109 (%13.6) hasta dışlandıktan sonra yapılan analizde, en sık yapılan rezeksiyon tipi 304 (%76.4) hasta ile lobektomi olarak bulundu. Rezeksiyon yapılan hastalarda rezeksiyon tipi, histopatolojik tanı, rezeksiyon ile tespit edilen patolojik T ve N evreleri Tablo 6'da

özetlenmiştir. Mediastinal evreleme sonucu pN0-1 olarak sonuçlanmasına rağmen rezeksiyon sonrasında pN2 tespit edilen ‘öngörülemedi’ (İng; unforeseen) N2 oranı her videomediastinoskopi grubunda %10.5, VAMLA grubunda ise %6.2 idi (p=0.120). Rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif ortalama yatış süresi 3.17 ± 4.44 gün (aralık; 0-32 gün) olarak hesaplandı. Toplam 15 (%3.8) hastada oligometastatik hastalık nedeniyle operasyon öyküsü mevcut idi.

Tablo 6. Rezeksiyon yapılan hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

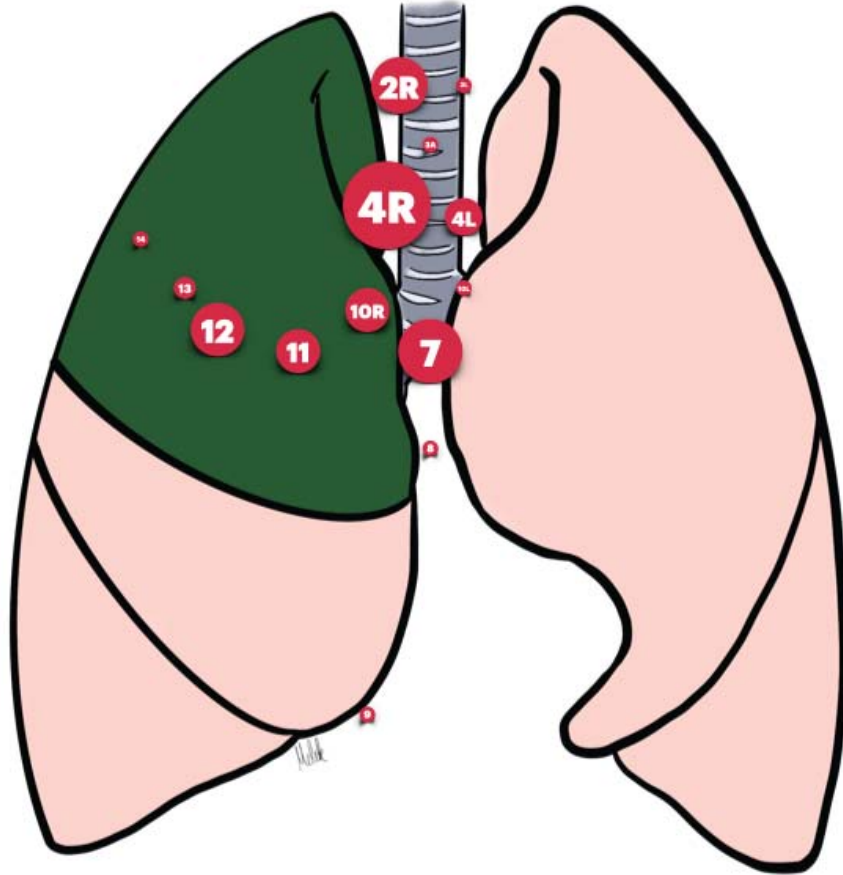
	n (%)
Rezeksiyon tipi:	
Lobektomi	304 (%76.4)
Bilobektomi	26 (%6.5)
Pnöminektomi	50 (%12.6)
Segmentektomi	2 (%0.5)
Wedge Rezeksiyon	15 (%3.8)
Bronkotomi	1 (%0.3)
Patolojik tanı:	
Skvamöz hücreli karsinom	167 (%42.0)
Adenokarsinom	156 (%39.2)
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	21 (%5.3)
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	6 (%1.5)
Sarkomatoid karsinom	17 (%4.3)
Adenoskvamöz karsinom	14 (%3.5)
Karsinoid tümör	4 (%1.0)
Diğer	13 (%3.3)
Patolojik T evresi:	
pT1	67 (%16.9)
pT2	179 (%45.2)
pT3	85 (%21.5)
pT4	65 (%16.4)
Patolojik N evresi:	
pN0	231 (%58.0)
pN1	135 (%33.9)
pN2	32 (%8.0)

4.1. Lenf Nodu Tutulum Haritası

Mediastinal evreleme ve rezeksiyon sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonundan elde edilen veriler ışığında patolojik tutulum gösteren lenf nodu istasyonları primer tümörün yerleşim yerine göre ölçeklendirilerek sınıflandırıldı.

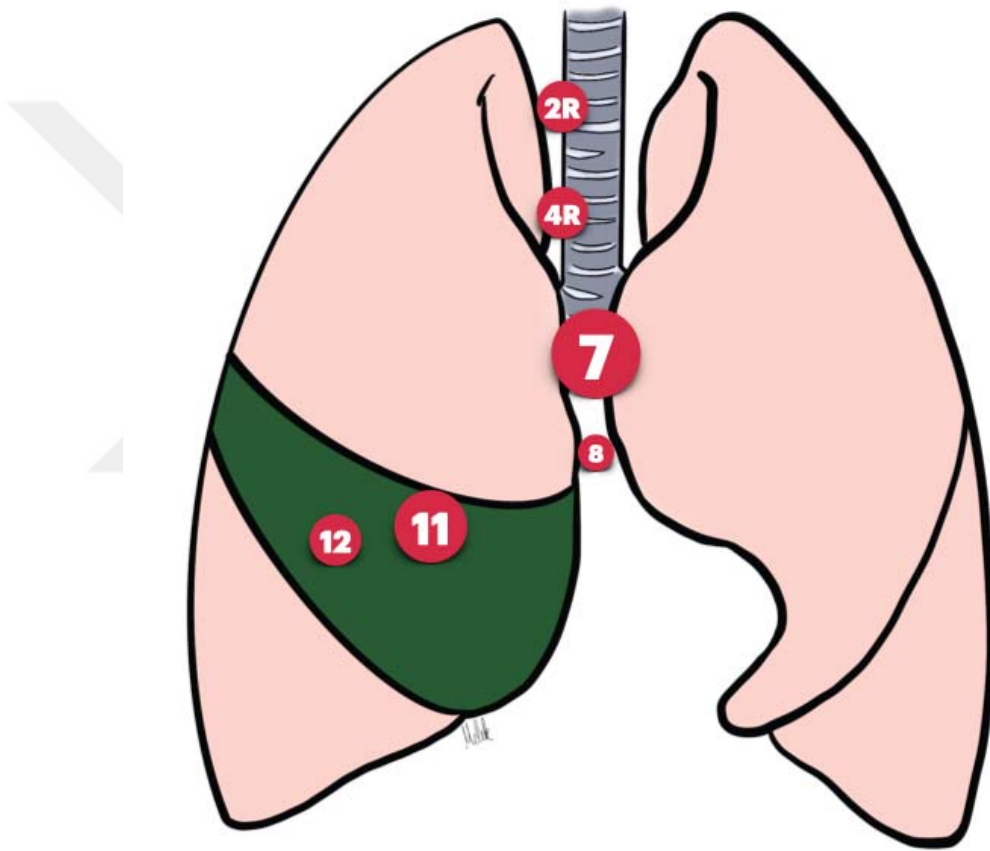
Sağ üst lob yerleşimli tümörü olan hastalarda en sık 4R (n=63, %31) istasyonuna metastaz izlenirken bunu sırasıyla 7 (n=35, %17) ve 2R (n=26, %13) istasyonlarının takip ettiği görüldü. 2L numaralı istasyona 3 (%1), 3A numaralı istasyona 2 (%1), 4L numaralı istasyona 12 (%6), 8 numaralı istasyona 1 (%0.4), 9 numaralı istasyona 1 (%0.4), 10R numaralı istasyona 16 (%8), 10L numaralı istasyona 1 (%0.4), 11 numaralı istasyona 17 (%8), 12 numaralı istasyona 21 (%10), 13 numaralı istasyona 4 (%2) ve 14 numaralı istasyona 2 (%1) hastada metastaz izlendi (Şekil 4).

Şekil 4. Lenf nodu metastazı saptanan sağ üst lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.



