



**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİ ANABİLİM DALI**

AKCİĞER REZEKSİYONU UYGULANAN ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIM VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed KALKAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz GİRGİN

MALATYA 2023



**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİ ANABİLİM DALI**

AKCİĞER REZEKSİYONU UYGULANAN ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIM VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed KALKAN

ORCID ID: 0000-0003-2952-3502

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz GİRGİN

MALATYA 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji.....	4
2.2.1. Sigara	4
2.2.2. Çevresel Maruziyetler	5
2.2.3. Aile Öyküsü	6
2.2.4. Genetik Yatkınlık	7
2.2.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	7
2.2.6. Enfeksiyöz Ajanlar.....	8
2.3.Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı.....	9
2.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu.....	9
2.3.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu	10
2.3.2.1. Adenokarsinom	10
2.3.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	10
2.3.2.3. Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu.....	11
2.3.4. KHDak'inde Moleküler Testler.....	11
2.3.4.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	11
2.3.4.2. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK).....	12
2.3.4.3. Human Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (HER2).....	13

2.3.4.4. ROS Protoonkojen 1	14
2.3.4.5. RET Protoonkojen.....	14
2.3.4.6. Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör 1 (NTKR1).....	15
2.3.4.7. MET	15
2.3.4.8. Kirsten Rat Sarkom Viral Onkojeni (KRAS)	16
2.3.4.9.B-RAF Protoonkojeni (BRAF)	16
2.3.4.10.Nöroblastom RAS Viral Onkojen (NRAS).....	17
2.4. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular.....	17
2.4.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptomlar	18
2.4.2. İntratorasik Yapılar ile İlişkili Semptomlar.....	18
2.4.3. Toraks Dışı Yayılıma Bağlı Semptomlar	19
2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar.....	20
2.5. Akciğer Kanserinde Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri.....	21
2.5.1. Akciğer Grafisi.....	21
2.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BT).....	22
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	22
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	23
2.5.5. Sitoloji.....	24
2.5.6. Torasentez	24
2.5.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu.....	25
2.5.8. Bronkoskopi	25
2.5.9. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)	26
2.5.10. Endoskopik (Transözofageal) Ultrasonografi (EUS).....	27
2.5.11. Mediastinoskopi	28
2.5.12. Mediastinotomi.....	29
2.5.13. Video Eşliğinde Torasik Cerrahi (VATS).....	29
2.5.14. Torakotomi.....	30
2.6. Akciğer Kanserinde Evreleme	30
2.6.1.T Faktörünün Değerlendirilmesi.....	31
2.6.2.N Faktörünün Değerlendirilmesi	33
2.6.3. M Faktörünün Değerlendirilmesi	34

2.6.4. TNM'ye Göre Evreleme Grupları	35
2.7. Akciğer Kanseri Tedavi.....	36
2.7.1. Akciğer Kanseri Preoperatif Değerlendirme	36
2.7.2. Evre1-2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi.....	37
2.7.3. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi	39
2.7.4. Rezeksiyona Uygun Lokal İleri Evre Akciğer Kanseri Tedavi	40
2.7.5. Rezeksiyona Uygun Olmayan Lokal İleri Evre Hastalık	41
2.7.6. İleri Evre Akciğer Kanseri Tedavi.....	41
2.7.7. Oligometastatik Hastada Tedavi	41
2.7.8. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi	42
3. MATERYAL METOD	44
3.1. Hasta Populasyonu	44
3.2. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	81
KAYNAKLAR	82
EKLER.....	99
EK 1. Etik Kurul Raporu.....	99

TEŞEKKÜR

Göğüs cerrahisi kliniğimizin bölüm başkanlığını yapan, iyi niyet ve samimiyetini her daim hissettiren tez danışmanım kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Oğuz GİRGIN'e ve Dr. Öğretim Üyesi Murat KILIÇ'a,

Göğüs cerrahisi camiasına daha katılmadan öğrencilik yıllarımdan itibaren icra ettikleri meslekleri ile bana hekimliği ve göğüs cerrahisini sevdiren ve dahi öğreten, sadece bizim kliniğimizde değil tüm göğüs cerrahisi camiasında başarıları ile her daim adından bahsettiren, cerrahi azim, gayret ve başarı emsalleri olarak hep gıpta ederek rol model aldığım, zorunlu nedenlerden dolayı ayrılışlar da hep daha fazla çalışmayı istediğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. M. Reha ÇELİK ve Prof. Dr. Hakkı ULUTAŞ' a,

Keşke daha erken tanıma fırsatım olsaydı dediğim, dünya ve ahiret hayatımı birleştirdiğim eşime ve henüz 1 yıldır tanımama rağmen hayattaki en büyük eğlencem ve neşe kaynağım oğluma,

Kliniğimizin uzun zaman tek asistanı olarak çalışmasına rağmen hiçbir işten gocunmayan, bizi mesleki, ahlaki, dini, sosyal ve kültürel birçok konuda yetiştiren ilk başasistanım Opr. Dr. Mehmet AĞAR'a, kendisinin mesleki azmini her zaman takdir ettiğim ve kendisinden çok şey öğrendiğim, tezim konusunda en az benim kadar emeği olan kıdemlim Opr. Dr. İlham GÜLÇEK'e, enerjileri ve neşeleri kliniği domine eden arkadaşlarım Dr. Merve BIYIKLI, Dr. Bilal AYDOĞMUŞ, Dr. Şeyhmus ÜNAL'a,

Bizlere her türlü cerrahide kolaylıklar sağlayan, yakın zamanda ahirete irtihal eden ameliyathanemizin neşesi, rahmetle, hasretle ve minnetle yadettiğim hemşiremiz Kudret ATMACA'ya, klinikteki ilk günümüzden son anımıza kadar, klinik içinde ve dışında her zaman desteğini hissettiğim, nikah akdimin de şahidi asistan hemşiremiz Orhan GÜNDÜZ nezdinde beraber çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma, bronkoskopi ünitemizin sorumlusu, her türlü konuda tecrübeleri ile yolumuzu aydınlatan ve ufukumuzu açan Murat ÇAKAR nezdinde beraber çalıştığım tüm personel arkadaşlarıma, kliniğimizin her alanında görev almış, toprağım dediğim Furkan ŞAHİN nezdinde beraber çalıştığım tüm sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde yeri geldiğinde uykusuz geceler geçirip yeri geldiğinde sırtalayan, bize önce ahlaklı bir insan olmayı göstererek öğreten, dualarını her daim muhafız kılan canım anam, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammed KALKAN

ÖZET

Akciğer Rezeksiyonu Uygulanan Erken Evre Akciğer Kanseriinde Sağkalım ve Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

Giriş ve Amaç: Dünyada ve ülkemizde en öldürücü kanser olan akciğer kanserinin enetkin tedavisi geride tümörün bırakılmadığı komplet eksizyondur. Tanı anında hastaların yalnızca %25'i cerrahi tedaviye uygun olsa da özellikle ileri evrede küratif operabilite oranı ve sağkalım daha düşük olduğundan hastalığın erken evrede teşhisi daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda erken evre hastalarda tedavi yönetimini daha optimal hala getirmek amacıyla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif değişikliklerin hastalık prognozu üzerine olan etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs CerrahisiAnabilim Dalında 2012-2021 yılları arasında komplet eksizyon ile opere edilen histopatolojikolarak erken evre(Evre 1A-B) akciğer kanseri tanısı alan olguların verileri retrospektif incelenerek değişik faktörlere bağlı sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama sağkalım süresi 110,39 ay ve genel sağkalımı ,3 olarak saptandı. Preoperatif nefes darlığı varlığı ($p=0,003$), erkek cinsiyet ($p=0,044$), hastaların 65 yaş üstü olması ($p=0,002$), cerrahi prosedür olarak torakotomi tercihi ($p=0,043$), fissürün komplet olması ($p=0,016$), intraoperatif komplikasyon varlığı ($p<0,001$) histopatolojik tanısı skuamöz hücreli karsinom(SHK) olması ($p=0,021$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,019$), Evre 1B(T2A) olması($p=0,031$), postoperatif dönemde kemoterapi alması ($p=0,008$), postoperatif dönem takiplerinde kemik metastazı izlenmesi ($p<0,001$) sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu faktörlerle yapılan regresyon analizinde; nefes darlığı varlığı, yaş, torakotomi tercihi, intraoperatif komplikasyon, SHK tanısı, lenfovasküler invazyon varlığı sağkalım üzerinde bağımsız birer negatif prognostik faktör olarak saptandı.

Sonuçlar: Erken evre akciğer kanserinde en etkin tedavi lenf nodu diseksiyonu ile beraber yapılmış komplet anatomik rezeksiyonlardır. İleri yaş, artan komorbiditeler ve düşük hasta performansı gibi nedenlerden dolayı sublober rezeksiyonlar opsiyonel olarak düşünülse de yaygın tercih lobektomi prosedürüdür. Giderek yaygınlaşan minimal

invaziv cerrahi yöntemlerle torakotomiye göre çalışmamızda hastaların sağkalımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlendi.

Anahtar kelimeler; akciğer kanseri, evre 1A-1B, erken evre, rezeksiyon, sağkalım.



ABSTRACT

Survival and Prognostic Factors Affecting Survival in Early Stage Lung Cancer Undergoing Lung Resection

Introduction: The most effective treatment for lung cancer, which is the most lethal cancer in the world and in our country, is complete excision without leaving the tumor behind. It is crucial to diagnose the disease at an early stage, as only 25% of patients are suitable for surgical treatment at diagnosis. This becomes even more critical because the curative operability rate and survival rate are lower in the advanced stage. Our goal is to uncover the impact of preoperative, intraoperative, and postoperative changes on disease prognosis to improve treatment management for early-stage patients.

Material and methods: In this study, we analyzed the data of patients with early-stage lung cancer who underwent complete excision at the Department of Thoracic Surgery of İnönü University Faculty of Medicine between 2012-2021. The histopathological diagnosis of each patient was taken into consideration, and survival analyses were conducted based on various factors. The results of this study provide valuable insights into the prognosis of early-stage lung cancer patients who undergo surgery.

Results: The mean survival time of the patients was 110.39 months and the overall survival was 84.3%. Presence of preoperative dyspnea ($p=0.003$), male gender ($p=0.044$), patients over 65 years of age ($p=0.002$), preference for thoracotomy as a surgical procedure ($p=0.043$), complete fissure ($p=0.016$), intraoperative presence of complications ($p<0.001$), pathology of squamous ca ($p=0.021$), presence of lymphovascular invasion ($p=0.019$), Stage 1B (T2A) ($p=0.031$), receiving chemotherapy in the postoperative period ($p=0.008$), postoperative period In the follow-ups, bone metastasis ($p<0.001$) was found to be significant on survival. In the regression analysis made with these factors; Presence of dyspnea, age, thoracotomy preference, intraoperative complication, pathology, squamous ca, presence of lymphovascular invasion were found as independent negative prognostic factors on survival.

Conclusion: For early-stage lung cancer, the most effective treatment involves

complete anatomical resections combined with lymph node dissection. While sublobar resections may be considered for patients with advanced age, increased comorbidities, and poor performance, the preferred option is usually the lobectomy procedure. The use of minimally invasive surgical methods has resulted in statistically significant differences in patient survival compared to thoracotomy.

Keywords: Lung cancer, stage 1A-1B, early stage, resection, survival



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Adenokarsinom
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIS	: Adenokarsinoma in situ
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ATS	: Amerikan Göğüs Derneği
BHAK	: Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DDBT	: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DK	: Dinamik Kontrast
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapsitesi
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EML 4	: Ekinoderm Mikrotübül ile İlişkili Protein Benzeri 4
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FEV1	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FISH	: Floresan in situ Hibridizasyon
GWAS	: Genom İlişkilendirme Çalışmaları
HER2	: Human Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü 2
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPV	: Human Papilloma Virüs
HT	: Hipertansiyon
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRAS	: Kirsten Rat Sarkom Viral Onkojeni
KT	: Kemoterapi
MDBT	: Multidedektörlü Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NPM	: Nükleofosmin
NRAS	: Nöroblastom RAS Viral Onkojen
NTKR1	: Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör 1
PD-L1	: Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PPO	: Postoperatif
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SRT	: Stereotaktik Radyoterapi
TBİA	: Transbronşial İğne Aspirasyonu
TrkA	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz A
TTF 1	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü
TTİA	: Trans-Torasik İğne Aspirasyonu
VATS	: Video Yardımlı Torasik Cerrahi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. DSÖ 2020 yılı akciğer kanserinin ülkelere göre insidansı.....	2
Şekil 2.2. DSÖ 2020 yılı akciğer kanserinin ülkelere göre mortalite dağılımı (1).....	3
Şekil 2.3. DSÖ 2020 yılı Dünya ve Türkiye’de görülen kanserlerin insidans ve mortalitekarşılaştırılması.....	4
Şekil 4.1.Yaş sağkalım grafiği	64
Şekil 4.2. Nefes darlığı sağkalım grafiği.....	65
Şekil 4.3. VATS- Torakotomi sağkalım grafiği.....	65
Şekil 4.4. İntraoperatif komplikasyon sağkalım grafiği.....	66
Şekil 4.5. Patoloji – SHK sağkalım grafiği	66
Şekil 4.6. Lenfovasküler invazyon sağkalım grafiği	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Akciğer kanserli hastalarda klinik semptomların görülme sıklığı.....	17
Tablo 2.2. T faktörü belirleyici özellikleri.....	32
Tablo 2.3. TNM 8. Evrelemede N faktörü	34
Tablo 2.4. M Faktörü belirleyicileri.....	34
Tablo 2.5. TNM'ye göre hastalığın evresi.....	35
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve preoperatif özellikleri.....	46
Tablo 4.2. Hastaların intraoperatif ve postoperatif özellikleri.....	48
Tablo 4.3. Olguların operasyon sonrası histopatolojik özellikleri	49
Tablo 4.4. Hastaların TNM 8'e göre patolojik evreleri	51
Tablo 4.5. Demografik ve preoperatif özelliklerin genel sağkalım ile ilişkisi.....	53
Tablo 4.6. Semptom varlığı ve özelliğinin genel sağkalım üzerine olan etkisi.	55
Tablo 4.7. İntraoperatif ve postoperatif değişkenlerin genel sağkalım ile olan ilişkisi ..	59
Tablo 4.8. Histopatolojik özelliklerin genel sağkalım ile arasındaki ilişki	61
Tablo 4.9. T skoru ve hastalık evresinin sağkalım üzerine olan etkisi	62
Tablo 4.10. Postoperatif tedavi ve takip sürecinin sağkalıma olan etkisi.....	63
Tablo 4.11. Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan faktörlerin çoklu regresyon modelinde sağkalım üzerine olan etkisi	68

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde en öldürücü kanserdir. En etkin tedavisi cerrahirezeksiyon ile komplet eksizyondur. Cerrahide amaç R₀ rezeksiyon yapmaktır. Lenf nodu diseksiyonu ile onkolojik prensiplere uygun yapılan cerrahi yaklaşımların sağ kalıma katkıları bilinmektedir. Akciğer kanserinde sadece %25 olguların operabl olduğunu düşünürsek operasyon şansının önemi daha iyi anlaşılabilir.

Akciğer kanserlerinde, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi 3 temel tedavi yaklaşımı vardır. Tedaviye tümörün evresine göre karar verilmelidir. Evrelemede noninvaziv ve minimal invaziv tanısal girişimlerden yararlanılır. Erken evrede opere edilen akciğer kanseri olgularında cerrahi dışı tedavi yöntemlerine göre sağkalım ve hastalıksız sağkalım sonuçları açısından sonuçlar daha yüz güldürücüdür.

Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında 2012-2021 yılları arasında komplet eksizyon ile opere edilen histopatolojik olarak erken evre (Evre 1A-B) akciğer kanseri tanısı konulan olgularda, değişik faktörlere bağlı sağkalım analizleri gerçekleştirilmiş, cerrahinin erken evre akciğer kanserinde sağkalım ve prognoza etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

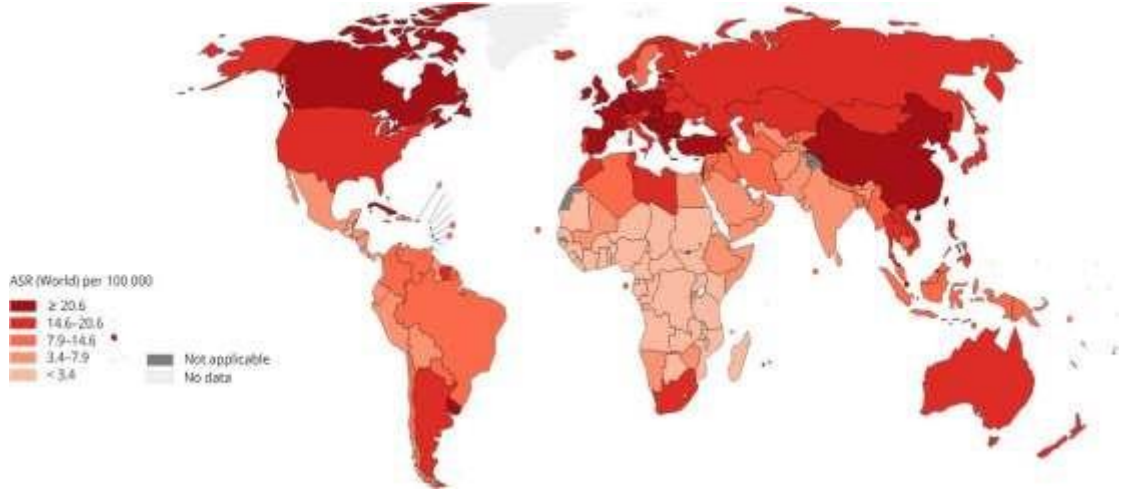
2.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanserinin sigara içme alışkanlığındaki artış ve diğer çevresel maruziyetler nedeniyle dünya üzerinde görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre akciğer kanseri, meme ve prostat kanserinden sonra dünya üzerinde 100 binde 22.4 insidans ile üçüncü sırada yer almaktadır. Erkek cinsiyette insidans 31.5/100 000 ile ilk sırada izlenirken kadınlarda yıllık insidansı 14.6/100 000 ile meme ve kolon kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 2.1) (1).



Şekil 2.1. DSÖ 2020 yılı akciğer kanserinin ülkelere göre insidansı.

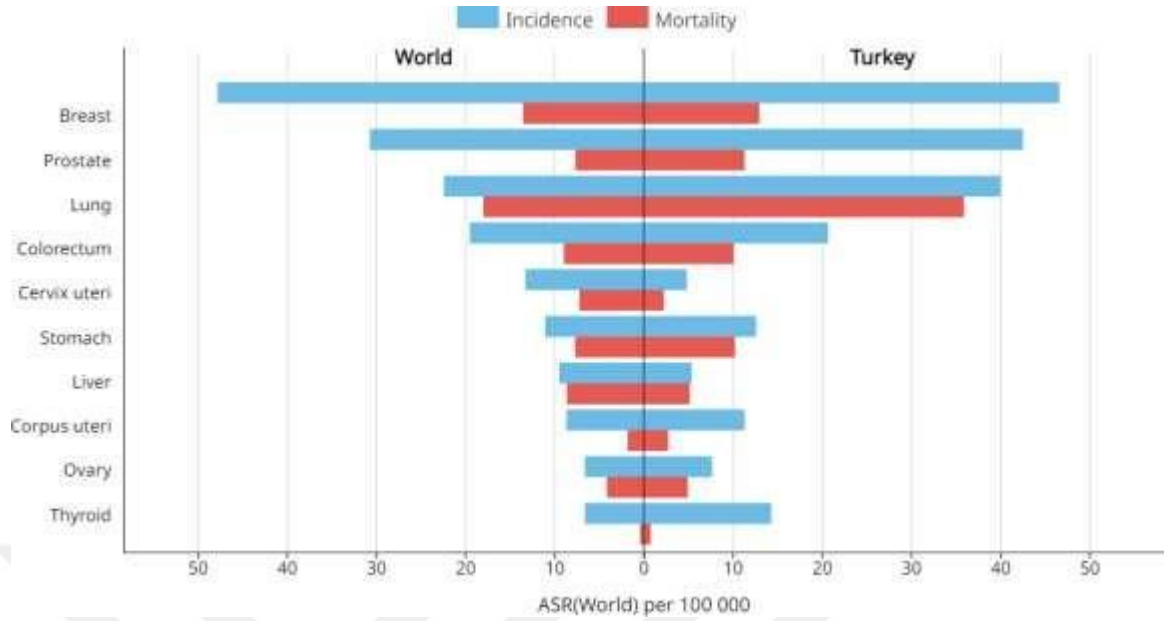
Her iki cinsiyet grubunda da en ölümcül olan akciğer kanserinin yaşa standardize edilmiş mortalite oranı, dünya genelinde 18/100 000 olup erkeklerde bu oran 25.9 iken, kadın cinsiyet grubunda mortalite 11.2 düzeyindedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. DSÖ 2020 yılı akciğer kanserinin ülkelere göre mortalite dağılımı (1).

DSÖ Türkiye verilerine bakıldığında dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de erkek cinsiyetinde akciğer kanseri insidansı 74.8/100 000 olup ilk sırada yer almaktadır. Kadınlardaki insidansı ise 12/100 000 olup sırasıyla meme, tiroid ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıradayla almaktadır. Erkeklerde yaşa standardize edilmiş mortalite oranı 67.5/100 000 iken, kadın cinsiyette bu oran 10.7/100 000 ile meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1) (Şekil 2. 3).

Sağlık Bakanlığı'nın 2017 yılı verilerine göre ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde 52.5/100 000 yıllık insidans ile en sık görülen kanser olup, kadın yaş grubunda bu oran 9/100 000 olarak açıklanmıştır (2). Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerden sonra ülkemizdeki en sık ölüm nedeni olan akciğer kanseri bu ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (3).



Şekil 2.3. DSÖ 2020 yılı Dünya ve Türkiye’de görülen kanserlerin insidans ve mortalitekarşılaştırılması.

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanserinin bilinen en önemli etyolojik nedeni sigara olup, sigara içme alışkanlığının yüksek olduğu ülkelerde %80 etyolojik neden olarak suçlanmaktadır. Sigara içmeyenler arasında çevresel tütün dumanına maruz kalma kanser riskini %20 kadar artırmaktadır (4). Bunun dışında esrar, nargile ve e-sigara kullanımı da risk olarak görülmektedir. Çevresel faktörler, aile öyküsü ve genetik yatkınlık, kronik ve enfeksiyöz akciğer hastalıkları kanser gelişmesinde etki göstermektedir.

2.2.1. Sigara

Sigara dumanında bulunan 60’tan fazla karsinojen maddeye, tekrarlayan maruziyet sebebi ile DNA hasarı gelişmekte ve onarım mekanizmalarındaki bozukluk kanser gelişimine neden olmaktadır (5). İlk olarak Amerika Birleşik Devletleri’nde 1964 yılında yayımlanan raporda sigara içen erkeklerin sigara içmeyenlere göre 9 – 10 kat daha fazla akciğerkanserine riskine sahip olduğu ve ağır sigara içicilerinde bu oranın daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (6). DSÖ 2021 verilerine göre dünya üzerine yaklaşık 1,5 milyar tütün kullanıcısı bulunmaktadır ve bu rakamın 2025 yılında 1,7 milyara ulaşacağı tahmin

edilmektedir (7).

Tütün dumanına maruz kalan pasif içicilerde akciğer kanseri görülme ihtimali hiç içmeyenlere göre daha yüksek izlenmektedir. Beş kohort çalışma üzerinde yapılan bir metaanalizde eşinin sigara içmesi nedeni ile tütün dumanına maruz kalan kadınların hiç sigara içmeyen ve maruziyeti olmayan kadınlara göre akciğer kanserine yakalanma riskinin 1,2 kat daha fazla olduğu izlenmiştir (8).

Pipo ve püro gibi diğer tütün maddelerinin içilmesi de akciğer kanserini ve kansere bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'nin Kanser Önleme Çalışması'nda sigara içmeyip pipo kullanan erkeklerin akciğer kanserinden ölüm riski hiç tütün kullanmayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır (9).

Bağımlılık oluşturan diğer maddeler de akciğer kanseri için potansiyel risk oluşturmaktadır. Esrar dünya çapında en yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucu olup dumanında tütünde bulunan karsinojen maddelerin çoğunu içermektedir. Esrar kullanımının akciğer kanseri üzerindeki uzun dönem etkileri net bilinmemektedir. İsveç'te 18-20 yaş arası 49.321 erkek üzerinde yapılan 40 yıllık bir kohort çalışmasında ağır esrar kullanımının akciğer kanseririskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (10).

2.2.2. Çevresel Maruziyetler

Sigara ile karşılaştırıldığında çevresel maruziyetlerin akciğer kanseri üzerine olan etkisidaha düşük düzeydedir. Akciğer kanseri gelişen hastaların yaklaşık %15'i daha önce hiç sigarakullanmamış olup bu grupta çevresel maruziyetler ön plana çıkmaktadır. Birçok ajan akciğer kanserinde potansiyel risk faktörü olarak görülmesine rağmen bu maddelerin vücuttaki ölçümleri zor olduğundan kanıtlanamamıştır.

Radon gazı akciğer kanserinin ilk tanımlanan çevresel nedeni olarak geniş çapta kabul edilmektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan bir metaanaliz çalışmada ölçülen radon gazındaki her 100 Becquerel/m³ artış için akciğer kanseri riskinin %8,4 o r a n ı n d a arttığı öne sürülmüştür (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl teşhis edilen 20 bin akciğer kanserinin radon maruziyetine bağlı olduğu düşünülmektedir (12).

Yemek pişirmek ve ısıtmak için kömür kullanımı yine aynı şekilde akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Çin'de 25 vaka kontrol çalışmasını içeren bir metaanalizde ev tipi

kömür kullanımının akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Sigara içmeyen Çinli kadınlar üzerinde yapılan araştırmalar, yemek pişirilmesi, yağların yüksek sıcaklıklara ısıtılmasının akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir (14).

Hava kirliliği özellikle uzun süreli maruz kalınması durumunda havada asılı duran partiküllü maddelerin akciğer kanseri için potansiyel risk taşıdığı ifade edilmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda, bu bölgelerde uzun süreli yaşayanlarda partiküllü madde düzeyindeki artışın akciğer kanserine bağlı ölümü artırdığı gösterilmiştir (15).

Akciğer kanseri için bilinen mesleki risk faktörü asbesttir. Asbest, endüstride yaygın olarak kullanılan doğal olarak oluşan silikat mineral lifleri ifade eder. Asbest maruziyeti hem mezotelyoma hem de akciğer kanseri ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10.000 ölümden asbest maruziyeti sorumlu tutulmaktadır (16).