Sağ orta lob yerleşimli tümörü olan hastalarda en sık 7 (n=6, %35) no'lu istasyonda metastaz izlenirken bunu 11 (n=4, %24) numaralı istasyonunun takip ettiği görüldü. 2R numaralı istasyonda 2 (%12), 4R numaralı istasyonda 2 (%12), 8 numaralı istasyonda 1 (%6) ve 12 numaralı istasyonda 2 (%12) hastada metastaz izlendi (Şekil 5).

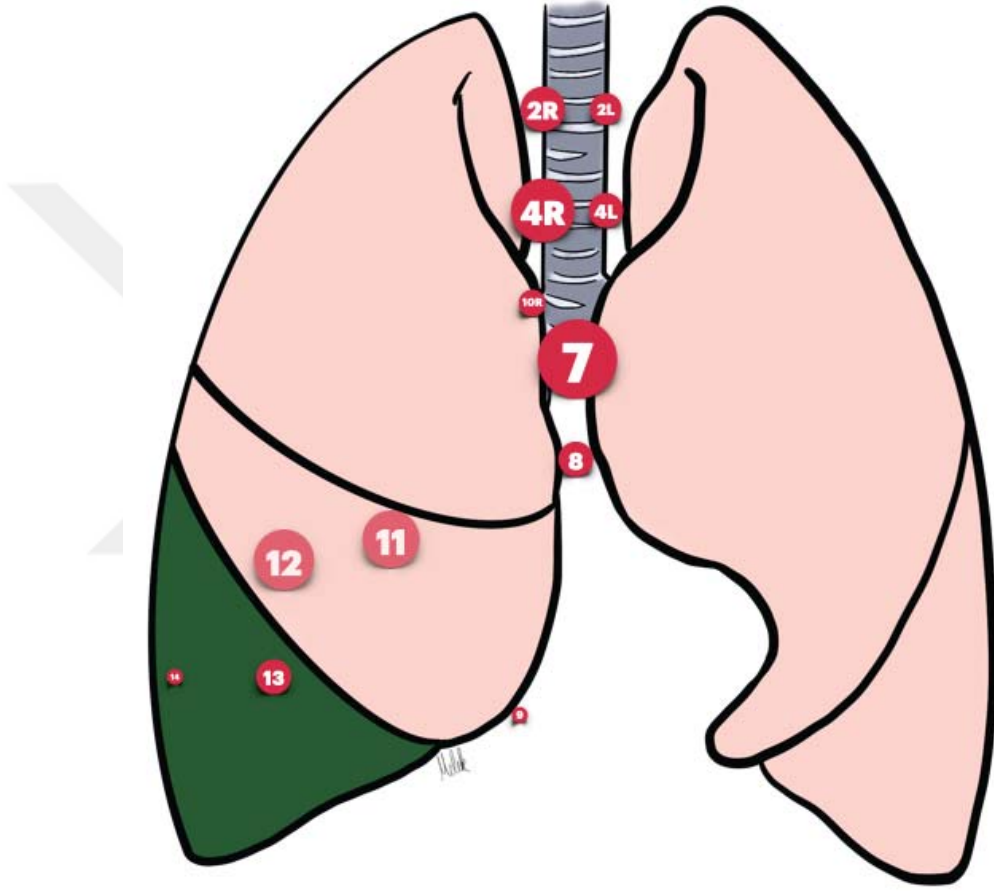
Şekil 5. Lenf nodu metastazı saptanan orta lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.



Sağ alt lob yerleşimli tümörü olan hastalarda en sık 7 (n=35, %25) numaralı istasyonda metastaz izlenirken bunu sırasıyla 4R (n=23, %16) ve 12 (n=21, %15) numaralı istasyonların takip ettiği görüldü. 2R numaralı istasyonda 11 (%8), 2L numaralı istasyona 5 (%4), 4L numaralı istasyonda 7 (%5), 8 numaralı istasyonda 7 (%5), 9 numaralı istasyonda 1 (%1), 10R numaralı istasyonda 4 (%3), 11 numaralı istasyonda 18

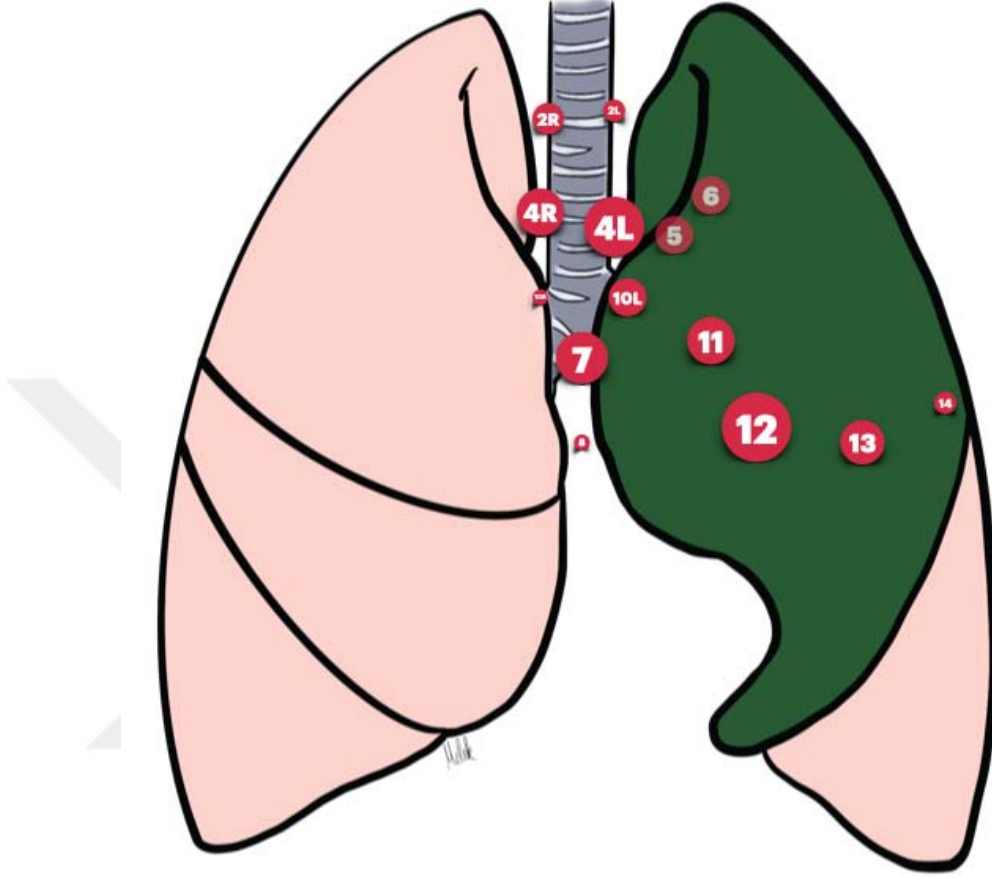
(%11), 13 numaralı istasyonda 7 (%5) ve 14 numaralı istasyonda 1 (%1) hastada metastaz izlendi (Şekil 6).

Şekil 6. Lenf nodu metastazı saptanan sağ alt lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.



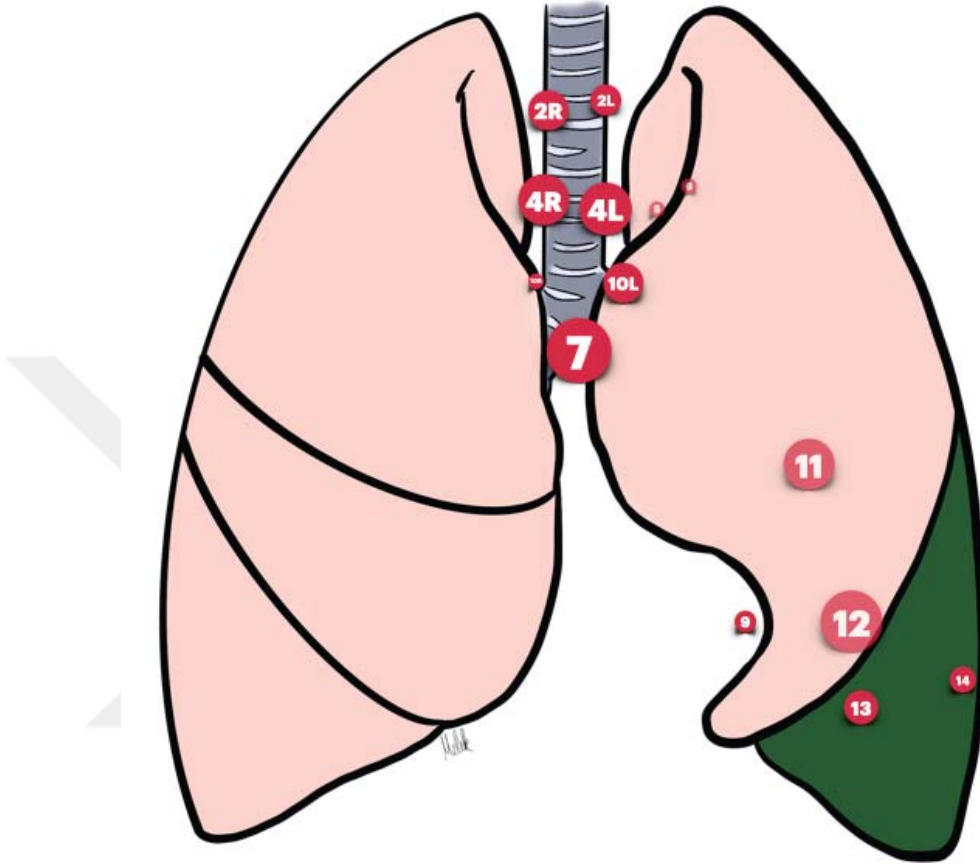
Sol üst lob yerleşimli tümörü olan hastalarda en sık 12 (n=35, %20) numaralı istasyonda metastaz izlenirken bunu sırasıyla 4L (n=25, %15) ve 7 (n=19, %11) numaralı istasyonların takip ettiği görüldü. 2R numaralı istasyonda 6 (%4), 2L numaralı istasyonda 4 (%2), 4R numaralı istasyonda 16 (%9), 5 numaralı istasyonda 11 (%6), 6 numaralı istasyonda 9 (%5), 8 numaralı istasyonda 2 (%1), 10R numaralı istasyonda 1 (%1), 10L numaralı istasyonda 11 (%6), 11 numaralı istasyonda 16 (%9), 13 numaralı istasyonda 13 (%8) ve 14 numaralı istasyonda 3 (%2) hastada metastaz izlendi (Şekil 7).

Şekil 7. Lenf nodu metastazı saptanan sol üst lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.



Sol alt lob yerleşimli tümörü olan hastalarda en sık 7 (n=21, %18) numaralı istasyonda metastaz izlenirken bunu sırasıyla 12 (n=18, %16) ve 4L (n=14, %12) numaralı istasyonların takip ettiği görüldü. 2R numaralı istasyonda 8 (%7), 2L numaralı istasyonda 5 (%4), 4R numaralı istasyonda 13 (%11), 5 numaralı istasyonda 1 (%1), 6 numaralı istasyonda 1 (%1), 9 numaralı istasyonda 2 (%2), 10R numaralı istasyonda 1 (%1), 10L numaralı istasyonda 8 (%7), 11 numaralı istasyonda 13 (%11), 13 numaralı istasyonda 6 (%5) ve 14 numaralı istasyonda 3 (%3) hastada metastaz izlendi (Şekil 8).

Şekil 8. Lenf nodu metastazı saptanan sol alt lob yerleşimli tümörü olan olgularda lenf nodu tutulumunun dağılımı.

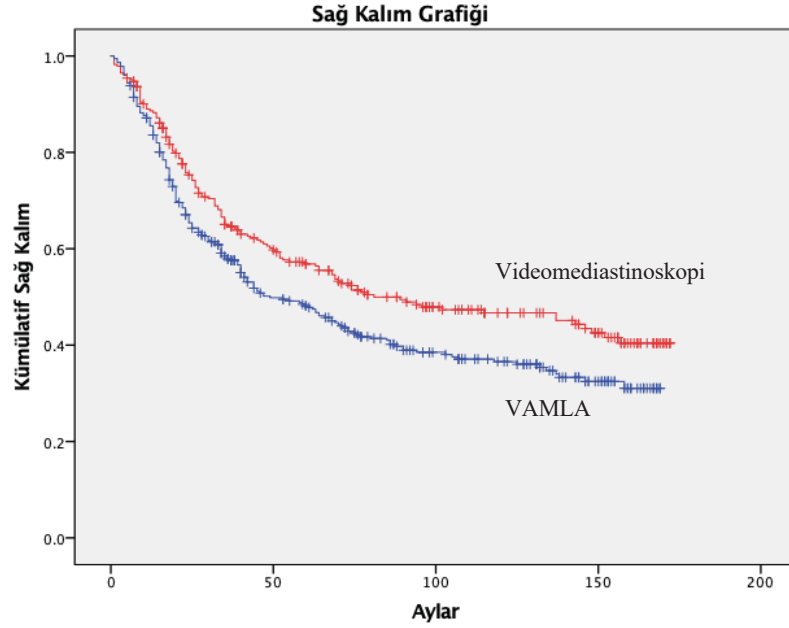


4.2. Sağ Kalım Analizi

Sağ kalım analizine yalnızca küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısı olanlar ve neoadjuvan tedavi almamış olan hastalar dahil edildi. Ayrıca rezeksiyon sonrası 30 gün içinde mortalite görülen hastalar dışlandı.

Bütün kohortta ortalama sağ kalım süresi 66 ± 7.5 ay ve 5-yıllık sağ kalım oranı %40.7 idi. Videomediastinoskopi uygulanan hastalarda 5-yıllık sağ kalım oranı %45.1 iken, VAMLA grubunda bu oran %36.0 idi ($p=0.009$, Risk Oranı [RO] 0.75, %95 Güven Aralığı [GA] 0.61-0.93) (Şekil 9).

Şekil 9. Videomediastinoskopi ve VAMLA sağ kalım grafiği.



Hastaların cinsiyeti ile sağ kalım ilişkisi değerlendirildiğinde kadın hastaların erkeklere göre daha yüksek 5-yıllık sağ kalım oranına sahip olduğu görüldü (%52.8'e karşın %38.7, $p=0.003$, RO 1.6, %95 GA 1.18-2.32). Toplam ≥ 40 paket.yıl sigara öyküsü olan hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı %36.2, daha az sigara öyküsü olan hastaların ise %45.6 olarak hesaplandı ($p=0.019$, RO 1.28, %95 GA 1.04-1.59). Mediastinal evreleme sırasında çıkarılan toplam lenf nodu parça sayısı ortanca değeri 24 ± 24.9 olarak bulundu. Evreleme sırasında 24 lenf nodu parçasından daha fazla çıkarılmış olan hastalarda 5-yıllık sağ kalım %33.3 iken, daha az lenf nodu parçası çıkarılmış olanlarda %46.6 idi ($p<0.0001$, RO 1.56, %95 GA 1.26-1.92).

Adenokarsinom tanılı hastalarla, diğer histopatolojik tanıya sahip olanlar arasında anlamlı sağ kalım farkı görülmedi (69 ± 14.5 aya karşın 64 ± 7.9 ay; $p=0.467$, RO 0.92, %95 GA 0.74-1.14). Mediastinal evreleme sonucuna göre pN0-1 olarak raporlanan hastaların ortanca sağ kalım süresi 73 ± 9.1 ay, pN2 olan hastaların 34 ± 5.1 ay ve pN3 olan hastaların ise 27 ± 4.9 ay idi ($p=0.007$, RO 1.42, %95 GA 1.42-1.78). Hastalarda klinik T evresine göre sağ kalım analizi yapıldığında cT1 hastalarda ortanca sağ kalım süresi 103 ± 23.9 ay, cT2 olan hastalarda 69 ± 9.7 ay, cT3 olanlarda 27 ± 6.6 ay ve cT4

olan hastalarda 35 ± 10.9 ay olarak bulundu ($p < 0.0001$, RO 1.22, %95 GA 1.10-1.35). Cerrahi rezeksiyon uygulanmış olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 90 ± 14.3 ay iken, rezeksiyon uygulanmamış olanlarda 30 ± 4.6 ay idi ($p < 0.0001$, RO 0.62, %95 GA 0.50-0.76).