Mesleki dizele (motorin) maruz kalma ile akciğer kanseri ile ilgili kanıtlar az olsa da yapılan bir çalışmada kanser riskinde yaklaşık %30 kadar artış olduğu gösterilmiştir (17). Ek olarak, kentsel alanlarda yaşayan milyonlarca insan, yaşamları boyunca çeşitli seviyelerde dizele maruz kalmaktadır. Düşük düzeyde, kronik maruziyetle ilişkili akciğer kanseri riski hakkında çok az şey bilinmektedir.

Akciğer kanseri riskini artırabilecek bir diğer yaygın maruziyet iyonlaştırıcı radyasyondur. Hiroşima ve Nagazaki atom bombasından kurtulanlarla ilgili çalışmalar, maruzkalanlar arasında akciğer kanseri insidansının (ve diğer katı tümörlerin) arttığını ve riskin lineerbir doz yanıt paterninde arttığını göstermektedir (18).

2.2.3. Aile Öyküsü

Akciğer kanserinde ailede kanser öyküsünü ilk olarak 1963 yılına Tokuhata ve Lilienfeld ortaya koymuştur. Akciğer kanseri olan 270 hasta ve eşleştirme yapılmış 270 kontrolhastası ve onların akrabaları üzerinde yapılan bir çalışmada, vakaların sigara içen akrabalarında, kontrollerin sigara içen akrabalarına kıyasla akciğer kanseri mortalitesinin 2.0 ila 2.5 kat arttığını bulmuşlardır. Benzer bir bulgu sigara içmeyen akrabalarda da kaydedilmiştir (19). Amerika'da yapılan araştırmalarda yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığının etkileri standardize edildikten sonra akciğer kanseri hastalarının akrabaları arasında ailesel akciğer kanseri riskinde

artış olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmalar, akrabalar arasında sigara içme miktarı ve süresi de dahil olmak üzere risk faktörlerini hesaba kattıktan sonra, birinci derece akrabada akciğer kanseri ile ilişkili risk tahminlerinde 2 ile 4 kat artmış risk olduğunu göstermiştir (20, 21).

Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyum (International Lung Cancer Consortium) çalışması, yaklaşık 24.000 akciğer kanseri hastası ve 23.000 kontrol vakasından elde edilen verilerde, sigara ve diğer olası faktörler için düzenleme yapıldıktan sonra aile öyküsü ile ilişkili akciğer kanseri riskinin 1,5 kat arttığını ve hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri riskinin 1,3 kat arttığını göstermiştir (22).

2.2.4. Genetik Yatkınlık

Akciğer kanserinde aile öyküsünün bulunması kansere yatkınlıkta kalıtsal genetik mutasyonların olduğunu düşündürmektedir. Sigara içenlerde akciğer karsinojenlerine farklı yanıtlar gelişir. Sigara içenlerin %15'inde akciğer kanseri görülürken, akciğer kanserinin %10-15'i hiç sigara içmeyen popülasyonda izlenmektedir. Akciğer kanserine yatkınlığı artırdığı kanıtlanan Gen "6. kromozomun kısa kolundaki lokus 23–25'te bulunmuştur (6q23–25.). (23). Bu çalışmalarda sigara içmeyen taşıyıcılarda kanser riski taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha yüksek izlenmiştir. Sigara içen taşıyıcılarda kanser riski taşıyıcı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (24).

Yakın zamanda genom üzerinde 300 bine yakın işaretleme ile yapılan genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) akciğer kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkili saptanmıştır. Heterozigot mutasyon taşıyan bireyler arasında akciğer kanseri riskinin yaklaşık 1,3 kat, homozigot olan bireyler için yaklaşık 1,8 kat artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen bölgesi aynı zamanda sigara içme davranışı ile de bağlantılı saptanmıştır (25, 26). Hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri sayısı az olduğundan bununla ilgili yapılan GWAS çalışmaları oldukça sınırlıdır. Asya'da hiç sigara içmeyen kadınlarda yapılan genom çalışmasında 6p, 5p, 3q bölgeleri kanser ile ilişkili saptanmıştır (27).

2.2.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOAH ve akciğer kanseri için sigara ortak risk faktörü olmasına rağmen KOAH

akciğerkanseri üzerine bağımsız bir risk faktörüdür. KOAH'ın hiç sigara içmeyenlerde bile akciğer kanser riskini 2-3 kat artırdığı ifade edilmektedir. Detroit'de kadınlar üzerinde yapılan geniş bir çalışmada KOAH ilişkili akciğer kanseri beyaz ırk, ağır sigara içicisi, çocukluk çağı astım öyküsü, asbest maruziyeti olan hastalarda, KOAH olmayan akciğer kanseri hastalarından daha fazla izlenmektedir (28). Radyolojik olarak bilgisayarlı toraks tomografide amfizem izlenen hastalarda akciğer kanseri riskinin 2-4 kat arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir(29, 30).

Akciğer kanseri ve KOAH arasındaki ilişki genetik ve ailesel çalışmalarda da gösterilmiştir. Kanser hastalarının birinci derece akrabalarında bozulmuş FEV1 değeri ve ailede KOAH öyküsü olması kanser gelişme riskini artırmaktadır (31). Yapılan genetik çalışmalarda 6q ve 12p kromozomlarında KOAH ve akciğer kanseri ortak etki noktaları izlenmiştir (32, 33).

2.2.6. Enfeksiyöz Ajanlar

Enfeksiyöz ajanların akciğer kanseri riskindeki rolü, yaygın maruziyetlerdeki değişikliklerle birlikte zaman içinde farklı bir odak noktası olmuştur. Tüberküloz ve akciğer kanseri arasında uzun yıllardır bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Otuzyedinci vaka kontrol çalışmasının ve 4 kohort çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizinde, sigara öyküsü içindüzeltme yapıldığında tüberküloz sonrası akciğer kanseri tanısı için 1,7'lik risk artışı gösterilmiştir (34). Hiç sigara içmeyenlerde benzer risk tahminleri rapor edilmiş ve en yüksek risk tüberküloz tanısından sonraki 5 yıl içinde görülmüştür. Tayvan'da yakın zamanda yapılan, toplum kökenli bir kohort çalışmasında, tüberküloz tanısı konulduktan sonra akciğer kanseri riskinin 1,8 kat arttığı bildirilmiştir (35).

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları da akciğer kanseri riski açısından incelenmiştir. HPV'nin akciğer tümör dokusundaki prevalansı, coğrafi bölgeler, akciğer kanserinin histolojik tipi, cinsiyet ve HPV tipine göre %0- 100 arasında değişmektedir (36).

Mevcut araştırmaların bir diğer odak noktası HIV enfeksiyonu olan bireyler arasındaki akciğer kanseri riskidir. Daha etkili tedavilerle, HIV bulaşmış hastalar daha uzun yaşamakta ve akciğer kanseri artık en sık teşhis edilen AIDS tanımlı olmayan maligniteler arasında yer almaktadır. HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanseri

insidansını genel popülasyonla karşılaştıran çalışmalar, enfekte bireylerde 1,5 ile 5 kat artmış risk göstermiştir. HIV pozitif popülasyonlarda akciğer kanseri riski coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir; Avrupa'da 1,5-3,4, Amerika Birleşik Devletleri'nde 0,7-6,9 ve Afrika'da 5.0'tir AIDS'li bireyler için risk tahminleri Avrupa'da 5,4 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2,8-3,0'tir (37).

2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı

Ana histolojik alt tip, prognostik ve terapötik etkilerine göre akciğer kanserleri iki ana gruba ayrılmaktadır. Akciğer kanserlerinin %87'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %13'ü küçük hücreli akciğer kanserinden (KHAK) oluşmaktadır.

Günümüzde akciğer kanseri teşhisi için altın standart yöntem bir patoloğ tarafından mikroskop altında histolojik ya da sitolojik örneklerin değerlendirilmesidir. Geçmişte, klinik tanının ana odak noktası KHDAK tümörlerini daha fazla sınıflandırmak için majör terapötik endikasyonlar olmaksızın KHAK ve KHDAK arasında ayırım yapmaktı. Bununla birlikte, moleküler sınıflama ve hedefe yönelik tedavinin ortaya çıkışı, KHDAK'yi adenokarsinom ve varyantları; skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli akciğer karsinomu olarak sınıflandırmaya yönlendirmiştir (38).

2.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

Küçük hücreli akciğer kanserleri, tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur (39). Sigara alışkanlığı ile arasında güçlü bir ilişki olup oldukça agresif seyirlidir. Genellikle tanı sırasında metastaz izlenen bu kanserlerin çoğu tedavi sonrası 2 yıl içinde nüks eder. Metastaz görülen vakalarda 2 yıllık sağkalım %10'dan azdır (40). KHAK'leri genellikle ana hava yollarında santral yerleşimlidir. Tümör hücreleri genellikle diğer histolojik alt tipli akciğer kanseri hücrelerinden daha küçüktür. Dar sitoplazmalıdırlar ve hücrel sınırlar göze çarpmaz. Yüksek mitotik orana sahiptirler. Biyopsi materyallerinde ezilme artefaktları sık görülür. İmmünohistokimyasal olarak yaygın kullanılan boyalar pankeratin ve CD56, kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin markerlardır. Yüksek Ki67 indeksinin olması (>%50, genellikle %70-100), KHAK için ayırt edicidir (41).

2.3.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

2.3.2.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, tüm akciğer kanseri vakalarının %38,5'ini oluşturan KHDAK'nin çoğunluğunu temsil eder. Müskarmin gibi müsin boyaması ile saptanabilen müsin üretimini veya napsin A veya tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1) gibi pnömosit belirteçekspresyonunu gösterebilen, glandüler farklılaşmaya sahip malign bir epitelyal tümör olarak tanımlanır (38). Genel olarak, ADC akciğerin periferinde bulunur.

Adenokarsinomların, lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid alt histolojik tipleri bulunmaktadır. Lepidik patern olumlu bir prognozla ilişkilendirilirken, mikropapiller ve solid paternler daha agresif bir davranışla ilişkilidir.

Solid adenokarsinomlar, skuamöz hücreli karsinom veya büyük hücreli karsinom ile karıştırılabilir; TTF-1 veya napsin A'nın immunohistokimyasal ekspresyonu ve/veya müsin üretimi, zorlu vakalarda solid adenokarsinomların teşhisinde yardımcı olabilir (38).

2.3.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom (SHK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur(42). Genellikle ana bronş veya lobar bronştan kaynaklanan santral bir konumda ortaya çıkar. Histolojik olarak, SHK, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından keratinizasyon veya hücreler arası köprüler gösteren veya skuamöz hücre farklılaşmasının immunohistokimyasal belirteçlerini ekspresse eden malign bir epitelyal tümör olarak tanımlanır (38).

Keratinizasyon, SHK'nin ayırt edici özelliği olmasına rağmen, birçok SHK, keratinizasyonun morfolojik özelliklerini göstermeyebilir. Ayrıca, az diferansiye SHK, psödoglandüler görünüm gösterebilir ve ayrıca az diferansiye adenokarsinomlar, psödoskuamöz özellikler gösterebilir, bu da küçük biyopsilerin veya sitolojik örneklerin yorumlanmasını özellikle zorlaştırır (38). p40, p63 ve sitokeratin 5/6 gibi skuamöz hücre diferansiyasyonunun belirteçlerini içeren immunohistokimyasal testleri, zor durumlarda SHK'nin tanımlanmasında yardımcı olur. Bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom az

difaeransiye tip olup, SHK'nin morfolojik özelliklerini göstermez. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanseri ile karıştırılabilir. Tanıda p40, p63 ve sitokeratin 5/6 gibi skuamöz hücre diferansiyasyonunu gösteren immun belirteçler pozitifken TTF-1 negatiftir (38).

2.3.2.3. Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu

Büyük hücreli akciğer karsinomu (BHAK), tüm akciğer kanserlerinin %2,9'unu oluşturur (42). BHAK, skuamöz hücre, glandüler veya küçük hücre farklılaşmasının histolojik ve/veya immünohistokimyasal kanıtlarını göstermeyen farklılaşmamış bir KHDAK karsinomu olarak tanımlanır.

BHAK tanısı, SHK, adenokarsinom veya KHAK ekarte ettikten sonra cerrahi olarak rezeke edilmiş bir numuneden kapsamlı örnekleme gerektirir ve bu nedenledoku iğne biyopsileri veya sitoloji örnekleri bu tümör için pek tanısal değildir. Müsikarmin gibi müsin boyama ile tespit edilen müsin üretimi yoktur. İmmünohistokimyasal olarak BHAK, sitokeratin pozitif olabilir, ancak TTF-1 ve p40 negatiftir. BHAK, büyük hücreli nöroendokrin (genellikle TTF-1 ve nöroendokrin belirteçleri ekspresse eden), solid adenokarsinom paterni (TTF-1 pozitif), keratinize olmayan SHK (p40 pozitif) ve nadiren adenoskuamöz karsinomdan (hem ADC hem de skuamöz karsinom belirteçlerini gösterir) ayırt edilmelidir (38).

2.3.4. KHDAK'inde Moleküler Testler

Son yıllarda, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler dahil KHDAK'inde tanımlanan artan miktarda yeni moleküler değişiklikler olmuştur ve bunların çoğu kanser tedavisi için yeniöngörücü biyobelirteçleri veya hedefleri temsil etmektedir (43).

2.3.4.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

EGFR geni, 7. kromozomun kısa kolunda 12. pozisyonda bulunur. Bu gen tarafından kodlanan protein, protein kinaz süper ailesinin bir üyesi olan bir transmembran glikoproteinidir (44).

EGFR, KHDAK'nin %40-80'inde ve diğer birçok epitel kanserinde aşırı artmış şekilde eksprese edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KHDAK'li hastaların yaklaşık

%10'unda ve Doğu Asya'da %35'inde EGFR mutasyonları ile ilişkili akciğer tümörleri vardır (45). Bu mutasyonlar, EGFR kinaz alanının bir bölümünü kodlayan 18-21 eksonlarında meydana gelir. EGFR mutasyonları genellikle heterozigottur ve mutant allel de gen amplifikasyonu gösterir. Bu mutasyonların yaklaşık %90'ı ekson 19'da, CTG'den CGG'ye delesyonlarda veya 2573 nükleotidinde ekson 21'dedir, bu da kodon 858'de (L858R) lösinin arginin ile yer değiştirmesine neden olur. Bu mutasyonlar, EGFR'nin kinaz aktivitesini artırarak, aşağı akış prosurvival sinyal yollarının hiperaktivasyonuna yol açar (46).

EGFR mutasyonları, adenokarsinom histolojisi olan bir hastanın yaşamı boyunca 100 sigaradan az olarak tanımlanan, hiç sigara içmeyen kadınlardan alınan tümörlerde daha sık bulunur (47). Bununla birlikte, EGFR mutasyonları, diğer histolojik tiplerin yanı sıra eski ve halen sigara içenler dahil olmak üzere diğer klinikopatolojik özelliklere sahip hastalarda da bulunabilir. EGFR mutasyonlarına sahip tümörler, gefitinib, erlotinib ve afatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR TKI'ler) ile tedaviye yüksek oranda yanıt vererek tedavi edilmeye duyarlıdır; ancak çoğu hasta nüks eder ve direnç geliştirir, en yaygın olarak ekson 20'deki ikinci bir mutasyon (T790M, %60), MET amplifikasyonu ve PI3KCA mutasyonları ile ilişkilidir (43).

2.3.4.2. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni, kromozom 2'nin kısa kolunda 23. pozisyonda bulunur (48). ALK'nın translokasyonu, akciğer tümörlerinin yaklaşık %3-7'sinde tanımlanmıştır. Nükleofosmin (NPM), ALK translokasyonlarının %80'ini oluşturan ALK'nın en yaygın füzyon ortağıdır, ancak en az altı başka füzyon ortağı tanımlanmıştır (49).

KHADK'inde, daha yaygın ALK füzyon varyantları, ekinoderm mikrotübül ile ilişkili protein benzeri 4 (EML4) geninin ALK geni ile olan kısımlarından oluşur. EML4-ALK, yapısal kinaz aktivitesine sahip bir sitoplazmik kimerik proteini kodlayan anormal bir füzyon genidir (50). EML4-ALK füzyonları, daha önce hiç sigara içmemiş veya hafif sigara içme öyküsü olan (<10 paket yılı) daha genç hastalarda ve asiner histolojili ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlu hastalarda daha sık bulunur (51).

ALK füzyon genlerini saptamak için en yaygın yöntemler arasında floresan in situ

hibridizasyon (FISH), immünohistokimya ve reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) bulunur. FISH, klinik çalışmalarda ALK durumunun doğrulanması için standart yöntem olmuştur (52). Preklinik analizlerde, seçici bir ALK inhibitörü (Crizotinib), ALK'da genetik değişiklikler taşıyan hücrelerin proliferasyonunu azaltarak, ALK'nın malign proliferasyondaki rolünü ve crizotinibin geçerli bir terapötik hedef olarak rolünü desteklemiştir (53). Tüm hedefe yönelik tedavilerde olduğu gibi, krizotinibe direnç, tedavi için önemli bir konudur ve çoğu hasta, EML4-ALK-pozitif KHDAK'li genç bir hastada tarif edildiği gibi krizotinib direnci yaşar (54). Proliferasyon ve direnç yollarını hedeflemek için farklı hücre içi sinyal inhibitörleri ile potansiyel kombinasyon tedavilerinin araştırılmasının yanı sıra krizotinibe direnç mekanizmalarını anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

2.3.4.3. Human Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (HER2)

ERBB2, NEU veya EGFR2 olarak da bilinen HER2, EGFR ailesinin üyelerinden biridir ve hücre büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. HER2, tirozin kinazların epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör ailesinin bir üyesini kodlar ve 12. pozisyonunda kromozom 17 üzerinde bulunan bir proto-onkogendir (55).

HER2 proteininin kendine ait bir ligand bağlama alanı yoktur ve bu nedenle büyüme faktörlerini bağlayamaz. Bununla birlikte HER2, bir heterodimer oluşturmak için diğer ligand bağlı EGF reseptör ailesi üyelerine sıkıca bağlanır, ligand bağlanmasını stabilize eder ve mitojenle aktive olan protein kinaz ve fosfatidilinositol-3 kinazı içerenler gibi aşağı akış sinyalyollarının kinaz kaynaklı aktivasyonunu artırır. HER2'nin tirozin kinaz alanındaki aktive edici mutasyonlar, yakın zamanda KHDAK'nin %5'inden azında rapor edilmiştir (56).

Akciğer kanserinde HER2 mutasyonları çalışmaları, Asyalı etnik köken, kadın cinsiyet ve sigara içmeyenlerle ve adenokarsinom histolojisiyle, özellikle lepidik paternle ilişki göstermiştir. Bununla birlikte, HER2 mutasyonları, eski ve halen sigara içenler de dahil olmak üzere, KHDAK'nin diğer hasta alt gruplarında da bulunabilir (57).

2.3.4.4. ROS Protoonkojen 1

ROS1 proto-onkogeni 22. pozisyonunda kromozom 6'nın uzun kolunda bulunur ve tirozinkinaz insülin reseptör gen ailesinin bir parçasıdır. Büyüme veya farklılaşma olarak işlev görebilen tirozin kinaz aktivitesine sahip bir tip I integral zar proteini'dir. ROS1 yeniden düzenlemeleri, yapısal olarak aktif füzyon proteinlerine yol açar ve KHDAK'nin yaklaşık %1-2'sinde saptanır (58).

KHDAK'inde ROS1 gen yeniden düzenlemeleri adenokarsinom ile ilişkilidir. Daha çok hafif ya da hiç sigara içmeyenlerde ve genç hastalarda (<50 yaş) bulunur. Çoğunlukla EGFR mutasyonlarından, KRAS mutasyonlarından ve ALK yeniden düzenlemelerinden karşılıklı olarak ayrıdır (59). KHDAK'inde SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1 ve SDC4-ROS1 olarak birkaç farklı ROS1 yeniden düzenlemesi tanımlanmıştır. Klinik öncesi çalışmalarında, ROS1 yeniden düzenlemelerini barındıran ilerlemiş KHDAK'li hastalar, ALK ve MET'ye ek olarak ROS1'i hedefleyen krizotinib tedavisinden büyük yarar elde etmiştir (60). Ayrıca, Shaw ve ark. ROS1 yeniden düzenlemesi için pozitif saptanan, ilerlemiş KHDAK'li 50 hasta üzerinde, krizotinib, 33 kısmi yanıt ve 3 tam yanıt ile belirgin antitümör aktivite gösterdi. İlginç bir şekilde, ROS1 yeniden düzenlemesinin tipi ile krizotinib'e verilen klinik yanıt arasında bir ilişki bulunmamıştır (61).

2.3.4.5. RET Protoonkojen

RET geni, kromozom 10'un uzun kolunda 11.2 konumunda bulunur ve hücre çoğalması, göçü ve farklılaşmasında rol oynayan bir tirozin kinazı kodlar (62). RET noktası mutasyonları ve füzyonları, sırasıyla medüller ve papiller tiroid karsinomlarında uzun süredir tanınmasına rağmen, KHDAK'indeki RET yeniden düzenlemeleri sadece yakın zamanda keşfedildi. Erken çalışmalarda, KHDAK'nin yaklaşık %1-2'sinde RET yeniden düzenlemeleri tanımlanmıştır (59). ALK ve ROS1 gibi diğer yeniden düzenlemeler gibi, RET füzyonları da sigara içme öyküsü, daha genç hastalar (60 yaş) ve adenokarsinom histolojisi gibi spesifik klinikopatolojik özelliklerle, özellikle daha kötü diferansiye tümörlerle ilişkilidir (63). RET füzyonlarının modellerde onkojenik olduğu gösterilmiştir ve bazı in vitro çalışmalar, vandetanib, sorafenib ve sunitinib gibi küçük moleküllü inhibitörlerin RET füzyon ürünlerinin inhibitörleri olarak kullanılabileceğine

dair kanıtlar göstermiştir. Yakın tarihli bir çalışma, bir RET inhibitörü olan cabozantinibin, RET füzyon pozitif akciğer adenokarsinomu vakaları için umut verici bir hedefli tedaviyi temsil ettiğini göstermiştir (64).

2.3.4.6. Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör 1 (NTRK1)

Tropomiyozin reseptör kinaz A (TrkA) veya yüksek afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü olarak da adlandırılan nörotrofik tirozin kinaz, reseptör tip 1 (NTRK1), kromozom 1q21-22 üzerinde bulunan NTRK1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. NTRK1, reseptör tirozin kinazların tropomiyozin ile ilişkili kinazların (TRK) üst ailesinin bir parçası olan bir reseptör tirozin kinazdır (65). NTRK1, sinir büyüme faktörü (NGF) ligandı tarafından aktive edildiğinde MAPK, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve PLC-c yolları aracılığıyla hücre büyümesinin ve farklılaşmasının kontrolüne etki eder. NTRK1 füzyonları kolon kanseri, tiroid kanseri ve glioblastoma multiforme'de rapor edilmiştir (66, 67). Akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada, adenokarsinom histolojik tipine karşılık gelen vakaların %3,3'ünde (91 hastadan 3'ü) NTRK1 füzyonları bulunmuştur (68).

2.3.4.7. MET

Bu gen, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir reseptörü kodlar. MET, hepatosit büyüme faktörü/HGF ligandına bağlanarak hücre dışı matristen sitoplazmaya sinyalleri iletir ve çoğalma, hareketlilik, yayılma ve hayatta kalma gibi birçok fizyolojik süreci düzenler (69). Akciğer kanserinde, MET gen mutasyonları hem hücre dışı hem de jukstamembran alanlarında bulunur. Bu mutasyonların varlığı akciğer kanserinde açıkça tanımlanmıştır; bununla birlikte, belirli histolojik ve etnik farklılıklar nedeniyle, bunların biyolojik ilişkilerinin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

KHDAK'inde, tümör dokusunda ve hücre zarında MET ve HGF proteininin aşırı ekspresyonu, daha yüksek patolojik tümör evresi ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (70). Çok sayıda çalışma, akciğer adenokarsinomunda %2 ila 20 arasında değişen primer MET amplifikasyonu bildirmiştir (71).

2.3.4.8. Kirsten Rat Sarkom Viral Onkojeni (KRAS)

KRAS, 12. kromozomun kısa kolunda 12.1 konumunda bulunan bir onkogendir ve esas olarak hücre bölünmesinin düzenlenmesinde rol oynayan KRAS proteinini kodlar (72). KRAS,

RAS/MAPK yolu olarak bilinen bir sinyal yolunun parçasıdır ve hücre dışından gelen sinyalleri hücrenin çekirdeğine iletir. Aktive edici KRAS gen noktası mutasyonları, akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %15 ila 25'inde tespit edilmiştir. Akciğer skuamöz hücreli karsinomda KRAS mutasyonları nadirdir (73).

Kanser hücrelerinin KRAS geninde en sık bulunan mutasyonlar, ekson 1'de 12 ve 13 pozisyonlarında ve daha az sıklıkla kodon 61, 63, 117, 119 ve 146'da bulunur. KRAS mutasyonları, hem eski içici, hem aktif içici hem de hiç sigara içmeyenlerde görülen tümörlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, hiç sigara içmeyenlerde ve Doğu Asyalılarda Batılı hastalardan daha az yaygındır (74). KRAS ayrıca birçok kanserde en sık mutasyona uğramış onkogenlerden biridir ve KHDAK'li hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı hedefe yönelik tedaviye direncin bir göstergesidir (73).

2.3.4.9.B-RAF Protoonkojeni (BRAF)

BRAF geni, kromozom 7'nin uzun kolunda 34 pozisyonunda bulunan bir onkogendir. Bu gen, hücre dışından hücre çekirdeğine kimyasal sinyalleri iletmeye yardımcı olan bir serin/treonin kinaz olan BRAF'ı kodlar (75). BRAF, çoğalma, farklılaşma, göç ve apoptoz gibi önemli hücre fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir moleküler kaskad olan RAS/MAPK sinyal yolunun parçasıdır. BRAF'taki mutasyonlar melanomda (%50-70) akciğer kanserinden daha sık görülür ve burada %1-4 oranında bulunur (76). KHDAK'deki BRAF mutasyonları en sık olarak adenokarsinomlarda görülüp sigara içenlerde bulunma olasılığı daha yüksektir (77). BRAF yolunu hedefleyen ilaçlar, KHDAK'inde etkinlik göstermiştir. Örneğin, Gautschi ve ark. yakın zamanda BRAF mutasyonlu akciğer adenokarsinomlarında BRAF hedefli tedavi ile umut verici sonuçlar belgelemişlerdir (78).

2.3.4.10.Nöroblastom RAS Viral Onkojen (NRAS)

NRAS geni, 13.2 konumunda kromozomun kısa kolunda bulunur ve esas olarak hücre bölünmesinin düzenlenmesinde rol oynayan NRAS adı verilen bir proteini kodlar. NRAS gen mutasyonu akciğer kanserinin onkogenezinin mekanizmalarından biri olabilse de, bu çok nadir bir olaydır ve tüm KHDAK'lerin %1'inde bulunmuştur (79). NRAS mutasyonları özellikle sigara içen akciğer adenokarsinomlu olgularda daha sık izlenir (80). Şu anda, doğrudan anti- NRAS tedavisi mevcut değildir, ancak klinik öncesi modeller MEK inhibitörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir (81).

2.4. Akciğer Kanseri Semptom ve Klinik Bulgular

Akciğer kanserli hastalar tipik olarak her iki cinsiyette sıklıkla altıncı ve yedinci dekatta sigara içme öyküsü bulunan hastalardır. Sigara içmeyen akciğer kanserli hasta grubu genellikle kadınlarda ve Doğu Asyalılarda daha yaygındır. Akciğer kanseri teşhisi konan hastaların yarısından fazlasında tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalık görülür (82). Akciğer kanserli hastaların yaklaşık dörtte biri erken dönemde teşhis edilir. Bu hastalar tipik olarak asemptomatiktir ve kanser dışı sebeplerle değerlendirilirken insidental olarak tespit edilir (83).

Bu hastalarda görülen semptomlar; tümör ile ilgili semptomlar, uzak bölge metastazları ile ilgili semptomlar veya paraneoplastik sendromlar nedeniyle ortaya çıkar. Öksürük, hemoptizi ve dispne akciğer kanserli hastalarda en sık başvuru nedenidir (84). Ek olarak hastalarda anoreksi, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi görülebilir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda sık görülen semptomlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Akciğer kanserli hastalarda klinik semptomların görülme sıklığı (84).

Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı
Öksürük	% 8-75
Kilo Kaybı	% 0-68
Dispne	% 3-60
Göğüs Ağrısı	% 20-49

Hemoptizi	% 6-35
Kemik Ağrısı	% 6-25
Çomak Parmak	% 0-20
Ateş	% 0-20
Halsizlik	% 0-10
Vena Cava Superior Sendromu	% 0-4

2.4.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptomlar

Endobronşiyal veya santral yerleşimli tümörler öksürük, hemoptizi, wheezing, stridor, dispne veya postobstrüktif pnömoni ile ortaya çıkabilir. Ayrıca primer tümörün perifere doğru büyümesi, plevra ya da toraks duvarını tutması ağrıya ve tümöral kitlenin kaviteleşmesine bağlı olarak akciğer apsesi semptomlarına neden olabilir(82).

En sık görülen semptom öksürük olup endobronşiyal iritasyon, parankim infiltrasyonu veya postobstrüktif pnömoni nedeni ile olabilmektedir. Solunum yolu obstrüksiyonu, lenfatik yayılım, plevral efüzyon, pulmoner emboliye bağlı olmak üzere bazı akciğer kanserli hastalarda dispne görülebilmektedir (84). Akciğer malignitesine sahip hastalarda hemoptizi bazen görülsede genellikle submasif boyuttadır. Devam eden minimal hemoptiziler özellikle yoğun sigara içicisi ve KOAH hastalarında endobronşial bir lezyon olasılığını akla getirmelidir (84).

2.4.2. İntratorasik Yapılar ile İlişkili Semptomlar

Toraks içindeki bazı yapılar, lokal yayılım veya lenfatik yayılım ile tümörün yayılmasına karşı hassastır. En yaygın yayılma yerleri hiler ve mediastinal lenf nodlarıdır. Tümörün toraksiçindeki bölgesel yayılımı sonucu oluşan belirtiler; plevra, sinirler, kan damarları ve göğüs duvarı dahil olmak üzere diğer yapılara invazyon veya obstrüksiyonla ilgilidir (84).

Birçok hastada akciğer kanserinde spesifik olmayan göğüs rahatsızlığı olabilir. Göğüs duvarının invazyonu ağrılı yumuşak doku kitlelerine veya kot destrüksiyonuna neden olabilir. Malign plevral efüzyon ağrıya, dispneye ve öksürüğe neden olabilir (82).

Akciğer tümörü bazı sinir yapılarına lokal invazyon gösterebilmektedir. Özellikle rekürren laringeal sinir felci tipik olarak sol taraftaki tümörlerin, sol rekürren laringeal sinire basısı sonucu görülür. Sonuç olarak ortaya çıkan vokal kord paralizi ses kısıklığına, öksürüğe ve trakeal aspirasyonlara neden olabilir (84).

Pancoast sendromu, akciğer apeksinde bulunan tümöral kitlenin sekizinci servikal ile birinci ve ikinci torasik sinirlerine invaze olup lokal olarak büyümesi sonucu gelişir. Karakteristik olarak kolun ulnar dağılımında yayılan omuz ağrısı ile ortaya çıkar ve genellikle aynı taraflı göz kapağı düşüklüğü, yüzün yarısında anhidrozis ile karakterize Horner sendromu ile bir arada bulunur (82).

Akciğer kanseri, özellikle mediastinal lenf nodlarındaki patolojik büyüme ya da doğrudan tümörün etkisi ile bası yaparak vena cava superior sendromuna (VCSS) neden olur. VCSS'nin en sık sebebi akciğer kanseridir (85). Hastalar genellikle yüz ve boyunda şişlik ile başvurur ve daha az olarak yutkunmada zorluk, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulanık görme gibi şikayetleri olur. Fizik muayenede fasiyal ödem ve pletore, dilate boyun damarları ve göğüstebelirgin bir venöz patern görülebilir (84). Perikard dokusu tümörün doğrudan tutulumu ya da lenfatik yayılım ile kardiak tutulumun sıklıkla olduğu bölgedir. Malign efüzyonun birikimine bağlı olarak oluşan perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad ve aritmiye neden olması açısından önem arz etmektedir (84).

2.4.3. Toraks Dışı Yayılıma Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık üçte biri uzak metastazların bir sonucu olarak semptomlar gösterir (82). Uzak metastazı olan hastalarda genellikle spesifik olmayan anoreksi, kilo kaybı veya yorgunluk gibi sistemik semptomlar görülür. Metastazın en yaygın görüldüğü bölgeler lenf bezleri, karaciğer, adrenal bezler, kemik, beyin ve plevradır (84).

Karaciğer metastazı olanlarda hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, ateş, anoreksi ve kilokayı olabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve biliyer tıkanmalar nadirdir. Adrenal bez metastazları yaygındır ancak metastatik kitle çok büyük olmadıkça nadiren ağrıya veya adrenal yetmezliğe neden olur (82).

Kemik ağrısı, başvuru sırasında hastaların %6-25'inde görülen metastatik akciğer

kanserinin sık görülen bir belirtisidir. Her ne kadar vertebral kemikler metastazlar için en yaygın bölge olsa da herhangi bir kemik tutulabilir (84).

Sinir sisteminin akciğer kanserine bağlı malign tutulumu en sık intrakraniyal metastaz olarak görülür. Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbetler veya zihinsel durum değişiklikleri gibi semptomlar görülebilir ancak nörolojik semptomlar paraneoplastik sendromlarla da ilişkili olabilir (84).

2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar

Özellikle KHAK tanılı hastalarda sık görülen paraneoplastik sendromlar hastalığın tedavisi ile genellikle başka bir şey gerekmeden düzelirler. Paraneoplastik sendromlar bazı durumlarda tümörün biyolojik aktiviteye sahip hormon sekrete etmesi ile ortaya çıkar ancak çoğu durumda patofizyoloji bilinmemektedir. Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş ve baskılanmış bağışıklık sistemi semptomları, bilinmeyen etiyolojiye sahip veya en azından iyi tanımlanmamış paraneoplastik sendromlardır (84). Artık bu sendromların çoğunun benzer temel mekanizmaları paylaştığı kabul edilmektedir. Genel olarak ya hormon temelli ya da immünolojik temelli olarak kategorize edilebilirler.

Hormonal paraneoplastik sendromlar arasında daha sıklıkla görülenler; ektopik Cushing sendromu, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, malign hiperkalsemi, karsinoid sendrom olarak sayılabilir. Daha sık görülen immünolojik sendromlar ise; Anti-Hu sendromu, Anti-Yo sendromu, Anti-Ri sendromu, Lambert-Eaton sendromu, otoimmün otonom gangliopati olarak karşımıza çıkmaktadır (84).

Endokrinolojik sendromlar hastaların %12'sinde görülür. Hiponatremi, antidiüretik hormonun veya muhtemelen atriyal natriüretik peptidin uygunsuz salgılanmasından kaynaklanabilir (82). Paratiroid hormon ilişkili peptidin ektopik üretimine bağlı hiperkalsemi, kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemiden daha yaygındır. Ektopik kortikotropin salgılanması sonucu oluşan Cushing sendromu, genellikle KHAK ve erken dönem karsinoid tümörlerle ilişkilidir (83).

2.5. Akciğer Kansерinde Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinin mortalitesinin yüksek olmasının en önemli nedeni ileri evrede tespit edilmesidir. Genellikle tanı konulduğu anda uzak ve yaygın metastazlar mevcuttur. Onkolojik prensiplere uygun cerrahi hastalığın kür sağlanması için en etkin tedavi olsa da bunun sağlanabilmesi için erken evrede tespit edilmesi gerekmektedir. Bu yüzden akciğer kanserinin erken tanısı, hastaların sağ kalım sürelerini uzatmada kritik bir öneme sahiptir (86).

Diagnostik değerlendirme; dokunun incelenmesi, evrenmesi ve fonksiyonel değerlendirilmesi olarak üç aşamayı kapsamaktadır ve bu değerlendirme multidisipliner (göğüş Hastalıkları, onkoloji, patoloji ve radyoloji uzmanı ile göğüş cerrahını içeren) bir takım tarafından yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinde görüntülemenin temel amacı, kanserin olabildiğince erkenevrede saptanması ve saptanan tümörün cerrahiye uygun olup olmadığının gösterilmesidir (87). Akciğer kanserinin görüntülenmesinde, göğüş grafisi, BT, MRG, PET ve SPECT kliniklerde yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

2.5.1. Akciğer Grafisi

Hemen her merkezde kolay ulaşılabilir olması, düşük doz radyasyon maruziyeti, kısa çekim süresi, daha düşük maliyet nedeniyle akciğer grafisi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tümörün anormal bir gölgelenme olarak görünmesinin yanında; bariz kemik lezyonları, pnömoni, lobar kollaps ve kontralateral mediastinal adenopati gibi akciğer kanserine işaret edebilecek bulgular da göğüş grafisinde saptanabilir (88). Bununla birlikte, sensitivitesinin (duyarlılık) ve spesifitenin (özgünlük) düşüklmesi, süperpoze olan anatomik yapıları içeren iki boyutlu görüntülerden oluşması, tümörün mediastene, mediastinal lenf nodlarına ve göğüş duvarına olan invazyonlarını tespit etmede ve benign-malign ayrımını yapmada yetersiz olması dezavantajlarındandır (88). Akciğer kanserli hastaların yarısında periferik nodüllerde çapı 20 mm'den küçük olan lezyonların görüntülenemediği rapor edilmiştir (89).

2.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BT)

Pahalı bir metod olması, görüntü kalitesini arttırmak için kullanılan kontrast ajanlara karşı alerjik reaksiyonlar gelişmesi riski ve yanlış pozitiflik elde edebilmesi gibi dezavantajlara rağmen; multi dedektörlü BT (MDBT), düşük doz BT (DDBT), dual-enerjili BT'nin geliştirilmesi ve nükleer görüntüleme yöntemleri ile BT'nin entegre edilmesi ile oluşturulan PET/BT ve SPECT/BT akciğer kanseri taramalarında BT'ye olan ilginin artmasına neden olmuştur (90).

BT'nin daha çok tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biri olması, lezyonları saptamada ve karakterize etmede daha sensitif oluşu, tüm vücut görüntüsü alınmasına uygun bir yöntem olması sayılabilir. Bu özellikleri ile BT kanserin erken evrede saptanması ve evrelemesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Birçok çalışmada DDBT taramaları ile tespit edilen akciğer nodüllerine bağlı olarak, akciğer kanseri ölümlerinde göğüs grafisine oranla azalma sağladığı gösterilmiştir (91).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) yayınladığı Akciğer Kanser Tarama Rehberi'nde DDBT taramaları ile yüksek risk grubundaki kişilere yıllık tarama yapılmasının akciğer kanserine bağlı ölümleri azalttığı, bu yüzden DDBT'nin kullanılabilecek bir yöntem olduğu bildirilmiştir (92). MDBT'nin avantajları solunum ve kalp ile ilgili artefaktları azaltması, temporal ve uzaysal çözünürlüğün artırılması, görüntü işleme kapasitesinin artırılması olarak sıralanabilir. Bu avantajlar küçük nodüllerin vasküler yapılardan ayrımının daha etkin şekilde yapılmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte akciğer kanserinin evrelemesinde kullanılan biyopsilerde uygun lenf nodunun seçilmesinde MDBT uygun bir metod olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, tümör yoğunluğunun BT ile ölçülmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de standart metottur (93).

2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Dinamik kontrast MRG (DK-MRG) ile daha güçlü mıknatısların ve gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı, farklı kesitlerden görüntü alımı (difüzyon ağırlıklı (DWI), proton yoğunluğu, T1, T2) gibi MRG'deki yenilikler, yumuşak dokuda iyi kontrastlanmaya neden olduğu için çok düzlemli ve gelişmiş kalitede görüntü alınmasına

imkân vermektedir. T1 ağırlıklı görüntüler, yağ dokusunun görüntülenmesi ve artmış uzaysal çözünürlük için kullanılırken, T2 ağırlıklı görüntüler tümörün diğer dokulara yayılım gösterdiği yüksek sinyallilezyonların tespit edilmesinde kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme, DWI ve DK-MRG'nin kullanımına bağlı olarak malign lezyonların benign lezyonlardan ayrılmasında etkili bir yöntemdir (94). Ayrıca DK-MRG ve DWI ile KHDAA hastalarının tedavi yanıtı, anjiogenezin değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bununla birlikte MRG, soliter beyin ve akciğer metastazlarının tespitinde sırasıyla BT ve PET/BT'ye göre daha etkili bulunmuştur (95, 96). MRG'deki yenilikler ile süperior sulkus tümörlerinin görüntülenmesi, aortopulmoner pencerenin, mediasten veya göğüs duvarına invazyonun, kardiyak atış artefaktlarının giderilmesinin değerlendirilmesi ve lenf nodülleri arasındaki farklılıkların gösterilmesi için uygun olmasını sağlamaktadır (97).

MRG'nin avantajlarının yanı sıra, görüntüleme süresinin uzun olması, akciğer parankimine dair yeterli bilgi verememesi, klostrofobi olanlar için uygun bir yöntem olmaması, dış implantı, kalp pili ve anevrizma klipsi bulunan hastalar için kontrendike olması gibi dezavantajları da vardır (98).

2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET; biyopsi için uygun anatomik bölgenin saptanması, kemik ve lenf düğümlerindeki metastaz odaklarının saptanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir nükleer görüntüleme yöntemidir. PET, anatomik bilgiyle beraber fizyolojik bilgi sağlama ve tek seferde tüm vücut görüntüsü almaya imkân veren, 10 mm'den küçük fokal pulmoner lezyonların saptanmasında %96 oranında hassasiyet, %88 oranında spesifite ve %94 oranında doğruluk göstermesi sebebiyle diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (99).

Bununla birlikte PET'in mediastinal metastazları saptamada, BT ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hassasiyet ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (100). PET'in düşük özgünlüğünün olması akciğerin görüntülenmesinde yanlış-pozitif veya yanlış-negatif sonuçlar elde edilmesine neden olur. Tüberküloz, histoplazmoz gibi enfeksiyon hastalıkları, romatoid artrit akciğer tutulumu yanlış pozitif sonuçlar verirken, karsinoid tümörler, bronkoalveoler karsinomlar veya düşük FDG alımı gösteren

lezyonların 10 mm'den küçük olduğu durumlarda yanlış-negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (101).

2.5.5. Sitoloji

Balgam veya diğer örneklerde sitolojik inceleme akciğer kanserleri tanısında önemli bir yere sahiptir. Hastadan en kolay elde edilebilen materyal balgamdır ve akciğer kanserinde bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içerisinde dışarı atılır. Balgamın sitolojik değerlendirmesi ayrı günlerde 3 kez tekrar edilmelidir. Deneyimli sitolog tarafından yapılan sitolojik incelemelerde yanlış pozitiflik oranı çok düşüktür ve %1-3 arasındadır. Balgamın sitolojisinin tanı değeri tümörün lokalizasyonu (santral, periferik) ve balgam örneğinin uygun koşullarda korunması ile ilgilidir. Periferik bronş kanserlerinde sitoloji pozitifliği %50 civarında iken, santral yerleşimli bronş kanserlerinde %80'lere ulaşır. Bronş lavaj sıvısında olduğu gibi balgam örneğinde difucosylated Lewis X antijen, 31- kilodalton protein ve ras ailesi (N-, Ha-, Ki-ras) onkogenleri gibi moleküler tanı belirleyicilerin tespiti için analiz yapılması tanı duyarlılığını arttırmaktadır (103).

2.5.6. Torasentez

Akciğer kanseri malign plevral efüzyonların en sık nedenidir. Akciğer kanserli hastaların ilk değerlendirilmeleri sırasında yaklaşık %15 oranında plevral efüzyon mevcuttur. Torasentez, parietal plevra ile visseral plevra arasında herhangi bir sebeple birikmiş olan sıvının iğne ya da kateter yardımıyla drene edilmesi işlemidir. Torasentez, plevral efüzyon, hemotoraks, şilotoraks gibi hastalıklarda hem tanı hem de tedavi amacı ile başvurulabilen basit ve güvenilir bir yöntemdir. Plevral mayiye dökülen malign hücreler sayesinde torasentez ile akciğer kanseri tanısı konulabilir (104).

Malign efüzyon düşünülen bir hastadan üç ayrı sıvı örneği alınmalıdır. Tecrübeli bir patolog %80 oranında tanı koyabilir. Torasentez işlemi; hasta sandalyeye oturamıyorsa yatağında lateral dekübit pozisyondayken veya yatağının başı kaldırılarak oturur pozisyona getirilip yapılır. Genellikle efüzyonun bulunduğu hemitoraksın posterior kısmından ponksiyon yapılır. Antiseptik solüsyon ile bölge temizliği yapıldıktan sonra cilt, cilt altı, periost, interkostal kaslar ve parietal plevraya sınırlı uyuşturma

uygulanır. Plevral sıvının geldiğinin görülmesini takiben plevral aralığa da lokal anestezi madde verilir. Lokal anestezi sonrası birkaç dakika beklendikten sonra 50 cc'lik enjektör ile tekrar giriş yapılır ve plevral mayi aspire edilir. Torasentez komplikasyonları; Öksürük, göğüs ağrısı, pnömotoraks, plevral aralığın enfekte olması, hemotoraks, diyafram-karaciğer veya dalak yaralanmaları şeklinde sıralanabilir (105).

2.5.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Akciğer kanserinde özellikle periferik yerleşimli lezyonların tanısında trans-torasik iğneaspirasyonu (TTİA) önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer parankiminde yer alan nodül, kitle lezyonlarının yanı sıra konsolidasyon ve plevral lezyonlarda, hatta hiler ve mediastinal lenfadenopatilerin tanısında kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, floroskopi gibi görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda yapılması komplikasyon oluşumunu azaltacak, tanı değerini arttıracaktır. TTİA yönteminin periferik malign lezyonlarda tanı oranı %75-100 arasındadır. Fakat benign lezyonlarda aynı başarıya sahip değildir ve tanı oranı %25-90 arasındadır. Aspirasyon biyopsisi yerine kesici iğne (tru-cut) biyopsisi kullanıldığında tanı oranı artmaktadır (106).

Pnömotoraks, hemoraji ve malign olgularda işlem hattı boyunca metastaz gibi komplikasyon olasılıkları var olmasına karşın nadiren ölüm meydana gelir. En sık komplikasyon

%30 ile pnömotoraktır. Genellikle deneyimli ellerde güvenli bir yöntemdir. TTİAB yapılması bazı durumlarda sakıncalıdır. Bu durumlar; solunum fonksiyon testlerinde FEV1 < 1 litre olması, solunum yetmezliği, pnömonektomi, kanama diatezi, trombositopeni, işlem alanında büllelerin varlığı, ağır pulmoner hipertansiyon, arterio-venöz malformasyon, hidatik kist olasılığı, hastanın nefesini kontrol edememesi sayılabilir (106).

2.5.8. Bronkoskopi

Rijid ve fleksibl bronkoskopi, akciğer kanserinde tanı, evreleme ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Fleksibl bronkoskopi rijid bronkoskopi ile karşılaştırıldığında lokal anestezi ile yapılabilmesi, segmental düzeyde görüntüleme ve biyopsi alınabilmesi,

yatak başı yapılabilmesi, transbronşiyal işlem yapılabilmesi nedeniyle tanı aşamasında daha sık tercih edilmektedir. Cihazın kolay hasarlanması, kanalının aspirasyon ve biyopsi için küçük olması, sterilizasyonun zor olması dezavantajlarıdır (107). Santral yerleşimli kitlelerde tanısal başarısı

%88, boyutu 2 santimetreyi aşan periferik lezyonlarda ise tanısal başarısı %66 olarak hesaplanmıştır (108). Fiberoptik bronkoskopi ile ilişkili en sık görülen komplikasyon kanama iken hipoksemi, aritmi, ateş, pnömoni de diğer olası komplikasyonlardır.

Genel anestezi altında yapılan rijid bronkoskopinin akciğer kanserinde kullanım amaçları; hava yolunu tıkayan lezyonların yönetimi, bronş içine uzanımı olan lezyonlardan geniş doku biyopsisi alınması, operasyon sonrası cerrahi alan kontrolü, sekresyon temizliğidir. Karina ve ana bronş seviyesindeki lezyonların veya kanamanın görüntülenmesinde, biyopsilenmesinde uygulanabilirliği fleksible bronkoskopiye göre daha fazladır. Soliter pulmoner nodüllerde tanısal değeri düşüktür. Rijid bronkoskopinin olası komplikasyonları hipoventilasyon, kanama, bronşiyal ağaçta yaralanma ve dişte oluşabilecek hasardır (109).

2.5.9. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)

Teknolojik gelişmeler ve konveks probun kullanıma geçmesi ile birlikte EBUS'un mediastinal lezyonlarda kullanım sıklığında ve etki alanında artış sağlamıştır. Özellikle malign hastalarda mediastinal evrelemede EBUS ile önemli avantajlar elde edilmiştir. Mediastinoskopi mediastinal lenf nodu evrelemesinde hala altın standart olarak kabul ediliyor olsa da genel anestezi gerekliliği ve ciddi intraoperatif komplikasyon ihtimali göz ardı edilemez (110).

İlgili klinisyenlerin mediastinal alanı daha güvenli ve daha kolay bir şekilde değerlendirmelerini sağlamak amacıyla 2002 yılında yeni konveks prob geliştirilerek EBUS eşliğinde mediastinal örnekleme yapılmıştır. Radial prob ile yapılan karşılaştırmada lineer ultrason görüntülerinin daha kolay anlaşılabilir olduğu görülmüştür. Genel anestezi dışında lokal sedasyon ile de EBUS – TBİA'nın etkinliği gösterilmiştir (111). Birçok merkezde EBUS – TBİA deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı ve göğüs cerrahitarafindan yapılmakta olup etkinliği ile ilgili yayınlar giderek artış göstermektedir.

Mediastinal evrelemede EBUS ile ilgili makaleler yalnızca EBUS'un tanı değeri düzeyideğil, EBUS ile hasta yönetimi üzerine olan etkisini de ortaya koymuştur. Yüzbeş hastada yapılan bir çalışmada EBUS – TBİA'nın doğruluk değeri %96,3 düzeyinde saptanmıştır. Akciğerkanserli şüpheli bulunan 20 hastaya da tanı konulmuş bununla birlikte 29 servikal mediastinoskopi, 8 torakotomi, 4 vats ve 9 BT eşliğinde tru-cut biyopsi gerektiren hastaya EBUS ile tanı konulmuştur. Böylece EBUS – TBİA ile majör invazif işlemlerden kaçınılmıştır (112).

EBUS – TBİA güvenilir bir yöntem olup bu yöntem ile ilgili majör komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Görülebilen komplikasyonlar arasında; pnömomediastinum, mediastinit, pnömotoraks, bronkospazm, laringospazm gibi TBİA'ya benzer komplikasyonlar görülür.

Ultrason eşliğine yapılması nedeni ile vasküler yaralanma çok nadiren görülür. EBUS ile ilişkilendirilen mortalite oranı %0,04 düzeyindedir (113).

2.5.10. Endoskopik (Transözofageal) Ultrasonografi (EUS)

Endoskopik ultrason (EUS) daha çok transözofageal yolla yapılan ve gastrointestinal sistem hastalıkları için kullanılan bir endoskopik tekniktir. EUS, EBUS'a benzeyen ancak ondan çap ve boy olarak daha büyük olan bir cihazla yapılan bir incelemedir. EUS ile benzer şekilde iğne biyopsisi (EUS-İAB) yapılabilmektedir. Özofagus yoluyla subkarinal, paratrakeal, retrotrakeal, paraözofageal ve pulmoner ligaman lenf bezleri görüntülenebilmektedir. Ayrıca EUS ile karaciğer sol lobu, sol adrenal bez ve çölyak lenf bezleri de değerlendirilebilir ve metastaz düşünülen lezyonlardan biyopsi yapılabilir. Benzer şekilde mediasten, büyük damar ve özofagus invazyonları da EUS ile saptanabilir. EUS'un en önemli dezavantajları akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde tek başına kullanıldığında havayolu değerlendirmesi ve primer tümör değerlendirmesi yapamaması, hiler, interlober bezleri görüntüleyememesidir (114).

EUS ile metastaz saptanması konusunu (çölyak lenf bezleri, karaciğerin sol lobunda vesol sürrenal bezde) olgu serileri ve gözlemsel çalışmalar dışında sistematik olarak değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır (115). Ayrıca akciğer kanseri evrelemesi için minimal invaziv teknikler olarak EBUS ve EUS'yi birleştirme eğilimi

vardır (114).

2.5.11. Mediastinoskopi

Daha önceden akciğer kanseri tanı ve evrelemesi için altın standart olan mediastinoskopi günümüzde negatif sonuç veren EBUS ve EUS gibi iğne teknikleri sonrası, artmış lenf nodu boyutu ve PET taraması sonrasında tutulumu olan ve hala kanser riski yüksek olduğu düşünülen lenf nodlarını örneklemek için kullanılır (116). Ayrıca santral akciğer kanserleri ve mediastinal kitlelerin trakea ve mediasten invazyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olur. En sık paratrakeal lenf nodları örneklenir. Mediastinoskopinin duyarlılığı %78 ve özgüllüğü % 100'dür. Tüm cerrahi prosedürler gibi mediastinoskopi de bazı risklere sahiptir. Genel anestezi gereklidir ve işlem %0,08 mortalite riski taşır. Mediastinoskopi; standart servikal mediastinoskopi, anterior mediastinoskopi, ekstended servikal mediastinoskopi ve subksifoidal mediastinoskopi olmak üzere dört şekilde uygulanır (117).