Sağ kalım üzerinde anlamlı olarak etkisi bulunan ($p < 0.1$) parametreler çok değişkenli analiz ile irdelendi. Erkek cinsiyet, ileri klinik T evresi, rezeksiyon uygulanmamış olması ve mediastinal evrelemede ≥ 24 lenf nodu parçası çıkarılmış olması tek başına sağ kalımı belirleyici faktörler olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Genel kohortta Cox orantısal regresyon analizi sonuçları.

	p değeri	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı
VAMLA	0.954	0.99	0.73 - 1.33
Cinsiyet	0.048	1.42	1.00 – 2.02
Sigara öyküsü	0.110	1.20	0.96 – 1.50
cT evresi	0.013	1.14	1.02 – 1.27
Cerrahi rezeksiyon	0.024	0.71	0.53 – 0.95
Çıkarılan lenf nodu sayısı (≥ 24)	0.028	1.39	1.03 – 1.87
pN evresi	0.110	1.20	0.96 -1.50

VAMLA; video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi.

Klinik T faktörünün bilinen etkisini ortadan kaldırmak için yalnızca ileri evre (cT3-cT4) hastaların dahil edildiği çok değişkenli sağ kalım analizinde ise yalnızca ≥ 24 lenf nodu parçası çıkarılmış olması anlamlı olarak kötü sağ kalımla ilişkili bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. İleri evre hastalarda Cox orantısal regresyon analizi sonuçları.

	p değeri	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı
VAMLA	0.663	0.89	0.55 - 1.45
Cinsiyet	0.056	1.89	0.98 – 3.64
Sigara öyküsü	0.943	1.01	0.73 – 1.40
Cerrahi rezeksiyon	0.114	0.72	0.48 – 1.08
Çıkarılan lenf nodu sayısı (≥ 24)	0.004	2.04	1.26 – 3.30
pN evresi	0.487	1.06	0.88 – 1.28

VAMLA; video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi.

Yalnızca rezeksiyon yapılmış olan hastaların dahil edildiği kohortta ortalama sağ kalım süresi 90 ± 14.3 ay idi. Mediastinal evreleme yöntemi olarak videomediastinoskopi yapılmış olan hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı VAMLA yapılmış olanlara kıyasla anlamlılığa yakın derecede daha iyi idi (%47.2'ye karşın %39.5, $p=0.067$, RO 0.76, %95 GA 0.57-1.02). Mediastinal evreleme ve rezeksiyon sırasında yapılan mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile çıkarılmış olan toplam lenf nodu parça sayısının ortalama değeri 44.5 ± 30.4 idi. Toplam ≥ 45 lenf nodu parçası çıkarılmış olan hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı %36.5 iken, daha az lenf nodu parçası çıkarılan hastalarda bu oran %50.8 idi ($p=0.003$, RO 0.64, %95 GA 0.48-0.86). Çıkarılan lenf nodu parça sayısı ile komplikasyon oranları karşılaştırıldığında, ≥ 45 lenf nodu parçası çıkarılmış olan hasta grubunda daha az komplikasyon görüldüğü kaydedildi (%6.2'ye karşın %13.4, $p=0.017$). Bununla birlikte komplikasyon varlığı ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.609$, RO 1.13, %95 GA 0.69-1.84).

Kadın hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı %52.1 iken, erkek hastalarda bu oran %43.2 idi ($p=0.055$, RO 1.58, %95 GA 0.98-2.54). Sigara öyküsü, adenokarsinom tanısı ve patolojik N evresi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.206$ [RO 1.20, %95 GA 0.90-1.62], $p=0.416$ [RO 0.88, %95 GA 0.65-1.19], $p=0.497$ [RO 1.14, %95 GA 0.91-1.43]). Rezeksiyon yapılan hastalar klinik T evresine göre sınıflandırıldığında ortalama sağ kalım süresi cT1 hastalığa sahip olanlarda 107 ± 27.3 ay, cT2 olanlarda 90 ± 27.3 ay, cT3 olanlarda 44 ± 12.5 ay ve cT4 evresinde olan hastalarda ise 64 ± 42.7 ay idi ($p=0.010$, RO 1.20, %95 GA 1.04-1.38). Vasküler invazyon mevcut olan hastalarda 5-yıllık sağ kalım oranı vasküler invazyon bulunmayanlara göre daha düşük olarak bulundu (%41.7'ye karşın %49.8; $p=0.012$, RO 0.64, %95 GA 0.46-0.91). Ayrıca lenfatik invazyon varlığı da yine daha kötü 5-yıllık sağ kalım ile ilişkiliydi (%42.9'a karşın %61.3; $p=0.027$, RO 0.45, %95 GA 0.22-0.93).

Çok değişkenli sağ kalım analizinde yalnızca çıkarılan lenf nodu sayısının ≥ 45 olması tek başına anlamlı olarak kötü sağ kalım ile ilişkili bulundu (Tablo 9). Yalnızca rezeksiyon sonrasında pN2 olarak bulunan hastalar dahil edilip Cox regresyon analizi

tekrarlandığında, ≥ 45 lenf nodu parçası çıkarılmasının tek başına kötü sağ kalım etkisinin devam ettiği görüldü ($p=0.010$, RO 0.14, %95 GA 0.03-0.62).

Tablo 9. Rezeksiyon yapılan grupta Cox orantısız regresyon analizi sonuçları.

	p değeri	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı
VAMLA	0.694	1.06	0.76 - 1.49
Cinsiyet	0.086	1.52	0.94 – 2.46
cT evresi	0.126	1.12	0.96 – 1.30
Çıkarılan lenf nodu sayısı (≥ 45)	0.045	1.40	1.00 – 1.96
Vasküler invazyon	0.059	1.44	0.98 – 2.10
Lenfatik invazyon	0.418	1.36	0.64 – 2.89

Hastalar erken (cT1-cT2) ve geç (cT3-cT4) klinik T evresine göre sınıflandırıldıklarında erken evre tümörlerde yalnızca ≥ 45 lenf nodu parça sayısının istatistiksel anlamlı olarak ve geç evre tümörlerde ise VAMLA ve vasküler invazyonun anlamlılığa yakın oranda kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde ise VAMLA ve vasküler invazyonun istatistiksel olarak anlamlılıktan uzaklaştıkları görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Erken ve geç evre hastalarda klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile karşılaştırılması.

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	cT1-cT2	cT3-cT4		
	p değeri	p değeri	p değeri	Risk Oranı (%95 GA)
VAMLA	0.608	0.058	0.078	0.63 (0.38-1.05)
Cinsiyet	0.251	0.267		
Sigara	0.138	0.914		
Adenokarsinom	0.611	0.784		
Lenf nodu sayısı (≥45)	0.006	0.501		
Vasküler invazyon	0.143	0.098	0.112	0.57 (0.29-1.1)
Lenfatik invazyon	0.102	0.894		
pN evresi	0.327	0.883		

VAMLA; video yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi. GA; güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Güncel rehberler primer akciğer karsinomunun invaziv mediastinal evrelemede öncelikle endoskopik yöntemleri (EBUS-TBİA/EUS-İA), onlarda negatif sonuç elde edilmesi halinde ise cerrahi mediastinal evreleme yöntemlerini önermektedir [5, 76]. Cerrahi evrelemede videomediastinoskopik lenf nodu biyopsisi önerilen standart yaklaşım olmakla birlikte, video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) yöntemleri ile daha yüksek negatif tahmin ettirici değer ve doğruluk oranları bildirilmiştir [6, 8, 72]. Başarılı evreleme sonuçları ve kabul edilebilir morbidite riski ile özellikle VAMLA bazı yazarlar tarafından cerrahi evrelemede standart yaklaşım olarak önerilmektedir [77, 78].

Yalnızca preoperatif evrelemede değil, rezeksiyon sırasında yapılan mediastinal lenfadenektominin de lenf nodu örneklemesine kıyasla daha çok lenf nodu tutulumu saptayabildiği ve adjuvan tedavi gerekliliğinde yol gösterici olabildiği bildirilmiştir [79-81]. Ayrıca mediastinal lenf nodu diseksiyonunun, örneklemeyle kıyasla sağ kalım avantajı sağladığı da birçok randomize kontrollü çalışma ve meta-analizle ortaya koyulmuştur [82-84]. Bu sağ kalım avantajının, yalnızca hastalığın evresinin doğru şekilde saptanması ve dolayısıyla optimal tedavisinin sağlanmasına bağlı olmadığı, erken evre ve N0/N1 hastalarda da lenf nodu diseksiyonu lehine sonuçlar elde edilmesi ile doğrulanmıştır [85]. ESTS, intraoperatif lenf nodu evreleme rehberinde biri subkarinal olmak üzere en az üç mediastinal lenf nodu istasyonu ile birlikte hiler ve intrapulmoner lenf nodlarının çıkarıldığı sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonunu önermektedir [86]. Bununla birlikte çıkarılması gereken optimal lenf nodu sayısı ve lenf nodu istasyonları konusunda uzlaşa sağlanamamıştır. Kolon kanserinde rezeksiyon sırasında en az 12 lenf nodu çıkarılmasının bir rehber önerisi haline geldiği gibi [87] KHDAK'lı hastalarda da 11-16 veya >10 lenf nodu çıkarılmasını öneren çalışmalar olduğu kadar [88, 89], lenf nodu sayısı ile sağ kalım arasında bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [90].