Standart servikal mediastinoskopi ile üst mediasten, anterior, subkarinal, paratrakeal alanlardaki lenf nodları ve lezyonlardan biyopsi örnekleri alınabilmektedir. Temel olarak mediastinal lenf nodu haritasına göre sağ ve sol 2, 4 ve 7 nolu lenf nodlarına ulaşılabilir.

Anterior mediastinoskopi, standart servikal mediastinoskop ile ulaşamayan prevasküler bölgedeki lenf nodlarının ve kitlelerin tanısı için uygulanır. Ekstended mediastinoskopi, aynı şekilde standart servikal mediastinoskopinin yetersiz kaldığı 5 ve 6 nolu istasyon lenf nodlarının değerlendirilmesi için kullanılır. Subksifoidal mediastinoskopi, anterior mediasten retrosternal mesafeden, epigastrik bölgeden ilerlenerek değerlendirme yöntemidir (117).

Mediastinoskopi genel anestezi altında uygulanır. Mediastinoskopinin kontrendike olduğu durumlar; ciddi servikal artrit, dev servikal guatr, trakeostomi varlığı ve arkus aorta dilatasyonudur. Buna ek olarak aşırı kalsifik aorta, daha önceden kardiyak nedenlerle sternotomi yapılmış olması, doğumsal damar anomalileri olması ekstended servikal mediastinoskopi için kontrendikasyon oluşturur (117).

Mediastinoskopinin komplikasyonları; kanama, vokal kord paralizi, majör

damaryaralanmaları, özofagus veya trakea yaralanmaları olarak sıralanabilir. En korkulan komplikasyon mediastende bulunan majör vasküler yaralanmalarıdır. En sık yaralanabilen damar azigos venidir. Bunun yanında pulmoner arterler, vena kava süperior, aort gibi majör vasküler yapılarda yaralanabilmektedir. Basit kanamalarda koter ile kontrol yeterli olmaktadır. Majör kanama olduğunda, en az 15-20 dakikalık gaz kompresyon uygulanmalıdır. Bu süre sonunda kanamada azalma olmuyorsa zaman kaybetmeden sternotomi veya torakotomi uygulanmalıdır (117).

2.5.12. Mediastinotomi

Mediasteninin cerrahi olarak eksplere edildiği yöntemdir. Chamberlain prosedürü olarakda bilinen bu yöntemde anterior mediastinal lezyonlardan örnekleme yapılır. Genel anestezi altında ikinci kıkırdak kostadan transvers kesi yapılır. Perikondrium açılıp 2. kostanın kıkırdakkısmı kesilerek eksize edilir. İnternal mammarian arter ve ven görülerek diseke edilir. Sonrasında anterior kompartmana ulaşılır. İkinci kosta düzeyinden mediastinotomi yapmak aortikopulmoner penceredeki lenf nodlarının da görülmesine olanak sağlar. Yine de bu seviyeden girme zorunluluğu olmayıp lezyonun lokalizasyonuna göre en uygun giriş yeri cerrah tarafından belirlenir (118). Post operatif ağrı olması, kozmetik açısından yara skarı bulunması ve plevranın açılması durumunda pnömotoraks gelişmesi mediastinotominin dezavantajları arasındadır. Mediastinotomi genellikle anterior mediastende yerleşimli, rezekte edilemeyen ve iğne biyopsi ile tanı konulamayan kitlelerin tanısında tercih edilir (119).

2.5.13. Video Eşliğinde Torasik Cerrahi (VATS)

Küçük kesilerden endokamera ile plevral boşluğa girilerek yapılan cerrahi girişimi ifadeeder. Torakoskopik cerrahi olarak da adlandırılan bu teknik ilk zamanlarda plevral biyopsi, akciğer ve mediastinal biyopsi amaçlı kullanılırken günümüzde bu girişimlere ek olarak segmentektomi, lobektomi hatta pnömonektomi gibi anatomik rezeksiyonlar yapılabilmektedir. Genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu sağlanarak mediastinal yapılar değerlendirilir. Yapılan cerrahi işleme göre toraks içindeki serbest havayı boşaltmak amacı ile göğüs tüpü yerleştirilir. Akciğer parankiminde herhangi bir cerrahi girişimi yapılmadığı takdirde toraks içerisindeki serbest

hava intraoperatif boşaltılarak hasta tüpsüz birşekilde operasyondan çıkar (120).

Bu prosedür ile her üç mediastinal kompartman değerlendirilebilir ve mevcut lezyondanörnekleme ya da total eksizyon yapılabilir. Lezyonun lokalizasyonuna göre cerrah sağ ya da solyaklaşımı uygular. Aortikopulmoner penceredeki lenf nodlarının örneklenmesi amacıyla sol yaklaşım tercih edilir. Günümüzde mediastinal solid ya da kistik lezyonlarda küratif amaçlı VATS prosedürü sıklıkla yapılmaktadır. Küçük mediastinal kistlerden dev mediastinal kitlelere kadar pek çok lezyon VATS ile total eksize edilmektedir (121).

Torasentez ve plevra biyopsisi ile tanı konulamayan olgularda VATS ile %96'ya varan oranlarda tanıya ulaşılabilirdiği bildirilmektedir. VATS ile yalnız herhangi bir bölgeden biyopsialınmakla kalınmaz tüm plevral, mediastinal ve diyafragmatik yüzeyin gözlenmesi ve en patolojik görünümlü bölgelerden biyopsi almak mümkün olur (122).

2.5.14. Torakotomi

Minimal invaziv yöntemler ile tanı konulamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanır (123). Genel anestezi altında ve çift lümen entübasyon ile yapılır. Eğer frozen sectionincelemesi akciğer kanseri ile uyumlu ise, aynı seansta evrelemeyi takiben küratif cerrahi yapılmaya çalışılır.

2.6. Akciğer Kanseri Evreleme

Tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi, akciğer kanseri evrelemesinde kullanılmaktadır. En son 2017 yılında önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunun için1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94.708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Bu çalışmaya Avrupa'dan 46.560, Asya'dan 41.705, Kuzey Amerika'dan 4660,Avustralya'dan 1593 ve ülkemizden 7304 hasta dâhil edilmiştir (124). Bu veri tabanındaki hastaların 77.156 tanesinin verileri değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bu hastaların 70.967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %85'ine cerrahi yapılmış olması sebebiyle vakaların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu

sebeple daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır (124).

Evrelendirme çeşitleri;

- cTNM (Klinik evrelendirme): Hastanın klinik verilerinin değerlendirilmesi ile yapılan evrelemedir. Bu evreye göre tedavi planlaması yapılır.
- sTNM (Cerrahi evrelendirme): İntraoperatif olarak cerrah tarafından saptanan bulgulara göre yapılan evrelemedir.
- pTNM (Patolojik evrelendirme): Postoperatif rezeke edilen dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında yapılan evrelemedir.
- rTNM (Tedavi sonrası yeniden evrelendirme): Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda progresif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesidir.
- aTNM (Otopsi evrelendirmesi): Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

2.6.1.T Faktörünün Değerlendirilmesi

Primer tümörün özelliklerini tanımlayan T faktörü; tümörün boyutu, komşuluk, invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirmeye alınmaktadır. Bronkoskopik veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan ancak balgam ve bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin saptandığı, kısaca primer tümörün saptanamadığı tümörler Tx, tümöre dair herhangi bir bulgunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör Tis olarak değerlendirilmektedir (124).

Tümör boyutunun ölçümünde, çekilen toraks BT'nin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörler aralarında birer santimetre olacak şekilde T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve altındaki tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak adlandırılmaktadır (124).

TNM 8 evrelemesinde buzlu cam görünümündeki nodüller için yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu buzlu cam tarzı nodüller, genellikle adenokarsinomlarda

görüldüğündendolayı adeno karsinoma in situ tümör Tis (AIS) olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak Tis (AIS) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılırken, patolojik Tis (AIS) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tariflemektedir (124).

TNM 8 evrelemesindeki bir diğer yeni kavram minimal invaziv adenokarsinom kavramıdır. Klinik olarak T1mi (minimal invaziv), solid komponenti 0,5 cm veya altında olan, 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın olan nodülü tanımlar. Patolojik olarak T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 0,5 cm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidikbaskın adeno karsinom için kullanılmaktadır (124).

TNM 8 evrelemesindeki bir başka yenilik karinaya olan mesafeye bakılmaksızın ana bronştaki tümörlerin T2 olarak kabul edilmesidir. Yine benzer şekilde obstrüktif pnömoninin veya atelektazinin kısmi ya da total olması, visseral plevra invazyonu da aynı grupta ve T2 olarak değerlendirilmektedir (124).

Süperior sulkus tümörleri de dahil edilmek üzere göğüs duvarı invazyonu, parietal plevra, pariyatal perikard, frenik sinir invazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüllerin olması T3 olarak tanımlanmaktadır. Diyafragma invazyonu TNM 8 evrelemesinde T4 olarak değerlendirilmiştir. Yine T4 kapsamına giren invazyonlar; kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerinfarklı lobundaki nodül ve nodüllerdir (124). Tümörün özelliğine göre T Evresi Tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. T faktörü belirleyici özellikleri (124).

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopiveya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ’yu kapsar)
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan)
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm

T2	-Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}$, $\leq 4 \text{ cm}$
T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$
T3	-Tümörün en geniş çapı $> 5 \text{ cm}$, $\leq 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; -Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard -Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	-Tümörün en geniş çapı $> 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina -Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

2.6.2.N Faktörünün Değerlendirilmesi

N faktörü tanımlamasında TNM 8 evrelemede değişiklik yapılmamıştır. TNM 7 evrelemede multiple N2 olması veya ekstrakapsüller olup olmaması dikkate alınmadığından TNM 8 evrelemesi yapılırken bu yönden de değerlendirme yapılmıştır (125). Yapılan analizlerde tek istasyon N2 hastalığın, çok istasyonlu N2 hastalıktan daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüş ve yine benzer şekilde hiler lenf bezi olmaksızın tek istasyon N2'nin (skip metastaz) hiler lenf beziyle birlikte olan N2 hastalıktan nispeten daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür (124).

Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor ise Nx, bölgesel lenf nodu metastazı yok ise N0 olarak değerlendirilir. Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1 olarak değerlendirilir. Tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, yine aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2. 3). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organmetastazı (M1) olarak kabul edilmektedir (124)

Tablo 2.3. TNM 8. Evrelemede N faktörü (124).

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

2.6.3. M Faktörünün Değerlendirilmesi

TNM 8 evrelemede değerlendirilmede tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun, tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek, oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamak, tedavi ve prognozu daha net

öngörmek için TNM 7 evrelemede toraks dışı uzak organ metastazları M1b yeniden tanımlanmıştır (125).

TNM 8 evrelemede uzak organ metastazı olmaması M0, karşı akciğerde metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1a, tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz M1b, bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz ve bir organda multiple metastaz ise M1c olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2. 4) (124).

Tablo 2.4. M Faktörü belirleyicileri (124).

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

2.6.4. TNM'ye Göre Evreleme Grupları

Yeni TNM 8 evrelemesinde T1 kategorisi T1a, T1b ve T1c'ye ayrılmış (1 cm arayla bölünmesi ile (N0M0)) ve bununla birlikte evre IA1, IA2 ve IA3 olarak yeni evre grupları oluşturulmuştur (126). Ayrıca evre IVA hastalar ile T3-T4N3M0 hastalığın prognozunun benzer olmasından dolayı bu gruptaki hastalar yeni evrelemede evre IIIC olarak yeni bir grubadâhil edilmiştir. Hastalara uygulanan farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle bu ayırma gerek duyulduğu belirtilmiştir (126).

Prognozları benzer olan M1a ve M1b hastalarının ikisi de evre IVA grubuna dâhil edilmiştir. M1a hastalara göre, oligometastatik M1c hastalar yeni evrelemede evre IVB olarak sınıflandırılmıştır (126). Yeni TNM evrelemesindeki evre grupları Tablo 2.5'te yer almaktadır.

Tablo 2.5. TNM'ye göre hastalığın evresi (126).

EVRE	T	N	M
Gizli (occult) karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	M0
		T1a	M0
	IA2	T1b	M0
	IA3	T1c	M0
	IB	T2a	M0
Evre II	IIA	T2b	M0
	IIB	T1a	N1
		T1b	N1
		T1c	N1
		T2a	N1
		T2b	N1
		T3	N0
		T1a	N2
		T1b	N2
		T1c	N2
		T2a	N2

IIIA	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre III	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.7. Akciğer Kanseri Tedavi

2.7.1. Akciğer Kanseri Preoperatif Değerlendirme

Küçük hücreli dışı bronş malignitelerinde tedavi kararı verirken histopatoloji, patolojikevre ve yaş, solunum kapasitesi ve eşlik eden hastalıklar gibi hasta ile ilişkili özellikler değerlendirilir. Tanı sonrası tedavi modalitesinin belirlenmesinde ve prognostik faktörlerin belirlenmesi için evreleme önem arz etmektedir. Preoperatif tekniklerle yapılan klinik evreleme postoperatif patolojik evreleme ile yaklaşık %55 kadar uyusmaktadır (127). Yapılan çalışmalarda küçük hücre dışı akciğer kanserinde 5 yıllık ortalama sağ kalım bütün evrelerde %18 olarak bulunmuşken, anatomik rezeksiyon uygulanan evre 1 ve evre 2 hastalarda ise sağ kalım %60-80 olarak bulunmuştur (128).

Lokale, evre 1 ve evre 2 akciğer kanseri tüm küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Evre 1 ve Evre 2 akciğer kanserli hastalar medikal olarak cerrahiye uygun ise öncelikli tedavi operasyondur. (128).

Lokal tedavi yapılması planlanan hastalarda preoperatif kardiyak ve solunum tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Cerrahi yapılacak olan hastalarda cerrahi sonrası erken dönem ölüm ve cerrahi sonrası sekele, cerrahi öncesinde yapılan solunum fonksiyon testi ve DLCO testi ile değerlendirilebilir. Ameliyat sonrası prediktif FEV1 değeri önemli bir etkiye sahiptir. Ameliyat öncesi solunum kapasitesi normal sınırlarda izlenen olguların yarıya yakınında DLCO testinin anormal olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu parametrelerin özellikle postoperatif değerleri takip edilmelidir. Hesaplama yapılırken eksize edilen anatomik akciğer segmenti baz alınır. Ameliyat sonrası FEV1 değeri hesaplanırken çıkarılacak olan segment sayısı toplam segment sayısına bölünür ve elde edilen değer 1'den çıkarılır. Bu kat sayı operasyon öncesi FEV1 değeri ile çarpılarak postoperatif FEV1 değeri saptanmaya çalışılır (129).

Düşük FEV1 ve DLCO değerlerinin izlendiği olgularda egzersiz tetkikleri önerilmektedir. O₂ ihtiyacı 700 ml/dk üstünde olan olgularda postoperatif patoloji görülme ihtimali daha yüksektir. Hesaplanan FEV1 ve DLCO oranı 4/5'in üzerinde ise operasyon açısından sakınca izlenmemektedir (129). Preoperatif bakıda kötü akciğer kapasitesine sahip olgularda bu alanların cerrahi rezeksiyonu ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme olabilmektedir. Hastanın hacim düşürücü operasyon ile birlikte tümöre yönelik lobe eksizyona uygunluğu değerlendirilmelidir (130).

2.7.2. Evre1-2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Cerrahi öncesi yapılan ayrıntılı bir değerlendirme ve evreleme sonrası hastalar için en uygun ve seçkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde optimal cerrahi prosedür lobektomidir. Lobektomi cerrahi olarak bir lobun çıkarılmasıdır. Erken evre KHKDAK'li hastalarda video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), açık torakotomiye alternatif bir yöntemdir ve Evre 1 tümörlerde seçkin bir yaklaşımdır (128). Cerrahi teknik olarak lobektominin zor olduğu proksimal yerleşimli tümörlerde cerrahi prosedür olarak pnömonektomi veya sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir (128).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde erken evrede yapılan lobektominin, sınırlı rezeksiyonlar olarak adlandırılan segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi rezeksiyonlar ile kıyaslandığında sağ kalım katkısı sağladığı bilgisi "Akciğer Kanseri

Çalışma Grubu” tarafından yapılan ve 821 hastayı içeren çalışmasına dayanmaktadır (131).

Akciğer kanseri evrelemesinde, Ocak 2018 başından itibaren sekizinci evreleme sisteminin kullanılmaya başlanması ile birlikte, tümör boyutu yani T faktör daha fazla önem kazanmıştır (132). Özellikle T1a tümörler daha fazla tartışılır hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan “Ulusal Akciğer Tarama Testi” çalışmasıyla akciğer kanseri ile ilişkili mortalitede %20 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Ulusal tarama programının birçok ülkede uygulanmaya başlanması ile daha küçük nodüller ve bu lezyonlara yaklaşım modelleri çok sayıda araştırmayakonu olmuştur (133). Bu çalışmalarda radyolojik olarak raporlanan buzlu cam dansitesinde opasiteler 2011 yılında IASLC/ATS/ERS konsensusunda patolojik olarak tanımlanmıştır. Yeni evrelemeye göre radyolojik, patolojik sınıflandırılması düzenlenmiş ve subsolid nodüllerde nasıl ölçüm yapılması gerektiği, “T” kodlamasının nasıl yapılacağı bildirilmiştir (134).

Elde edilen bilgiler ışığında skuamöz hücreli karsinomda uygulanan cerrahi prosedür olan lobektomi, sınırlı rezeksiyonlar olan segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda da lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile eş değer sonuçlar da bildirilmiştir (135).

Adenokarsinom alt tiplerinde sağ kalım ve nüks özellikleri birbirinden farklı paternler sergilemektedir. Prognostik olarak en kötü prognoza sahip subtipler; mikropapiller ve solid adenokarsinomdur. Radyolojik olarak 2 cm’nin üzerindeki solid lezyonlarda altın standart yaklaşım halen lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği (minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma in situ veya lepidik paternde adenokarsinom) alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilecektir. Erken evre opere edilen hastalarda R0 rezeksiyon yapıldıktan sonra en az 6 adet lenf nodu istasyonundan örnekleme veya eksizyon önerilmektedir. Örnekleme veya eksizyon sağ yerleşimli tümörlerde 10, 4, 7 numaralı lenf nodu istasyonlarını kapsarken, sol yerleşimli tümörlerde 5, 6, 7 numaralı lenf nodu istasyonlarını içermelidir (136).

İntraoperatif N0 saptanan ve anatomik rezeksiyon yapılan evre 1 olgularda örnekleme ek olarak lenf nodu diseksiyonun yapılmasının sağ kalım üzerine katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan evre 2 olgularda

örneklemeye ek olarak lenf nodu diseksiyonunun sağ kalım üzerine ek avantajı sağlayabileceği bildirilmiştir (137).

Sahip oldukları komorbiditeleri nedeniyle cerrahi adayı olamayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen ve buna ek periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) uygun yaklaşımdır. SRT ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür. İnterstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir(138).

Rezeksiyon yapılan tüm pT hastalarda ve tümörün 4 cm ve üzerinde olduğu evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır (139). Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalı ve multidisipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Adjuvan kemoterapide sıklıkla platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir. Üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinorelbin + sisplatin kombinasyonudur (140).

2.7.3. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir grup olmasından dolayı bu gruptaki hastalarda tedavi birçok yönü ile tartışma konusu olmuştur. Yedinci evrelemeye göre evre 3 hastalık tümörün ekstrapulmoner yapılara (T3 veya 4), mediastinal lenf bezlerine (N2 veya N3) yayılımını ifade etmekteydi. Sekizinci evreleme sistemine göre 5 cm üzerinde tümöre eşlik edenler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf bezi tutulumu (T3N1) veya lenf bezi tutulumundan bağımsız 7 cm üzerinde tümör (T4) bu grupta yer alır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre 3C olarak tanımlanmıştır (132).

Preoperatif saptanamayan ancak intraoperatif saptanan N2 hastalıkta cerrahi tedavinin yeri önemlidir. Bu grupta operasyona devam edilmeli ve lobektomi ile sistematik lenf nodu diseksiyonu tamamlanmalıdır. Çünkü bu olgularda cerrahi tedavi ile %30 civarında 5 yıllık sağ kalım elde edilmektedir. Preoperatif N2 hastalık saptanan olgularda ise, standart tedavi yöntemi neoadjuvan kemoterapi sonrasında yeniden evreleme ve uygun hastalarda cerrahi yapılmasıdır. T4 tümörlerde cerrahi sadece seçilmiş

vakalar için geçerlidir. T4 vakalarda radikal cerrahi yapılacak olguların çoğunu trakea ve karina invazyonu olan olgular oluşturmaktadır. Az sayıda olsa da superior vena kava, aort ve sol atrium tutulumu olan olgularda da cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. TNM 8. sınıflamasına göre Evre 3 hastalarda 5 yıllık sağkalım 3A %41, 3B %24, 3C %12 olarak hesaplanmıştır (141).

2.7.4. Rezeksiyona Uygun Lokal İleri Evre Akciğer Kanserinde Tedavi

Yapılan patolojik evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmadıysa ve R0 cerrahi yapılabileceği öngörülüyorsa bu evrede temel yaklaşım evre 1 ve evre 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur (142). Hastada tek istasyon tutulumu olan N2 düşünülüyorsa, cerrahinin uygunluğu için, mediasteninin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastaların tamamında tarama amaçlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme(MRG) yapılmalıdır (142). Cerrahi rezeksiyona uygun olan ve N2 pozitif olan hastalarda, cerrahi ve radyoterapinin birebir karşılaştırıldığı çalışmada etkinlik eşit bulunmuştur (143).

Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda, cerrahi rezeksiyona uygun N2 pozitif hastalar, indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif KT-RT kollarına randomize edilmiş, her iki grup arasında rezeksiyon tipinden bağımsız total sağ kalım arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmada lobektomi yapılan cerrahi grubunda sağ kalım sonuçları daha iyi bulunmuştur(144).

Bu konu ile ilgili olarak yakın dönemde yayınlanan SAKK çalışması ve ESPATUTE çalışmasında, indüksiyon düşük doz RT ve KT tedavisi sonrası cerrahi sonuçlarının küratif KRT sonuçları ile benzer olduğu gösterilmiştir (145, 146).

Bu konu ile ilgili uluslararası rehber görüşleri, tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse, cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalı şeklindedir (142).

Preoperatif patolojik değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu saptanması durumunda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon KT-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. cT4N0, olgularda invaziv yöntemler ile nodal evrelemeyapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ve

ardından adjuvan KT uygulanmalıdır (145).

2.7.5. Rezeksiyona Uygun Olmayan Lokal İleri Evre Hastalık

Bu grup, multi disiplinler ekip tarafından karar verilmiş indüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanısı işlemler sonrası R0 rezeksiyonun yapılamayacağına karar verilen olguları kapsar. Bu yüzden bu hasta grubunda seçkin tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilen kemo-radyoterapidir. Sağ kalım oranları daha yüksek olduğundan genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda önerilen en uygun tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık K-RT önerilmektedir (147). Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT, yaş veya komorbiditeler nedeniyle eş zamanlı tedavi uygun değilse ardışık K-RT önerilir. Bu grup hastalarda profilaktik kranial RT'nin yeri yoktur (142).

2.7.6. İleri Evre Akciğer Kanseri Tedavi

Evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde hedef, tedaviye bağlı yan etkileri en az seviyede tutarak ve yaşam kalitesini bozmadan, yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yön veren temel özellikler şunlardır; Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı, skuamöz, non-skuamöz histoloji, adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı (epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı) ve tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L1) ekspresyonudur (132).

Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolların ve sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çığır açmış ve bunların hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamasında kullanılması ile kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağ kalımda belirgin uzama elde edilmiştir (132).

2.7.7. Oligometastatik Hastada Tedavi

Oligometastatik hastada tümör rezeksiyona uygun ise bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Bu hastalarda PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kranial MR ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümörü ayrı ayrı evrelenir. İzole beyin metastazı olan, primer tümör rezeksiyona uygun,

N0 ve N1 düzeyinde lenf nodu var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi seçkin yaklaşımdır (148).

Benzer şekilde izole adrenal metastaz olması durumunda da klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0 ve N1 lenf nodu tutulumu olması durumunda invaziv mediastinal evrelemenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT en etkin yaklaşımdır. Küratif tedavi sonrasında, metakron özellikte beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir (148).

2.7.8. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi

Nöroendokrin karsinomlar tüm akciğer kanserleri içinde yaklaşık %20 oranında görülürler. Nöroendokrin karsinomlarında %14'ü küçük hücreli akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların 2/3'ünde tanı sırasında hematogen metastaz söz konusudur çünkü küçük hücreli akciğer kanseri hızlı iki katına çıkma süresi (doubling time), yüksek büyüme fraksiyonu ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalara cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında sınırlı hastalık evresinde mümkün olmaktadır. Bu grup hastalarda endobronşiyal ultrasonografi veya endoskopik ultrasonografi ile mediastinal evreleme gereklidir. Ayrıntılı bir evreleme küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalarda radyoterapi için tedavi rehberi oluşturacaktır. Bununla birlikte toraks BT, abdomen BT ve kraniyal MRG planlanmalıdır. Sınırlı hastalık kararı PET/BT ile verilmelidir (149).

Sınırlı hastalık, güvenli RT alanına girebilen ve bir hemitoraksa sınırlı lezyondur. Yaygın hastalık malign plevral ve perikardiyal efüzyonu da içeren, bir hemitoraksın dışına taşan hastalık için kullanılır. Kontralateral mediastinal ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontralateral hiler ve supraklaviküler lenf bezi yaygın hastalık kapsamındadır. Evrelemeye göre evre 1-3 küratif RT için uygundur ancak multipl nodül nedeniyle T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır. Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir ve akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile birlikte platin bazlı KT (sisplatin +etopozid) seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kraniyal ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik

KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif radyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (150).