Çalışmamızda mediastinal evreleme sırasında ≥ 24 lenf nodu parçası ve mediastinal evreleme ile rezeksiyon sırasında toplam ≥ 45 lenf nodu parçası çıkarılmasının daha kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu bulundu. Yapılan çok değişkenli analizlerde de erkek cinsiyet, sigara öyküsü, ileri klinik T evresi ve patolojik N evresi, lenfatik ve vasküler invazyon gibi özelliklerin sağ kalım ile olan negatif ilişkisini dengeleyerek, tek başına kötü sağ kalımdan sorumlu olduğu görüldü. Literatürde bildirilen, lenf nodu diseksiyonunun örneklemeye kıyasla en önemli dezavantajı artmış komplikasyon riskidir [91-93]. Ne var ki çalışmamızda daha fazla lenf nodu parçası çıkarılmış olan grupta komplikasyon oranı anlamlı olarak daha düşüktü ve komplikasyon varlığının sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi görülmedi.

Mediastinal lenf nodu diseksiyonunda 16 lenf nodu çıkarılmasını öneren geniş, retrospektif uluslararası bir veritabanı çalışmasında, 16 lenf nodu kesim değerinin üzerinde sağ kalım avantajının gittikçe küçüldüğü gösterilmiş ve bu durum lenfadenektominin muhtemel negatif etkilerine bağlanmıştır [94]. Klinik yansımaları yüksek kanıt düzeyi ile raporlanmamış olsa da kanserli hastalarda lenfadenektominin hem humoral hem de hücrel immün sistem üzerinde baskılayıcı etkisinin olabileceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir [95, 96]. Tümör drene eden lenf nodlarının immün etkin ve baskılayıcı unsurları bir arada barındırdığı ve bu unsurların primer tümör mikroçevresinde ve lenf nodlarında heterojen olarak dağıldığı bilinmektedir [97, 98]. Tümör drene eden lenf nodları özellikle tümör antijen sunumu için bir merkez görevi görmektedir. Ayrıca buranın kök benzeri T hücreleri için bir rezervuar görevi gördüğü ve bu hücrelerin tümör mikroçevresindeki antijenler ile yeniden uyarılması halinde efektör T hücrelerine dönüşebildiği de gösterilmiştir [99, 100]. Hayvan çalışmalarında lenf nodunda yerleşik olarak kalan hafıza T hücrelerinin 2 yıla kadar lokal tümör nüksü için bariyer oluşturabildiği bildirilmiştir [101, 102]. Lenf nodlarında bulunan dendritik hücreler ile etkileşimi sonrasında interferon gama salınımı yoluyla tümöral sitotoksite gösteren doğal öldürücü (NK) hücrelerin hematogen metastazları ve uyku halinde bulunan tümör hücrelerinin reaktivasyonunu engelleyebildiği bilinmektedir [103, 104]. Tümöre bağlı immunosüprese mikroçevrede sayıları artan düzenleyici (İng; regulator) T hücreleri

NK hücrelerini baskılamakta ve tümör yayılımını kolaylaştırmaktadır [105]. Bununla birlikte düzenleyici T hücrelerinin sayısındaki azalma immün etkinlik için tek başına yeterli olmayıp, NK hücrelerinin sayısının azalması ile immunosüpresyonun devam ettiği gösterilmiştir [106]. Bu bulgu, lenf nodunun medulla ve parakorteksinde bulunan NK hücrelerinin antitümoral etkinlikte kilit rol oynadığını göstermektedir [105]. Bir hayvan çalışmasında ise tümör drene eden lenf nodlarının çıkarılması ile sayısı azalan CD8⁺ T lenfositlerinin azalmış sağ kalım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [96]. Lenfadenektominin muhtemel immunosüpresör etkisi antijen sunan hücrelerin, potansiyel tümör reaktif T hücre sayısının ve NK hücre sayısının azaltılması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda erken klinik T evresine sahip olan hastalarda fazla miktarda lenf nodu çıkarılmış olması, geç evrelere kıyasla sağ kalım üzerinde belirgin olarak daha fazla negatif etkiye sahipti. Bu durum geç evrelerde yüksek tümör ve antijen yüküne bağlı olarak, tümöre bağlı immunosüpresyonun daha belirgin olması ve lenf nodu diseksiyonu yoluyla immunosüpresör unsurların uzaklaştırılması ile açıklanabilir. Aynı şekilde erken evrelerde immün dengenin diğer kefesindeki immün efektör unsurların uzaklaştırılması da kötü sağ kalımla ilişkilendirilebilir. Ek olarak, lenfadenektomi yapılmış veya lenf nodlarına yönelik radyoterapi uygulanmış hastalarda adjuvan immunoterapinin etkinliğinin düşük olduğu da farklı kanser tiplerinde gösterilmiştir [96, 107, 108]. Özellikle hem neoadjuvan hem de adjuvan immunoterapinin KHDAK tedavisinde cerrahiyle kombine olarak kullanımının yaygınlaştığı bir çağda, primer tümörün immünojenitesine de bağlı olarak lenfadenektominin antitümoral yararı tartışma konusu olmaya devam etmektedir [109, 110].

Mediastinal lenf nodu örnekleme, hem lenf nodu metastazlarının doğru tespitini sağlayacak hem de aşırı lenf dokusu eksizyonunun negatif etkilerini en aza indireyecek bir yaklaşım olarak lenf nodu diseksiyonuna alternatif olabilir. Mediastinal lenf nodu örneklemesinin özellikle erken evre hastalarda lenf nodu diseksiyonu ile benzer sağ kalım sonuçları olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [92, 111-113]. Yaklaşık 1000 kadar cT1-cT2 tümürlü hastanın dahil edildiği bir çalışmada, sağ taraflı rezeksiyonlarda 2R, 4R, 7, 10R, sol taraflı rezeksiyonlarda ise 5, 6, 7 ve 10L istasyonları frozen incelemeye tabii tutulmuş ve bu istasyonların negatif olması halinde hastalar operasyonun sonlandırıldığı

veya tam bir mediastinal diseksiyonun yapıldığı iki kola randomize edilmiştir [114]. Sonuç olarak pN0/pN1 olan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun örnekleme ile sağ kalım açısından benzer olduğu gösterilmiştir. Daha güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde ise, erken evre KHDAK'lı hastalarda lenf nodu örnekleme ve diseksiyon ile sağ kalım, lokal nüks ve uzak metastaz riski açısından benzer olduğu raporlanmıştır [115].

Lenf nodu örnekleme ve diseksiyonunda az lenf nodu ile yüksek doğruluk elde edilebilmesi adına lob spesifik lenf nodu diseksiyonu tanımlanmıştır. Lob spesifik diseksiyon, minimal farklılıklar görülmekle birlikte genellikle sağ üst lob tümörlerinde 2R-4R, sol üst lob tümörlerinde 4L-5-6 ve alt lob tümörlerinde 7-8-9 numaralı lenf nodlarına ek olarak bütün hastalarda hiler (10R-10L) lenf nodlarının örnekleme ve diseksiyonunu kapsamaktadır [112, 116, 117]. Özellikle preoperatif mediastinoskopik evreleme yapılmış olan hastalarda ve erken evrelerde lob spesifik diseksiyonun, tam bir mediastinal diseksiyona eşit sağ kalım sonuçları verebileceği gösterilmiştir [112, 116-118]. Çalışmamızda da mediastinal evreleme ve rezeksiyondan elde edilen verilerle lob spesifik lenf nodu tutulumları değerlendirilmiş olup, sağ üst lob tümörlerinde sırasıyla en sık 4R-7-2R, orta lob tümörlerinde 7, sağ alt lob tümörlerinde 7-4R-2R, sol üst lob tümörlerinde 4L-7-4R, sol alt lob tümörlerinde ise 7-4L-4R tutulumları görülmüştür. Literatür verisi ile izlenen farklılıklar, çalışmamıza tüm klinik T evrelerin, özellikle cT1-cT2-cT3 evrelerinin benzer oranlarda dahil olmasından ve bilateral diseksiyon imkanı tanıyan mediastinal evreleme verisinin de dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte bir kavşak noktası görevi gören subkarinal istasyona ek olarak, sağda ipsilateral paratrakeal, solda ise bilateral paratrakeal istasyonların evreleme sırasında mutlaka örnekleme gerektiği söylenebilir.

Yaklaşık 5 yıl kadar önce VAMLA'nın rezeke edilmiş akciğer kanserli olgularda sağ kalımını etkileyip etkilemediğini saptamak üzere çok merkezli uluslararası katılımlı (Polonya, Almanya, Çin ve Türkiye) ülkemizden de anabilim dalımızın katıldığı randomize bir çalışma başlatıldı ve tamamlandı. Yakın dönemde analizleri tamamlanan çalışmanın analizlerini içeren ilk makale yayınlanmak üzeredir.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın retrospektif doğası ve heterojen hasta grubu en önemli kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Bununla birlikte cerrahi mediastinal evreleme yapılmış olan hastaların dahil edildiği göreceli olarak geniş bir veritabanı ile çalışılması ve yüksek VAMLA oranı sonuçların yorumlanabilir olmasında etkilidir. Hastalara VAMLA ya da standart mediastinoskopi yapılması, bu işlemi yapan cerrahın veya cerrahi ekibin tercihine bağlı olarak gerçekleşmiştir. Lenf nodu parça sayısı patoloji raporları esas alınarak hesaplanmış olup, bütün olarak kaç adet lenf nodu çıkarıldığı dokümente edilememiştir. Yine de lenf nodu parça sayısı indirekt olarak çıkarılan lenf nodu sayısını yansıtabilir. Çalışmanın kapsadığı 2010-2023 yılları arasında merkezimizde EBUS rutin olarak yapılmadığından ve EBUS-TBİA verisi anamnez ve dış merkez tetkik sonuçlarından elde edildiğinden, EBUS-TBİA yapılan hasta sayısı raporlanandan daha fazla olabilir. Ayrıca rezeksiyon ile aynı seansta yapılan videomediastinoskopi veya VAMLA'ya özgü komplikasyonların belirlenmesi mümkün olmamıştır.

6. SONUÇ

Primer akciğer karsinomlu hastalarda preoperatif cerrahi mediastinal evreleme sırasında subkarinal istasyona ek olarak sağ taraflı tümörlerde sağ paratrakeal ve sol taraflı tümörlerde ise bilateral paratrakeal istasyonların mutlaka örneklenmesi N2-N3 hastalığın atlanmaması için elzemdir. Bununla birlikte antitümöral immün yanıtı olumsuz etkileyebileceğinden özellikle erken evrelerde aşırı lenf nodu diseksiyonundan kaçınılması yararlı olabilir. Mevcut çalışmanın bulgularına göre, cerrahi mediastinal evreleme sırasında teknik fark etmeksizin (videomediastinoskopi veya VAMLA) <24 lenf nodu parçası, rezeksiyon sırasında ise cerrahi evrelemede çıkarılan materyal ile birlikte <45 lenf nodu parçası çıkarılması önerilir. Çalışma sonuçlarının özellikle cerrahi mediastinal evreleme endikasyonu olmayan hastalarda genelleştirilebilmesi için ileri çalışmalara; özellikle yeni tamamlanmış ve analizleri yapılan randomize çalışmanın verilerine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. Epub 20240117. doi: 10.3322/caac.21820. PubMed PMID: 38230766.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer 2024 [updated June 14, 2024]. Version 6.2024:[]
3. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1413-22. Epub 20200924. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30453-8. PubMed PMID: 32979984.
4. She Y, Jin Z, Wu J, Deng J, Zhang L, Su H, et al. Development and Validation of a Deep Learning Model for Non-Small Cell Lung Cancer Survival. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e205842. Epub 20200601. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5842. PubMed PMID: 32492161; PubMed Central PMCID: PMC7272121.
5. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):1-8. Epub 20070419. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.01.075. PubMed PMID: 17448671.
6. Kuźdżał J, Zieliński M, Papla B, Urbanik A, Wojciechowski W, Narski M, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2007;31(1):88-94. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.10.026.
7. Call S, Rami-Porta R. Cervical mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for the staging of non-small cell lung cancer. *Mediastinum.* 2019;3:31. Epub 20190723. doi: 10.21037/med.2019.07.01. PubMed PMID: 35118259; PubMed Central PMCID: PMC794408.
8. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S, Oz B, Gurses A, Kaynak K. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):774-80. Epub 20130615. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.036. PubMed PMID: 23778084.
9. Engin A, Turna A, Esen F, Agkoc M, Cikman DI, Saglam OF, et al. Mediastinal lymph node removal ameliorates cytotoxic T-lymphocyte functions in patients with non-small cell lung cancer. *Tumori.* 2023;109(1):97-104. Epub 20211217. doi: 10.1177/03008916211064643. PubMed PMID: 34918599.
10. Zieliński M. Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy: Results of Staging in Two Hundred Fifty-Six Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2007;2(4):370-2. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JTO.0000263726.89512.0c>.
11. Samson P, Colditz GA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1316-33.

12. Wilhelm DL. THE INCIDENCE OF BRONCHOGENIC CARCINOMA. Medical Journal of Australia. 1951;2(9):284-92. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1951.tb68315.x>.
13. SEER November 2023 data submission. 2024 [cited 2024 18.06.2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
14. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan; 2020. [cited 2024 18.06.2024]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>.
15. Ochsner A, DeBakey M. CARCINOMA OF THE LUNG. Archives of Surgery. 1941;42(2):209-58. doi: 10.1001/archsurg.1941.01210080009002.
16. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc. 1950;143(4):329-36. doi: 10.1001/jama.1950.02910390001001. PubMed PMID: 15415260.
17. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012;50(5):863-76. doi: 10.1016/j.rcl.2012.06.006. PubMed PMID: 22974775.
18. Organization WH. Global Adult Tobacco Survey 2016 [cited 2024 18.06.2024]. Available from: <https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/872>.
19. OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2021.
20. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tob Control. 2014;23(2):133-9. Epub 20130306. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859. PubMed PMID: 23467656; PubMed Central PMCID: PMC4154473.
21. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011;377(9760):139-46. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61388-8. PubMed PMID: 21112082.
22. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med. 1993;329(24):1753-9. doi: 10.1056/nejm199312093292401. PubMed PMID: 8179653.
23. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. Am J Ind Med. 1996;30(4):398-406. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199610)30:4<398::Aid-ajim4>3.0.Co;2-s. PubMed PMID: 8892544.
24. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. J Natl Cancer Inst. 1996;88(3-4):183-92. doi: 10.1093/jnci/88.3-4.183. PubMed PMID: 8632492.
25. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(3):e17479. Epub 20110331. doi: 10.1371/journal.pone.0017479. PubMed PMID: 21483846; PubMed Central PMCID: PMC3069026.
26. Hill RM. Primary Cancer of the Lung: Its Incidence and Pathology. Edinb Med J. 1934;41(5):320-33. PubMed PMID: 29645764; PubMed Central PMCID: PMC5314223.

27. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3):362-87. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
28. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92. Epub 20140811. doi: 10.1002/cncr.28749. PubMed PMID: 25113306; PubMed Central PMCID: PMC4187244.
29. Yoshizawa A, Haga H, Date H. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
30. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):52-61. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182769aa8. PubMed PMID: 23242438.
31. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3):139-48. doi: 10.1016/s0169-5002(00)00181-1. PubMed PMID: 11165392.
32. Kim DJ, Kim KD, Shin DH, Ro JY, Chung KY. Basaloid carcinoma of the lung: a really dismal histologic variant? *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):1833-7. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01296-7. PubMed PMID: 14667594.
33. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105. Epub 20130627. doi: 10.1093/annonc/mdt178. PubMed PMID: 23813929.
34. 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 Suppl):97s-104s. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.97s. PubMed PMID: 12527569.
35. McNamee CJ, Adams A, Sugarbaker DJ. Overview of Anatomy and Pathophysiology of Lung Cancer. In: Gavid J. Sugarbaker RB, Yolonda I. Colson, Michael T. Jaklitsch, Mark J. Krasna, Steven J. Mentzer, editor. *Adult Chest Surgery*. Second ed: McGraw-Hill Education. p. 542-52.
36. Salvatore M, Li K, Azour L, Yankelevitz D, Henschke CI. Computed Tomography of the Lungs, Pleura, and Chest Wall. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
37. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024. Epub 20240304. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011. PubMed PMID: 38447919.
38. Rami-Porta R. Fifty-Five Years of Lung Cancer Staging. What to do Next? *Archivos de Bronconeumología*. 2022;58(2):111-2. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.011.
39. (UICC) IUAC. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Sobin L, Wittekind C, editors. New York: Wiley; 2002.