3.MATERYAL METOD

3.1.Hasta Populasyonu

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı kliniğinde Haziran 2012 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Akciğer Kanseri nedeni ile komplet anatomik rezeksiyon yapılan 105 hasta dosyası Helsinki Deklarasyonu kararları, hastahakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak retrospektif olarak incelendi (Karar Sayısı 2022/3579). İncelenen veriler hastane elektronik bilgi sisteminden toplanarak elde edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom varlığı ve özellikleri, komorbid hastalıklar, sigaraalışkanlığı, ASA skoru, operasyonun tarafı ve seviyesi, operasyonda uygulanan prosedür ve yapılan cerrahi rezeksiyonun kapsamı, fissür bütünlüğü, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, postoperatif süreçte yapılan ek işlemler, göğüs tüpü sonlandırma süresi, hastanede kalış süresi, mortalite ve genel sağkalım süresi, postoperatif patolojik tanı ve evrelemesi gibi veriler elde edilerek kaydedildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri;

- I. Akciğer kanseri tanısı olma
- II. Komplet anatomik rezeksiyon uygulanmış olması
- III. Evre IA ve Evre IB hastalık
- IV. Takiplerinin merkezimizce yapılmış olması

Araştırmadan dışlanma kriterleri;

- I. Metastaz varlığı
- II. Sağkalımı kötü etkileyecek ciddi komorbid durum varlığı
- III. Lenf nodu pozitifliği
- IV. Eksik klinik ya da patolojik kayıt verileri
- V. Komplet rezeksiyon uygulanmayan hastalar

Hastaların evrelemesi postoperatif patoloji sonuçlarına bakılarak The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) TNM 8. baskıya göre

yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veri analizi IBM© SPSS© Statistics (version 25 for Windows, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) versiyonu kullanılarak yapıldı. Normallik analizi için; Saphiro-Wilk testi, histogram dağılımı, skewness-kurtosis parametreleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi uygulandı. Anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli Cox regresyon modelinde çalışılarak prognostik faktörler elde edildi. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 79'u (%75,2) erkek, 26'sı (%24,8) kadın olmak üzere 105 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $60,1 \pm 10,97$ yaş idi. Sigara kullanım öyküsü 69 (%65,7) hastada mevcuttu ve sigara içenlerde ortalama sigara tüketimi $31,47 \pm 21,73$ paket/yıl olarak saptandı.

Olguların 68'ünde %64,8 komorbid hastalık eşlik etmekteydi. En sık izlenenden en aza doğru sıralandığında; hipertansiyon (HT) 38 (%36,2) hastada, koroner arter hastalığı (KAH) 18 (%17,1) hastada, diyabetes mellitus (DM) 18 (%17,1) hastada, hepatit 12 (%11,4) hastada, astım 11 (%10,5) hastada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 8 (%13,2) hastada, kronik böbrek yetmezliği (KBY) 6 (%5,7) hastada, hipertiroidi 3 (%2,9) hastada, romatoid artrit 3 (%2,9) hastada izlendi.

ASA skorlmasına göre bakıldığında 9 (%8,6) hasta ASA 1, 75 (%71,4) ASA 2 ve 21 (%20) hasta ASA 3 skoru olarak saptandı.

Olguların 34'ü (%32,4) asemptomatik iken, 71 (%83) hastada en az bir semptom izlendi. Semptomların görülme sıklığına bakıldığında; ilk sırada göğüs ağrısı 26 (%24,8) hastada görülürken, 21 (%20) hastada nefes darlığı, 20 (%19) hastada öksürük, 3 (%2,9) hastada hemoptizi, 1 (%1) hastada karın ağrısı izlendi.

Hastaların demografik ve preoperatif özellikleri Tablo 4.1.'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve preoperatif özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (ort$\pm$StdS.)	60,10 $\pm$ 10,97	
Cinsiyet		
Kadın	26	24,8
Erkek	79	75,2
Sigara Öyküsü	69	65,7
Komorbidite	68	64,8
HT	38	36,2
DM	18	17,1
KAH	18	17,1

Hepatit	12	11,4
Astım	11	10,5
KOAH	8	7,6
KBY	6	5,7
Hipertiroidi	3	2,9
Romatoid Artrit	3	2,9
ASA		
1	9	8,6
2	75	71,4
3	21	20,0
Semptom		
Asemtomatik	34	32,4
Semptomatik	71	67,6
Göğüs Ağrısı	26	24,8
Nefes Darlığı	21	20,0
Öksürük	20	19,0
Hemoptizi	3	2,9
Karın Ağrısı	1	1,0

Opere edilen hastaların 62'sine (%59) sağdan yaklaşım yapılırken 43'üne (% 41) sol taraftan yaklaşım uygulandı. Hastalardan 50'sine (%47,6) üst lob, 6'sına (%5,7) orta lob ve 49'una (%46,7) alt loba yönelik cerrahi yapıldı.

İntraoperatif değişikliklere bakıldığında cerrahi prosedür açısından 23 hasta (%21,9) torakotomi ile, 82 (%78,1) hasta VATS ile opere edildi. VATS ile opere edilen hastaların 7'sinde(%6,6) kesi uzatılarak açık cerrahiye geçildi.

Operasyon kapsamı değerlendirildiğinde; 93 (%88,6) hastaya lobektomi, 10 (%9,5) hastaya bilobektomi ve 2 (%1,9) hastaya segmentektomi yapıldı. Fissür bütünlüğü komplet izlenen hasta sayısı 30 (%28,6) iken 75 (%71,4) hastada fissür inkomplet izlendi.

Eksize edilen mediastinal lenf nodu istasyonu sayıları sırası ile; 4 nolu alt paratrakeal lenf nodu istasyonu 39 (%37,1), 5 nolu subaortik lenf nodu istasyonu 31 (%29,5), 6 nolu paraaortik lenf nodu istasyonu 4 (%3,8), 7 nolu subkarinal lenf nodu istasyonu 22 (%21), 8 nolu paraözofageal lenf nodu istasyonu 17 (%16,2), 9 nolu

pulmoner ligaman lenf nodu istasyonu 42 (%40), 10 nolu hiler lenf nodu istasyonu 64 (%61) ve 11nolu lobar lenf nodu 83 (%79) kez eksize edildi. Eksize edilen ortalama lenf nodu sayısı $2,46 \pm 1,38$ olarak hesaplandı.

İntraoperatif komplikasyon 7 (%6,7) hastada görüldü ve bunların hepsi vasküler yaralanma idi. Bu hastaların 3'ü torakotomi diğer 4'ü VATS ile opere edildi. VATS ile opere edilen 4 hastanın 2'sinde intraoperatif komplikasyon nedeni ile açığa geçildi.

Postoperatif komplikasyon 16 (%15,2) hastada izlendi. Bu hastaların 6'sı (%5,5) uzamış hava kaçağı, 5'i (%4,7) ekspansiyon kusuru, 1 (%0,9) hastada lobar torsiyon, 1 (%0,9) hastada myokard infarktüsü ve 1 (%0,9) hastada ses kısıklığı, 1 (%0,9) hastada pnömoni, 1 (%0,9) hastada ampiyem, 1 (%0,9) hastada bronkoplevral fistül olarak görüldü.

Postoperatif ek işlem gerek hasta sayısı 9 (%8,6) olup bunların 4'ü (%3,8) ikinci göğüs tüpü uygulanması ve 5 (%5,8) hastaya da ikinci operasyon olarak gerçekleştirildi.

Hastaların postoperatif ortalama göğüs tüpü kalma süresi $6,95 \pm 4,90$ gün olarak saptandı. Hastanede kalış süresi ise $8,75 \pm 5,30$ gün olarak izlendi.

Hastaların intraoperatif vepostoperatif özellikleri Tablo 4.2.'de gösterildi.

Tablo 4.2. Hastaların intraoperatif ve postoperatif özellikleri.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Taraf		
Sağ	62	59,0
Sol	43	41,0
Lokalizasyon		
Üst Lob	50	47,6
Orta Lob	6	5,7
Alt Lob	49	46,7
Yaklaşım		
Torakotomi	23	21,9
VATS	82	78,1
Açık Cerrahiye Geçiş	7	6,6
Operasyon		
Lobektomi	93	88,6
Bilobektomi	10	9,5

Segmentektomi	2	1,9
Fissür Bütünlüğü		
Komplet	30	28,6
İnkomplet	75	71,4
İstasyoner Lenf Nodu Eksizyonu		
4	39	37,1
5	31	29,5
6	4	3,8
7	22	21,0
8	17	16,2
9	42	40,0
10	64	61,0
11	83	79,0
Eksize Edilen LN Sayısı	2,46 ± 1,38	
İntraoperatif Komplikasyon	7	6,7
Postoperatif Komplikasyon	16	15,2
Ek İşlem	9	8,6
2. Göğüs Tüpü	4	44,4
2. Operasyon	5	55,6
Göğüs Tüpü Süresi, gün (ort±StdS.)	6,95 ± 4,90	
Hastanede Kalış Süresi, gün (ort±StdS.)	8,75 ± 5,30	

Histopatolojik özellikler açısından değerlendirildiğinde;

- Olguların 60'ı (%51,9) adenokarsinom, 23'ü (%21,9) skuamöz hücreli karsinom, 14'ü karsinoid tümör, 3'ü (%2,9) mukoepidermoid karsinom, 2'si (%1,9) adenoskuamöz karsinom, 2'si (%1,9) büyük hücreli karsinom ve 1'i (%1,9) de küçük hücreli karsinom olarak izlendi. Ortalama tümör boyutu 2,24 ± 0,96 cm hesaplandı.
- Lenfovasküler invazyon hastaların 33'ünde (%31,4) izlenirken, perinöral invazyon 9 (%8,6) hastada ve plevral tutulum 16 (%15,2) hastada görüldü.

Histopatolojik özellikler Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3. Olguların operasyon sonrası histopatolojik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı		
Adenokarsinom	60	57,1
Lepidik	18	17,1
Asiner	8	7,6
Papiller	3	2,9
Solid	2	1,9
Skvamöz hücreli karsinom	23	21,9
Karsinoid tümör	14	13,3
Diğerleri	8	7,6
Mukoepidermoid karsinom	3	2,9
Büyük Hücreli karsinom	2	1,9
Adenoskvamöz karsinom	2	1,9
Küçük Hücreli karsinom	1	1,0
Lenfovasküler İnvazyon	33	31,4
Perinöral İnvazyon	9	8,6
Plevral Tutulum	16	15,2
Diferansiasyon		
İyi	15	14,3
Orta	18	18,1
Az	15	14,3
Metastatik Lenf Nodu	0	0
Tümör Boyutu, cm, (ort±StdS.)	2,24 ± 0,96	

TNM 8. Evrelemeye göre değerlendirildiğinde;

T skoru açısından; 14 (%13,3) hasta T1A, 40 (%38,1) hasta T1B, 33 (%31,4) hasta T1C ve 18 (%17,1) hasta T2A olarak saptandı. N skoru açısından; tüm hastalarda hastada lenf nodu tutulumu izlenmedi (N0). Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda metastaz izlenmedi (M0). TNM evrelemesine göre hastaların 11'i (%10,5) Evre 1A1, 43'ü (%41) Evre 1A2, 33'ü (%31,4) Evre 1A3, iken 18'i (%17,1) Evre 1B olarak saptandı.

Hastaların TNM8'e göre evrelendirilmesi Tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Hastaların TNM 8'e göre patolojik evreleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
T Skoru		
T1A	14	13,3
T1B	40	38,1
T1C	33	31,4
T2A	18	17,1
N Skoru		
N0	105	100
M Skoru		
M0	105	100
Evre		
Evre 1A1	11	10,5
Evre 1A2	43	41,0
Evre 1A3	33	31,4
Evre 1B	18	17,1

Sağkalım sonuçlarına bakıldığında hastaların genel sağkalımı ortalama 115,79 ay ve %86,7'lik sağkalım oranı saptandı. 14 hasta takipler sırasında ex oldu.

Demografik ve preoperatif özelliklerin genel sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında; 65 yaş altı hastalarda genel sağkalım süresi 123,89 ay ve sağkalım oranı %93,5 olarak saptanırken, 65 yaş ve üstü hastalarda ise 102,25 ay ve sağkalım oranı %76,7 olarak saptandı. Yaş grupları arasındaki bu farklılık sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,009).

Cinsiyetin genel sağkalıma olan etkisi incelendiğinde; tüm kadın hastalar sağ ve sağlıklı şekilde yaşamını sürdürürken ve kadınlarda sağkalım oranı %100 izlenirken erkeklerde sağkalım süresi 111,26 ay ve sağkalım oranı %82,3 olarak izlendi. Her iki cinsiyet grubundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0,044).

Sigara içme öyküsü sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında sigara içme öyküsü bulunan hastaların genel sağkalım süresi 114,63 ay ve sağkalım oranı %84,1 olarak saptandı. Sigara içmeöyküsü bulunmayan grupta ise genel sağkalım süresi 96,36 ay ve sağkalım oranı %91,7 olarakizlendi. Sigara içme öyküsü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,637$).

Komorbid durumun genel sağkalım üzerinne olan etkisine bakıldığında; komorbid hastalığı olmayan hastaların genel sağkalım süresi 120,62 ay ve sağkalım oranı %89,2 iken en az bir komorbid hastalığı olan hastaların sağkalım süresi 112,81 ay ve sağkalım oranı %85,3 olarak saptandı. Komorbid hastalığın varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,639$).

Komorbid hastalıkların tek tek genel sağkalıma olan etkileri incelendiğinde; KAH olanolguların genel sağkalım süresi 99,96 ay ve sağkalım oranı %77,8 iken KAH olmayan hastalarınsağkalım süresi 118,30 ay ve sağkalım oranı %88,5 olarak saptandı. KAH varlığının genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü ($p=0,303$).

HT hastalığı olan olguların genel sağkalım süresi 106,61 ay ve sağkalım oranı %89,5 ikenHT olmayanlarda sağkalım süresi 114,92 ay ve sağkalım oranı %85,1 olarak saptandı. HT'nun genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,752$).

DM hastalığı olan olguların genel sağkalım süresi 110,19 ay ve sağkalım oranı %88,9 iken DM olmayanlarda sağkalım süresi 115,21 ay ve sağkalım oranı %86,2 olarak saptandı. DM'nin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmedi. ($p=0,772$).

KOAH hastalığı olan olguların genel sağkalım süresi 85,06 ay ve sağkalım oranı %87,5 iken KOAH olmayanlarda sağkalım süresi 116,25 ay ve sağkalım oranı %86,6 olarak saptandı. KOAH'ın genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,891$).

Hipertiroidi hastalığı olan olguların tümü sağ ve sağlıklı ve sağkalım oranı %100 iken, hipertiroidi olmayanlarda sağkalım süresi 51,01 ay ve sağkalım oranı %86,3 olarak saptandı. Hipertiroidinin genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,418$).

Romatoit artriti olan olguların genel sağkalım süresi 100,57 ay ve sağkalım oranı %66,7 iken romatoit artiriti olmayanlarda sağkalım süresi 117,42 ay ve sağkalım oranı

%87,3 olarak saptandı. Romatoid artrit varlığının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,378$).

Hepatit hastalığı olan olguların genel sağkalım süresi 116,7 ay ve sağkalım oranı %83,3 iken hepatiti olmayanlarda sağkalım süresi 115,83 ay ve sağkalım oranı %87,1 olarak saptandı. Hepatit hastalığı varlığının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,956$).

Astım hastalığı olan olguların genel sağkalım süresi 89,66 ay ve sağkalım oranı %72,7 iken astımı olmayanlarda sağkalım süresi 117,85 ay ve sağkalım oranı %88,3 olarak saptandı. Astım hastalığı varlığının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,118$).

Kronik böbrek yetmezliği olan olguların genel sağkalım süresi 116,33 ay ve sağkalım oranı %83,3 iken kronik böbrek yetmezliği olmayanlarda sağkalım süresi 116,08 ay ve sağkalım oranı %86,9 olarak saptandı. Kronik böbrek yetmezliği varlığının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($p=0,996$).

Preoperatif ASA skorunun sağkalım üzerine olan etkisi incelendiğinde; ASA 1 olan olgularda genel sağkalım süresi 93,54 ay ve sağkalım oranı %88,59, ASA 2 olan olgularda genel sağkalım süresi 116,08 ay ve sağkalım oranı %86,7, ASA 3 olan olgularda ise genel sağkalım süresi 106,41 ay ve sağkalım oranı %85,7 olarak saptandı. ASA skorunun genel sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığı görüldü ($p=0,818$).

Tablo 4.5. Demografik ve preoperatif özelliklerin genel sağkalım ile ilişkisi

	Genel Sağkalım		p
	Süre (ay)	Yüzde (%)	
Yaş			
65 yaş altı	123,89	93,5	0,009
65 yaş ve üstü	102,25	76,7	
Cinsiyet			
Kadın	-	100,0	0,044
Erkek	111,26	82,3	
Sigara Öyküsü			
Var	114,63	84,1	0,637
Yok	96,36	91,7	
Komorbidite			
Yok	120,62	89,2	0,639
Var	112,81	85,3	

HT	Var	106,61	89,5	0,752
	Yok	114,92	85,1	
DM	Var	110,19	88,9	0,772
	Yok	115,21	86,2	
KAH	Var	99,96	77,8	0,303
	Yok	118,30	88,5	
Astım	Var	89,66	72,7	0,118
	Yok	117,85	88,3	
Hepatit	Var	116,70	83,3	0,956
	Yok	115,83	87,1	
KOAH	Var	85,06	87,5	0,891
	Yok	116,25	86,6	
KBY	Var	116,33	83,3	0,996
	Yok	116,08	86,9	
Hipertiroidi	Var	-	100	0,418
	Yok		86,3	
RA	Var	100,57	66,7	0,398
	Yok	117,42	87,3	
ASA	1	93,54	88,9	0,818
	2	116,08	86,7	
	3	106,41	85,7	

Semptom varlığı ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında;

- Asemptomatik olan hastalarda genel sağkalım süresi 112,87 ay ve sağkalım oranı %94,1 iken semptomatik hastalarda genel sağkalım süresi 127,49 ay ve sağkalım oranı %83,0 olarak saptandı. Semptom varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,297$).
- Göğüs ağrısı olan hastalarda genel sağkalım süresi 117,61 ay ve sağkalım oranı %84,6 iken göğüs ağrısı olmayan hastalarda genel sağkalım süresi 116,06 ay ve sağkalım oranı %87,3 olarak saptandı. Göğüs ağrısı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,925$).

- Nefes darlığı olan hastalarda genel sağkalım süresi 91,01 ay ve sağkalım oranı %66,7 iken nefes darlığı olmayan hastalarda genel sağkalım süresi 121,55 ay ve sağkalım oranı %91,7 olarak saptandı. Nefes darlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlendi (p=0,004).
- Öksürük olan hastaların hepsi sağ ve sağkalım oranı %100 iken öksürük olmayan hastalarda genel sağkalım oranı %83,5 olarak saptandı. Öksürük ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,083).
- Hemoptizi olan hastalarda genel sağkalım süresi 102,93 ay ve sağkalım oranı %66,7 iken hemoptizi olmayan hastalarda genel sağkalım süresi 117,33 ay ve sağkalım oranı %87,3 olarak saptandı. Hemoptizi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,571).
- Karın ağrısı olan hastalarda genel sağkalım oranı %100 iken karın ağrısı olmayan hastalarda genel sağkalım %83,5 olarak saptandı. Karın ağrısı varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,083).

Semptom özelliğinin genel sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.6. Semptom varlığı ve özelliğinin genel sağkalım üzerine olan etkisi.

	Genel Sağkalım		
	Süre (ay)	Yüzde (%)	p
Semptom			
Asemptomatik	112,87	94,1	0,297
Semptomatik	127,49	83,1	
Göğüs Ağrısı			
Var	117,61	84,6	0,925
Yok	116,06	87,3	
Nefes Darlığı			
Var	91,01	66,7	0,004

Yok	121,55	91,7	
Öksürük			
Var	-	100	0,083
Yok		83,5	
Hemoptizi			
Var	102,93	66,7	0,571
Yok	117,33	87,3	
Karın Ağrısı			
Var	-	100	0,532
Yok		86,5	

İntraoperatif ve postoperatif değişikliklerin genel sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında;

- Akciğerdeki lezyonun yerleşim itibari ile sağ veya sol tarafta olmasının sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde; sağ yerleşimli tümörlerde genel sağkalım süresi 113,08 ay ve sağkalım oranı %83,9 olarak saptanırken sol yerleşimli tümörlerde genel sağkalım süresi 120,2 ay ve sağkalım oranı %90,7 olarak saptandı. Lezyon tarafının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü (p=0,285).
- Lezyon lokalizasyonuna göre değerlendirme yapıldığında, üst lob yerleşimli ve bu nedenle üst lobektomi yapılan hastaların genel sağkalım süresi 116,39 ay ve sağkalım oranı %86 olarak saptandı. Orta lob yerleşimli tümörlerde tüm hastalar sağ ve sağkalım oranı %100 olarak saptandı. Alt lob yerleşimli tümörlerde genel sağkalım süresi 114,48 ay ve sağkalım oranı %85,7 olarak saptandı. Lob tutulumu ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,950).
- Uygulanan cerrahi prosedür ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında torakotomi ile yapılan vakalarda genel sağkalım süresi 99,48 ay ve sağkalım oranı %65,2 olarak saptanırken VATS ile opere edilenlerde sağkalım süresi 124,13 ay ve sağkalım oranı %92,7 olarak saptandı. Cerrahi yaklaşım tekniği ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlendi (p=0,011).

Operasyon kapsamının genel sağkalıma olan etkisine bakıldığında;

- Lobektomi yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 114,82 ay ve sağkalım oranı %86 olarak saptandı. Bilobektomi yapılan hastalarda sağkalım süresi 111,03 ay ve sağkalım oranı %90 olarak saptandı. Segmentektomi yapılan hastaların hepsi sağ ve sağkalım oranı %100 olarak saptandı. Operasyon kapsamı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,595$).
- Fissür bütünlüğünün sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında; Fissürün komplet olduğu hastalarda sağkalım süresi 82,83 ay ve sağkalım oranı %76,7 iken fissürün inkomplet olduğu hastalarda sağkalım süresi 122,91 ay ve sağkalım oranı %90,7 olarak saptandı. Fissür bütünlüğü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,016$).

Mediastinal lenf nodu eksizyonunun genel sağkalım üzerinde olan etkisine bakıldığında;

- 4 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 114,82 ay ve sağkalım oranı %86 olarak saptandı. 4 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,630$).
- 5 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 121,02 ay ve sağkalım oranı %90,3 olarak saptandı. 5 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,532$).
- 6 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastaların hepsi sağ ve sağkalım oranı %100 olarak saptandı. 6 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,402$).
- 7 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 119,82 ay ve sağkalım oranı %90,9 olarak saptandı. 7 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,751$).
- 8 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 116,14 ay ve sağkalım oranı %94,01 olarak saptandı. 8 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,411$).

- 9 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 113,77 ay ve sağkalım oranı %88,1 olarak saptandı. 9 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,746$).
- 10 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 118,09 ay ve sağkalım oranı %87,5 olarak saptandı. 10 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,527$).
- 11 nolu lenf nodu istasyonu eksizyonu yapılan hastalarda genel sağkalım süresi 114,11 ay ve sağkalım oranı %86,7 olarak saptandı. 11 nolu istasyonun eksizyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,876$).

İntraoperatif meydana gelen komplikasyonların sağkalım ile olan ilişkisine bakıldığında; komplikasyon gelişen vakalarda genel sağkalım süresi 43,42 ay ve sağkalım oranı %57,1 iken, intraoperatif komplikasyon gelişmeyen olgularda sağkalım süresi 118,73 ay ve sağkalım oranı %88,8 olarak saptandı. İntraoperatif komplikasyon gelişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p < 0,001$).

Postoperatif komplikasyonların sağkalım ile olan ilişkisine bakıldığında; komplikasyongelişen vakalarda genel sağkalım süresi 112,23 ay ve sağkalım oranı %81,3 iken, postoperatif komplikasyon gelişmeyen olgularda sağkalım süresi 115,72 ay ve sağkalım oranı %87,6 olarak saptandı. Postoperatif komplikasyon gelişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,597$).

Postoperatif süreçte ek işlem gerekliliği olan hastaların genel sağkalımı incelendiğinde; ek işlem yapılan hastaların hepsi sağ ve sağkalım oranı %100 iken, ek işlem gereksinimi olmayan olgularda sağkalım oranı %85,4 olarak saptandı. Ek işlem gerekliliğinin genel sağkalım üzerine anlamlı ilişkisi izlenmedi ($p=0,187$).

Göğüs tüpü süresinin genel sağkalım ile olan ilişkisi gözden geçirildiğinde; göğüs tüpü süresi 7 günden daha kısa olan olgularda sağkalım süresi 116,8 ay ve sağkalım oranı %90,8 iken, göğüs tüpü süresi 7 gün ve daha uzun süren olgularda sağkalım süresi 109,32 ay ve sağkalım oranı %80 olarak saptandı. Göğüs tüpü süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,232$).

İntraoperatif ve postoperatif özelliklerin genel sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 4.7’ de gösterildi.

Tablo 4.7. İntraoperatif ve postoperatif değişkenlerin genel sağkalım ile olan ilişkisi

		Genel Sağkalım		p
		Süre (ay)	Yüzde (%)	
Taraf	Sağ	113,08	83,9	0,285
	Sol	120,20	90,7	
Lokalizasyon	Üst Lob	116,392	86,0	0,950
	Orta Lob	-	100,0	
	Alt Lob	114,48	85,7	
Yaklaşım	Torakotomi	99,48	65,2	0,011
	Vats	124,13	92,7	
Operasyon	Lobektomi	114,82	86,0	0,595
	Bilobektomi	111,03	90,0	
	Segmentektomi	-	100,0	
Fissür Bütünlüğü	Komplet	82,83	76,7	0,016
	İnkomplet	122,91	90,7	
İstasyonlar Lenf Nodu Eksizyonu	4	114,06	84,6	0,630
	5	121,02	90,3	0,532
	6	-	100,0	0,402
	7	119,82	90,9	0,751
	8	116,14	94,1	0,411
	9	113,77	88,1	0,746
	10	118,09	87,5	0,527
	11	114,11	86,7	0,876
İntraoperatif Komplikasyon	Var	43,42	57,1	<0,001
	Yok	118,73	88,8	
Postoperatif Komplikasyon	Var	112,23	81,3	0,597
	Yok	115,72	87,6	
Ek İşlem	Var	-	100,0	0,187
	Yok		85,4	
Göğüs Tüpü Süresi	< 7gün	116,80	90,8	0,232
	≥ 7 gün	109,32	80,0	

Histopatolojik özelliklerin sağkalım üzerine olan ilişkisi değerlendirildiğinde;

Tanı alt tipi ile genel sağkalım karşılaştırıldığında; Adenokarsinom olan hastalarda

sağkalım süresi 123,94 ay ve sağkalım oranı %91,7 olarak saptandı. Adenokarsinom ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,161$). SHK olan hastalarda genel sağkalım süresi 97,32 ay ve sağkalım oranı %69,6 olarak saptandı. SHK ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0,021$). Karsinoid tm olan hastalarda sağkalım süresi 101,9 ay ve sağkalım oranı %92,9 olarak saptandı. Diğer akciğer malignitelerinin genel sağkalım süresi 116,33 ay ve sağkalım oranı %87,5 olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p=0,864$). Tanı paramterleri bütün olarak ele alındığında genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olmadığı saptandı ($p= 0,698$).

Lenfovasküler invazyon izlenen olgularda genel sağkalım süresi 77,44 ay ve sağkalımoranı %78,8 iken, invazyon izlenmeyen grupta sağkalım süresi 121,79 ay ve sağkalım oranı %90,3 olarak saptandı. Lenfovasküler invazyon ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,019$).

Perinöral invazyon izlenen olgularda genel sağkalım süresi 121,3 ay ve sağkalım oranı %88,9 iken, invazyon izlenmeyen grupta sağkalım süresi 114,96 ay ve sağkalım oranı %86,5 olarak saptandı. Perinöral invazyon ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,722$).

Plevral tutulum izlenen olgularda genel sağkalım süresi 118,62 ay ve sağkalım oranı %87,5 iken, tutulum izlenmeyen grupta sağkalım süresi 114,65 ay ve sağkalım oranı %86,5 olarak saptandı. Plevral tutulum ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,927$).

Diferansiyasyon derecesi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; tümörleri iyi diferansiye olan hastalarda genel sağkalım süresi 116,9 ay ve sağkalımoranı %86,7 olarak saptandı. Tümörleri orta diferansiye olan hastalarda ise sağkalım süresi 107,36 ay ve sağkalım oranı %78,9 olarak hesaplandı. Az diferansiye tümörlü hastalarda ise sağkalım süresi 110,6 ay ve sağkalım oranı %80 olarak hesaplandı. Diferansiyasyon derecesi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,838$).

Olguların histopatolojik özelliklerinin genel sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8. Histopatolojik özelliklerin genel sağkalım ile arasındaki ilişki

	Genel Sağkalım		
	Süre (ay)	Yüzde (%)	p
Tanı			0,698
Adenokarsinom	123,94	91,7	0,161
SHK	97,32	69,6	0,021
Karisnoid Tümör	101,90	92,9	0,487
Diğer	116,33	87,5	0,864
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	77,44	78,8	0,019
Yok	121,79	90,3	
Perinöral İnvazyon			
Var	121,30	88,9	0,722
Yok	114,96	86,5	
Plevral Tutulum			
Var	118,62	87,5	0,927
Yok	114,65	86,5	
Diferansiasyon			0,838
İyi	116,90	86,7	0,559
Orta	107,36	78,9	0,815
Az	110,60	80,0	0,725
Adenokarsinom			0,380
Lepidik	94,59	88,9	0,509
Asiner	91,85	62,5	0,099
Papiller	-	100,0	0,420
Solid	-	100,0	0,548

TNM skorlamasının ve buna dayalı oluşturulan hastalık evresinin genel sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında;

T skoru ile sağkalım arasındaki ilişkide;

T1A olan olgularda genel sağkalım süresi 120,16 ay ve sağkalım oranı %92,9 olarak saptandı. T1A skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,458$). T1B olan olgularda genel sağkalım süresi 116,38 ay ve sağkalım oranı %90 olarak saptandı. T1B skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,914$). T1C olan olgularda genel sağkalım süresi 116,14 ay ve sağkalım oranı %84,8 olarak saptandı. T1C skoru ile sağkalım arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,815$).T2A olan olgularda genel sağkalım süresi 108,44 ay ve sağkalım oranı %77,8 olarak saptandı. T2A skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,031$). T skoru bütün olarak değerlendirildiğinde genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmedi ($p=0,679$).

Hastalık evresinin sağkalım üzerine olan etkisi incelendiğinde;

Evre 1A1 hastalarının genel sağkalım süresi 117,89 ay ve sağkalım oranı %90,9 olarak saptandı. Evre 1A1 skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,674$). Evre 1A2 hastalarında genel sağkalım süresi 117,86 ay ve sağkalım oranı %90,7 olarak saptandı. Evre 1A2 skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,701$). Evre 1A3 hastalarında genel sağkalım süresi 116,14 ay ve sağkalım oranı %84,8 olarak saptandı. Evre 1A3 skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,815$). Evre 1B hastalarında genel sağkalım süresi 115,79 ay ve sağkalım oranı %77,8 olarak saptandı. Evre 1B skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,031$). Hastalık evresi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,733$).

T skoru ve Evrelemenin genel sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 4.9’da gösterildi.

Tablo 4.9. T skoru ve hastalık evresinin sağkalım üzerine olan etkisi

	Genel Sağkalım		
	Süre (ay)	Yüzde (%)	p
T Skoru			0,679
T1A	120,16	92,9	0,458
T1B	116,38	90,0	0,914
T1C	116,14	84,8	0,815
T2A	108,44	77,8	0,031
Evre			0,733
Evre 1A1	117,89	90,9	0,674
Evre 1A2	117,86	90,7	0,701
Evre 1A3	116,14	84,8	0,815
Evre 1B	115,79	77,8	0,031

Postoperatif tedavi ve takip süresinin sağkalım üzerine olan etkisi incelendiğinde;

Postoperatif dönemde ilaçsız izlem yapılan hastalarda ortalama sağkalım 117,11 ay ve sağkalım oranı %88,5 olarak saptandı. Kemoterapi alan hastalarda ortalama sağkalım 94,86 ay ve sağkalım oranı %66,7 olarak saptandı. Postoperatif dönem takip şekli ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.(p=0,008)

Postoperatif dönemde nüks tespit edilen hastalarda ortalama sağkalım 95,11 ay ve sağkalım oranı %70,56 olarak saptandı. Nüks olmayan hastalarda ortalama sağkalım ise 120,53 ay ve sağkalım oranı %89,8 olarak saptandı. Postoperatif dönem nüks tesbit edilmesi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(p=0,053)

Postoperatif takip sürecinde akciğer metastazı saptanan olgularda ortalama sağkalım 122,45 ay ve sağkalım oranı %90 olarak saptandı. Akciğer metastazı saptanması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,434). Kemik metastazı saptanan olgularda ortalama sağkalım 38,55 ay ve sağkalım oranı %33,3 olarak saptandı. Kemik metastazı saptanması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p <0,001). Karaciğer metastazı saptanan olgularda ortalama sağkalım 100,57 ay ve sağkalım oranı %50 olarak saptandı. Karaciğer metastazı saptanması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p =0,301). Beyin metastazı saptanan olgularda ortalama sağkalım 44,05 ay ve sağkalım oranı %50 olarak saptandı. Beyin metastazı saptanması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p =0,061). Postoperatif dönemde metastaz skoru bir bütün olarak değerlendirildiğinde genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (p <0,001).

Postoperatif tedavi ve takip sürecinin sağkalıma olan etkisi Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10. Postoperatif tedavi ve takip sürecinin sağkalıma olan etkisi

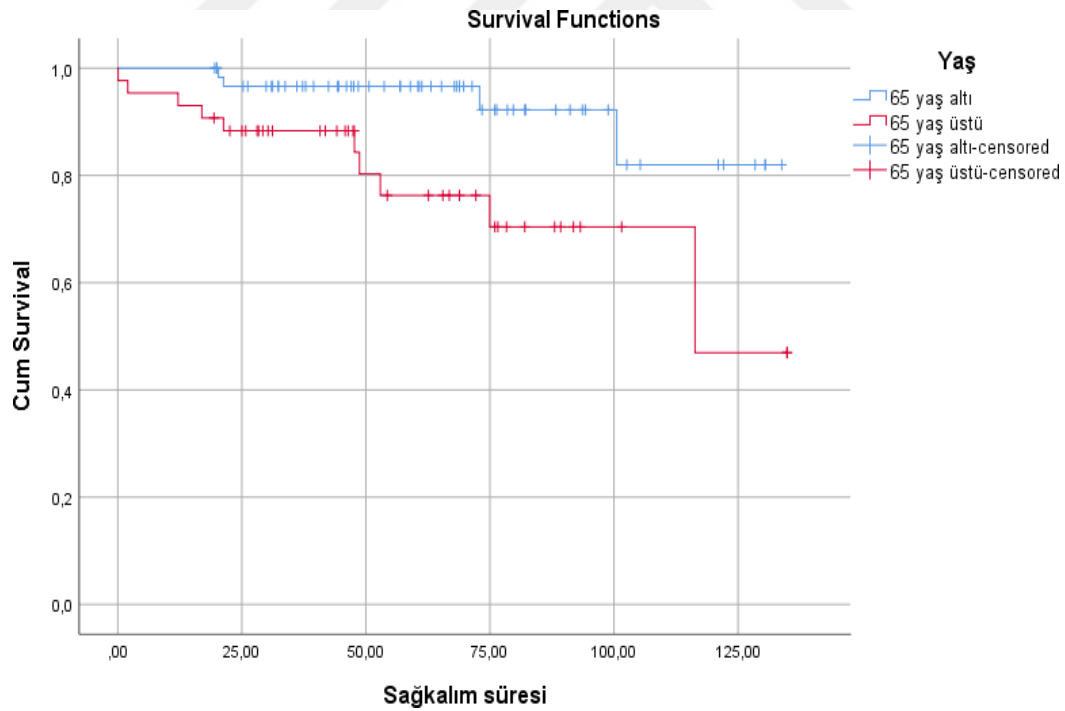
	Genel Sağkalım		
	Süre (ay)	Yüzde (%)	p
Postoperatif Takip			
İlaçsız İzlem	117,11	88,5	0,008
Kemoterapi	94,86	66,7	

KT Protokolü

	KP/CP + PT/DT	-	100	0,304
	CP/KP + VNB		57,1	
Nüks				
Var		95,11	70,6	0,053
Yok		120,53	89,8	
Metastaz				
Akciğer		122,45	90,0	0,434
Kemik		38,55	33,3	<0,001
Karaciğer		100,57	50,0	0,301
Beyin		44,05	50,0	0,061

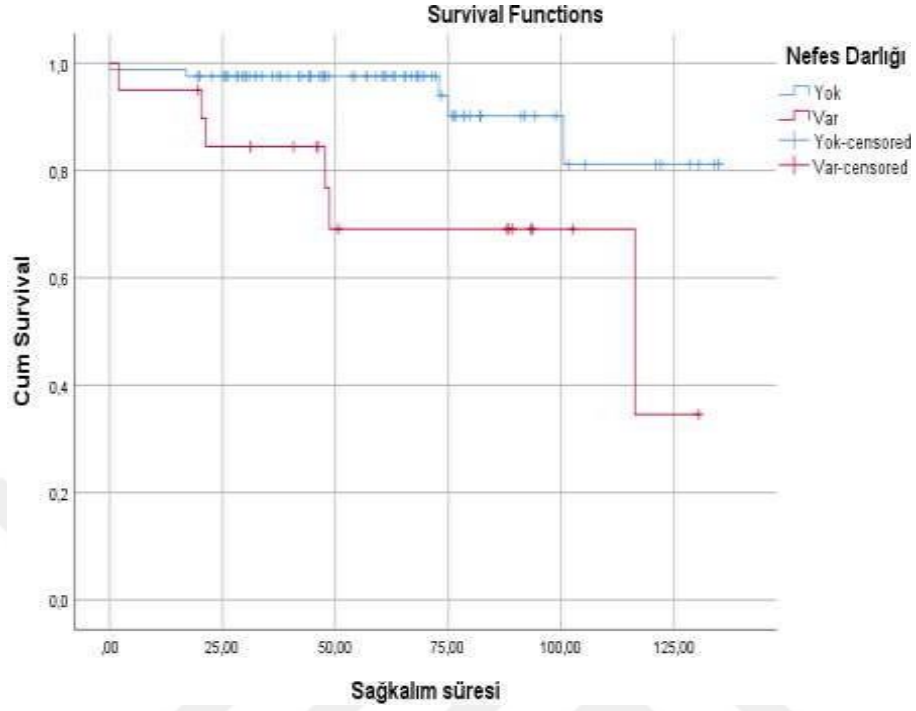
Tekli değişkenler ile yapılan sağkalım analizinde; genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki gösteren;

❖ Yaş ($p=0,009$)



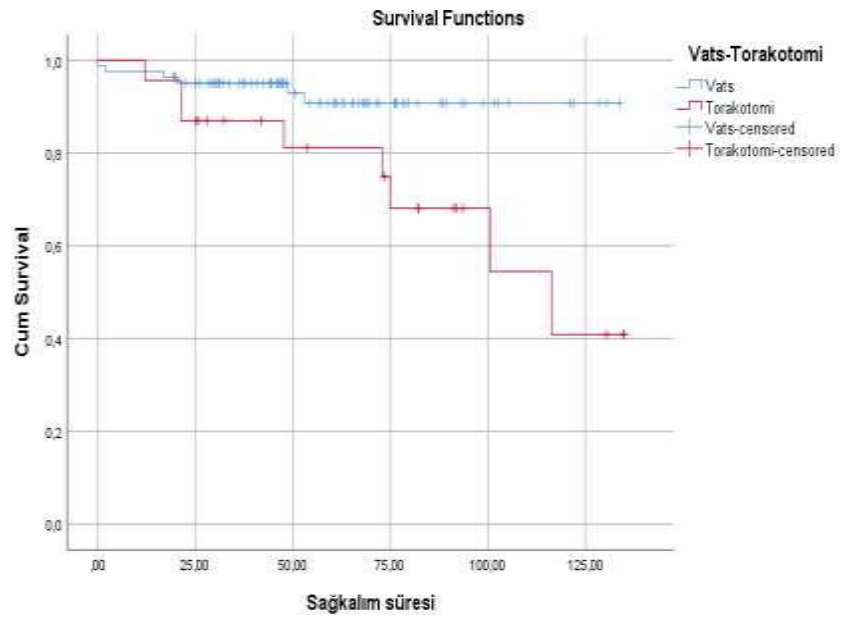
Şekil 4.1. Yaş sağkalım grafiği

❖ Nefes Darlığı ($p=0,004$)



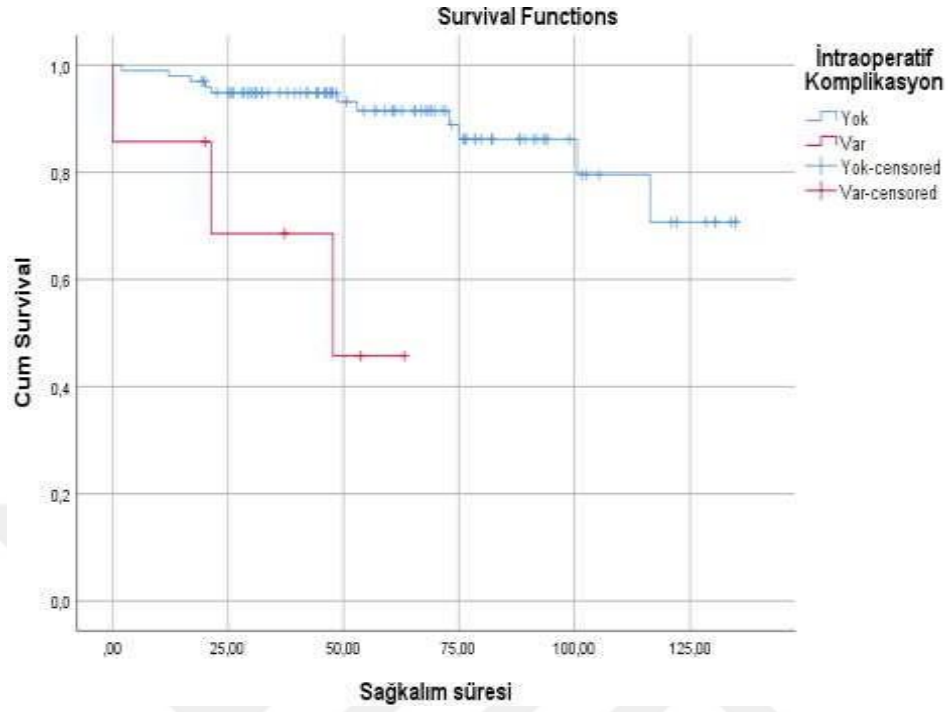
Şekil 4.2. Nefes darlığı sağkalım grafiği

❖ ATS – Torakotomi ($p=0,011$)



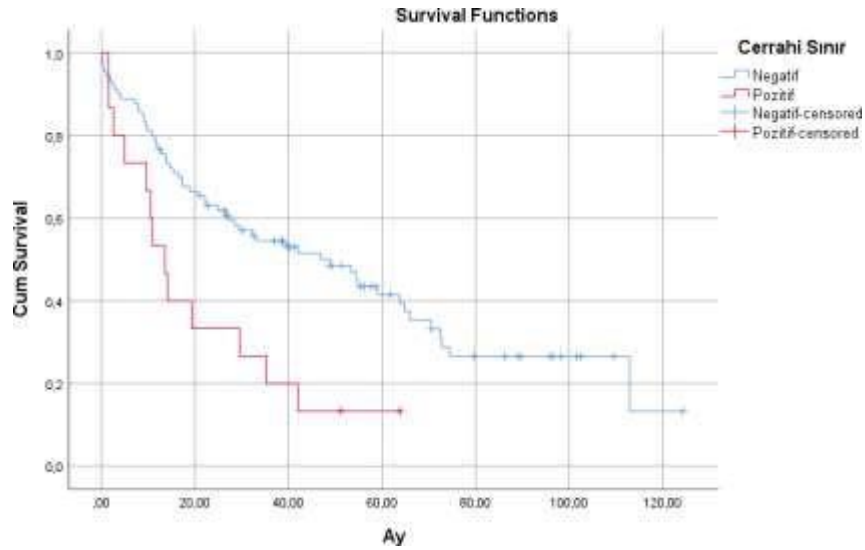
Şekil 4.3. VATS- Torakotomi sağkalım grafiği

❖ İntraoperatif Komplikasyon ($p= <0,001$)



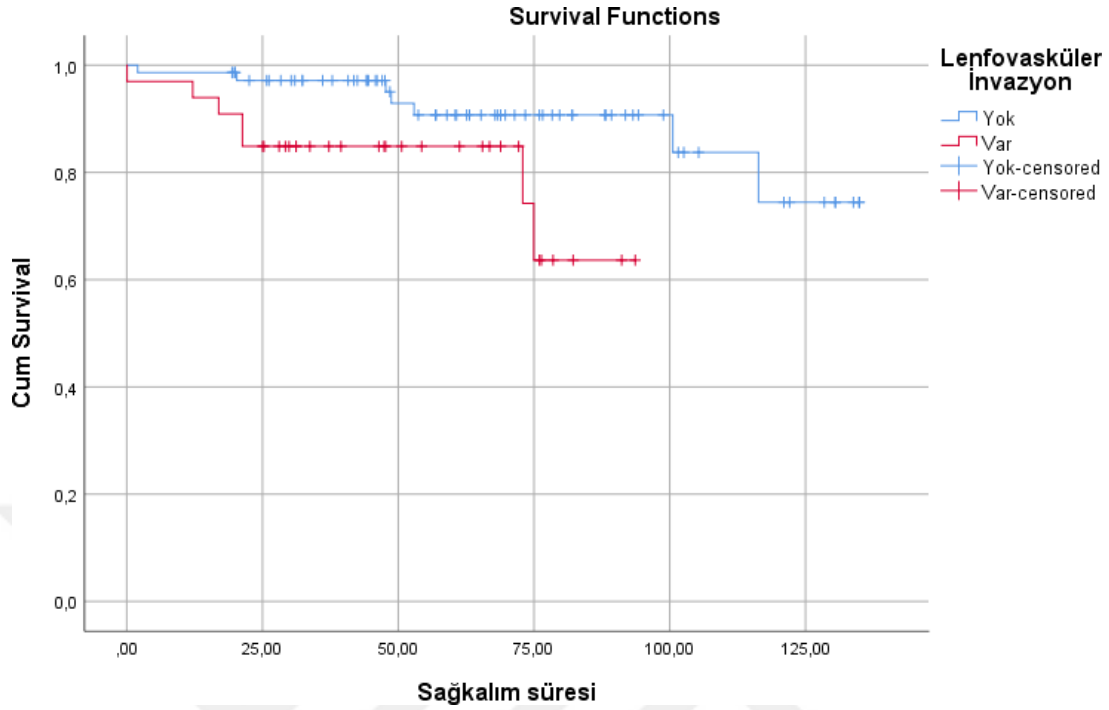
Şekil 4.4. İntraoperatif komplikasyon sağkalım grafiği

❖ Patoloji – SHK ($p=0,021$)



Şekil 4.5. Patoloji – SHK sağkalım grafiği

❖ Lenfovasküler invazyon ($p=0,019$)



Şekil 4.6. Lenfovasküler invazyon sağkalım grafiği

Bu parametreler ile yapılan modellemenin genel sağkalım üzerine bağımsız birer prognostik faktör olduğunu göstermek amacıyla Cox Regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizinde mevcut parametreler ile yapılan modellemenin sağkalıma olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0,001$).

Modellemede kullanılan parametreler tek tek incelendiğinde;

Yaş genel sağkalım üzerinde 0,014'lük katsayı ile kötü prognostik faktör olarak saptandı ($p=0,002$).

Nefes darlığı genel sağkalım üzerinde 0,011'lik katsayı ile kötü prognostik bir faktör olduğu ortaya kondu ($p=0,003$).

Torakotomi tercihi genel sağkalım üzerinde 14,88'lik katsayı ile kötü prognostik bir faktör olduğu saptandı ($p=0,041$).

İntraoperatif komplikasyonlar genel sağkalım üzerinde 0,029'luk katsayı ile kötü prognostik bir faktör olduğu görüldü ($p=0,047$).

Patoloji (skuamöz ca) genel sağkalım üzerinde 226,34'lük katsayı ile kötü prognostik bir faktör olduğu görüldü ($p=0,008$).

Lenfovasküler invazyon genel sağkalım üzerinde 0,064'lük katsayı ile kötü prognostik bir faktör olduğu görüldü ($p=0,010$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan kemik metastazı çoklu regresyon analizinde anlamlı olmadığı izlendiğinden prognostik faktör olarak kabul edilmedi ($p=0,812$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan cinsiyet çoklu regresyon analizinde anlamlı olmadığı izlendiğinden prognostik faktör olarak kabul edilmedi ($p=0,220$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan fissür çoklu regresyon analizinde anlamlı olmadığı izlendiğinden prognostik faktör olarak kabul edilmedi ($p=0,292$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan Evre 1B (T2A) çoklu regresyon analizinde anlamlı olmadığı izlendiğinden prognostik faktör olarak kabul edilmedi ($p=0,248$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan kemoterapi çoklu regresyon analizinde anlamlı olmadığı izlendiğinden prognostik faktör olarak kabul edilmedi ($p=0,864$).

Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan faktörlerin çoklu regresyon modelinde sağkalım üzerine olan etkisi Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11. Tekli sağkalım analizinde anlamlı çıkan faktörlerin çoklu regresyon modelinde sağkalım üzerine olan etkisi

	p	Hazard Ratio	%95 Güven Aralığı (CI)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,002	0,014	0,001	0,200
Cinsiyet	0,220	31,349	0,128	7676,9
Nefes Darlığı	0,003	0,011	0,001	0,220
Vats-Torakotomi	0,041	14,887	1,124	197,24
Fissür	0,292	0,348	0,049	2,479
İntraoperatif Komplikasyon	0,047	0,029	0,001	0,955

Patoloji				
Skuamöz ca	0,008	226,34	4,230	12110,1
Lenfovasküler İnvazyon	0,010	0,064	0,008	0,525
Evre 1B (T2A)	0,248	5,101	0,322	80,750
Kemoterapi	0,864	1,371	0,037	50,525
Metastaz				
Kemik	0,812	1,498	0,053	42,074



5.TARTIşMA

Akciğer kanseri ülkemizde ve dünyada hala en sık izlenen ve en ölümcül olan kanser olup hastaların büyük çoğunluğu geç dönemde tanı almaktadır. Bu nedenle akciğer kanserinde sağkalım düşük izlenmektedir (151). Opere edilen erken evre akciğer kanserinde sağkalıma multifaktöryel prognostik belirteler etki etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Multivaryans analizlerde evre, hastanın performansı, tütün kullanımı, cinsiyet ve yaş bağımsız prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Hastaların iyi bir performans düzeyine sahip olması, kadın cinsiyet, tütün kullanımının olmaması ve hastalığın erken evrede tespit edilmesi sağkalım üzerinde olumlu anlamlı değişkenlerdir (152).

Akciğer kanserinde ileri yaşın prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bizim alışmamızda da 65 yaş üstü grupta sağkalım sresinde düşme tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar Kefeli ve ark. 60 yaşı cut off olarak belirlediği çalışmada bulunmuştur. Kefeli ve ark., 60 yaş üstü hastalarda sağkalımın daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır (156).

Çalışmamızda her ne kadar kadın hasta sayısı az olsa da kadın cinsiyetin sağkalım yüzdesi erkek cinsiyetten daha yüksek izlendi. Okada ve ark. yaptığı çalışmada da kadın cinsiyetdaha iyi sağkalım göstermiştir (155). Çalışmamızda kadınların sağkalım oranı yüksek olsa dahi istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.

Sigara kullanımı geçmişten günümüze en sık suçlanan ajan olmaktadır. Aynı şekilde sigara kullanımı akciğer kanseri üzerinde kötü prognostik etki gösterdiği bilinmektedir. Kawaguchi ve ark. yaptığı çalışmada sigara kullanmayan KHDAK hastaların, sigara kullanan KHDAK hastalarına göre anlamlı olarak daha uzun sağkalım düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir (152). Yine aynı şekilde Ou ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada hiç sigara içmeyenlerin sigara icisi olan KHDAK hastalarında göre daha yüksek sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (157). Fakat alışmamızda sigara kullanımı ile genel sağkalım süresi ve oranı arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Hastaların %64'ünde komorbid hastalıklar bulunmaktaydı. Özellikle akciğer kanserinde yaşla birlikte komorbidite sıklığında artış izlenmektedir. Kasapoğlu ve ark.

yaptığı bir çalışmada KHDAK'li hastaların %87,4'ünde komorbid hastalık izlenmiştir. Bu çalışmada ek hastalık varlığının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (158). Bizim çalışmamızda komorbiditeye sahip olan hastalarda sağkalım süresi ve yüzdesinde belirgin bir düşüş izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Özgün ve ark.ları, Charlson komorbidite skalasını kullanarak yaptıkları bir çalışmada yüksek komorbiditenin kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (159). Çalışmamızda ASA skorlamasını kullanarak komorbiditenin sağkalıma etkisini değerlendirdik. ASA skoru ile sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Ek olarak hangi komorbiditenin sağkalıma daha çok etki ettiğini tespit etmek amacı ile tek tek yaptığımız analizde; ayrı ayrı komorbiditelerin (HT, DM, KOAH, hipertiroidi, KBY, astım, hepatit) sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmedi.

Akciğer kanseri erken semptom vermediğinden erken evrede daha az tespit edilmektedir. Semptomatik hastalar daha ileri evrelerde tanı almaktadır. Hastalarımızın %67'sitanı anında en az bir semptomu bulunmaktaydı. Asemptomatik olan hastalarda sağkalımyüzdesi daha iyi olsa da semptomatik olan hastalar ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Semptom tipine bakıldığında hastalarda en sık izlenen semptomların sırasıyla göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürük olduğu görüldü. Görülen semptomların sağkalımüzerine olan etkileri tek tek analiz edildiğinde sadece nefes darlığı ile sağkalımlar arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0,004$). Literatüre bakıldığında; Kasapoğlu ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık görülen semptomlar sırasıyla nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıydı. Nefes darlığı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 2,12 ay iken nefes darlığı olmayanlarda bu süre 4,06 ay saptanmış olup anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (158).