40. Van Schil PE, Asamura H, Nishimura KK, Rami-Porta R, Kim YT, Bertoglio P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T-Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(5):749-65. Epub 20231207. doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.006. PubMed PMID: 38070600; PubMed Central PMCID: PMCPMC11081813.
41. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(5):766-85. Epub 20231020. doi: 10.1016/j.jtho.2023.10.012. PubMed PMID: 37866624.
42. Fong KM, Rosenthal A, Giroux DJ, Nishimura KK, Erasmus J, Lievens Y, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(5):786-802. Epub 20240204. doi: 10.1016/j.jtho.2024.01.019. PubMed PMID: 38320664.
43. Brunelli A, Pompili C, Salati M. General Risk Assessment of Patients for Thoracic Surgical Procedures. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
44. GRAHAM EA, SINGER JJ. SUCCESSFUL REMOVAL OF AN ENTIRE LUNG FOR CARCINOMA OF THE BRONCHUS. *Journal of the American Medical Association.* 1933;101(18):1371-4. doi: 10.1001/jama.1933.02740430017005.
45. Ochsner A, DeBakey M. Surgical considerations of primary carcinoma of the lung: Review of the literature and report of 19 cases. *Surgery.* 1940;8(6):992-1023. doi: 10.5555/uri:pii:S0039606040903816.
46. Churchill ED, Sweet RH, Soutter L, Scannell JG. THE SURGICAL MANAGEMENT OF CARCINOMA OF THE LUNG: A Study of the Cases Treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. *Journal of Thoracic Surgery.* 1950;20(3):349-65. doi: [https://doi.org/10.1016/S0096-5588\(20\)31576-2](https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)31576-2).
47. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615-22; discussion 22-3. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-u. PubMed PMID: 7677489.
48. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10335):1607-17. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02333-3. PubMed PMID: 35461558.
49. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(6):489-98. doi: 10.1056/NEJMoa2212083. PubMed PMID: 36780674; PubMed Central PMCID: PMCPMC10036605.
50. Riquet M, Pricopi C. Lymphatics of The Lungs. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

51. Riquet M, Brière J, Dupont P, Pennhouat G, Hidden G. The embryonic and early fetal development of the lymphatics of the heart and lungs in humans (25.6.93). *Surg Radiol Anat.* 1993;15(4):369-70. doi: 10.1007/bf01627896. PubMed PMID: 8128349.
52. Borrie J. *Lung Cancer: Surgery and Survival*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1965.
53. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1102-11. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70246-1. PubMed PMID: 10343258.
54. Okada Y, Ito M, Nagaishi C. Anatomical study of the pulmonary lymphatics. *Lymphology.* 1979;12(3):118-24. PubMed PMID: 542016.
55. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2009;4(5):568-77. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.
56. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):225-33. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.05. PubMed PMID: 25806304; PubMed Central PMCID: PMC4367702.
57. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(2):81-9. Epub 20111103. doi: 10.1016/j.clcc.2011.08.002. PubMed PMID: 22056226; PubMed Central PMCID: PMC3346713.
58. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(1):93-100; discussion Epub 20120120. doi: 10.1093/ejcts/ezr272. PubMed PMID: 22290911.
59. Nasir B, Liberman M. Ultrasound and Endoscopic Bronchoscopic Ultrasound in the Evaluation of the Lungs, Mediastinum, and Pleura. In: Shields T LJ, Reed C, Fiens R, editor. *General thoracic surgery*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
60. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J.* 2006;28(5):910-4. Epub 20060628. doi: 10.1183/09031936.06.00124905. PubMed PMID: 16807262.
61. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest.* 2008;134(2):368-74. Epub 20080208. doi: 10.1378/chest.07-2105. PubMed PMID: 18263688.
62. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A

- systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131(2):539-48. doi: 10.1378/chest.06-1437. PubMed PMID: 17296659.
63. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96. Epub 20090103. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.043. PubMed PMID: 19124238.
 64. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1860-7. Epub 20130305. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.008. PubMed PMID: 23481511.
 65. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *Jama*. 2010;304(20):2245-52. doi: 10.1001/jama.2010.1705. PubMed PMID: 21098770.
 66. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;36:343-52. doi: 10.1378/chest.36.4.343. PubMed PMID: 13807712.
 67. Lerut T, Leyn Pd. Cervical videomediastinoscopy for staging of lung cancer 2003 [cited 2024 30th June]. Available from: <https://websurg.com/en/operative-technique/4272/ot02en245>.
 68. De Leyn P, Lerut T. Videomediastinoscopy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2005;2005(104):Mmcts.2004.000166. doi: 10.1510/mmcts.2004.000166. PubMed PMID: 24413769.
 69. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(2):177-89. Epub 20111227. doi: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.003. PubMed PMID: 22520285.
 70. Rami-Porta R. Supermediastinoscopies: A Step Forward in Lung Cancer Staging. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(4):355-6. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JTO.0000263721.15062.18>.
 71. Kuźdżał J, Warmus J, Grochowski Z. Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: what is the role of TEMPLA and VAMLA? *Lung Cancer*. 2014;86(1):1-4. Epub 20140724. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.015. PubMed PMID: 25129369.
 72. Witte B, Wolf M, Huertgen M, Toomes H. Video-Assisted Mediastinoscopic Surgery: Clinical Feasibility and Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(5):1821-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.042>.
 73. Kuźdżał J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer Ł, Nabiałek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy—the new operative technique and early results in lung cancer staging☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27(3):384-90. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.008.
 74. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009. PubMed PMID: 26762738.

75. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-87. Epub 20211120. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003. PubMed PMID: 34808341.
76. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, 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(5 Suppl):e211S-e50S. doi: 10.1378/chest.12-2355. PubMed PMID: 23649440.
77. Lozekoot PWJ, Daemen JHT, van den Broek RR, Maessen JG, Gronenschild MHM, Vissers YLJ, et al. Surgical mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung carcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(8):3645-58. doi: 10.21037/tlcr-21-364. PubMed PMID: 34584863; PubMed Central PMCID: PMC8435384.
78. Hartert M, Tripsky J, Huertgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging & treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mediastinum.* 2020;4:3. Epub 20200325. doi: 10.21037/med.2019.09.06. PubMed PMID: 35118271; PubMed Central PMCID: PMC8794437.
79. Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(3):311-5. Epub 20110522. doi: 10.1510/icvts.2011.268979. PubMed PMID: 21606053.
80. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1029-34. doi: 10.1200/jco.2003.07.010. PubMed PMID: 12637467.
81. D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. The role of lymphadenectomy in lung cancer surgery. *Thorac Surg Clin.* 2012;22(2):227-37. Epub 20120111. doi: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.001. PubMed PMID: 22520290.
82. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(1):Cd004699. Epub 20050125. doi: 10.1002/14651858.CD004699.pub2. PubMed PMID: 15674959; PubMed Central PMCID: PMC8407335.
83. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;36(1):1-6. doi: 10.1016/s0169-5002(01)00445-7. PubMed PMID: 11891025.
84. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2006;61(7):597-603. Epub 20060131. doi: 10.1136/thx.2005.051995. PubMed PMID: 16449262; PubMed Central PMCID: PMC2104670.
85. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):268-74; discussion 74-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.005. PubMed PMID: 15975380.
86. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer.

- Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30(5):787-92. Epub 20060912. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.08.008. PubMed PMID: 16971134.
87. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer 2024 [updated May 24, 2024]. Version 3.2024: [
88. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;128(3):1545-50. doi: 10.1378/chest.128.3.1545. PubMed PMID: 16162756.
89. Nwogu CE, Groman A, Fahey D, Yendamuri S, Dexter E, Demmy TL, et al. Number of lymph nodes and metastatic lymph node ratio are associated with survival in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1614-9; discussion 9-20. Epub 20120320. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.065. PubMed PMID: 22440365; PubMed Central PMCID: PMC35616176.
90. Riquet M, Legras A, Mordant P, Rivera C, Arame A, Gibault L, et al. Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a Gaussian curve, not a prognostic factor. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(1):224-31. Epub 20140510. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.023. PubMed PMID: 24820386.
91. Izbickei JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kubuschok B, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg*. 1994;81(2):229-35. doi: 10.1002/bjs.1800810223. PubMed PMID: 8156344.
92. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(3):1028-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.078. PubMed PMID: 16488715.
93. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 1):96s-103s. doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_1.96s. PubMed PMID: 10777462.
94. Liang W, He J, Shen Y, Shen J, He Q, Zhang J, et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1162-70. Epub 20161228. doi: 10.1200/jco.2016.67.5140. PubMed PMID: 28029318; PubMed Central PMCID: PMC5455598.
95. Szczesny T, Slotwinski R, Kowalewski J, Dancewicz M, Stankiewicz A, Szczygiel B. Mediastinal lymphadenectomy influences postoperative immune response after lung cancer surgery. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2008;11(5):663-7. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2008.05.020. PubMed PMID: 20738908.
96. Fear VS, Forbes CA, Neeve SA, Fisher SA, Chee J, Waithman J, et al. Tumour draining lymph node-generated CD8 T cells play a role in controlling lung metastases after a primary tumour is removed but not when adjuvant immunotherapy is used. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(11):3249-58. Epub 20210409. doi: 10.1007/s00262-021-02934-3. PubMed PMID: 33835222; PubMed Central PMCID: PMC8505306.
97. Fransen MF, Arens R, Melief CJ. Local targets for immune therapy to cancer: tumor draining lymph nodes and tumor microenvironment. *Int J Cancer*.

- 2013;132(9):1971-6. Epub 20120816. doi: 10.1002/ijc.27755. PubMed PMID: 22858832.
98. Cruz de Casas P, Knöpper K, Dey Sarkar R, Kastenmüller W. Same yet different - how lymph node heterogeneity affects immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(5):358-74. Epub 20231214. doi: 10.1038/s41577-023-00965-8. PubMed PMID: 38097778.
99. Connolly KA, Kuchroo M, Venkat A, Khatun A, Wang J, William I, et al. A reservoir of stem-like CD8(+) T cells in the tumor-draining lymph node preserves the ongoing antitumor immune response. *Sci Immunol.* 2021;6(64):eabg7836. Epub 20210902. doi: 10.1126/sciimmunol.abg7836. PubMed PMID: 34597124; PubMed Central PMCID: PMC8593910.
100. Prokhnevskaya N, Cardenas MA, Valanparambil RM, Sobierajska E, Barwick BG, Jansen C, et al. CD8(+) T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor. *Immunity.* 2023;56(1):107-24.e5. Epub 20221228. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.002. PubMed PMID: 36580918; PubMed Central PMCID: PMC8593910.
101. Park SL, Buzzai A, Rautela J, Hor JL, Hochheiser K, Efferen M, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells promote melanoma-immune equilibrium in skin. *Nature.* 2019;565(7739):366-71. Epub 20181231. doi: 10.1038/s41586-018-0812-9. PubMed PMID: 30598548.
102. Molodtsov AK, Khatwani N, Vella JL, Lewis KA, Zhao Y, Han J, et al. Resident memory CD8(+) T cells in regional lymph nodes mediate immunity to metastatic melanoma. *Immunity.* 2021;54(9):2117-32.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.019. PubMed PMID: 34525340; PubMed Central PMCID: PMC8593910.
103. Lo HC, Xu Z, Kim IS, Pingel B, Aguirre S, Kodali S, et al. Resistance to natural killer cell immunosurveillance confers a selective advantage to polyclonal metastasis. *Nat Cancer.* 2020;1(7):709-22. Epub 20200601. doi: 10.1038/s43018-020-0068-9. PubMed PMID: 35122036.
104. Correia AL, Guimaraes JC, Auf der Maur P, De Silva D, Trefny MP, Okamoto R, et al. Hepatic stellate cells suppress NK cell-sustained breast cancer dormancy. *Nature.* 2021;594(7864):566-71. Epub 20210602. doi: 10.1038/s41586-021-03614-z. PubMed PMID: 34079127.
105. Delclaux I, Ventre KS, Jones D, Lund AW. The tumor-draining lymph node as a reservoir for systemic immune surveillance. *Trends Cancer.* 2024;10(1):28-37. Epub 20231018. doi: 10.1016/j.trecan.2023.09.006. PubMed PMID: 37863720; PubMed Central PMCID: PMC8593910.
106. Kos K, Aslam MA, van de Ven R, Wellenstein MD, Pieters W, van Weverwijk A, et al. Tumor-educated T(regs) drive organ-specific metastasis in breast cancer by impairing NK cells in the lymph node niche. *Cell Rep.* 2022;38(9):110447. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110447. PubMed PMID: 35235800.
107. Darragh LB, Gadwa J, Pham TT, Van Court B, Neupert B, Olimpo NA, et al. Elective nodal irradiation mitigates local and systemic immunity generated by combination radiation and immunotherapy in head and neck tumors. *Nat Commun.* 2022;13(1):7015. Epub 20221116. doi: 10.1038/s41467-022-34676-w. PubMed PMID: 36385142; PubMed Central PMCID: PMC8593910.
108. Deng H, Zhou J, Chen H, Cai X, Zhong R, Li F, et al. Impact of lymphadenectomy extent on immunotherapy efficacy in postresectional recurrent non-

- small cell lung cancer: a multi-institutional retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2024;110(1):238-52. Epub 20240101. doi: 10.1097/js9.0000000000000774. PubMed PMID: 37755384; PubMed Central PMCID: PMCPMC10793742.
109. Lal N, Chan DKH, Ng ME, Vermeulen L, Buczacki SJA. Primary tumour immune response and lymph node yields in colon cancer. *Br J Cancer.* 2022;126(8):1178-85. Epub 20220118. doi: 10.1038/s41416-022-01700-1. PubMed PMID: 35043009; PubMed Central PMCID: PMCPMC9023574.
110. Reticker-Flynn NE, Engleman EG. Lymph nodes: at the intersection of cancer treatment and progression. *Trends Cell Biol.* 2023;33(12):1021-34. Epub 20230504. doi: 10.1016/j.tcb.2023.04.001. PubMed PMID: 37149414; PubMed Central PMCID: PMCPMC10624650.
111. Jiang W, Chen X, Xi J, Wang Q. Selective mediastinal lymphadenectomy without intraoperative frozen section examinations for clinical stage I non-small-cell lung cancer: retrospective study of 403 cases. *World J Surg.* 2013;37(2):392-7. doi: 10.1007/s00268-012-1849-9. PubMed PMID: 23188534.
112. Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(4):1001-6. Epub 20090905. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.024. PubMed PMID: 19733863.
113. Ma K, Chang D, He B, Gong M, Tian F, Hu X, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy versus mediastinal lymph node sampling in patients with clinical stage IA and pathological stage T1 non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2008;134(12):1289-95. doi: 10.1007/s00432-008-0421-3.
114. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):662-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.008. PubMed PMID: 21335122; PubMed Central PMCID: PMCPMC5082844.
115. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e109979. Epub 20141008. doi: 10.1371/journal.pone.0109979. PubMed PMID: 25296033; PubMed Central PMCID: PMCPMC4190366.
116. Adachi H, Sakamaki K, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ishikawa Y, et al. Lobe-Specific Lymph Node Dissection as a Standard Procedure in Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):85-93. Epub 20160820. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.127. PubMed PMID: 27553515.
117. Kamigaichi A, Aokage K, Ikeno T, Wakabayashi M, Miyoshi T, Tane K, et al. Long-term survival outcomes after lobe-specific nodal dissection in patients with early non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;63(2). doi: 10.1093/ejcts/ezad016. PubMed PMID: 36715610.

118. Turna A, Solak O, Kilicgun A, Metin M, Sayar A, Gürses A. Is lobe-specific lymph node dissection appropriate in lung cancer patients undergoing routine mediastinoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(2):112-9. doi: 10.1055/s-2006-924626. PubMed PMID: 17377865.