Tümör yerleşiminin sağkalım üzerine olan etkisi ile ilgili olarak Thomas ve ark.larının yaptığı çalışmada tümörün tarafının sağkalım üzerinde olumlu ya da olumsuz bir etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir (165). Bizim çalışmamızda da tümörün sağ ya da sol yerleşimli olması arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup sağkalım süreleri birbirine yakın oranda saptandı. Günel ve ark.ları tarafından yapılan farklı bir çalışmada tümör yerleşiminin sağ hemitoraksta daha fazla olduğu görülmüş ama bu farklılığın sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir. (166). Yine aynı çalışmada ex olan grupta alt lob tutulumunun daha fazla olduğu görülmüş ama istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Tümörün loblar arası yerleşimini değerlendiren Tomita ve ark.larının

yaptığı çalışmada alt veya üst lob yerleşiminin sağkalımı etkilemediği tespit edilmiştir (153). Benzer olarak Sawabata ve ark.larının yaptığı çalışmada tümör yerleşiminin prgonoz üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (167). Üst lob ve alt lob yerleşiminin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır (158). Bizim çalışmamızda üstlob tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 116,39 ay, orta lob tutulumu olan hastaların tamamı sağ ve sağlıklı ve alt lob tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 116,39 ay 114,48 ay olarak saptandı. Tümörün bir hemitorakstaki yerleşim yerinin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmedi ($p=0,950$).

Torakoskopik akciğer rezeksiyonları 1992'den bu yana artan bir ivme ile birçok deneyimli merkezde yapılmaktadır. Torakoskopik rezeksiyonların artması ile bu yönde yapılan çalışmalarda postoperatif daha az komorbidite ve uzun dönem sağkalım oranları torakotomi ile opere edilen hastalarda göre daha iyi sonuçlar göstermektedir (168, 169). Erken evre KHDAK ve lokal ileri evre KHDAK'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada VATS ile yapılan operasyonlarda sağkalımın her iki grupta da birbirine yakın olduğu ve lokal ileri evre akciğer kanserinde torakoskopik cerrahinin güvenli ve etkin olduğu belirtilmiştir (170). Herb ve ark. lokal ileri evre akciğer kanseri tedavisinde minimal invaziv cerrahi (RATS, VATS) ile açık cerrahi arasında yapılan çalışmada minimal invazif yaklaşımın sağkalım üzerinde kısa ve uzundönem sonuçlarının daha iyi olduğu göstermişlerdir (171). Bizim çalışmamızda VATS ile opere edilen hastaların ortalama sağkalımı 124,13 ay ve sağkalım oranı %92,7, torakotomi ile opere edilen hastaların ortalama sağkalımı 99,48 ay ve sağkalım oranı ise %65,2 idi. VATS grubundaki daha iyi olan sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,011$). VATS ile opere edilip açığa dönen vakaların sağkalım oranının VATS ile tamamlanan hastalardan daha düşük olduğu, torakotomi ile opere edilen hastalarda ise daha yüksek olduğunu saptadık. Açığa dönme ile sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi.

Rezeksiyon kapsamının sağkalım üzerine ilişkisine bakıldığında özellikle genişletilmiş rezeksiyonlarda postoperatif mortalite açısından önem arz etmektedir. Riddershlom ve ark.'nın lobektomi ve pnömonektomi sonrası postoperatif kalp krizini değerlendirdiği bir çalışmada her iki tip rezeksiyon sonrasında da artmış kalp krizi riski olduğunu ifade etmektedir. Ancak lobektomi ya da pnömonektomi arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (172). Pnömonektomi ve sleeve lobektominin karşılaştırıldığı bir

çalışmada postoperatif mortalitenin birbirine benzer olduğu ancak hastaliksız sağkalımın sleeve lobektomide daha fazla olduğu gösterilmiştir (173). Takeda ve ark. yaptığı sleeve lobektomi ve pnömonektominin karşılaştırıldığı bir çalışmada sleeve lobektominin 5 yıllık sağkalım oranı %54 iken pnömonektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %33 olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (174). Bizim çalışmamızda lobektomi yapılan hasta grubunda sağkalım süresi 114,82 ay ve sağkalım oranı %86 saptandı. Bilobektomi yapılan hasta grubunda sağkalım süresi 111,03 ay ve sağkalım oranı %90 saptandı. Segmentektomi yapılan hasta grubunda tüm hastalar sağ ve sağkalım oranı %100 saptandı. Sağkalım süreleri ve oranlarında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p=0,595$).

Fissür bütünlüğü tümörün parankimal ya da lenfanjitik yol ile komşu loba yayılmasına neden olduğu teorik olarak bilinmektedir. Fissürün inkomplet olduğu durumlarda rezeksiyonun kapsamı hakkında henüz net bir konsensüs sağlanmamıştır. Karşı lobdan wedge rezeksiyon yapılması, segmentektomi ya da sağ taraf için bilobektomi planlanması gibi farklı tercihler sözkonusudur. Andreotti ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada fissüre bitişik lezyonlarda fissür bütünlüğünün sağkalıma olan etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda komplet fissürde sağkalım 63,9 ay iken inkomplet fissürde sağkalım 48,9 ay olarak saptanmış ve bu farklılık anlamlı bulunmuştur (175). Bizim çalışmamızda hastaların %71,4'ünde inkomplet fissür mevcuttu. İnkomplet fissürü bulunan hastalarda sağkalım 122,91 ay iken komplet hastalarda 82,83 ay olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,016$). Literatürün aksine çalışmamızda komplet fissürde sağkalım süresinin az olması komplet fissürü bulunan hasta sayısının azlığından olduğunu düşünmekteyiz. Diğer sebebinin ise intraoperatif fissür inkomplet olan hastalarda güvenli cerrahi sınır açısından sağlam olan lob parankiminden de kısmen alacak şekilde fissürü kapatıp kesmemize bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Anatomik akciğer rezeksiyonları; tümörün boyutu, vasküler yapılar ile olan ilişkisi, plevral yapışıklık varlığı, fissür bütünlüğü ve fiks lenf nodu gibi çeşitli multifaktöryel nedenlerden dolayı kompleks bir operasyon şekli olup olası durumlarda intraoperatif komplikasyonlar gelişebilmektedir. Decaluwe ve ark. tarafından akciğer rezeksiyonu yapılan 3076 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %2,9'unda intraoperatif vasküler yaralanma,

%1,5'inde ise majör intraoperatif komplikasyon izlenmiştir (183). Bir diğer çalışmada intraoperatif komplikasyon olarak kabul edilen intraoperatif kanamanın opere edilen akciğer kanserli hastalarda sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Belirli bir kanama düzeyi (318 ml) cut off sınır alınarak yapılan sağkalım analizinde cut off değerinin üzerinde kanama gelişen hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (184). Çalışmamızda 7 (%6,7) hastada komplikasyon izlendi. Komplikasyon izlenen hasta grubundaki sağkalım süresi 43,42 ay ve sağkalım oranı %57,1 iken komplikasyon izlenmeyen hastalarda genel sağkalım süresinin 118,73 ay ve sağkalım oranının %88,8 olduğu görüldü. Komplikasyon meydana gelen vakalarda sağkalım süresinin belirgin olarak daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0,001$).

Hastaların cerrahi sonrası erken dönem ve uzun dönem gelişen komplikasyonlar mevcut komorbiditeyi artırarak olumsuz yaşam koşullarına neden olmaktadır. Postoperatif komplikasyonlar basit tıbbi müdahale ile düzeltilebilir seviyede hafif ya da ikinci bir operasyongerektirecek kadar önemli düzeyde olabilmektedir. Nathan ve ark.nın 2017 yılında yayınladıkları çalışmada opere edilen 905 özofagus kanseri, 12395 akciğer kanseri ve 1966 pankreas kanserinden opere edilen hastaların postoperatif komplikasyonların erken ve geç dönem sağkalım üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Akciğer kanserinde postoperatif komplikasyon izlenmeyen grupta 5yıllık sağkalım 79 ay ve sağkalım oranı %62 iken postoperatif komplikasyon izlenen hastalarda 33 ay ve %33 sağkalım oranı tespit edilmiş. Erken evre akciğer kanseri hastaların dahil edildiği çalışmada postoperatif komplikasyon gelişen grupta sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (185). Okada ve ark., KHDAK nedeni ile opere edilen 411 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ciddi postoperatif komplikasyon izlenen hastalarda 5 yıllık sağkalım %63,8 iken postoperatif komplikasyon izlenmeyen hastalarda bu oran % 80,1 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (186). Bizim çalışmamızda 16 (%15,2) hastada postoperatif komplikasyon izlendi. Postoperatif komplikasyon izlenen hastalarda genel sağkalım süresi 112,23 ay ve sağkalım oranı %81,3 iken komplikasyon izlenmeyen grupta sağkalım süresi 115,72 ay ve sağkalım oranı %87,6 olarak saptandı. Literatüre uygun olarak çalışmamızda postoperatif komplikasyon gelişen hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Postoperatif komplikasyon gelişen hastalardan 9'una (%8,6) ek işlem

uygulandı. Ek işlem gerekliliği olan hastaların hepsi sağ ve sağkalım oranı %100 iken, ek işlem yapılmayan hastalarda sağkalım oranı %85,4 olarak saptandı. Ek işlem uygulanmasının genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi izlenmedi.

Hastanede kalış süresi yapılan operasyona ve olası postoperatif komplikasyon varlığınagöre değişiklik göstermektedir. Bu süresinin uzaması hastanın hastane florası ile temasının artmasına neden olmakta ve ek komorbiditelere neden olmaktadır. Bunun dışında hastaneye ek maliyet ve sağlık sistemine mali yük oluşturmaktadır. Akciğer kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda hastanede kalış süresini esas belirleyen etken göğüs tüpü sonlandırma süresidir. Literatüre bakıldığında değişik kliniklerde tüp sonlandırma kriterleri arasındaki farklılıklar nedeni ile farklı sonuçlar bulunmaktadır. Pompili ve ark. 250 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi median 4 gün bulunmuş ve hastaların %20'sinde yatış süresi 7 günden daha uzun sürmüştür (187). Hollanda ulusal kanser kayıtları kullanılarak 10195 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ortalama hastanede kalış süresi 8,3 gün olarak saptanmış ve kısa yatış süresi olan hastalarda postoperatif 30 günlük ve 90 günlük mortalite daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir (188). Komplet akciğer rezeksiyonu sonrası komplikasyon izlenmeyen hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %23,8'i ilk 3 gün içinde taburcu olurken, %38,8'i 4-5 günde, %25,1'i 6-8 günde ve %12,2'si de 9 gün ve daha uzun sürede taburcu olmuştur. Aynı çalışma literatürden farklı olarak torakotomi ile opere edilen hastaların VATS ya da robotik cerrahi ile opere edilenlere göre daha kısa yatış süresi olduğunugösterilmiştir (189). Postoperatif komplikasyonun hastanede kalış süresi ile arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada komplikasyon gelişmeyen hastalarda hastanede kalış süresi median 5 gün iken, komplikasyon gelişenlerde 9 gün olup anlamlı fark izlenmiştir (190). Bizim çalışmamızda göğüs tüpü süresi ortalama 6,95 gün, hastanede yatış süresi ise 8,75 gün olarak hesaplandı. Göğüstüpünün sonlandırma süresi ile uzun dönem sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; 7 gündendaha kısa sürede göğüs tüpü sonlandırılan hastalarda genel sağkalım süresi 116,8 ay ve sağkalım oranı %90,8 iken, 7 gün ve daha uzun sürede göğüs tüpü sonlandırılan hastalarda sağkalım süresi 109,32 ay ve sağkalım oranı %80 olarak saptandı. Göğüs tüpünün erken sonlandırıldığı hastalarda genel sağkalım süresi daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,232).

Tümör histolojisinin sağkalım ile olan ilişkisi geçmişten günümüze birçok

araştırmacı tarafından değişik şekillerde değerlendirilmiştir (158, 159, 168). Mei ve ark., torakoskopik cerrahi ile açık cerrahi yaklaşımın karşılaştırıldığı çalışmada tümör histopatolojisinin sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir (168). Lokal ileri evre akciğer kanserinde prognostik faktörlerin değerlendirildiği 250 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada; tümöralt tipinin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olması ile sağkalım üzerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (191). Brainson ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları çalışmada 20 yılı aşkın süredir en fazla kanser yüküne sahip olan Kentucky bölgesinde adenokarsinom ve nöroendokrin karsinomların daha kötü sağkalıma sahip olduğu göstermişlerdir (192). Özgün ve ark., KHDAK'inde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çalışmasında histolojik alt tip sağkalım üzerine tek değişkenli analizde anlamlı bulunurken, çok değişkenli regresyon analizinde sağkalım ile histolojik alt tip arasında anlamlı fark izlenmemiştir (159). İspanya'da yaş, cinsiyet ve histolojik alt tipin sağkalım üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada; küçük hücreli akciğer kanserinde erkeklerin göreceli ölüm riski kadınlardan daha yüksek, skuamöz hücreli karsinomda 50 yaş altındaki erkeklerin göreceli ölüm riski kadınlardan daha düşük iken adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomlarda sağkalım üzerine anlamlı fark izlenmedi (193). Bizim çalışmamızda hastaların 60'ı (%57,1) adenokarsinom, 23'ü (%51,9) skuamöz hücreli karsinom, 14'ü (%13,3) karsinoid tümör ve 8'i (%7,6) diğer alt histolojik tiplerdendi. Adenokarsinom tanılı hastalarda genel sağkalım süresi 123,94 ay ve sağkalım oranı %91,7, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda genel sağkalım süresi 97,32 ay ve sağkalım oranı %69,6, karsinoid tümör tanılı hastalarda genel sağkalım süresi 101,9 ve sağkalım oranı %92,9, diğer kanserlerde ise sağkalım süresi 116,33 ay ve sağkalım oranı %87,5 olarak saptandı. Skuamöz hücreli karsinomda sağkalım daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,021$).

Lenfovasküler invazyon opere edilen KHDAK hastalarında erken rekürrensi göstermede bağımsız bir prediktif faktördür (194-196). Bazı yazarlar nodal tutulum olmayan hastalarda dahi lenfovasküler invazyon varlığında adjuvan kemoterapinin verilmesini önermişlerdir (197). Okiror ve ark.'nın yaptıkları çalışmada lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda 4 yıllık sağkalım oranı %72,8 iken, lenfovasküler invazyon izlenen hastalarda bu oran %47,8 olarak bulunmuş ve lenfovasküler invazyon KHDAK'inde sağkalım üzerinde kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (198).

Yılmaz ve ark.nın KHDAK nedeni ile küratif rezeksiyon yapılan 289 hasta ile yaptıkları çalışmada lenfovasküler invazyon izlenen hastalarda 5 yıllık sağkalım süresi median 33 ay iken, lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda median sağkalım süresi 56 ay olarak saptanmış ve lenfovasküler invazyon bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (194). Wang ve ark., 256 adenoskuamöz karsinomlu hastada yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon varlığının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı olarak kötü etkiye sahip olduğu göstermiştir (199). Bizim çalışmamızda 33 (%31,4) hastada lenfovasküler invazyon izlenmiş olup invazyon izlenen hastalarda sağkalım süresi 77,44 ay ve sağkalım oranı %78,8 iken lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda genel sağkalım süresi 121,79 ay ve sağkalım oranı %90,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak lenfovasküler invazyon varlığının sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlendi. Lenfovasküler invazyonun sağkalıma olan etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0,019$).

Perinöral invazyon, histolojik prognostik faktör olarak araştırılan diğer bir parametredir. Perinöral invazyon varlığı genellikle kötü prognoz olarak bilinmektedir. Kılıçgün ve ark., 152 hasta üzerinde yaptığı çalışmada perinöral invazyon ve tümör nekrozunun sağkalım üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak perinöral invazyon negatif olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %44,7 iken perinöral invazyon varlığında bu oran %23,3'e düşmüş ve bu farklılık anlamlı izlenmiştir (200). Demir ve ark. 2006 yılında yayınladığı 153 hasta üzerinde yapılan çalışmada perinöral invazyon izlenmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalım süresi median 43 ay ve sağkalım oranı %32 iken perinöral invazyon izlenen grupta sağkalım süresi 19 ay ve sağkalım oranı %0 olarak saptanmıştır. Perinöral invazyon sağkalımı etkileyen prognostik faktör olarak belirlenmiştir (201). Bizim çalışmamızda hastaların 9'unda (%8,6) perinöral invazyon izlendi. Perinöral invazyon izlenmeyen hastalarda sağkalım süresi 114,96 ay ve sağkalım oranı %86,5 iken perinöral invazyon izlenen hastalarda ortalama sağkalım süresi 121,3 ay ve sağkalım oranı %88,9 olarak saptandı. Perinöral invazyon izlenen grupta sağkalım süresi yüksek olsa da bu farklılık anlamlı değildi. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak; vasküler, lenfatik ve perinöral invazyonun sağkalım üzerine etkisinin incelendiği 489 hasta üzerinde yapılan tek merkezli bir çalışmada perinöral invazyonun sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmemiştir. Buna karşılık perinöral invazyon ile T skoru, diferansiyasyon derecesi ve hastalık evresi ile arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (202).

Plevral invazyon tümörün yayılımı açısından önem arz etmektedir. Bir diğer önemli etken visseral plevral invazyonun rekürrense neden olması sebebiyle kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmesidir. Visseral plevra invazyonu ve lenfovasküler invazyonun sağkalım üzerine etkisinin ele alındığı bir çalışmada visseral plevra invazyonu varlığının hem hastalıksız sağkalım üzerinde hem de genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş ve visseral plevra tutulumu kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada visseral plevra invazyonu mevcut olan hastalarda daha ileri evre, daha büyük tümör boyutu ve daha sık rekürrens (lokal-uzak) ile anlamlı ilişkili izlenmiştir (196). Okiror ve ark., 524 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada pariyetal plevra invazyonu izlenen hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptamışlardır (198). Adenoskuamöz karsinom nedeni ile opere edilen hastalarda visseral plevra invazyonunun sağkalıma etkisinin incelendiği 213 vakalık bir seride visseral plevra invazyonunun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmıştır. Aynı çalışmada düzeltilmiş T ve N skoruna göre yapılan sağkalım analizinde N0 hastalarda visseral plevra invazyonu izlenmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %42,9 iken, visseral plevra invazyonu olanlarda bu oran %35 olarak saptanmış ve N0 hastalarda visseral plevra invazyonunun sağkalım üzerinde kötü prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (199). Bizim çalışmamızda visseral plevra invazyonu 16 (%15,2) hastada izlendi. Plevral invazyon izlenmeyen hastalarda genel sağkalım süresi ortalama 114,65 ay ve sağkalım oranı %86,5 iken plevra invazyonu olan hastalarda genel sağkalım süresi ortalama 118,62 ay ve sağkalım oranı %87,5 olarak saptandı. Visseral plevra invazyonu izlenen hastalarda sağkalım süresi daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

IASLC 8. TNM evreleme çalışmalarında T faktörü ile ilgili yapılan araştırmalarda patolojik T1a, T1b ve T1c'de 5 yıllık sağkalım oranları nodal tutulumdan bağımsız olarak sırasıyla %92, %86 ve %81 izlenmiştir. T2a ve T2b'nin 5 yıllık sağkalım oranları %74 ve %65, T3 hastalarda sağkalım %57 ve T4 hastalarda %47 olarak saptanmıştır. T subgrupları arasında sağkalım üzerinde anlamlı farklılık izlenmiştir (210). Bir başka çalışmada ise hastalığın T evresine bağlı olarak 5 yıllık sağkalım oranları; T1 hastalarda %60, T2 hastalarda %45, T3 hastalarda %28 ve T4 hastalarda %15 olarak saptanmıştır (211). Bizim çalışmamızda ise T1a hastalarda genel sağkalım süresi ortalama 120,16 ay ve sağkalım oranı %92,9, T1b hastalarda 116,38 ve %90, T1c hastalarda 116,14 ay ve

%84,8, T2a hastalarda ise genel sağkalım süresi 108,44ve sağkalım oranı %77,8 olarak saptandı. T2a grubundaki bu farklılık anlamlı olarak izlendi($p=0,031$).

Mediastinal lenf nodu tutulumu KHDAK'inde hastalık evresinde kullanılmakta olup mediastinal lenf nodu tutulumu bilinen kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Kimiyazarlar tek bir lenf nodu istasyonu üzerine sağkalım çalışması yapsa da genel kabul gören N skoruna göre lenf nodunun sağkalım üzerinde olan etkisini ortaya koymaktır. Nskoru 8. evrelemede revize edilmiş olsa da hala pek çok bilimsel yayın özellikle N skorlaması ile ilgili olarak farklı önerilerde bulunmaktadır (212-214). Benzer çalışmalara bakıldığında; Fang ve ark.nın 2019 yılında yayınladığı 405 vakalık bir seride mediastinal lenf nodlarından yalnızca 4 nolu lenf nodu tutulumunun hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalım üzerinde anlamlıolarak kötü prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada subkarinal lenf nodunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisi izlenmemiştir (212).

N skoru açısından değerlendirildiğinde; akciğerevreyemesinin 8. baskısına yönelik yapılan çalışmalarda N0 için 5 yıllık sağkalım oranı %75, N1için %49 ve N2 için %36 olarak saptanmıştır. N1 tutulumunun N0'a göre daha kötü sağkalım ileilişkili olduğu saptanmış ve aynı şekilde N2 tutulumunun N1'e göre anlamlı olarak daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (213). KHDAK nedeni ile opere edilen 1038 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım N0 hastada %70,1, N1 hastada %54,3 ve N2 hastada %26,4 olarak saptanmıştır. Çalışmada ayrıca N1 ile N0 arasında ve N2 ile N1 arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (215). Metastatik izlenen N2 lenf nodu sayısınınsağkalım üzerine olan etkisinin incelendiği bir araştırmada hastalısız sağkalım süresi 22,5 ay ve genel sağkalım süresi ise 41,3 ay olarak saptanmıştır. Metastatik N2 lenf nodu sayısının artışı ile sağkalımın anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir (191). Benzer olarak Saji ve ark.nın 689 hasta üzerinde lenf nodu sayısının sağkalım ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada hastalısız sağkalım oranı N0 hastalarda %83,0, N1 hastalarda %75,3 ve N2 hastalarda %31,1 iken, genelsağkalım oranı ise N0 hastalarda %79,2, N1 hastalarda %65,9 ve N2 hastalarda %35,4 olarak saptanmıştır. N2 ile N1 tutulumu arasında sağkalım üzerinde anlamlı farklılık saptanmıştır (216).

KHDAK'inde tümörün mediastinal lenf nodlarına yayılımı genellikle hiler lenf nodları üzerinden gerçekleşir. Bundan farklı olarak hiler lenf nodu tutulumu olmadan

tümörün N2 lenf nodlarına metastazı olarak adlandırılan skip N2 tutulumu birçok torasik onkolog tarafından araştırılmıştır. Bununla ilgili olarak 2009 yılında 292 N2 lenf nodu tutulumu izlenen evre 3A KHDAK üzerinde yapılan bir çalışmada skip N2 hastalarda 3 yıllık sağkalım %51,2 iken non skip N2 olan grupta ise %29,5 olarak saptanmış ve bu farklılık anlamlı izlenmiştir (217). 2000 ile 2004 yılları arasında 478 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada da skip N2 hastalarda 5 yıllık sağkalım %22,1 iken, N1 ve N2 hastalık olanlarda ise %13,6 olarak bulunmuş ve skip N2'nin non skip N2'ye göre sağkalım üzerinde anlamlı olarak daha iyi olduğu ifade edilmiştir(218). Bir metaanaliz çalışmasında skip N2'nin non skip N2'yegöre anlamlı olarak daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiş fakat aynı çalışma tek istasyonskip N2 ile multiistasyon skip N2'nin sağkalım açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını saptamıştır (219).

TNM 8'e göre yapılan hastalık evresinde Evre 1A1 hastalarda 60 aylık sağkalım oranı %89, Evre 1A2 hastalarda 60 aylık sağkalım oranı %82, Evre 1A3 hastalarda 60 aylık sağkalım oranı %78, Evre 1B olan hastalarda ise 60 aylık sağkalım oranı %71 olup gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise; Evre 1A1 hastalarda ortalama sağkalım süresi 117,89 ay ve sağkalım oranı %90,9, Evre 1A2 hastalarda ortalama sağkalım süresi 117,86 ay ve sağkalım oranı %90,7, Evre 1A3 hastalarda ortalama sağkalım süresi 116,14 ay ve sağkalım oranı %84,8, Evre 1B hastalarda ortalama sağkalım süresi 108,44 ay ve sağkalım oranı %77,8 olarak saptandı. Literatür ile uyumlu olarak daha az saptanan Evre 1B'nin sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,031$).

Sağkalım üzerinde anlamlı çıkan değişkenlerin prognostik açıdan değerlendirildiği çokdeğişkenli Cox regresyon modelinde; preoperatif ileri yaş ve nefes darlığı, torakotomi tercihi, intraoperatif komplikasyon, patoloji (skuamöz ca), lenfovasküler inazyon erken evre akciğer kanserinde sağkalım üzerinde anlamlı birer prognostik faktör olarak saptandı.

6.SONUÇ

Kanser, günümüzde hala ölüm nedenleri arasında 2. sıklıkta yer almaktadır. Bu kanserler içinde akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde en öldürücü kanserdir. Bu nedenle akciğer kanserinde tanı ve tedavisine yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Özellikle KHDAK'de son yıllardaki onkolojik tedavi modalitelerindeki yenilikler (hedefe yönelik tedaviler, immunoterapiler vb.) olmasına rağmen, cerrahi olarak yapılan anatomik rezeksiyon en etkin ve sağ kalıma en fazla katkı sağlayan tedavi seçeneğidir. Cerrahide amaç komplet, R0 rezeksiyon ile birlikte mediastinal lenf nodu diseksiyonudur.

Çalışmamızın konusu olan erken evre akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde farklı prosedürler uygulanabilmektedir. Eğer hastanın solunum fonksiyon kapasitesi kısıtlı, tümör çapı küçük ve özellikle periferik yerleşimli ve hastanın genel durumu kötü ise bu hastalara erken evrelerde wedge rezeksiyon uygulanabilir. Aynı hasta grubunda tümör lokalizasyonu daha santral yerleşimli ise segmentektomi uygulamak daha doğru olacaktır. Fakat akciğer kanseri cerrahisinde asıl kullanılması gereken yöntem standart lobektomi prosedürüdür. Fakat hangi cerrahi yöntemin kullanıldığının hiçbir önemi olmaksızın bütün vakalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapmanın sağkalım üzerine çok önemli katkılar sağladığı unutulmaması gereken önemli bir konudur.

Bu tez çalışmasında, sağkalım üzerinde anlamlı çıkan değişkenlerin prognostik açıdan değerlendirildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde elde edilen sonuçlara göre; ; preoperatif ileri yaş ve nefes darlığı, torakotomi tercihi, intraoperatif komplikasyon, patoloji (skuamöz ca), lenfovasküler inazyon opere edilen erken evre akciğer kanserinde sağkalım üzerinde negatif anlamlı sonuç elde edilmiştir. Bu elde edilen sonuçların, opere edilen erken evre akciğer kanserinde anlamlı birer kötü prognostik faktör olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2020 WHOIAfRoC.
2. Sağlık Bakanlığı SiY.
3. 2017 TCSBTHSKTKİA.
4. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2002;30-40.
5. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2013;33(1):359-64.
6. Smoking USSGsACo. Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the public health service: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1964.
7. Organization WH. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2021: Addressing new and emerging products: World Health Organization; 2021.
8. Zhong L, Goldberg MS, Parent M-É, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung cancer*. 2000;27(1):3-18.
9. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(11):853- 61.
10. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2013;24(10):1811-20.
11. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios J, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Bmj*. 2005;330(7485):223.
12. United States Environmental Protection Agency (2003) EPA assessment of risks from radon in homes. Air OoRaI W, DC.
13. Hosgood III HD, Wei H, Sapkota A, Choudhury I, Bruce N, Smith KR, et al. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):719-28.
14. Mu L, Liu L, Niu R, Zhao B, Shi J, Li Y, et al. Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers. *Cancer Causes & Control*. 2013;24(3):439-50.
15. Pope CA 3rd BR, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287(9):1132–1141.
16. McCormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *British Journal of Cancer*. 2012;106(3):575-84.
17. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control

- studies in Europe and Canada. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(7):941-8.
18. Preston D, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiation research*. 2007;168(1):1-64.
 19. Tokuhata GK, Lilienfeld A. Familial aggregation of lung cancer in humans. *Journal of the National Cancer Institute*. 1963;30(2):289-312.
 20. Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer research*. 2003;63(23):8531-5.
 21. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *American journal of epidemiology*. 1996;144(6):554-62. Côté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International LungCancer Consortium. *European journal of cancer*. 2012;48(13):1957-68.
 22. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen G, De Andrade M, Wiest J, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(3):460-74.
 23. Amos CI, Pinney SM, Li Y, Kupert E, Lee J, De Andrade MA, et al. A susceptibility locus on chromosome 6q greatly increases lung cancer risk among light and never smokers. *Cancer research*. 2010;70(6):2359-67.
 24. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25. 1. *Nature genetics*. 2008;40(5):616-22.
 25. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008;452(7187):638-42.
 26. Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, Hong Y-C, Seow A, Wang Z, et al. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nature genetics*. 2012;44(12):1330-5.
 27. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):738-44.
 28. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132(6):1932-8.
 29. Ueda K, Jinbo M, Li T-S, Yagi T, Suga K, Hamano K. Computed tomography–diagnosed emphysema, not airway obstruction, is associated with the prognostic outcome of early-stage lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(22):6730-6.
 30. Cohen B, Graves C, Levy D, Permutt S, Diamond E, Kreiss P, et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 1977;310(8037):523-6.
 31. Wilk JB, DeStefano AL, Joost O, Myers RH, Cupples LA, Slater K, et al. Linkage and

- association with pulmonary function measures on chromosome 6q27 in the Framingham Heart Study. *Human molecular genetics*. 2003;12(21):2745-51.
32. DeMeo DL, Celedón JC, Lange C, Reilly JJ, Chapman HA, Sylvia JS, et al. Genome-wide linkage of forced mid-expiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(12):1294-301.
 33. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *International journal of cancer*. 2009;125(12):2936-44.
 34. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 2011;117(3):618-24.
 35. Hasegawa Y, Ando M, Kubo A, Isa S-i, Yamamoto S, Tsujino K, et al. Human papilloma virus in non-small cell lung cancer in never smokers: a systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2014;83(1):8-13.
 36. Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(11):1781-94.
 37. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(9):1243-60.
 38. Health N Io. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology, and End Results Cancer Statistics. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015: Table 12, median age of cancer patients at diagnosis, 2011-2015, by primary cancer site, race and sex.
 39. lanchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *European journal of cancer*. 2011;47:S272-S83.
 40. Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *American journal of clinical pathology*. 2003;120(2):209-16.
 41. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):605-44.
 42. Fujimoto J, Wistuba II, editors. Current concepts on the molecular pathology of non-small cell lung carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*; 2014: Elsevier.
 43. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology*. 1997;8(12):1197-206.
 44. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2129-39.
 45. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305(5687):1163-7.

46. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(36):13306-11.
47. Roskoski Jr R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacological research*. 2013;68(1):68-94.
48. Wong DWS, Leung ELH, So KKT, Tam IYS, Sihoe ADL, Cheng LC, et al. The EML4- ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild- type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723-33.
49. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(26):4247.
50. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical cancer research*. 2008;14(13):4275-83.
51. Eunhee SY, Boland JM, Maleszewski JJ, Roden AC, Oliveira AM, Aubry M-C, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(3):459-65.
52. Bang Y-J. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2011;3(6):279-91.
53. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1734-9.
54. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12–21.32. *Genomics*. 1989;4(3):362-6.
55. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, Felicioni L, Chella A, Paolizzi D, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *International journal of cancer*. 2006;119(11):2586-91.
56. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 2004;431(7008):525-6.
57. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(8):863.
58. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nature medicine*. 2012;18(3):378-81. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and Targeting ROS1 Gene Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer ROS1 Gene Fusions in NSCLC. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(17):4570-9.
59. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1- rearranged non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*.

2014;371(21):1963-71.

60. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjær S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(44):33577-87.
61. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(35):4352-9.
62. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, Suehara Y, Lipson D, Stephens P, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer discovery*. 2013;3(6):630-5.
63. Sossin WS. Tracing the evolution and function of the Trk superfamily of receptor tyrosine kinases. *Brain, Behavior and Evolution*. 2006;68(3):145-56.
64. Greco A, Miranda C, Pierotti M. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;321(1):44-9.
65. Kim J, Lee Y, Cho H-J, Lee Y-E, An J, Cho G-H, et al. NTRK1 fusion in glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2014;9(3):e91940.
66. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nature medicine*. 2013;19(11):1469-72.
67. Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(12):834-48.
68. Benedettini E, Sholl LM, Peyton M, Reilly J, Ware C, Davis L, et al. Met activation in non-small cell lung cancer is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis. *The American journal of pathology*. 2010;177(1):415-23.
69. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(1):5-11.
70. McBride O, Swan D, Tronick S, Gol R, Klimanis D, Moore D, et al. Regional chromosomal localization of N-ras, K-ras-1, K-ras-2 and myb oncogenes in human cells. *Nucleic acids research*. 1983;11(23):8221-36.
71. Tam IYS, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MC, Ho KK, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(5):1647-53.
72. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research*. 2008;14(18):5731-4.
73. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116(6):855-67.

74. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer research*. 2002;62(23):6997-7000.
75. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(15):2046.
76. Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, Bluthgen M-V, Besse B, Smit EF, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer results from the European EURAF cohort. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(10):1451-7.
77. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(9):2584-91.
- Reynolds SH, Anna CK, Brown KC, Wiest JS, Beattie EJ, Pero RW, et al. Activated protooncogenes in human lung tumors from smokers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(4):1085-9.
78. Onitsuka T, Uramoto H, Ono K, Takenoyama M, Hanagiri T, Oyama T, et al. Comprehensive molecular analyses of lung adenocarcinoma with regard to the epidermal growth factor receptor, K-ras, MET, and hepatocyte growth factor status. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(5):591-6.
79. Horn L. *LCNotLHsPoIMteNY*, NY: McGraw-Hill; 2018. .
80. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology. Prostate and Other Genitourinary Cancers*: Wolters Kluwer; 2016.
81. Ost DE, Yeung S-CJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e121S-e41S.
82. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *New England journal of medicine*. 2007;356(18):1862-9.
83. De Wever W, Verschakelen J, Coolen J. Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20(4):385-92.
84. POYRAZ N ÖKAKTıTRGTKGC-ÖK, 8(1):57-66.
85. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2002;19(4):722-42.
86. Hayashi H, Ashizawa K, Uetani M, Futagawa S, Fukushima A, Minami K, et al. Detectability of peripheral lung cancer on chest radiographs: effect of the size, location and extent of ground-glass opacity. *The British Journal of Radiology*. 2009;82(976):272-8.
87. Xiang D, Zhang B, Doll D, Shen K, Kloecker G, Freter C. Lung cancer screening: from imaging to biomarker. *Biomarker research*. 2013;1(1):1-10.
88. Team NLSTR. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):395-409.
89. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of*

- the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(4):412-41.
90. Armato III SG, Labby ZE, Coolen J, Klabatsa A, Feigen M, Persigehl T, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 2013;82(2):190-6.
 91. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, Delorme S, Becker N, Biederer J, et al. Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *European Journal of Radiology*. 2014;83(3):600-5.
 92. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;122(3):548-53.
 93. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim B-T, Kim H, Kwon OJ, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology*. 2008;248(2):632-42.
 94. Hatabu H, Stock KW, Sher S, Edinburgh KJ, Levin DL, Garpestad E, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax: past, present, and future. *Clinics in chest medicine*. 1999;20(4):775-803.
 95. Karpuz M, Silindir-Gunay M, Ozer AY. Clinical applications of nanosized drug-delivery systems in lung cancer imaging and therapy. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2020;37(5).
 96. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(6):943-8.
 97. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213(2):530-6.
 98. Chung J-H, Lee W, Park S, Choe G, Sung S, Chung J-K, et al. FDG uptake and glucose transportertype 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *European Journal of Surgical Oncology(EJSO)*. 2006;32(9):989-95.
 99. Wu R, Racker E. Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism: III. Limiting factors in glycolysis of ascites tumor cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1959;234(5):1029-35.
 100. Jay S, Wehr K, Nicholson D, Smith A. Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta cytologica*. 1980;24(4):304-12.
 101. Light R. Thoracentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy. *Pleural diseases*. 1995;3:311-26.
 102. SJ S. Batirel HF. Plevral efüzyon. Yüksel M, Kalaycı G, editörler Göğüs cerrahisi İstanbul: Bilmedya Grup. 2001:363-9.
 103. TALAY F AS, ÇETİNKAYA E, ŞAFAK G, KALKAN N, ÜRER N: Toraks Lezyonlarında Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Yapılan Transtorasik İğne Aspirasyonunun Tanı Değeri ve Pnömotoraks Riskini Etkileyen Değişkenler. *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi* 2006, 7(3):82-86.

104. Çağlayan B, Tümer Ö, Saygı A, Özaydın N, Hazar A, Kurutepe M. Akciğer kanserinin tanısında fiberoptik bronkoskopinin yeri. *Solunum Hastalıkları*. 1997;8:267-75.
105. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):131S-48S.
106. Stahl DL, Richard KM, Papadimos TJ. Complications of bronchoscopy: a concise synopsis. *International journal of critical illness and injury science*. 2015;5(3):189.
107. Margaritora S, Cesario A, Galetta D, Granone P. Mediastinoscopy as a standardised procedure for mediastinal lymph-node staging in non-small cell carcinoma. Do we have to accept the compromise? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20(3):652-3.
108. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126(1):122-8.
109. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung cancer*. 2005;50(3):347-54.
110. Von Bartheld M, Van Breda A, Annema J. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration*. 2014;87(4):343-51.
111. 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. *European journal of cancer*. 2013;49(8):1860-7.
112. Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, et al. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy*. 2013;45(03):195-201.
113. 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. Elsevier Science BV; 2007. p. 1-8.
114. Shields TW. *General thoracic surgery*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
115. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *The Annals of thoracic surgery*. 1966;2(4):532-9.
116. Venissac N, Pop D, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy as a therapeutic tool. *Surgical endoscopy*. 2009;23(11):2466-72.
117. Demmy TL, Krasna MJ, Detterbeck FC, Kline GG, Kohman LJ, DeCamp Jr MM, et al. Multicenter VATS experience with mediastinal tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(1):187-92.
118. Ulutaş H, Çelik MR, Akatlı A, Ağar M, Gülçek İ, Şamdancı E, et al. Atypical uniportal thoracoscopic resection of a giant thymolipoma. *Current Thoracic Surgery*. 2016;5(3).

119. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(2):726-8.
120. Papiashvili M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy. *Innovations*. 2012;7(1):15-22.
121. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(11):1618-24.
122. Goldstraw P CJ, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L, Committee IAfSoLCIS: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology* 2007, 2(8):706-714.
123. Osarogiagbon RU, Smeltzer MP, Faris N, Rami-Porta R, Goldstraw P, Asamura H. Comment on the proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2016;11(10):1612-4.
124. Macia I, Moya J, Escobar I, Ramos R, Masuet C, Gamez C, et al. Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2010;37(3):540-5.
125. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e278S-e313S.
126. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):161S-77S.
127. Brunelli A CA, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, Licker M, Ferguson M, Faivre-Finn C, Huber RM: ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal* 2009, 34(1):17-41.
128. Xu Z. Optimization for Dynamic Conformal Arc Therapy with Motion Tracking: State University of New York at Buffalo; 2016.
129. Turna A. The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;25(3).
130. Travis WD BE, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE: International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology* 2011, 6(2):244-285.
131. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, et al.

- Limited resection versus lobectomy for older patients with early-stage lung cancer: impact of histology. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3447.
132. Koike T, Kitahara A, Sato S, Hashimoto T, Aoki T, Koike T, et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;101(4):1354-60.
 133. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, et al. Surgery for local and locally advanced non- small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1).
 134. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(3):662-70.
 135. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;114(2):138-47.
 136. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2017;9(9):599- 609. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2008.
 137. Detterbeck FC FW, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol. Elsevier*; 2006;11:651-65.
 138. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e314S-e40S.
 139. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non- small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(6):442-50.
 140. Albain K SR, Rusch V, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374:379-386.
 141. Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients

- with resectable stage IIIA (N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPATUE). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4194-201.
142. Pless M, Stupp R, Ris H-B, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation instage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *The Lancet*. 2015;386(9998):1049-56.
 143. Ginsberg RJ RL, Group LCS: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 1995, 60(3):615-623.
 144. Kozower BD, Larnar JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e369S-e99S.
 145. James BY, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(2):215-9.
 146. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(7):2092-.
 147. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1277-80.
 148. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(5):620-30.
 149. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;12(1):15.
 150. Zhang L. Short-and long-term outcomes in elderly patients with locally advanced non-small- cell lung cancer treated using video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Therapeutics and Clinical RiskManagement*. 2018;14:2213.
 151. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Uchino K, Tsubota N. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(2):558-62.
 152. Kefeli U, USTAALIOĞLU BÖ, USTAALIOĞLU BBÖ, YILDIRIM ME, YILDIRIM M, ERKOL B, et al. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. *Marmara Medical Journal*. 2015;28(1):21-6.
 153. Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking

- status. *Journal of Thoracic Oncology*.2009;4(9):1083-93.
154. KASApogLU US, GÜNGÖR S, ARINÇ S, YALÇINSOY M, MISIRLIOĞLU A, AKBAY ÖM. Seksen yaş üzerindeki akciğer kanseri olguları ve sağkalımı etkileyen faktörler. *Tuberk Toraks*. 2017;65(2):97-105.
155. ÖZGÜN MA, KARAGÖZ B, BİLGİ O, KANDEMİR EG, TÜRKEN O. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde komorbiditenin prognostik önemi ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2009;19(2):63-8.
156. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(6):1826-31.
161. 1996;6:76-85. RVSTfPwNDSRO.
162. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(6):1365-74.
163. Ulas E, Dickhoff C, Schneiders F, Senan S, Bahce I. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Esmo Open*. 2021;6(5):100244.
164. Brunelli A, Rocco G, Szanto Z, Thomas P, Falcoz PE. Morbidity and mortality of lobectomy or pneumonectomy after neoadjuvant treatment: an analysis from the ESTS database. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;57(4):740-6.
165. Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais M-J, Giudicelli R, et al. Stage I non-smallcell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(4):1065-70.
166. GÜNAL N GG, ÖZTÜRK B, SAKINCI Ü, DURAL K. The prognostic factors in lung cancer. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory Yıl 2016, Cilt 7, Sayı 2, 39 - 47, 29.10.2016*.
167. Sawabata N, Ohta M, Takeda S-i, Hirano H, Okumura Y, Asada H, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(1):174-9.
168. Mei J, Guo C, Xia L, Liao H, Pu Q, Ma L, et al. Long-term survival outcomes of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I-II non-small cell lung cancer are more favorable than thoracotomy: a propensity score-matched analysis from a high-volume center in China. *Translational Lung Cancer Research*. 2019;8(2):155.
169. Ye B, Wang M. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for non- small cell lung cancer: a meta-analysis. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2019;22(3):187-93.
170. Gonfiotti A, Bongiolatti S, Bertolaccini L, Viggiano D, Solli P, Droghetti A, et al. Thoracoscopic lobectomy for locally advanced-stage non-small cell lung cancer is a feasible and safe approach: analysis from multi-institutional national database. *Journal of Visualized Surgery*. 2017;3.
171. Herb JN, Kindell DG, Strassle PD, Stitzenberg KB, Haithcock BE, Mody GN, et al., editors. *Trends and Outcomes in Minimally Invasive Surgery for Locally Advanced*

- Non-Small-Cell Lung Cancer With N2 Disease. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2021: Elsevier.
172. Riddersholm S, Tayal B, Kragholm K, Andreasen JJ, Rasmussen BS, Sogaard P, et al. Incidence of stroke after pneumonectomy and lobectomy: a nationwide, register-based study. *Stroke*. 2019;50(5):1052-9.
 173. Pagès P-B, Mordant P, Renaud S, Brouchet L, Thomas P-A, Dahan M, et al. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(1):184-95. e3.
 174. Takeda S-i, Maeda H, Koma M, Matsubara Y, Sawabata N, Inoue M, et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. Trends over time and 20-year institutional experience. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;29(3):276-80.
 175. Andreetti C, Poggi C, Ibrahim M, D'Andrilli A, Maurizi G, Tiracorrendo M, et al. Surgical treatment of lung cancer with adjacent lobe invasion in relation to fissure integrity. *Thoracic Cancer*. 2020;11(2):232-42.
 176. Piehler JM, Pairolero PC, Weiland LH, Offord KP, Payne WS, Bernatz PE. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1982;34(6):684-91.
 177. Doddoli C, D \$ Journo B, Le Pimpec-Barthes F, et al. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2032-40.
 178. Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L, Ghiribelli C, Ligabue T, Paladini P, et al. Lung cancer with chest wall involvement: predictive factors of long-term survival after surgical resection. *Lung Cancer*. 2006;52(3):359-64.
 179. Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Lenot B, Le Roy Ladurie F, Cerrina J, et al. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2000;18(5):513-8.
 180. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(1):188-93.
 181. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, Spaggiari L, Porrello C, Puyo P, et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(4):1094-9.
 182. Casillas M, Paris F, Tarrazona V, Padilla J, Paniagua M, Galan G. Surgical treatment of lung carcinoma involving the chest wall. *Small*. 1989;1(1):0.
 183. Decaluwe H, Petersen RH, Hansen H, Piwkowski C, Augustin F, Brunelli A, et al. Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;48(4):588-99.
 184. Nakamura H, Saji H, Kurimoto N, Shinmyo T, Tagaya R. Impact of intraoperative blood loss on long-term survival after lung cancer resection. *Annals of Thoracic and*

- Cardiovascular Surgery. 2015;21(1):18-23.
185. Nathan H, Yin H, Wong SL. Postoperative complications and long-term survival after complex cancer resection. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(3):638-44.
 186. Okada S, Shimada J, Kato D, Tsunetzuka H, Teramukai S, Inoue M. Long-term prognostic impact of severe postoperative complications after lung cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(1):230-7.
 187. Pompili C, McLennan Battleday F, Chia WL, Chaudhuri N, Kefaloyannis E, Milton R, et al. Poor preoperative quality of life predicts prolonged hospital stay after VATS lobectomy for lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;59(1):116-21.
 188. von Meyenfeldt EM, Marres GM, van Thiel E, Damhuis RA. Variation in length of hospital stay after lung cancer surgery in the Netherlands. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*. 2018;54(3):560-4.
 189. Giambrone GP, Smith MC, Wu X, Gaber-Baylis LK, Bhat AU, Zabih R, et al. Variability in length of stay after uncomplicated pulmonary lobectomy: is length of stay a quality metric or a patient metric? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016;49(4):e65-e71.
 190. von Meyenfeldt EM, Hoeijmakers F, Marres GM, van Thiel ER, Marra E, Marang-van de MheenPJ, et al. Variation in length of stay after minimally invasive lung resection: a reflection of perioperative care routines? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;57(4):747-53.
 191. Yoo C, Yoon S, Lee DH, Park S-I, Kim DK, Kim Y-H, et al. Prognostic significance of the number of metastatic pN2 lymph nodes in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after curative resection. *Clinical Lung Cancer*. 2015;16(6):e203-e12.
 192. Brainson CF, Huang B, Chen Q, McLouth LE, He C, Hao Z, et al. Description of a lung cancer hotspot: Disparities in lung cancer histology, incidence, and survival in Kentucky and Appalachian Kentucky. *Clinical Lung Cancer*. 2021;22(6):e911-e20.
 193. Salmerón D, Chirlaque M, Izarzugaza MI, Sánchez M, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lungcancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respiratory medicine*. 2012;106(9):1301-8.
 194. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2011;40(3):664-70.
 195. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion for patients with stage I non-small cell lung cancer. *European Surgical Research*. 2011;47(4):211-7.
 196. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Ogata S-y, Sato T, Tamura G. Prognostic impact and initial recurrence site of lymphovascular and visceral pleural invasion in surgically resected stage I non-small-cell lung carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44(3):e200-e6.
 197. Higgins KA, Chino JP, Ready N, D'Amico TA, Berry MF, Sporn T, et al.

- Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(7):1141-7.
198. Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(2):785-93.
 199. Wang Y, Qian F, Hu M, Chen Y, Yang Z, Han B. Clinical significance of visceral pleural and lymphovascular invasion in surgically resected adenosquamous lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;59(3):617-23.
 200. Kılıçgün A, Turna A, Sayar A, Solak O, Ürer N, Gürses A. Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: necrosis and perineural invasion. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2010;58(02):93-7.
 201. Demir A, Gunluoglu M, Kara H, Buyukpinarbasili N, Dincer S. Prognostic factors in resected T3 non-small cell lung carcinoma: perineural invasion as a new prognostic factor. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2008;56(02):93-8.
 202. Poncelet AJ, Cornet J, Coulon C, Collard P, Noirhomme P, Weynand B. Intratumoral vascular or perineural invasion as prognostic factors for long-term survival in early stage non-small cell lung carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2008;33(5):799-804.
 203. Koike T, Koike T, Yoshiya K, Tsuchida M, Toyabe S-i. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(2):372-8.
 204. Eguchi T KK, Lu S, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Thorac Oncol*. 2019;14(1):87-98. doi:10.1016/j.jtho.2018.09.005.
 205. Gunluoglu MZ, Kocaturk CI, Demir A, Urer HN, Dincer SI, Bedirhan MA. Bronchial stump recurrence after complete resection of lung cancer: effect of the distance between the tumor and bronchial resection margin. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2018;66(02):156-63.
 206. Subramanian M, McMurry T, Meyers BF, Puri V, Kozower BD. Long-term results for clinical stage IA lung cancer: comparing lobectomy and sublobar resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;106(2):375-81.
 207. Tabatabaei SV, Nitcher C, Michel M, Rasche K, Hekmat K. Prognostic impact of extracapsular lymph node invasion on survival in non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine Research*. 2018:27-36.
 208. Liu W, Shao Y, Guan B, Hao J, Cheng X, Ji K, et al. Extracapsular extension is a powerful prognostic factor in stage IIA-IIIA non-small cell lung cancer patients with completely resection. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(9):11268.
 209. Chen D, Ding Q, Wang W, Wang X, Wu X, Mao Y, et al. Characterization of

- extracapsular lymph node involvement and its clinicopathological characteristics in stage II–IIIA lung adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(4):2088-98.
210. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):990-1003.
 211. Ruffini E, Filosso PL, Bruna MC, Coni F, Cristofori RC, Mossetti C, et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer—LungCancer Staging Project: a validation study from a single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;36(6):1037-44.
 212. Fang L, Wang L, Wang Y, Wu Y, Ye P, Lv W, et al. Predictors and survival impact of station 4L metastasis in left non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2019;145(5):1313-9.
 213. Asamura H CK, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer LungCancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675-1684. doi:10.1097/JTO.0000000000000678.
 214. Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S. Time to refine N2 staging? cN2 α and cN2 β based on local regional involvement provide a more accurate prognosis in surgically treated IIIA non-small- cell lung cancer than N2 alone or the number of node stations involved. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*. 2014;46(1):86-91.
 215. Citak N, Aksoy Y, Isgörücü Ö, Obuz C, Acikmese B, Buyukkale S, et al. A comparison of the currently used nodal stage classification with the number of metastatic lymph nodes and the number of metastatic lymph node stations for non-small cell lung cancer; which of these is the best prognostic factor? *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*. 2020;145(06):565-73.
 216. Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, et al. A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2013;143(6):1618-25.
 217. Liu K, Chen H-L, You Q-S, Huang J-F, Wang H. Clinical analysis of skip N2 metastases in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ai Zheng= Aizheng= Chinese Journal of Cancer*. 2009;28(7):725-9.
 218. Zhang L, Zhang Z, Wang C. Clinical and prognostic analysis of skip N2 metastases in stage IIIA- N2 non-small cell lung cancer. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery]*. 2010;48(10):780- 3.
 219. Li X LX, Fu X, et al. Survival benefit of skip metastases in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: A multicenter observational study of a large cohort of the Chinese patients. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(10 Pt A):1874-1881 doi:10.1016/j.jes.2019.12.015.
 220. Çitak N, Guglielmetti L, Aksoy Y, Isgörücü Ö, Metin M, Sayar A, et al. Is There a

Prognostic Difference Between Stage IIIA Subgroups in Lung Cancer? The Annals of Thoracic Surgery. 2021;112(5):1656-63.

221. Kim HC, Ji W, Lee JC, Kim HR, Song SY, Choi C-M. Prognostic Factor and Clinical Outcome in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Study Based on Real- World Clinical Data in the Korean Population. Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association. 2021;53(4):1033.
222. Adizie J, Khakwani A, Beckett P, Navani N, West D, Woolhouse I, et al. Stage III non-small cell lung cancer management in England. Clinical Oncology. 2019;31(10):688-96.



EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu

