

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



**AKCİĞER KARSİNOMU NEDENİYLE OPERE EDİLEN OLGULARDA İZLENEN
HİLER VE PULMONER LENF NODU METASTAZININ PROGNOZA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arda SARIGÜL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Berker ÖZKAN

İSTANBUL - 2025

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Murat KARA'ya ve sayın hocam Prof. Dr. Adalet DEMİR'e, emekli Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Alper TOKER'e;

Özverisi, titizliği ile meslek hayatımın her aşamasında büyük katkıları ve emeğiyle bana yol gösteren, tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Berker ÖZKAN'a;

Asistanlık süresi boyunca tüm tecrübesi ve bilgisiyle bana rehberlik eden değerli ağabeyim Op. Dr. Salih DUMAN'a;

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren bana desteğini esirgemeyen hem ağabey hem de arkadaş olan Op. Dr. Eren ERDOĞDU'ya;

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Op. Dr. Melek AĞKOÇ'a Dr. Şeyhmus ÇUHATUTAR, Dr. Ömer Faruk AYDOĞAN, Dr. Rassim KASSİM, Dr. Tuğba ÇETİN'e

Çalışma ortamımızı güzelleştiren İstanbul Tıp Fakóltesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tüm hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine,

Yardımları ve manevi desteğiyle hayatımda büyük katkıları olan Dr. Berna KARATAŞ'a ve her zaman yanımda olan canım kardeşim Dr. Nazlıcan SARIGÜL'e, sevgili annem Nuran SARIGÜL, babam Hüseyin SARIGÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Arda SARIGÜL

İstanbul Üniversitesi, 2025

İçindekiler

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ETİK KURUL ONAYI	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	4
IIA-Akciğer Karsinomu.....	4
IIB-Akciğer Kanseri Epidemiyolojik.....	4
IIC-Etiyolojik Nedenler	4
II C (1). Çevresel Risk Faktörleri.....	4
1I C 2 (b). Cinsiyet	6
1I C 2 (c). Genetik Faktörler	7
1I C - Akciğer Kanseri Alt Tiplerinin Tanımlanması ve Klinik Önemi.....	9
1I D Tanı ve Tanı Basamakları	13
II.D.1. Semptom ve Bulgular	13
II.E Akciğer Karsinomunda Evreleme	14
II.E.1 T Evreleme Sistemi	15
II.E.2 N Evreleme Sistemi	16
II.E.2 a. Anatomik Yerleşimde Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları	17
II.E.3 M Evreleme Sistemi	20
II.E.4. Evrenin Belirlenmesi	21
II.F Non-invaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri	22
II.G Girişimsel Yöntemlerle Tanı ve Evreleme	27
II.H Cerrahi Tanı ve Evreleme Yöntemleri	30
II.I. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	33
II.I. 1. Erken Evre Hastalık: Evre IA ve IB.....	33
II.I. 2. Lokal İleri Hastalık: Evre II ve IIIA	33
II.I. 3. Süperior Sulkus ve Göğüs Duvarı Tümörleri.....	34
II.I. 4. İleri Evre Hastalık: Evre IIIB ve IV.....	34
II.I. 5. İmmünoterapinin Önemi.....	34

III. GEREÇ VE YÖNTEM	35
III.A Hasta seçimi	35
III.A 1. Dahil Etme Kriterleri.....	35
III.A 2 Dışlama Kriterleri	35
III.B 1. Preoperatif Hazırlık	36
III.B 1. Perioperatif Süreç	37
III.B 3. Erken Postoperatif Tutum.....	38
III.B 4. Taburculuk Sonrası Dönem	38
III.C Biyoistatistik.....	39
5- BULGULAR.....	40
6- TARTIŞMA	63
7- SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	74
TEZ İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	81
ÖZGEÇMİŞ	82

SİMGE VE KISALTMALAR

ACC: Accuracy

ACCP: The American College of Chest Physicians

ADH: Antidiüretik Hormon

AIS: Adenokarsinom in situ

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

ALK-EML4: Anaplastik lenfoma kinaz - ekinoderm mikrotübül-ilişkili protein 4

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CALGB: Kanser ve Lösemi Grubu B

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CK-5/6: Sitokeratin 5/6

CONSORT: Birleştirilmiş Deneme Raporlama Standartları

cT: Klinik T evresi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ERS: European Respiratory Society

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FDG: Floro-deoksi-glukoz

FNA: Fine Nail Aspiration Biopsy (İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi)

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory: Cancer Today

GR: Göreceli Risk

GA: Güven Aralığı

IARC: The International Agency for Research on Cancer

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği

IHK: İmmunhistokimya

JCOG: Japon Klinik Onkoloji Grubu

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

KNN: K-nearest neighbors

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus

KRT: Kemoradyoterapi

KT: Kemoterapi

LAP: Lenfadenopati

LDA: Linear Discriminant Analysis

LLL: Left Lower Lobe (Sol Akciğer Alt Lob)

LUL: Left Upper Lobe (Sol Akciğer Üst Lob)

Max: Maksimum

Mdx: Mediastinoskopi

Min: Minimum

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NIFTI: Neuroimaging Informatics Technology Initiative

NPV: Negatif Prediktif Değer

PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

PPV: Pozitif Prediktif Değer

RLL: Right Lower Lobe-Sağ Akciğer Alt Lob

RML: Right Middle Lobe-Sağ Akciğer Orta Lob

RNA: Ribonükleik Asid

ROC: Receiver Operating Characteristic

RT: Radyoterapi

RUL: Right Upper Lobe-Sağ Akciğer Üst Lob

SBRT: Stereotaktik vücut radyoterapisi

SD: Standart Deviation/Standart Sapma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUVmax: Standardized Uptake Value Maximum, Maksimum Standart Tutulum Değeri

TBNA: Transbronşiyal İğne Aspirasyon Biyopsisi

TEMLA: Transservikal Genişletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi

TTİAB: Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi

VAMLA: Video-Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IASLC TNM 9'a Göre Anatomik Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları	19
Şekil 2. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9'a Göre TNM Evresi	21
Şekil 3. T Evresine Göre Genel Sağkalım	52
Şekil 4. Plevral İnvazyon Durumuna Göre Genel Sağkalım.....	52
Şekil 5. TNM 9'a Göre Genel Sağkalım	53
Şekil 6. Tekli Ve Çoklu N1 Tutulumu İçin Hastalıksız Sağkalım.....	54
Şekil 7. Tekli Ve Çoklu N1 Tutulumu İçin Genel Sağkalım	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akciğer Kanseri İle İlişkilendirilmiş Mesleki Ve Diğer Çevresel Ajanlar	5
Tablo 2. Akciğer Kanseri İle İlişkilendirilmiş Tümör Baskılayıcı Ve Proto-Onko Genler	8
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Göre Sınıflandırılmış Tümör Histopatolojik Alt Tipleri	10
Tablo 4. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9'a Göre T Evre Sistemi	15
Tablo 5. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9'a Göre N Evre Sistemi	16
Tablo 6. Mediasten Lenf Nodu İstasyonları.....	17
Tablo 7. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9'a Göre M Evre Sistemi	20
Tablo 8. Demografik Veriler.....	41
Tablo 9. Cinsiyete Göre Demografik Verilerin Kıyaslanması.....	42
Tablo 10. Cerrahi Özellikler	44
Tablo 11. Histopatolojik Özellikler Ve TNM 9'a Göre Evreler	46
Tablo 12. Cerrahi Tipi Ve Disseke Edilen Ortanca Lenf Nodu Sayısı	48
Tablo 13. Klinikopatolojik Özellikler, 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım, Genel Sağkalım Ve p-Değeri.....	55
Tablo 14. Lenf Nodu Özellikleri Ve Sağkalım Sonuçları.....	58
Tablo 15. Kohortta Cox Orantısal Regresyon Tekli Değişken Analiz Sonuçları	60
Tablo 16. Kohortta Cox Orantısal Regresyon Çoklu Değişken Analiz Sonuçları	62

ÖZET

Giriş: Hiler ve pulmoner lenf nodu metastazları primer akciğer karsinomunda prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Tanı ve evreleme yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen N1 lenf nodu metastazlarının prognostik etkisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada lenf nodu metastazı olan hastaların sağkalım sonuçlarını ve klinik özelliklerini geriye dönük olarak değerlendirilerek, N1 durumunun prognoz üzerindeki etkisini ve tedavi yönetimindeki rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2008-2024 yılları arasında primer akciğer karsinomu nedeniyle opere edilen N1 pozitifliği saptanan, 94 hasta geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Preoperatif evreleme, invaziv olmayan ve invaziv tekniklerle yapılmıştır. Hastalara; lobektomi, sleeve lobektomi ve pnömonektomi uygulanmıştır. Hastalar TNM 9 kriterlerine göre evrelenmiştir.

Bulgular: Tek istasyon N1 lenf nodu metastazı saptanan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalımı (DFS) %53.2, genel sağkalımı (OS) %59.7 olarak tespit edildi ve çoklu istasyon metastazı olan hastalara (DFS: %17.8, OS: %27.9) kıyasla anlamlı daha iyi bulundu. DFS için ($p=0.005$) ve OS için ($p=0.045$) idi. Plevral invazyon hastalıksız ($p=0.019$) ve genel ($p=0.020$) daha kötü sağkalımla ilişkilendirildi. Evre IIA hastalarının 5 yıllık DFS (%68.6) ve OS (%75), Evre IIB için DFS (%55.6) ve OS (%59.7), Evre IIIA hastalarına (DFS: %17.3, OS: %37.2; $p<0.001$) kıyasla belirgin derecede yüksek saptandı. Tek değişkenli regresyon analizinde çoklu N1 istasyon tutulumunun, tekli N1 tutulumuna göre daha kötü hastalıksız ($p=0.002$) ve genel sağkalımla ($p=0.050$) ilişkili olduğu gösterildi. Hiler ve pulmoner lenf nodu tutulumu ayrımı tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı fark göstermedi. Çoklu N1 lenf nodu metastazı tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, daha kötü hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkilendirildi.

Sonuç: Hiler ve pulmoner N1 lenf nodlarının kapsamlı diseksiyonu ve örnekleme, doğru evreleme ve sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir. Çoklu N1 lenf nodu metastazının varlığı, sağkalım üzerinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Gelecek TNM evrelemesinde bu kriterler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: N1 Lenf nodları, KHDAK, Hiler, Evreleme

ABSTRACT

Introduction: Hilar and pulmonary lymph node metastases are among the most critical determinants of prognosis in primary lung carcinoma. Despite advancements in diagnostic and staging techniques, the prognostic impact of N1 lymph node metastases remains inadequately elucidated. This study aims to retrospectively evaluate survival outcomes and clinical characteristics in patients with lymph node metastases to uncover the prognostic implications of N1 metastasis and their role in guiding therapeutic management.

Material and Methods: A retrospective study was conducted on 94 patients who underwent surgery between 2008 and 2024 and were postoperatively confirmed to have primary lung carcinoma with N1 lymph node metastases. Preoperative staging was performed using both non-invasive and invasive techniques. The surgical procedures included lobectomy, sleeve lobectomy, and pneumonectomy. Patients were staged according to the TNM 9 criteria.

Results: The 5-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates for patients with single-station N1 lymph node metastases were 53.2% and 59.7%, respectively, which were significantly higher compared to patients with multi-station metastases (DFS: 17.8%, OS: 27.9%; $p=0.005$ for DFS and $p=0.045$ for OS). Pleural invasion was associated with significantly worse disease-free survival ($p=0.019$) and overall survival ($p=0.020$). Five-year DFS and OS rates were notably higher in Stage IIA patients (DFS: 68.6%, OS: 75%) and Stage IIB patients (DFS: 55.6%, OS: 59.7%) compared to Stage IIIA patients (DFS: 17.3%, OS: 37.2; $p<0.001$). Univariate regression analysis demonstrated that multi-station N1 involvement was associated with worse DFS ($p=0.002$) and OS ($p=0.050$) compared to single-station involvement. No significant differences were observed between hilar and pulmonary lymph node involvement in either univariate or multivariate regression analyses. Multi-station N1 lymph node metastases were consistently linked with worse DFS and OS in both univariate and multivariate analyses.

Conclusion: Comprehensive dissection and sampling of hilar and pulmonary N1 lymph nodes are of paramount importance for accurate staging and improving survival outcomes. Differentiating between single and multi-station N1 lymph node involvement should be considered in advanced staging systems, as it holds significant value in devising optimal treatment strategies.

Keywords: N1 Dissection, NSCLC, Hilar, Staging

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Güncel bilimsel gelişmelere rağmen akciğer kanseri hastalığı tüm dünyada yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer) 2022 verilerine göre Türkiye'de her yıl 240,013 yeni vaka saptanmaktadır. Kadın ve erkek cinsiyet grubunda en sık ölüme neden olan kanser cinsi akciğer kanseridir (1). Tüm dünyada yıllık 19,976,499 yeni akciğer kanseri tanılı hasta tespit edilmiş ve bu nedenle 9,743,832 ölüm olmuştur. Bu veriler bize akciğer karsinomunun ülkemiz ve dünya genelinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir (2).

Akciğer kanserinin erken evre küçük hücreli dışı türünde (KHDAK), cerrahi rezeksiyon fizik performans ve onkolojik prensip açısından uygun hastalarda potansiyel küratif bir tedavi sunması nedeniyle önemli bir rol oynamaktadır. Ancak cerrahi sonrası sağkalım oranları; tümör evresi, lenf nodu tutulumu ve hastaya özgü diğer faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (3). Cerrahi girişimler erken evre KHDAK yönetiminde kilit bir öneme sahiptir. Cerrahi sonrası sağkalım, tümörle ilgili faktörlerin yanı sıra bireysel hasta sağlık profillerinden etkilenmektedir. Preoperatif değerlendirmelerde komorbiditelerin ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin dikkate alınması, optimal cerrahi sonrası bakım ve daha iyi bir prognoz için gereklidir (4).

Doğru evreleme; cerrahi, radyoterapi veya sistemik tedavi gibi seçeneklerin en uygun şekilde belirlenmesini sağlar. Literatürde tanı alan hastaların yalnızca %20-30'u cerrahiye uygun olduğu görülmüştür. Bu nedenle, klinik ve patolojik evreleme yöntemlerinin dikkatle uygulanması, gereksiz tedavi veya eksik müdahalenin önlenmesi için kritik bir rol oynar (5).

Akciğer kanseri evrelemesinde tanısal süreçler girişimsel, girişimsel olmayan ve multidisipliner yaklaşımlar üzerine inşa edilmektedir. Görüntüleme yöntemleri, doku biyopsileri ve cerrahi girişimler, evrelemenin temelini oluşturan yöntemlerdir. Günümüzde en sık kullanılan görüntüleme teknikleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) yer almaktadır (6, 7)

Doku biyopsisi amacıyla sıklıkla uygulanan yöntemler ise fiberoptik bronkoskopi (FOB), endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve transtorasik iğne

aspirasyon biyopsisi (TTİAB) olarak tanımlanmaktadır (8). Cerrahi evreleme tekniklerinden en sık başvurulanlar ise mediastinoskopi, mediastinotomi, supraklavikular lenf nodu biyopsisi, videotorakoskopi (VATS) ve torakotomidir. (9).

Akciğer kanserinin evrelemesi, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği'nin (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) geliştirdiği 8. versiyon TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamada tümör boyutu ve çevre dokulara invazyon durumu T evresini, lenf nodu metastazları N evresini, ve uzak metastazlar ise M evresini tanımlamaktadır (10).

IASLC'nin TNM evrelemesinin 9. versiyonunun kullanıma girmesi, önceki versiyonlarda yapılan değişikliklerle birlikte evrelerin daha hassas belirlenmesine, daha doğru ve güvenilir sağkalım analizlerine olanak sağlamaktadır. Bu gelişmeler, tedavi planlaması ve prognoz tahmini açısından önemli katkılar sunmaktadır(11).

Operabilite kararını etkileyen temel faktörler hastanın cerrahiye uygunluğu, tümörün rezektabilitesi, mediastinal lenf nodu metastazı veya uzak metastazların varlığıdır. İnvazyonun ve uzak metastazların saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleri, yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sunmaktadır. Mediastinal evrelemede yaygın olarak kullanılan Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen duyarlılığı nispeten düşüktür. Bu nedenle, invaziv tanısal girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS) gibi yöntemler, yüksek pozitif prediktif değerlere sahipken, negatif prediktif değerleri düşüktür (12, 13). Mediastinal evreleme için yapılan her girişim, tedaviye başlama süresini uzatmakta ve ek maliyetlere neden olmaktadır (14). Ayrıca invaziv evreleme yöntemleri işlemle ilişkili riskleri de beraberinde getirmektedir. Buna rağmen, mediastinal lenf nodu evrelemesinde servikal mediastinoskopi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (15, 16).

Cerrahi sonrasında hiler ve pulmoner lenf nodu metastazlarının hastalık seyrini belirlemede kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir (17, 18). Ancak bu lenf nodu tutulumlarının prognostik etkileri; sağkalım ve nükse etkileri açısından literatürde fikir birliği bulunmamaktadır (19). Bu çalışmada, hiler ve pulmoner lenf nodu metastazlarının prognostik etkisini kapsamlı bir şekilde analiz etmeyi amaçlamakta ve akciğer kanseri cerrahisinde daha iyi tedavi stratejilerinin

geliştirilmesine katkı sağlamayı hedefledik. TNM 9'un klinik kullanıma girmesi ile hiler ve pulmoner lenf nodu metastazları ve alt grup analizlerinin sağkalıma etkisi değerlendirildi.



II- GENEL BİLGİLER

IIA-Akciğer Karsinomu

Akciğer kanseri, trakeobronşiyal ağaç veya akciğer parankimindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize olup, çevre dokulara doğrudan invazyon, lenfatik ya da hematojen yollarla uzak organlara metastaz yapabilen bir hastalıktır. Malignite tanısında hücresel farklılaşma, mitoz hızı, lokal invazyon ve metastaz varlığı gibi kriterler rol oynamaktadır (20).

IIB-Akciğer Kanseri Epidemiyolojik

Ondokuzuncu yüzyılın sonu, akciğer kanseri diğer hastalıkların yüksek mortalite ve morbidite sebebi olması nedeniyle günümüze göre oldukça nadir tanı almaktaydı. 1912’de yapılan otopsi incelemelerinde, tüm kanser vakalarının yalnızca %0.5’inden daha azının akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir (21). Tüberküloz başta olmak üzere akciğer kaynaklı mortaliteye sebep olan bakteriyel ve viral enfeksiyöz hastalıkların etkin tedavisinin yaygınlaşması ile akciğer kanseri insidansı artış gösterdiği düşünülmektedir (22). 1985 yılından bu yana, akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en önde gelen nedeni haline gelmiştir. Başta sigara olmak üzere çevresel maruziyetin artışı da etkenlerden biri olarak görülmektedir. Yeni teşhis edilen kanser vakalarının %13’ü ve kansere bağlı ölümlerin %20’si akciğer kanseriyle ilişkilendirilirken, bu vakaların %58’i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır (23).

IIC-Etiyolojik Nedenler

II C (1). Çevresel Risk Faktörleri

II C 1 (a). Sigara

Sigara kullanım sıklığı ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, epidemiyolojik çalışmalar ile doğrulanmış, bazı serilerde %85-90 oranında ilişki kurulmuştur. Sosyokültürel olarak gelişmiş toplumlarda sigara kullanımının azalmasıyla akciğer karsinom insidansında da azalmalar gösterilmiştir (24). Sigara ve diğer tütün ilişkili ürünlerin kullanımı ile kanser riski arasında doz bağımlı bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (25). Kullanım miktarı ve inhalasyon maruziyet türünün de risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

II C 1 (b). Diğer Çevresel Maruziyet Nedenleri

Akciğer kanseri, mesleki kanserler arasında en sık rastlanan malignite türüdür. Bunun yanı sıra, cilt kanseri, mesane kanseri ve lösemi de mesleki maruziyetle doğrudan ilişkilendirilen kanser türleri arasında yer almaktadır (27). Mesleki maruziyete bağlı gelişen kanserlerin prognozu, diğer nedenlere bağlı olarak oluşan kanserlerden farklılık göstermemekle birlikte, bu tür kanserler genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (28). Türkiye'de mesleki maruziyet erkeklerde daha yaygın olduğu için, mesleki kanserler de erkeklerde daha sık görülmektedir. Özellikle asbest ve sigara gibi birden fazla kanserojen ajana aynı anda maruz kalan bireylerde, mesleki maruziyete bağlı kanserlerin görülme sıklığı artmaktadır (29). Bu tür ajanların karsinogenez süreçlerinde sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), belirli periyotlarla organlara spesifik kanserojen maddelerin listesini mevcut literatüre dayanarak güncellemektedir (30). IARC'nin kanserojen ajanlara ilişkin sınıflandırmaları ve akciğer kanseri ile doğrudan ilişkilendirilen maddeler, Tablo 1'de etiopatogenezi ile ilişkilendirilerek sunulmuştur (31).

Tablo 1. Akciğer Kanseri ile ilişkilendirilmiş mesleki ve diğer çevresel ajanlar

Faktör	Kaynak	Muhtemel Onkopatojenite Mekanizması
Alfa Partikülleri	Radon 222	DNA çift zincir kırıkları, kromozomal translokasyon
Plutonyum 239	Nükleer sanayi	Alfa radyasyonu ile DNA hasarı
X ışınları	Tıbbi görüntüleme	İyonize radyasyonla DNA kırıkları
Gamma ışınları	Nükleer enerji	Kromozomal anormallikler, genomik instabilite
Bis-klorometileter	Endüstriyel solventler	DNA alkilasyonu ve mutasyon
Sülfür Mustard	Kimyasal savaş ajanları	DNA çapraz bağlanması, apoptoz inhibisyonu
Kömür Katranı	Endüstriyel üretim	Polisiklik aromatik hidrokarbonlarla (PAH) DNA adduktları
İs (Kurum)	Yakıt yanması, sanayi	Kronik inflamasyon, oksidatif stres
Dizel egzoz ürünleri	Araç emisyonları	İnce partikül maruziyetiyle DNA hasarı
Alüminyum üretimi	Sanayi	Toksik metallerle DNA mutasyonu
Kömür gazlaştırma	Sanayi	PAH maruziyetiyle genomik instabilite
Kok yapımı	Sanayi	Kimyasal mutajenlere maruz kalma
Hematit madenciliği	Sanayi	Silika tozunun inflamasyon ve ROS üretimi

II C (2) Biyogenetik Faktörler

1 C 2 (a). Yaş

Yaş, akciğer kanseri insidansını, genetik mutasyonların birikimi, tümör baskılayıcı genlerin işlevindeki azalma, hücresel yaşlanma ve kanserojenlere uzun süreli maruz kalma yoluyla etkiler. Zamanla, TP53 ve RB1 gibi onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde somatik mutasyonlar artar ve bu da kanser riskini yükseltir. Yaşlanma ayrıca, tümör baskılayıcı genlerin baskılanmasına yol açan DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklere katkıda bulunur (32). Bağışıklık sisteminin yaşla birlikte doğal olarak zayıflaması (immünoşenesans), anormal hücreleri tespit etme ve yok etme kabiliyetini azaltır. Yaş ilişkili düşük dereceli kronik inflamasyon (inflammaging), tümörlerin oluşumunu destekleyen bir ortam yaratır (33, 34). Hücresel yaşlanma, inflamatuvar yanıtı artıran faktörler salgılayarak, kanser gelişimine elverişli bir mikro çevre oluşturarak bu riskleri daha da artırır (35). Ayrıca, tütün dumanı ve çevresel kirleticiler gibi kanserojenlere uzun süreli maruz kalma, genetik hasar riskini zamanla artırır (36).

II C 2 (b). Cinsiyet

Cinsiyet farklılıkları, akciğer kanserinin insidansı, risk faktörleri, tümör biyolojisi, tedavi yanıtları ve sağkalım sonuçları gibi birçok yönünü önemli ölçüde etkiler.

II C 2 b (i). İnsidans ve Risk Faktörleri

Dünya genelinde, erkekler geleneksel olarak akciğer kanserinde daha yüksek insidans oranlarına sahiptir. Bu durum genellikle erkeklerde daha yüksek sigara içme oranına bağlanır. Ancak son yıllarda, özellikle sigara içmeyen kadınlar arasında akciğer kanseri insidansı artmaktadır. Bu değişim, kadınların tütün dışı faktörlere (örneğin çevresel kirleticiler, genetik yatkınlık ve hormonal etkiler) bağlı olarak akciğer kanserine karşı daha hassas olabileceğini göstermektedir (37).

II C 2 b (ii). Tümör Biyolojisi ve Genetik

Moleküler incelemeler, akciğer kanserinde cinsiyete bağlı biyolojik farklılıkları ortaya koymaktadır. Kadınlar, erkeklere göre daha sık epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları gibi belirli genetik değişikliklere sahiptir (38). Bu genetik farklılıklar, tümör davranışını ve hedefe yönelik tedavilere yanıtı etkileyebilir. Ayrıca, östrojen gibi hormonal

faktörlerin, genetik yollarla etkileşime girerek kadınlarda tümör gelişimini ve ilerlemesini etkileyebileceği düşünülmektedir (39).

II C 2 b (iii). Tedavi Yanıtları ve Sonuçlar

Cinsiyet farklılıkları tedavi yanıtlarına ve prognostik sonuçlara da yansır. Araştırmalar kadınların akciğer kanseri tedavilerinde erkeklere göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum yaş, tanıdaki evre ve tedavi türleri gibi faktörler dikkate alındığında bile geçerliliğini korumaktadır (40).

II C 2 b (iii). Sağkalım Oranları

Sağkalım istatistikleri de cinsiyet farklılıklarını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri için beş yıllık sağkalım oranı kadınlarda (%22) erkeklere (%16) göre daha yüksektir (41). Bu fark, kadınlarda erken tanı, farklı tümör biyolojisi ve tedavilere daha iyi yanıt ile ilişkilendirilebilir. Ancak, sağkalım oranları küresel olarak değişkenlik göstermektedir ve bu değişim, sağlık hizmetlerine erişim, sosyoekonomik durum ve risk faktörlerinin yaygınlığı gibi unsurlardan etkilenmektedir.

II C 2 (c). Genetik Faktörler

Genler, akciğer kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir rol oynayarak hem duyarlılığı hem de tümör davranışını etkiler. TP53 ve RB1 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesini bozarak anormal hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasına izin verir (42, 43). Akciğer kanseri ile ilişkili proto-onkogenler ve tümör supresor genler Tablo 2'de belirtilmiştir. Benzer şekilde, EGFR, KRAS ve ALK gibi proto-onkogenlerdeki değişiklikler, MAPK ve PI3K/AKT gibi sinyal yollarını aktive ederek kontrolsüz büyümeyi ve metastazı destekler (44). Çevresel kanserojenler, örneğin tütün dumanı, bu genetik değişikliklerin birikimini artırırken, kalıtsal faktörler bireyleri belirli mutasyonlara yatkın hale getirebilir. Ayrıca, CDKN2A'nın DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, temel düzenleyici genlerin susturulması yoluyla tümör gelişimini daha da kötüleştirir (45). Bu genetik mekanizmaların anlaşılması, EGFR ve ALK mutasyonları için tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yol açmış ve belirli akciğer kanseri alt tiplerinde sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir (46).

Tablo 2. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiş tümör baskılayıcı ve proto-onko genler

Gen	Gen Türü	Hücre Üzerindeki Mekanizma/Etkiler
TP53	Tümör Baskılayıcı	Hücre döngüsü düzenini kaybeder; apoptozu engeller.
EGFR	Proto-Onkogen	Aktivasyon, kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar.
KRAS	Proto-Onkogen	Sürekli proliferatif sinyaller oluşturur.
ALK	Proto-Onkogen	Füzyon mutasyonları anormal kinaz aktivitesine yol açar.
ROS1	Proto-Onkogen	Füzyon proteinleri aracılığıyla hücre hayatta kalma ve büyümesini destekler.
BRAF	Proto-Onkogen	MAPK yolunu aktive eder ve çoğalmayı artırır.
MET	Proto-Onkogen	HGF reseptörü üzerinden invazyon ve metastazı teşvik eder.
HER2	Proto-Onkogen	Amplifikasyon, hücre büyümesini artırır.
RET	Proto-Onkogen	Füzyon ve mutasyonlar anormal sinyal iletimini teşvik eder.
PIK3CA	Proto-Onkogen	PI3K/AKT yolunu aktive ederek hayatta kalmayı artırır.
RB1	Tümör Baskılayıcı	Kayıbı, düzensiz hücre döngüsü ilerlemesine yol açar.
LKB1	Tümör Baskılayıcı	Eksikliği enerji metabolizması ve büyüme kontrolünü bozar.
NFE2L2	Tümör Baskılayıcı	Antioksidan yanıtı aktive eder, hayatta kalmayı artırır.
KEAP1	Tümör Baskılayıcı	Bozulma, oksidatif stresi artırır.
MYC	Proto-Onkogen	Aşırı ekspresyon, hücre büyümesi ve çoğalmasını artırır.
PTEN	Tümör Baskılayıcı	Fonksiyon kaybı, hücre göçünü ve invazyonunu artırır.
NOTCH1	Tümör Baskılayıcı	Mutasyonlar, hücre farklılaşması ve apoptozu değiştirir.
FGFR1	Proto-Onkogen	Amplifikasyon, hücre büyüme sinyallerini artırır.
ERBB2	Proto-Onkogen	HER2 sinyalini aktive ederek çoğalmayı tetikler.
CDKN2A	Tümör Baskılayıcı	Kayıbı, hücre döngüsü durmasını ve apoptozu engeller.

II C - Akciğer Kanseri Alt Tiplerinin Tanımlanması ve Klinik Önemi

Akciğer kanseri, farklı alt tipleri olan ve her bir alt tipin prognozu ve klinik seyri açısından farklılık gösterdiği heterojen bir hastalık grubudur. Patolojide kanserlerin sınıflandırılmasındaki temel amaç, benzer özelliklere sahip tümörlerin gruplandırılması yoluyla uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve klinik seyrin öngörülebilmesidir. Etkili bir sınıflama sistemi, basit, tekrarlanabilir ve kolay anlaşılabilir olmalıdır (47, 48).

Moleküler biyoloji, genetik ve immünohistokimya alanlarındaki ilerlemeler, akciğer kanserinin sınıflandırılmasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Bu gelişmeleri yansıttak şekilde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) tarafından 2015 yılında akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılması güncellenmiştir. Bu yeni sınıflama tanısal ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi amacıyla moleküler ve immünohistokimyasal bulguları içermektedir (49, 50). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) göre sınıflandırılmış tümör histopatolojik alt tipleri, uluslararası hastalık sınıflandırma kodları (ICD) ile birlikte Tablo 3’de belirtilmiştir (51).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) göre sınıflandırılmış tümör histopatolojik alt tipleri

Histopatolojik Tip	Alt Tip	ICD Kodu	
Epitelyal Tümörler	Papillomalar	8052/0	
	Skvamöz Hücreli Papillomlar	8053/0	
	Glandüler Papillom	8060/0	
	Miks skuamöz ve glandular papillom	8560/0	
Adenomlar	Sklerozan pnömositoma	8832/0	
	Alveoler adenoma	8251/0	
	Papiller adenoma	8260/0	
	Bronşioler adenoma / siliyalı mükonodüler papiller tümör	8140/0	
	Müsinöz kistadenoma	8470/0	
	Mukus bez adenoması	8480/0	
Prekürsör glandüler lezyonlar	Atipik adenomatoid hiperplazi	8250/0	
	Adenokarsinoma in situ	Adenokarsinoma in situ, müsinöz	8253/2
		Adenokarsinoma in situ, nonmüsinöz	8250/2
Adenokarsinomlar	Minimal invaziv adenokarsinoma	Minimal invaziv adenokarsinoma, nonmüsinöz	8256/3
		Minimal invaziv adenokarsinoma, müsinöz	8257/3
	İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinoma	Lepidik adenokarsinoma	8250/3
		Asiner adenokarsinoma	8551/3
	İnvaziv müsinöz adenokarsinoma	Papiller adenokarsinoma	8260/3
		Mikropapiller adenokarsinoma	8265/3
		Solid adenokarsinoma	8230/3
		İnvaziv müsinöz adenokarsinoma	8253/3
		Karışık invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinoma	8254/3
	Kolloid adenokarsinoma		8480/3
	Adenokarsinoma, enterik tip		8144/3
	Adenokarsinoma, NOS (Spesifik olmayan)		8140/3
	Fetal adenokarsinoma		8333/3
	Skvamöz hücreli karsinoma in situ		8070/2

Skvamöz prekürsör lezyonlar	Hafif skuamöz displazi	8077/0	
	Orta dereceli skuamöz displazi	8077/2	
	Şiddetli skuamöz displazi	8077/2	
Skvamöz hücreli karsinoma	Skvamöz hücreli karsinoma, NOS (Spesifik olmayan)	8070/3	
	Skvamöz hücreli karsinoma, keratinize	8071/3	
	Skvamöz hücreli karsinoma, keratinize olmayan	8072/3	
	Bazaloid skuamöz hücreli karsinoma	8083/3	
Lenfoepitelyal karsinoma		8082/3	
Büyük hücreli karsinomlar	Büyük hücreli karsinoma	8012/3	
Adenoskuamöz karsinomlar	Adenoskuamöz karsinoma	8560/3	
Sarkomatoid Karsinomlar	Pleomorfik karsinomlar	8022/3	
	Dev hücreli karsinom	8031/3	
	İğsi hücreli karsinoma	8032/3	
	Pulmoner blastoma	8972/3	
	Karsinosarkom	8980/3	
Diğer epitelyal tümörler	NUT karsinoma	8023/3	
	Torasik SMARCA4 yetersiz diferansiye tümör	8044/3	
Tükürük bezi tipi tümörler	Pleomorfik adenom	8940/0	
	Adenoid kistik karsinoma	8200/3	
	Epitelyal-myoepitelyal karsinoma	8562/3	
	Mükoepidermoid karsinoma	8430/3	
	Hiyalinizan berrak hücreli karsinoma	8310/3	
	Miyoeptelyoma 8982/0	8982/0	
	Miyoeptelyal karsinoma	8982/3	
Akciğer nöroendokrin neoplazmları	Prekürsör lezyon	Yaygın idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
	Nöroendokrin tümörler	Karsinoid tümör, NOS / nöroendokrin tümör, NOS 8240/3	Atipik karsinoid / nöroendokrin tümör, derece 2
			Tipik karsinoid / nöroendokrin tümör, derece 1
Nöroendokrin karsinomlar	Küçük hücreli karsinoma	8041/3	
	Kombine küçük hücreli karsinoma	8045/3	
	Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma	8013/3	
	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinoma	8013/3	
Ektopik dokuların tümörleri	Melanoma	8720/3	
	Menenjioma	9530/0	
Akciğere özgü mezenkimal tümörler	Pulmoner hamartom	8992/0	
	Kondrom	9220/0	
	Yaygın lenfanjiyomatozis	9170/3	

	Plevropulmoner blastoma	8973/3	
	İntimal sarkom	9137/3	
	Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör	8827/1	
	Pulmoner miksid sarkom (EWSR1-CREB1 füzyonu ile)	8842/3	
PEComatöz tümörler	Lenfanjiyoleiomyomatozis	9174/3	
	PEComa, benign	8714/0	
	PEComa, malign	8714/3	
Hematolenfoid tümörler	MALT lenfoma	9699/3	
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS	9680/3	
	Lenfomatoid granülomatozis, NOS 9766/1	Lenfomatoid granülomatozis, derece 1	9766/1
		Lenfomatoid granülomatozis, derece 2	9766/1
		Lenfomatoid granülomatozis, derece 3	9766/3
	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	9712/3	
	Langerhans hücre histiositozu	9751/1	
	Erdheim–Chester hastalığı	9749/3	

II D Tanı ve Tanı Basamakları

II.D.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer karsinomu hastalarının büyük çoğunluğu tanı anında semptomatiktir, ancak semptomların non-spesifik oluşu erken tanıyı zorlaştırır. Hastaların yalnızca küçük bir kısmı (%16) erken evrede tanı alabilir (52). Semptomlar genellikle tümörün lokal etkileri, metastazlar veya paraneoplastik sendromlar ile ilişkilidir. En sık görülen semptom öksürüktür; ayrıca nefes darlığı ve hemoptizi sık görülür (53). Tümör basısı nedeniyle vena kava superior sendromu, atelektazi veya göğüs ağrısı gelişebilir. Laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, frenik sinir invazyonu diafragma paralizisine neden olabilir. Stellat gangliyon invazyonu ile Horner sendromu gelişebilir (54). Yaygın olarak kilo kaybı ve yorgunluk bildirilmiştir (55). Özofagus invazyonu disfaji ve odinofajiye yol açabilir.

Metastatik semptomlar, metastazın lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Beyin metastazları baş ağrısı, nörolojik defisitler ve bilişsel değişikliklere neden olurken, kemik metastazları ağrı ile seyrederek spinal kord tutulumu motor ve duyu kaybına yol açabilir. Karaciğer metastazları ağrı, iştahsızlık ve sarılık ile ilişkilidir; sürrenal bez metastazları genellikle asemptomatiktir (56).

Paraneoplastik sendromlar, tümörün fiziki etkilerinden bağımsız olarak biyokimyasal süreçlerle gelişir ve sıklığı yaklaşık %10'dur. Küçük hücreli dışı karsinomlarda hiperkalsemi ve hipertrofik pulmoner osteoartropati yaygınken, küçük hücreli karsinomlarda endokrin sendromlar daha sık izlenir. Bu sendromlar arasında uygunsuz ADH salgınımı, Cushing sendromu, dermatomyozit, nöromyotoni, vaskülit ve limbik ensefalit gibi tablolar yer alır (57).

II.E Akciğer Karsinomunda Evreleme

Akciğer karsinomunun evrelemesi; tümörün boyutu, çevre dokulara invazyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazlarına dayanılarak yapılır. Evreleme: tedavi planlaması, prognozun öngörülmesi ve araştırmalar için standart sınıflandırma sağlaması açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde akciğer kanseri için evrensel olarak kullanılan TNM evreleme sistemi, ilk olarak 1940'larda Pierre Denoix tarafından geliştirilmiştir (58). TNM sisteminin ilk versiyonu 1968 yılında Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü (Union for International Cancer Control, UICC) tarafından yayınlanmış ve o zamandan bu yana birçok kez revize edilmiştir.

Güncel olarak kullanılan TNM 9. evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından yayınlanmıştır ve Ocak 2024 itibarıyla uygulanmaya başlanmıştır (59). Bu sistem, önceki versiyonun aksine tümör boyutu ve lenf nodu yayılımı ile ilgili daha ayrıntılı alt gruplar içermektedir. Ayrıca, metastatik evreleme (M evresi) uzak metastazların lokalizasyonu ve sayısını göz önünde bulunduracak şekilde güncellenmiştir (60). TNM 9 sistemi, 19 ülkeden gelen 80,000'den fazla hasta verisine dayanılarak oluşturulmuş ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) ile küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) dahil edilmiştir (61). Bu kapsamlı veri seti, klinik ve patolojik evrelemenin daha kesin yapılmasını sağlamış ve tedaviye yönelik bireyselleştirilmiş yaklaşımlar için bir temel oluşturmuştur.

II.E.1 T Evreleme Sistemi

Primer tümörün kitlesel fiziksel özellikleri ve metastaz olmaksızın etraf dokulara direkt invazyon özelliklerine göre belirlenir. TNM 9'a göre T evresi tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9'a göre T evre sistemi

T Evresi	Tanım
Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir. Bu durum, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopik incelemelerde primer tümörün saptanamaması veya yalnızca pozitif sitolojik bulguların mevcut olduğu durumlarda tanımlanır.
T0	Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bu durum, tümör varlığını gösterecek makroskopik ya da mikroskopik bulguların olmaması halinde kullanılır.
Tis	Karsinoma in situ (Tis): Epitel dokuyla sınırlı, invazyon göstermeyen tümör. Bu durum genellikle adenokarsinoma in situ veya skuamöz hücreli karsinoma in situ olarak sınıflandırılır.
T1	En büyük çapı ≤ 3 cm olan, akciğer dokusu veya visseral plevra ile çevrili ve ana bronşa invazyon göstermeyen tümör.
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom: Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm olup invaziv bileşeni ≤ 0.5 cm ile sınırlıdır ve çevreleyen stromayı, damarları veya plevrayı invaze etmemiştir.
T1a(ss)	Yüzeysel yayılım gösteren tümör (superficial spreading): Trakeobronşiyal duvar ile sınırlı, herhangi bir invazyon göstermeyen ve maksimum çapı 3 cm'yi geçmeyen tümör.
T1a	En büyük çapı ≤ 1 cm olan tümör.
T1b	En büyük çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör.
T1c	En büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör.
T2	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm olan veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: Ana bronşu tutması, Visseral plevrayı invazyon göstermesi; Lobun distalinde atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturması, ancak tüm akciğeri tutmaması.
T2a	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör.
T2b	En büyük çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör.
T3	En büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya şu yapıları doğrudan invaze eden tümör: Göğüs duvarı (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir veya parietal perikard. Ayrıca aynı lobda birden fazla tümör nodülü olabilir.
T4	En büyük çapı > 7 cm olan veya şu yapılardan birine ya da daha fazlasına doğrudan invazyon gösteren tümör: Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim veya karina. Ayrıca ipsilateral farklı lobda tümör nodülleri bulunabilir.

II.E.2 N Evreleme Sistemi

N evresi, primer akciğer karsinomunun bölgesel ve sistemik lenf nodlarına metasrazının durumunu yansıtır. N evresi mediastinal lenf nodu haritasında belirtilen bölgesel istasyonlara metastaza göre belirlenir. N evreleri tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9’a göre N evre sistemi

N- Bölgesel Lenf Nodu Metastazları		
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği durumlar	
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya İntrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon	
	Sağ akciğer	Sol akciğer
	10R, 11R, 12R, 13R, 14R	10L, 11L, 12L, 13L,14L
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz	
	Sağ akciğer	Sol akciğer
	2R, 3Ax, 3P, 4R,7,8,9	2L, 3a, 4L,, 5,6,7,8,9L
	N2a: Tekli N2 istasyon tutulumu	
	N2b: Çoklu N2 istasyon tutulumu	
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz	
	Sağ akciğer	Sol akciğer
	1R, 1L, 2L, 3Az, 4L, 5, 6, 8, 9L,10L, 11L, 12L, 13L,14L	1R, 1L, 2R, 3A, 3P, 4R, 8, 9R,10R, 11R, 12R, 13R, 14R

II.E.2 a. Anatomik Yerleşimde Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları

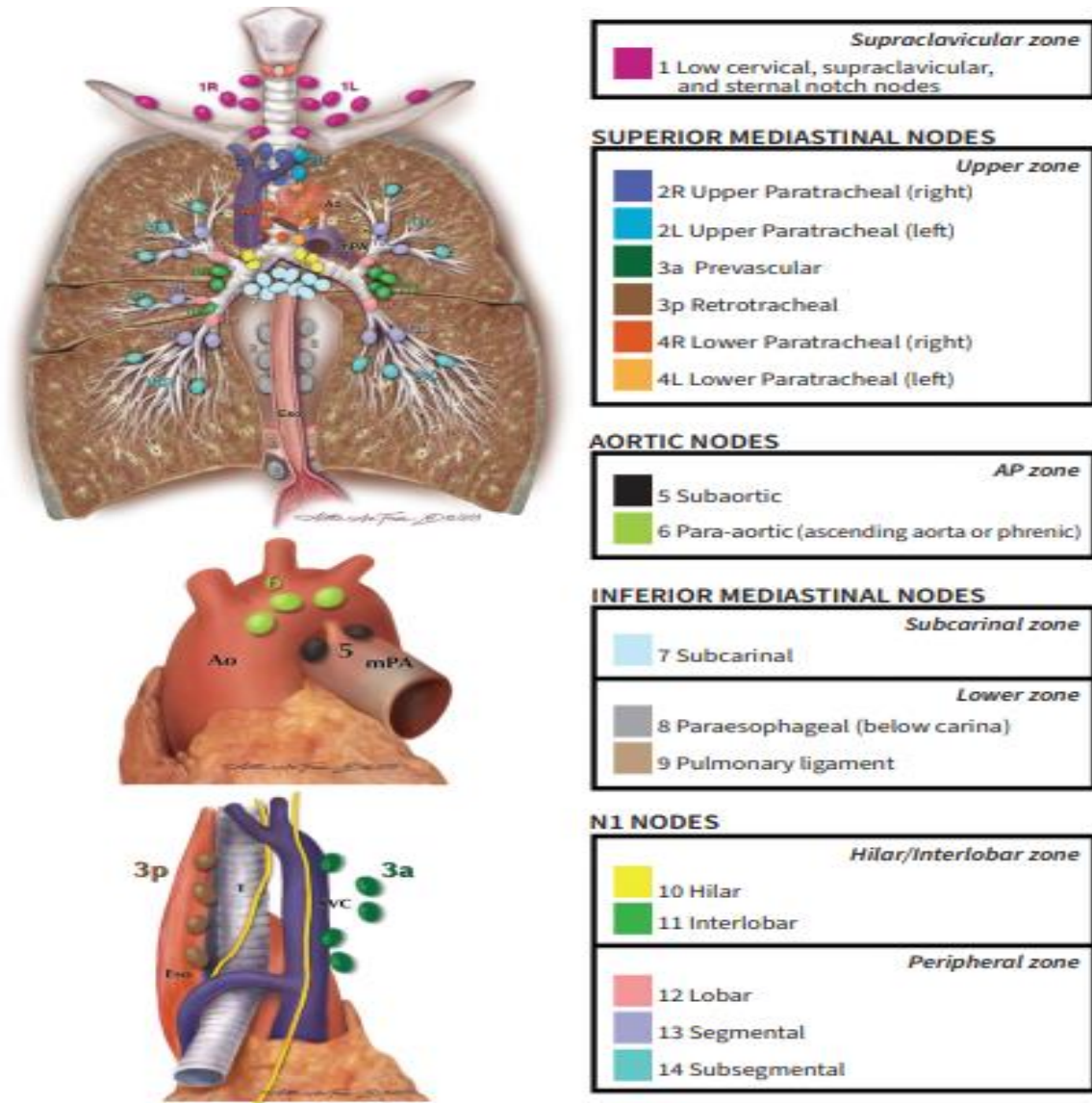
Mediastinal lenf nodları, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC), TNM 9'a göre mediastinal lenf nodu haritasına göre 14 istasyona ayrılmıştır (62). Mediasten lenf nodu istasyonları ve anatomik sınırları sırasıyla Tablo 6'da ve Şekil 1 'de sunulmuştur.

Tablo 6. Mediasten lenf nodu istasyonları

Lenf Nodu İstasyonu	İsmlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1 (Bilateral)	Alt servikal, supraklavikular	Krikoid kırırdağın alt sınırı üst sınırı oluştururken, bilateral klavikular ve orta hatta manubriumun üst sınırı alt sınırı tanımlar.
2	2R: Sağ üst paratrakeal	Üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hatta manubriumun üst sınırı. Alt sınır; trakea ile innominate venin kesişim noktası.
	2L: Sol üst paratrakeal	Üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hatta manubriumun üst sınırı. Alt sınır; arkus aortanın üst sınırı.
3	3a (Prevasküler)	Sağda: Üst sınır toraksın üst kısmı, alt sınır karina seviyesi; önde sternumun arkası, arkada vena kava superiorun önu sınırları belirler.
		Solda: Üst sınır toraksın üst kısmı, alt sınır karina seviyesi; önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları belirler.
	3p (Retrotrakeal):	Üst sınır toraksın üst kısmı, alt sınır karina seviyesi olarak tanımlanır.
4	4R: Sağ alt paratrakeal	Trakeanın sol lateral sınırının sağında yer alan paratrakeal lenf nodlarını içerir. Üst sınır: Trakea ile innominate venin kesişimi. Alt sınır: Azigos venin alt sınırı.
	4L: Sol alt paratrakeal	Trakeanın sol lateral sınırının solunda bulunan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir. Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırı. Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı.
5	Subaortik (aortikopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları: Üst sınır: Arkus aortanın alt sınırı. Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı.
6	Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları: Üst sınır: Arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi. Alt sınır: Arkus aortanın alt sınırı.

7	Subkarinal nodlar		Üst sınır: Karina düzeyi belirler. Alt sınır: Sol alt lob bronşunun üst kenarı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı tarafından tanımlanır.
8	Paraözefageal nodlar		Özofagusun orta hattının sağında ve solunda, özofagus duvarına bitişik bulunan lenf nodlarıdır; ancak subkarinal lenf nodlarını kapsamaz. Üst sınır: Sol alt lob bronşunun üst kenarı ile sağ intermedier bronşun alt kenarı. Alt sınır: Diyafram seviyesi.
9	Pulmoner ligaman lenf nodları		Pulmoner ligament boyunca yer alan lenf nodlarıdır. Üst sınır: Alt pulmoner venin seviyesi. Alt sınır: Diyafram
10	Sağ hiler lenf nodları		Üst sınır: Azigos venin alt kenarı. Alt sınır: Sağ alt lob bronşunun başlangıcı.
	Sol hiler lenf nodları		Üst sınır: Sol pulmoner arterin alt kenarı. Alt sınır: Sol alt lob bronşunun başlangıcı.
11	Sağ interlober lenf nodları	Superior interlober lenf nodları	Üst sınır: Üst lob bronşunun alt kenarı. Alt sınır: Orta lob bronşu ile intermedier bronşun birleşim noktası.
		İnferior interlober lenf nodları	Üst sınır: Orta lob bronşunun alt kenarı. Alt sınır: Alt lob bronşunun üst kenarı.
	Sol interlober lenf nodları		Üst sınır: Sol üst lob bronşunun alt kenarı. Alt sınır: Sol alt lob bronşunun üst kenarı.
12	Lober Nodlar		Lober bronşlara komşu olarak yerleşmiş lenf nodlarıdır.
13	Segmental Nodlar		Segment bronşlarının yakınında bulunan lenf nodlarıdır.
14	Subsegmental Nodlar		Subsegment bronşlarına bitişik konumda bulunan lenf nodlarıdır.

Şekil 1. IASLC TNM 9'a göre anatomik mediastinal lenf nodu istasyonları



II.E.3 M Evreleme Sistemi

M evresi, primer tümörün uzak organlara metastaz yapıp yapmadığını tanımlar. M evreleri, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği TNM 9 sınıflamasında belirtildiği şekilde tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9’a göre M evre sistemi

M Evresi	Tanım
Mx	Uzak metastazın varlığı değerlendirilememiştir.
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1a	Karşı akciğerde tümör nodülleri, plevral ya da perikardiyal metastaz mevcuttur (malign plevral/perikardiyal efüzyon dahil).
M1b	Tek bir uzak organ veya lenf noduna metastaz vardır.
M1c	Birden fazla uzak organda veya tek organda birden fazla metastatik odak mevcuttur.

II.E.4. Evrenin Belirlenmesi

Akciğer karsinomunda benzer histopatolojik ve klinik özellikleri olan hastalar beraber sınıflandırılmış ve sonucunda benzer sağkalım özellikleri gösteren hastalar klinik pratiği geliştirmek amacıyla bir evreleme sistemi belirlenmiştir. TNM 9 sistemi daha geniş ve heterojen popülasyonu hedefleyerek daha kapsayıcı sonuçlar elde etmeyi amaçlamıştır T, N ve M evresi kullanılarak belirlenen sonuç evreleme sistemi şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) TNM 9’a göre TNM evresi

TNM 9. Sınıflamaya Göre Akciğer Karsinomu Evrelemesi						
T/M	Kategoriler	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 - ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 - ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a visseral/santral plevra invazyonu	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 - ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 - ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 - ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invazyonu	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Aynı lobda farklı nodül	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invazyonu	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 İpsilateral farklı nodül	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Kontralateral tümör	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a plevral, perikardiyal effüzyon	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Tek ekstratorasik metastaz	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Tek organ sistemine çoklu metastazlar	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Birden çok organ sistemine metastazlar	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

II.F Non-invaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri

II.F.1 Posterior -Anterior ve Lateral Akciğer X-ray Görüntülemesi

Akciğer grafisi, birinci basamak sağlık hizmetleri dahil olmak üzere yaygın kullanımı ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle, akciğer kanserinin tanısında genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, özellikle periferik yerleşimli, atelektaziye neden olan büyük hacimli lezyonları ve büyük boyutlu mediastinal lenfadenopatileri tespit etmede etkilidir (63). Ancak, küçük boyutlu lezyonlar ile kalbin posterioru, diafragmatik kruslar, akciğer apeksi, paravertebral alanlar gibi anatomik olarak karmaşık bölgelerde yer alan ya da kostalarla süperpoze olan lezyonların tespiti zor olabilmektedir. Bu nedenle, akciğer grafisinin sensitivitesi ve spesifitesi sınırlı kalmaktadır (64).

II.F.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), hilus ve mediastinal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi, akciğer kanseri tanısı ve evrelemesinde modern onkolojinin temel taşlarından biridir. Bu yöntem, tümörlerin yerleşimi, boyutları, sınırları ve morfolojik özelliklerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Özellikle patolojik mediastinal lenf nodlarını saptamada kritik bir öneme sahiptir. BT'nin sağladığı yüksek çözünürlüklü görüntüler, çevre doku invazyonunu ve tümörün komşu yapılara olan ilişkisini değerlendirmeye olanak tanır. Bu sayede cerrahi planlama için önemli bilgiler sunar ve biyopsi işlemlerine rehberlik eder. İntravenöz kontrast madde kullanımı ile tümörlerin ve lenf nodlarının vasküler yapılarla olan ilişkisi net bir şekilde ortaya konabilir. (7).

Hilus ve mediastinal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, BT görüntülerinin üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyonları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. 3D rekonstrüksiyonlar, cerrahlar ve onkologlar için tümörlerin anatomik ilişkilerinin görselleştirilmesini kolaylaştırır ve cerrahi rezeksiyon planlamasında değerli bir araç olarak hizmet eder. Özellikle büyük damarlarla, trakea veya bronşiyal yapılarla yakın ilişkili lezyonların üç boyutlu olarak değerlendirilmesi, rezeksiyon sırasında olası komplikasyonları önlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, 3D modellerin preoperatif planlamada kullanımı, rezeksiyon sınırlarının daha net belirlenmesine ve tümörün rezeksiyona uygunluğunun değerlendirilmesine olanak tanır. Bu yaklaşım, karmaşık cerrahi prosedürlerin güvenliğini ve başarısını artırırken, cerrahi sonuçlarını iyileştirebilir (65).

BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi, özellikle lenf nodlarının boyutlarına dayalı değerlendirme yapıldığında sınırlıdır. BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi, özellikle metastatik lenf nodlarının değerlendirmesinde sınırlıdır. Bu eksikliği gidermek için genellikle pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi metabolik görüntüleme yöntemleriyle kombine edilir. PET/BT kullanımı, metastatik lenf nodlarının metabolik aktivitesini değerlendirerek sensitivite ve spesifiteyi artırır. BT'nin tek başına mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemedeki sensitivitesi %55, spesifitesi ise %81 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek metabolik aktivite gösteren inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerin yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği de unutulmamalıdır (66).

II.F.3 Pozitron Emisyon Tomografi ve BT kombinasyonu (PET-BT)

Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) kombinasyonu, intravenöz olarak uygulanan biyolojik aktif radyoaktif ajanların tümör metabolizmasına, perfüzyonuna veya reseptörlerine bağlı olarak yaydığı gama ışınlarının detektörler tarafından toplanmasıyla patolojik dokuların saptanmasını sağlayan ileri bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, akciğer kanserinin tanı, evreleme ve takibinde vazgeçilmez bir araçtır. PET-BT'de çeşitli radyofarmasötikler kullanılır; bunların en yaygını Flor-18 ile işaretlenmiş glukoz molekülü kullanan Florodeoksiglukoz-PET-BT (FDG-PET-BT)'dir. Görüntüleme tutulum miktarı maksimum standart tutulum değeri (SUDmax) olarak ifade edilmektedir. FDG-PET-BT, primer akciğer karsinomunda soliter pulmoner nodüllerin metabolik aktivitelerini değerlendirme, evreleme, metastaz taraması ve tedavi sonrası takibi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, nöroendokrin tümörlerin değerlendirilmesinde GA-68 DOTA-TATE gibi diğer radyofarmasötiklerin kullanıldığı özel PET-BT türleri de klinik pratikte yer bulmaktadır (67).

FDG-PET-BT'nin pulmoner nodüllerde maligniteyi belirlemedeki sensitivitesi %94 ve spesifitesi %83 olarak rapor edilmiştir. Ancak yanlış pozitiflik oranı %6,5'e kadar çıkabilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar ise özellikle düşük FDG tutulumu gösteren lepidik adenokarsinom, in situ karsinom ve karsinoid tümörlerde daha sık görülmektedir. Uzak metastazların belirlenmesinde PET-BT'nin sensitivitesi %93 ve spesifitesi %96'dır. BT ile saptanamayan uzak metastazların PET-BT ile %10 oranında tespit edilebilmesi, bu yöntemin özellikle metastatik hastalığın tanısında değerini artırmaktadır. PET-BT, kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisine üstünlük sağlarken, sürrenal metastazların değerlendirilmesinde de yüksek hassasiyet sunar. Bununla birlikte, küçük sürrenal adenomlarda yanlış pozitiflik oranlarının arttığı bildirilmektedir.

Beynin yüksek glukoz tüketimi nedeniyle PET-BT'nin beyin metastazlarını belirlemedeki sensitivitesi %46'ya kadar düşmektedir; bu sebeple, beyin metastazlarının değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MR) önerilmektedir (68).

Mediastinal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde PET-BT'nin tanısal doğruluğu, pulmoner nodüller ve uzak metastazlara göre daha sınırlıdır. Mediastinal lenf nodu metastazını belirlemedeki sensitivitesi %77 ve spesifitesi %86'dır. Özellikle düşük SUVmax tutulumu gösteren T1-T2 tümörlerde yanlış negatiflik oranları daha yüksektir. Bu durum, mediastinal evrelemede PET-BT'nin kesin tanı için invaziv yöntemlerle, örneğin mediastinoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde biyopsi ile desteklenmesini gerektirmektedir. Bunun yanı sıra, FDG-PET-BT'nin cerrahi planlamada ve radyoterapi alanlarının belirlenmesinde de rolü giderek önem kazanmaktadır. Güncel çalışmalara göre, FDG-PET-BT kullanımı özellikle immünoterapi yanıtlarının değerlendirilmesinde de etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (69, 70).

II.F.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer kanseri tanısı ve takibinde rutin olarak kullanılan bir yöntem olmamakla birlikte, belirli klinik durumlarda önemli bir tamamlayıcı rol oynar. Özellikle yumuşak dokuların ayrıntılı değerlendirilmesinde ve tümör invazyonlarının belirlenmesinde tercih edilir. MRG, göğüs duvarı, damar yapıları, brakial pleksus, spinal kanal, nöral foramen ve kemik invazyonu gibi spesifik durumlarda sağladığı üstün kontrast çözünürlüğü sayesinde kritik bilgiler sunar. Bunun yanı sıra, akciğer kanseri evrelemede şüpheli beyin metastazlarının değerlendirilmesinde ve batın içi metastazlarının saptanmasında MRG önemli bir tanı aracıdır (71).

MRG'nin beyin metastazlarını değerlendirmedeki duyarlılığı, beynin yüksek çözünürlükte görüntülenmesine olanak tanıyan özel sekanslar (ör. T1 kontrastlı ve T2 FLAIR) sayesinde oldukça yüksektir. Bu özellik, PET-BT'nin sınırlamalarını aşarak, beyin metastazlarının daha doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlar. Benzer şekilde, batın içi metastazların tanısında MRG, karaciğer ve adrenal bezlerdeki küçük lezyonların daha iyi görselleştirilmesini sağlar. Ayrıca, tümörlerin invazyon derecesinin ve çevresel dokularla olan ilişkilerinin net bir şekilde gösterilmesi, cerrahi planlama sürecine katkı sunar (72, 73).

MRG'nin akciğer kanserinde rutin kullanılmaması, çoğunlukla maliyet, tarama süresinin uzunluğu ve akciğer dokusunun hava içeriği nedeniyle sınırlı görüntüleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Ancak, hastaların spesifik klinik gereksinimlerine göre bu yöntem, tanısal doğruluğu artırmak ve tedavi planlamasına rehberlik etmek için tercih edilen bir seçenek olabilir. Günümüzde, ileri evre akciğer kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını desteklemek adına MRG'nin daha fazla kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir (74, 75).

II.F.5. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi (USG), akciğer karsinomu tanı ve evrelemesinde sınırlı bir kullanım alanına sahip olmakla birlikte, belirli durumlarda önemli bir yardımcı araç olarak değerlendirilebilir. Bu yöntem, özellikle periferik akciğer lezyonlarının değerlendirilmesi, supraklavikular lenfadenopatilerin incelenmesi, plevral effüzyonların tespiti ve örneklenmesi ile göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesi gibi spesifik klinik ihtiyaçlarda kullanılmaktadır (76, 77).

USG'nin sağladığı gerçek zamanlı görüntüler, minimal invaziv girişimler sırasında hedef dokuların daha doğru örneklenmesine olanak tanır. Örneğin, ultrason rehberliğinde yapılan plevral sıvı aspirasyonu veya biyopsi işlemleri, plevral malignite şüphesi taşıyan hastalarda tanısal doğruluğu artırabilir. Bunun yanı sıra, supraklavikular bölgede malign lenf nodlarının saptanması, cerrahi veya diğer tedavi yaklaşımlarının planlanmasında kritik bilgiler sunar. Göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesinde ise USG, özellikle yumuşak dokuların invazyonunu belirlemek için etkili bir araçtır (78).

Akciğer dokusunun yüksek hava içeriği nedeniyle, bu yöntem genellikle intrapulmoner lezyonların detaylı incelenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bunun yerine, USG genellikle plevra veya göğüs duvarına komşu patolojilerin değerlendirilmesinde daha etkilidir. Günümüzde, bu yöntemin akciğer kanserinde kullanımı, genellikle diğer görüntüleme modaliteleri ile kombine edilerek, spesifik klinik durumlara yönelik olarak sınırlı kalmaktadır (79, 80).

II.F.6 Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi, merkezi yerleşimli akciğer tümörlerinin değerlendirilmesinde etkili, kolay erişilebilir ve maliyet açısından avantajlı bir yöntemdir. Bu tekniğin pozitif prediktif değeri oldukça yüksek olsa da, sensitivitesi sınırlıdır. Literatürde sensitivite oranını %66 olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, periferik lezyonlar veya asemptomatik hastalarda bu oran belirgin şekilde düşmektedir. Balgam sitolojisi, özellikle semptomatik ve santral yerleşimli tümör şüphesi olan hastalarda tanısal süreçlere katkı sağlayan bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir (81, 82).

II.F.7 Likit Biyopsiler

Likit biyopsi, kan dolaşımındaki tümör hücreleri, serbest DNA ve RNA segmentleri ile genetik materyal taşıyan mikroveziküllerin tespitine dayanan, kanser tanı ve takibinde giderek önem kazanan bir yöntemdir. Bu teknik, özellikle doku biyopsisi yapılamayan veya yeterli miktarda doku elde edilemeyen akciğer kanseri hastalarında alternatif bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Ancak, doku biyopsisi mümkün olduğunda, akciğer kanseri tanısında öncelikli olarak tercih edilmelidir (83, 84). Likit biyopsi, tümör risk grubundaki hastalarda radyolojik olarak tespit edilemeyen hastalığın erken tanısı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, rezidüel hastalığın ve ilaç direncinin belirlenmesi amacıyla da araştırılmaktadır (85).

II.G Girişimsel Yöntemlerle Tanı ve Evreleme

II.G.1 Fiberoptik Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopi (FOB), trakeobronşiyal ağacın görsel olarak incelenmesini ve çeşitli tanısal ile terapötik işlemlerin yapılmasını sağlayan bir endoskopik yöntemdir. Esnek bir fiberoptik tüp kullanılarak gerçekleştirilen bu işlem, bir ışık kaynağı ve bir görüntüleme sistemi içerir. Fiberoptik teknoloji, ışığın tüp boyunca iletilmesine olanak tanıyan ince cam veya plastik fiberlerden oluşur. Bu teknoloji sayesinde bronşlar detaylı bir şekilde görüntülenebilir. Modern bronkoskoplarda, işlem sırasında görüntülerin dijital olarak kaydedilmesine olanak tanıyan video bronkoskopi gibi ileri teknolojiler de bulunmaktadır (86, 87).

Fiberoptik bronkoskopi, santral yerleşimli lezyonların değerlendirilmesinde önerilen bir girişimsel tanı yöntemidir. Atelektazi ile hemoptizi vakalarında altta yatan patolojinin belirlenmesinde kullanılır. Ancak, konvansiyonel fiberoptik bronkoskopi ile periferik lezyonlara ulaşmak zordur (88). Endobronşiyal lezyonların varlığında tanısal doğruluk oranı %67 ile %97 arasında değişmektedir. Periferik yerleşimli tümörlerde ise transbronşiyal biyopsinin tanı oranı %57, fırçalamanın %54 ve bronkoalveoler lavajın %43'tür. Navigasyonel biyopsi teknikleri kullanıldığında, spesifite %82'ye ve sensitivite %100'e kadar yükselmektedir. Bronkoskopinin avantajları arasında, doğrudan görsel inceleme imkânı sunması ve biyopsi, fırçalama veya lavaj gibi tanısal işlemlerin aynı seansta gerçekleştirilmesi bulunmaktadır. Bu, tanı sürecini hızlandırır ve hastaya ek konfor sağlar. Ayrıca, bronkoskopi sırasında elde edilen örnekler, histopatolojik ve sitolojik analizler için değerlidir ve bu da doğru tanı konulmasına katkı sağlar. Günümüzde, elektromanyetik navigasyon bronkoskopisi gibi ileri teknikler, periferik lezyonlara ulaşımı kolaylaştırarak tanısal doğruluğu artırmaktadır. Bu yöntemler, özellikle küçük ve zor erişilebilir lezyonların saptanmasında etkinliği artırır (89).

II.G.2 Endobronşiyal Ultrasonografi / Endoözofageal Ultrasonografi

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), bronkoskopi cihazına entegre edilmiş ultrason probu kullanılarak bronş duvarı, çevre dokular ve mediastinal lenf nodlarının detaylı bir şekilde görüntülenmesini sağlayan ileri bir tanı yöntemidir. Bu teknik, genellikle mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi ve biyopsi alınması amacıyla tercih edilir. Radyal veya konveks prob seçenekleriyle uygulanabilir. Özellikle EBUS-ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-TBNA), mediastinal evreleme için altın standart yöntemlerden biri haline gelmiştir (90, 91).

Endoözofageal ultrasonografi (EUS) ise benzer prensiplerle çalışan, ancak özofagus yoluyla mediastinal ve perigastrik lenf nodlarını ultrason eşliğinde değerlendiren bir yöntemdir. Genellikle mide, pankreas ve mediastinal bölge patolojilerinde tanısal amaçla kullanılır. EBUS ve EUS'un kombine kullanımı, mediastinal bölgenin detaylı incelenmesini ve biyopsi işlemini daha güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamaktadır (79).

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ve endoözofageal ultrasonografi (EUS), bronkoskopi yöntemleri arasında öne çıkan, radyal veya konveks prob kullanılarak çevre bronşlar, akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarının ultrasonik görüntülenmesini sağlayan gelişmiş tekniklerdir. Radyal proba gerçekleştirilen EBUS-ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-FNA), akciğer lezyonlarının teşhisinde %72 duyarlılığa ve %96 eğri altı alan (AUC) oranına sahiptir. Bu işlem, düşük komplikasyon oranıyla dikkat çeker ve pnömotoraks oluşma riski yalnızca %0.7'dir (92).

Konveks prob ise, mediastinal ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesi ve özellikle N1 ile N2 hastalıklarından şüphelenilen durumlarda lenf nodu biyopsisi yapılması için kullanılmaktadır. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS), N1 veya N2 hastalığından şüphelenilen hastalarda, ipsilateral hiler lenf nodlarının varlığında, primer tümör boyutu 30 mm'nin üzerindeyse ya da metabolik olarak aktif olmayan primer tümörlerde EBUS ve/veya EUS kullanılmasını önermektedir (93).

EBUS-transbronşiyal iğne biyopsisinin (EBUS-TBNA), mediastinal lenf nodlarının tanısında oldukça yüksek bir duyarlılık sağladığı ve farklı çalışmalarda bu oranların %85 ile %100

arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bu durum, yöntemin tanısal güvenilirliğini ortaya koymaktadır (94, 95).

II.G.3 Transtorasik Biyopsiler

Transtorasik ince iğne biyopsisi (FNB) ve tru-cut biyopsi, akciğer ve plevral lezyonların tanısında kullanılan iki farklı yöntemdir. Her iki teknik de ultrason veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde uygulanabilir. Ancak bu yöntemlerin uygulama teknikleri, endikasyonları ve elde edilen doku rneği miktarı gibi belirgin farkları bulunmaktadır (96).

II.G.3. a. İnce İğne Biyopsisi (FNB)

FNB, ince bir iğne kullanılarak hücresel materyal elde etmek için yapılan bir biyopsi türüdür. Genellikle sitolojik analiz için uygundur ve daha az invazivdir. Küçük ve subplevral lezyonlarda, malignite şüphesi yüksek olan durumlarda tercih edilir. Avantajı, düşük komplikasyon oranları ve hızlı uygulanabilirliğidir. Ancak, elde edilen doku miktarının sınırlı olması, immünohistokimyasal veya moleküler analiz için yetersiz olabileceği anlamına gelir (97).

Bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, periferik akciğer lezyonlarının tanısında güvenilir ve yaygın kullanılan bir tekniktir. Plevra yakınında yerleşen lezyonlar, ultrason eşliğinde de değerlendirilebilir. Bu yöntem, genellikle %90'ın üzerinde tanısal doğruluğa sahiptir. Bununla birlikte, küçük çaplı lezyonlarda ve solid yapının az olduğu buzlu cam dansitesindeki lezyonlarda tanı başarısı düşüş gösterebilir (98).

II.G.3. b. Tru-Cut Biyopsi:

Tru-Cut biyopsi ise daha kalın bir iğneyle yapılır ve histopatolojik değerlendirme için yeterli miktarda doku rneği sağlar. Bu yöntem, özellikle immün histokimya ve genetik testler gibi ileri analizlerin gerektiği durumlarda avantajlıdır. Bununla birlikte, daha invaziv bir prosedürdür ve pnömotoraks, kanama gibi komplikasyon riskleri FNB'ye kıyasla daha yüksektir (99). Büyük boyutlu lezyonlarda ve plevral lezyonlarda histolojik analiz gerektiren durumlarda daha sık tercih edilir.

II.H Cerrahi Tanı ve Evreleme Yöntemleri

Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS) ve Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (ACCP) kılavuzları, mediastinal lenf nodu evrelemesi için farklı stratejiler sunmaktadır. Klinik olarak N2 veya N3 negatif değerlendirilen ancak endosonografi ile tanı alınamayan hastalarda, cerrahi yöntemler arasında standart servikal mediastinoskopi ve videomediastinoskopi sıklıkla önerilen yaklaşımlardır. Özellikle tümör çapı 3 cm'yi aşan ve N1 şüphesi taşıyan hastalarda, ACCP kılavuzu öncelikli olarak endosonografik yöntemlerin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Buna karşın, ESTS kılavuzları mediastinal evrelemenin önemine dikkat çekmekle birlikte, uygulanacak yöntemin seçiminde merkezlerin deneyimine göre karar verilmesini önermektedir (7, 15)

Erken evre klinik N0 hastalarda, mediastinal metastaz riskini artıran faktörler arasında adenokarsinom alt tipi, primer tümörün büyüklüğü, SUVmax düzeyindeki artış, karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesinin yüksekliği ve hasta yaşı gibi parametreler öne çıkmaktadır. Bu faktörlerin değerlendirilmesi, doğru evreleme yönteminin seçilmesine katkıda bulunur ve cerrahi planlamada rehberlik eder (100).

II.H 1. Standart Servikal Mediastinoskopi

Mediastinoskopi, ilk olarak 1954 yılında Dr. Dwight Harken tarafından supraklaviküler bir kesi ile skalen ve süperior mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi amacıyla tanımlanmıştır. Daha sonra, 1959 yılında Dr. Eric Carless, modern mediastinoskopi tekniğini geliştirerek bu yöntemin akciğer kanseri tanı ve evrelemesindeki önemini vurgulamıştır. O tarihten bu yana, standart servikal mediastinoskopi tekniğinde büyük bir değişiklik olmamış, ancak ek teknikler ve teknolojik yeniliklerle kapsamı genişletilmiştir (101) .

Standart servikal mediastinoskopi genel anestezi altında uygulanır. Hasta sırtüstü yatırılır, baş hiperekstansiyona getirilir ve olası hemoraji durumunda sternotomi veya torakotomi gerekebileceği için geniş bir steril alan hazırlanır. Cerrah, hastanın baş tarafında durarak suprasternal çentik üzerinde yaklaşık 2-3 cm'lik yatay bir kesi yapar. Pretrakeal kaslar ve fasya vertikal olarak disseke edilir, trakeanın önünden parmak diseksiyonu ile mediastinal alan açığa çıkarılır. Mediastinoskop yerleştirilerek 2R, 2L, 4R, 4L, 7 ve 10R/10L lenf nodlarına ulaşılır.

Subkarinal (7) ve bilateral hiler (10R/L) istasyonlar sıklıkla örneklenirken, standart teknikle 3A, 3P, 5, 6, 8 ve 9 gibi daha derin lenf nodlarına ulaşmak mümkün değildir (102).

Genişletilmiş servikal mediastinoskopi, aortikopulmoner (5) ve paraaortik (6) lenf nodlarına erişim sağlar. Bu yöntem, standart kesiden aortik ark üzerinden innominate arter ve sol karotis arter arasına ilerletilerek gerçekleştirilir. Kanama riski yüksek olduğundan yalnızca deneyimli cerrahlar tarafından seçilmiş olgularda uygulanması önerilir.

Video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), 2000'li yıllarda geliştirilen modern yöntemlerdir. VAMLA, özellikle 4R, 4L ve subkarinal (7) bölgelerdeki lenf nodlarının ve çevre yağ dokusunun tam eksizyonuna odaklanır. TEMLA ise collar kesi ile sternumun yukarıya kaldırılmasıyla daha geniş lenf nodu istasyonlarına (1, 2R, 2L, 3A, 4R, 4L, 5, 6, 7 ve 8) erişim sağlar. Bu yöntemler, standart mediastinoskopiye kıyasla daha fazla lenf nodu eksize edebilmekte ve negatif prediktif değer oranlarını artırabilmektedir. Ancak, uzun cerrahi süreleri ve artan komplikasyon riski nedeniyle kullanımları sınırlıdır (103, 104).

II.H 2. Mediastinotomi

Anterior mediastinotomi, diğer adıyla Chamberlain işlemi, aortikopulmoner pencere (5) ve paraaortik (6) bölgelerin değerlendirilmesi için kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Bu teknik, özellikle standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılamayan lenf nodlarının tanı ve evrelemesinde önemli bir role sahiptir. Akciğer kanseri başta olmak üzere malignitelerin histopatolojik doğrulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (105).

II.H.3 Videotorakoskopi ve Torakotomi

Videotorakoskopi (VATS) ve torakotomi, mediastinoskopinin uygulanamadığı veya uygun olmadığı durumlarda mediastinal lenf nodu evrelemesi için kullanılan cerrahi yöntemlerdir. Bu teknikler, akciğer rezeksiyonu öncesinde mediastinal lenf nodlarının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve özellikle akciğer kanserinde doğru evrelemenin yapılmasında kritik bir rol oynar.

Sağ akciğer tümörlerinde, 2R, 4R, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarının, sol akciğer tümörlerinde ise 4L, 5, 6, 7, 8 ve 9 numaralı istasyonların diseksiyonu önerilmektedir. Lenf

nodlarının histopatolojik analizi, cerrahi tedavi planlamasında ve postoperatif prognostik değerlendirmede büyük önem taşır. VATS, minimal invaziv bir yöntem olması sayesinde torakotomiye kıyasla daha hızlı iyileşme süresi, daha az postoperatif ağrı ve düşük komplikasyon oranları ile öne çıkar. Ancak, literatürde yapılan çalışmalar, VATS ve torakotomi ile yapılan mediastinal lenf nodu diseksiyonlarının tanısal etkinliği arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (106).

Mediastinal evreleme, özellikle N2 ve N3 metastazlarının doğru tanımlanması için vazgeçilmezdir. Doğru evreleme, gereksiz cerrahi müdahaleleri önleyebilir ve hastaların neoadjuvan tedavi seçeneklerine yönlendirilmesini sağlayabilir. VATS, mediastinoskopinin sağlayamadığı lenf nodu istasyonlarına erişim imkânı sunarak bu tür durumlarda tercih edilmektedir (107, 108).

Mediastinal lenf nodu evrelemesi için torakotomi ve VATS, hasta ve tümör özelliklerine göre seçilmesi gereken tamamlayıcı yöntemlerdir. Hangi yöntemin kullanılacağına dair karar, multidisipliner bir yaklaşım ve cerrahın deneyimi doğrultusunda verilmelidir.

II.I. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanserinin tedavisinde, TNM 9 sistemine uygun olarak evreleme ve hasta odaklı multidisipliner yaklaşımlar belirlenmiştir. Özellikle immünoterapilerin son yıllarda tedavi algoritmalarına eklenmesi, tedavi başarısını artırmıştır. Aşağıda, farklı evrelere yönelik tanı ve tedavi yöntemleri sunulmuştur.

II.I. 1. Erken Evre Hastalık: Evre IA ve IB

II.I. 1.1. Evre IA (Periferik T1abc, N0)

FDG-PET-BT ile tümör metabolik aktivitesi değerlendirilir. Mediastinal lenf nodlarının negatifliğini doğrulamak için intraoperatif bronkoskopi ve histopatolojik örnekleme önerilir. Medikal değerlendirmede operabl hastalarda anatomik segmentektomi veya lobektomi tercih edilir. Mediastinal lenf nodu diseksiyonu, metastaz riskini dışlamak için yapılmalıdır. Fizyolojik inoperabl hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ilk tercihtir.

II.I. 1.2. Evre IB (Santral veya Periferik, N0)

FDG-PET-BT ile tümör metabolik aktivitesi değerlendirilir. Mediastinal lenf nodlarının negatifliğini doğrulamak için intraoperatif bronkoskopi ve histopatolojik örnekleme önerilir. Beyin MR ve mediastinal lenf nodu örnekleme eklenir. Operabl hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapi ve immünoterapi protokolleri uygulanır.

II.I. 2. Lokal İleri Hastalık: Evre II ve IIIA

II.I. 2.1. Evre II (T1abc-2ab, N1)

FDG-PET-BT ile sistemik yayılım değerlendirilir. Bronkoskopik lenf nodu örnekleme yapılır. Cerrahi rezeksiyon sonrası standart adjuvan tedaviye ek olarak immünoterapi önerilir.

II.I. 2.2. Evre IIIA (T1-3, N1-2)

N2 hastalığı olan hastalarda histopatolojik doğrulama şarttır. İmmünoterapiye uygunluk açısından PD-L1 ekspresyonu ve moleküler testler yapılmalıdır. Seçilmiş hastalarda hekim tercihi doğrultusunda kemoterapi ve/veya radyoterapi, immünoterapi sonrası cerrahi rezeksiyonuygulanabilir. Definitif kemoradyoterapi sonrası immünoterapi uygulanması önerilir.

II.I. 3. Süperior Sulkus ve Göğüs Duvarı Tümörleri

Süperior Sulkus Tümörleri (T3-4, N0-1) inde preoperatif tam doz kemoradyoterapi kombine uygun hastalarda immunoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon önerilir. Postoperatif tedavide immünoterapi yada konvansiyonel kemoterapi kombine rejimler uygulanabilir. Göğüs duvarı, proksimal hava yolu veya mediasten invazyonu (T3-4, N0-1) durumunda rezektabl hastalarda cerrahi ilk seçenektir. Postoperatif kemoterapiye immünoterapinin entegre edilmesi önerilir.

II.I. 4. İleri Evre Hastalık: Evre IIIB ve IV

II.I. 4.1. Evre IIIB (T1-3, N2-3)

Mediastinal ve supraklaviküler lenf nodlarının histolojik doğrulaması yapılır. Beyin MR, metastatik odakları değerlendirmek için zorunludur. Definitif kemoradyoterapi sonrası immünoterapi, progresyonsuz sağkalım oranlarını artırmıştır.

II.I. 4.2. Evre IV (Tüm M1a/b/c)

Moleküler testler (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PD-L1) tedavi seçimini yönlendirir.

Oligometastatik hastalar: Sistemik tedavi sonrası rezeksiyon veya SBRT düşünülebilir.

Yaygın metastatik hastalar: Hedefe yönelik tedavi veya immünoterapiler (örn. pembrolizumab, atezolizumab) tercih edilir.

II.I. 5. İmmünoterapinin Önemi

İmmünoterapi, özellikle PD-L1 pozitif tümörlerde ve kemoradyoterapi sonrası progresyonsuz hastalarda sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Neoadjuvan tedavi rejimlerinde tekli ya da kombine ajan olarak kullanılabilceği gibi, adjuvan tedavi protokollerinde de uygulanabilir. Nivolumab, İpililumumab, Durvalumab ve pembrolizumab, immünoterapinin en sık kullanılan ajanlarıdır. Tedavi protokollerine immünoterapinin entegre edilmesi, akciğer kanseri yönetiminde standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Gelecekte de güncel klavuzlarda definitive kemoradyoterapi uygulanması uygun görülen hastalarda cerrahi rezektabl insidansı arttırabileceği düşünülmüştür.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.A Hasta seçimi

Çalışmamızda Ocak 2008 ile Kasım 2024 arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim dalında primer akciğer karsinomu tanısıyla opere edilen 1134 hastayı değerlendirdik; sağkalım verilerine ulaşılabilmiş, verilerinin bilimsel çalışma amacıyla kullanılmasına aydınlatılmış onam alınmış 94 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

“Akciğer Karsinomu Nedeniyle Opere Edilen Olgularda İzlenen Hiler ve Pulmoner Lenf Nodu Metastazının Prognoza Etkisi” isimli klinik araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.01.2025 - 3095252 numaralı karar ile etik olarak uygun bulunmuştur.

Hastaların elektronik ve dökümanite arşiv verilerine, klinik ve patolojik kayıtlarına retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, sigara kullanımı öyküsü, başvuru anındaki yakınmaları, solunum fonksiyon testleri, radyolojik görüntüleme sonuçları, cerrahi girişimler, postoperatif komplikasyonlar, onkolojik tedaviler, sağkalım verileri kaydedildi.

III.A 1. Dahil Etme Kriterleri

Preoperatif invaziv veya non-invaziv tanı yöntemleri ile primer akciğer kanseri tanı almış ya da tümör şüphesi ile tanısız cerrahi uygulanmış, postoperatif patoloji sonucunda hiler/pulmoner lenf nodlarında (10, 11, 12, 13, 14 no’lu lenf nodları) tümör metastazı saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Preoperatif dönemde neoadjuvan kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. FDG- PET/BT de hiler ya da pulmoner lenf nodu tutulumu olmayan ancak patolojik evrelemede N1 lenf nodu tutulumu izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi.

III.A 2 Dışlama Kriterleri

Klinikopatolojik ya da sağkalım/nüks verilerine ulaşılamayan hastalar ile preoperatif dönemde klinik evreleme ile N1 pozitifliği düşünülen ve neoadjuvan tedavi sonrası N0 ya da N2 olarak raporlanan hastalar, cerrahi öncesi tarama sırasında uzak metastaz saptanan M1 hastalar, daha önce akciğer malignitesi nedeniyle opere edilmiş ya da bilinen başka malignite nedeniyle metastazektomi uygulanmış hastalar, sublober rezeksiyon yapılmış hastalar, postoperatif komplikasyonlar nedeniyle erken 90 gün içerisinde kaybedilen hastalar, postoperatif dönemde N2 saptanan hastalar, medikal ya da onkolojik prensipler gereği adjuvan herhangi bir tedavi almamış

hastalar, neoadjuvan tedavi olmadan cerrahi uygulanan; postoperatif dönemde fizyolojik yetersizlik nedeniyle adjuvan tedavi alamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bening nedenlerle opere edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tümör dışı nedenli ölümler çalışma dışında bırakıldı.

III.B 1. Preoperatif Hazırlık

FEV1 değeri 2000 cc veya beklenenin %60'ından yüksek olan ve DLCO değeri %60'ın üzerinde bulunan, kan gazı incelemelerinde anormallik saptanmayan hastalarda ileri inceleme yapılmadı. FEV1 değeri 2000 cc'nin altında veya beklenenin %60'ından düşük olan, DLCO değeri %60'ın altında saptanan ya da kan gazı hipoksemi veya hiperkarbi tespit edilen hastalara kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi çekildi. Kardiyopulmoner kapasiteleri sınırda olan hastalar, dört kat merdiven çıkma süreleri, kardiyak ritim ve oksijen saturasyonundaki değişiklikler gibi ek ölçütlerle değerlendirildi. Gerekli durumlarda, egzersiz testi yapılarak maksimal oksijen tüketimi (VO₂max) değerleri ölçüldü ve 15 ml/dk/kg sınır değeri olarak kabul edildi. Preoperatif ileri fizyolojik değerlendirmelerde uygun olmayan sonuçlar elde edilen veya FEV1 ve DLCO değerleri beklenenin %40'ından düşük olan hastalar fizyolojik inoperable kabul edilerek cerrahiye alınmadı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerin preoperatif medikal tedavileri, göğüs hastalıkları polikliniği tarafından düzenlenerek cerrahiye hazırlanması sağlandı. Antikoagülan tedavisi alması zorunlu olan hastalarda, operasyon öncesi ilaç yarılanma ömrü göz önünde tutulum ilgili bölümlere (kardiyoloji, kalp damar cerrahisi, nöroloji) danışılarak alımı durduruldu ve düşük molekül ağırlıklı heparin türevleriyle uygun dozlarda tedavi planlandı. Zorunlu hallerde antikoagülan tedavi altında cerrahi uygulandı. Preoperatif süreçte hastalar anesteziyoloji kliniği ile konsülte edilerek gerekli tetkikler tamamlandı ve cerrahi işlemden bir gece önce servise yatırıldılar. Hasta ve ailesi bilgilendirilerek aydınlatılmış onam alındı. Son gece toraks BT yenilendi. Operasyon öncesinde 8 saat açlık sağlanarak hastalar ameliyata hazırlandı.

III.B 1. Perioperatif Sürec

Operasyon öncesinde minimal invaziv cerrahi planlanan hastalara USG eşliğinde paravertebral sinir bloğu, açık cerrahi planlanan hastalara torakal epidural analjezi kateteri uygulandı. Preemptif multimodal ağrı kontrol stratejisi tercih edildi. Hastaların uygun boy/kilo ve vücut kitle indeksi ile trakea çapına uygun olarak kadınlarda 37 F, erkeklerde 39 F çift lümenli sol selektif entübasyon uygulandı. Cerrahi ekip tarafından FOB ile hem entübasyon tüpünün pozisyonu hem de endobronşiyal sistem vizüalize edildi. Gerekli görülen hastalara operasyon tarafında juguler ya da subklavian venöz kateter ve silikon sonda ile üriner kateterizasyon uygulandı. Endikasyon konulmuş hastalarda standart servikal mediastinoskopi işlemi uygulandı. Bilateral üst ve alt paratrakeal ve subkarinal lenf nodları çıkarılarak frozen incelemeye gönderildi. Seçilmiş sağ taraf tümörlerinde mediastinoskopi yerine operasyona VATS ile 2R, 4R ve 7 numaralı lenf nodları örneklenecek başlandı ve frozen çalışıldı.

Uygulanacak cerrahinin gereğine göre triportal, biportal, uniportal VATS, akses torakotomi ile hibrid VATS, anterior torakotomi veya posterolateral torakotomi tercih edildi.

Cerrahi için 30° kamera, bipolar enerji cihazları, kalın ve ince doku staplerleri, metalik ve polimer klipler hazır edildi.

Komorbiditesi olan olgularda torakotomi açılırken interkostal kas flebi hazırlandı.

Rezeksiyon materyalleri üzerinde frozen inceleme ile bronş ve gerekli durumlarda vasküler ve parankim cerrahi sınırlar değerlendirildi. R0 rezeksiyon hedeflendi. Lobektomi ile çıkarılması mümkün olmayan ana bronşa uzanan tümörlerde, bronkoskopik ve intraoperatif bulgular bir arada değerlendirilerek, onkolojik prensipler ve cerrahi teknikler doğrultusunda sleeve lobektomi uygulanabilirliği araştırıldı ve mümkün olduğunda pnömonektomiden kaçınıldı. Lob bronşuna invazyon gösteren tümör veya lenf nodlarının varlığında, şartlar uygun olduğunda sleeve lobektomi tercih edildi. Pulmoner arter invazyonu bulunan hastalarda, parankim koruyucu cerrahi hedeflenerek double sleeve lobektomi veya diğer damar plasti teknikleri uygulandı. Pulmoner arter rekonstrüksiyonu gerektiğinde, hastanın perikardından hazırlanan otolog greftler veya sentetik damar greftleri kullanıldı. VATS uygulanan vakalarda genellikle ek delik açılarak 1 adet apikobazal, torakotomi açılan vakalarda ise 2 adet 28 F toraks dreni konuldu.

III.B 3. Erken Postoperatif Tutum

Operasyon sonrası ekstübasyon açısından kontrendikasyonu bulunmayan hastalar operasyon masasında spontan solunumları sağlanınca ekstübe edilerek ameliyathane derlenme odasında (PACU) takip edildi. İleri yaş, komorbiditeler veya kardiyopulmoner yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar, endotrakeal çift lümenli tüp normal tek lümenli endobronşiyal (düz) tüp ile değiştirilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Sınırdaki solunum kapasitesine sahip olan veya eşlik eden ciddi hastalıkları nedeniyle preoperatif dönemde yoğun bakım takibi planlanan hastalar haricinde, tüm hastalar ameliyat sonrası ya ameliyat masasında ya da uyanma odasında ekstübe edilerek servisteki yataklarına alındı ve monitörize edildi.

Postoperatif dönemde, Akciğer Ameliyatından Sonra İyileşmenin Hızlanması Klavuzu (ERAS-2019)'na uygun olarak erken saatlerinde hastaların oral beslenmeleri başlatıldı, mobilizasyonları sağlandı ve solunum fizyoterapisi uygulandı (109). Torakal epidural kateter 48 saat sonrasında çıkarıldı. İdrar foley kateteri konulan hastalar, mobilize olduktan sonra kateter klempe edilerek idrar sıkışma hissi oluştuğundan sonra sonlandırıldı. Toraks dreninden 200-300 cc altında drenaj ve hava kaçağı olmayan hastaların toraks drenleri sonlandırıldı. Toraks dreninden 4 günden (96 saat) fazla hava kaçağı, uzamış hava kaçağı olarak kabul edildi.

Uzamış hava kaçağı, atelettazi ve nazokomiyal pnömoni, aritmi minör komplikasyon; akut böbrek yetmezliği, şilotoraks, miyokard infarktüsü ve deliryum major komplikasyon olarak belirlendi ve kaydedildi.

III.B 4. Taburculuk Sonrası Dönem

Komplikasyon izlenmeyen hastalar taburculuk sonrası 14. günde poliklinik kontrolüne çağırıldı. Kontrol muayenelerinde radyolojik görüntüleme ve kısa klinik biyokimyasal testler yapıldı. Yara yeri ve dren sabitleme sutureleri 14. günde alındı. Postoperatif komplikasyon durumunda göre ilgili birimlere danışılma gereksinimi gösteren hastalar ilgili birimlerin poliklinik kontrolüne yönlendirildi. Uzun dönem patoloji sonucuna göre haftalık multidisipliner tümör konseyinde (İstanbul Tıp Fakültesi Torasik Onkoloji Konseyi) değerlendirilerek adjuvan tedavi seçenekleri planlandı. Adjuvan tedavisi tamamlanarak izlem sürecine alınan hastalar takip süresince klinik biyokimyasal ve radyolojik tetkikleri ile komplikasyon ve nüks gelişimi açısından takip edildiler. Hastalar TNM 9'a uygun olarak yeniden evrelendi (110).

III.C Biyoistatistik

Hasta verilerinin analizi, Microsoft Excel (Microsoft Excel, version 16.0, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 25.0, IBM Corporation, Chicago, IL, USA) yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, histogram grafiklerinin incelenmesi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, ortanca, yüzde ve standart sapma hesaplandı.

N1 lenf nodları yerleşim sahasına göre No.10 ve 11 hiler-santral, 12-13-14 periferik kabul edildi. Tek bir tip istasyonda patolojik tutulum izlenen hastalar tekli istasyon (single) grubuna, birden fazla istasyonda tutulum olması da çoklu istasyon (multiple) olarak alındı. Çoklu tutulum durumunda hiler ve periferik tutulum var ise kombine alınarak sağkalım analizinde sınıflandırıldı.

Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak genel sağkalım (OS) ve hastalısız sağkalım (DFS) oranları hesaplandı. Farklı gruplar arasındaki sağkalım farkları log-rank testi ile değerlendirildi. Mediastinal lenf nodu metastazı ve diğer klinikopatolojik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisi, öncelikle tek değişkenli regresyon analiziyle incelendi. Tek değişkenli regresyon analizlerde istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler, çok değişkenli (multivariate) Cox regresyon analizine dahil edildi. Bu analiz, bağımsız değişkenlerin sağkalım üzerindeki bağımsız etkilerini değerlendirmek için yapıldı. Cox regresyon analizinde sonuçların anlamlılığı $p < 0.1$ olarak kabul edildi.

Ek olarak, sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Student's T-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare (χ^2) testi ile analiz edildi. Analiz sürecinde elde edilen bulgular hem sağkalım hem de prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik detaylı bir şekilde yorumlandı. Ortanca takip süresi 57 ± 51.4 ay idi (aralık;6-208 ay).

5- BULGULAR

Primer akciğer karsinomu nedeniyle opere edilen postoperatif patoloji sonucunda N1 hastalık saptanmış 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 82'si (%87.2) erkek, 12'si (%12.8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması; erkek ve kadın grupları için sırasıyla 60.7±8 ve 63 ±6 idi. Zorlu ekspiryum ile 1 saniyede atılan volüm (FEV1) ortalaması 2404±612.6 ml, ortalama FEV1 oranı ise %85.93±18 olarak hesaplandı. Eşlik eden hastalık olarak: hipertansiyon 28 (%45.9), koroner arter hastalığı 16 (%26.2), diyabetes mellitus 12 (%19.7), major depresyon öyküsü 2 (%3.3), obstrüktif uyku apne sendromu 2 (%3.3), kronik atriyal fibrilasyon 1 (%1.6) hastada gözlemlendi. Hastalık yerleşim yeri olarak sağ akciğer 38 (%40.4), sol akciğer 56 (%59.6) olguda izlendi. Ortalama tümör çapı bilgisayarlı tomografiye göre 45.3±20.4 mm (min-max:15-110) olarak saptandı. Tümörün FDG-PET/BT'de ölçülebilen ortalama çapı ise 44.37±20.6 mm (14-110) ve ortalama FDG tutulumu ise SUD 14.18±6.6 (min-max:3.7-36) olarak ölçüldü. FDG-PET/BT'de hastaların 65'inde (%69.1), metastatik şüpheli hiler lenf nodu raporlandı. Bu hastaların hiler lenf nodlarında ortalama standart tutulum değeri 6.11±5.4 (min-max:1.9-32) ve kısa aksları 15±5.5 mm (min-max:3-30) idi.

Preoperatif dönemde hastalara bronkoskopik biyopsi ya da BT/USG altında transtorasik ince iğne/tru-cut biyopsisi ile tanı sağlandı. Elli hastaya (%53.2) bronkoskopik tanı, 32(%34.0) hastaya ise transtorasik biyopsi ile tanı konuldu, 12(%12.8) hastaya ise preoperatif tanısız direkt cerrahi uygulandı. Lokal ileri evredeki 12(%12.8) hasta neoadjuvan kemoterapileri tamamlandıktan sonra 4-6 hafta içinde opere edildi. Neoadjuvan tedavi almış 12 hastanın 6(%50)'sında primer tümör sol üst lob yerleşimli olarak izlendi. Yaş, sigara öyküsü, FEV1 değeri, komorbiditeler, primer akciğer karsinomunun akciğerde yerleşim tarafı, histopatolojik tanı, preoperatif tanı yöntemleri, preoperatif dönemde yapılan FDG-PET/BT'de raporlanmış hiler/pulmoner lenf nodu tutulumu ve neoadjuvan tedavi almış hasta sayısı, Dünya Sağlık Örgütü-2021 sınıflamasına uygun tümör histopatolojisi (51) ve hastaların demografik özellikleri tablo 8'da sunulmuştur.

Tablo 8. Demografik veriler

Demografik Veri		n(%)
Cinsiyet		
	Erkek	82 (%87.2)
	Kadın	12 (%12.8)
Yaş (Ortalama ± SS) (min-max)		61.1±7 (44-77)
Sigara öyküsü(paket,yıl)(Ortalama ±)		43.1±29
FEV1(ml/sn)		2404±612.6
FEV1 oranı (%)		85.9±17.8
Komorbiditeler		
	Hipertansiyon	28 (45.9)
	Koroner Arter Hastalığı	16 (26.2)
	Diyabetes Mellitus	12 (19.7)
	Major Depresyon	2 (3.3)
	Obstruktif Uyku Apne Sendromu	2 (3.3)
	Kronik Atriyal Fibrilasyon	1 (1.6)
Tümör Tarafı		
	Sağ	38 (40.4)
	Sol	56 (59.6)
Primer Tümör Yerleşim Yeri		
	Sağ üst lob	17 (18.1)
	Sağ orta lob	5 (5.3)
	Sağ alt lob	16 (17)
	Sol üst lob	37 (39.4)
	Sol alt lob	19 (20.2)
Preoperatif Tanı Yöntemi		
	Tanısız cerrahi	12 (12.8)
	Bronkoskopik tanı	50 (53.2)
	Transtorasik biyopsi	32 (34.0)
Preoperatif Patolojik Tanı		
	Tanısız	12 (12.8)
	Adenokarsinom	12 (12.8)
	Skvamöz Hücreli Karsinom	46 (48.9)
	KHDAK (Alt tip belirtmeden)	23 (24.5)
	Büyük Hücreli Karsinom	1 (1.1)
FDG-PET/BT Hiler tutulum		
	Anlamli tutulum mevcut	65 (69.1)
	Anlamli tutulum mevcut değil	29 (30.9)
Neoadjuvan Tedavi		
	Doğrudan Cerrahi	82 (87.2)
	Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi	12 (12.8)

Kadın hastaların yaş ortalaması, erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (63.08 ± 5.62 yıl vs. 60.77 ± 8.14 yıl, $p=0.034$). Erkek hastaların sigara kullanım öyküsü kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (47.34 ± 28.04 vs. 13.75 ± 19.56 , $p<0.001$).

Solunum fonksiyon değerlendirilmesinde, erkek hastaların FEV1 (ml/sn) değerleri kadın hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (2481.38 ± 610 vs. 1892.92 ± 309 , $p<0.01$). Kadın hastaların FEV1 oranları (%) erkek hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulundu (99.08 ± 9.34 vs. 83.96 ± 17.86 , $p<0.001$).

Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi DLCO (ml/min/mmHg) değerleri açısından ise erkek ve kadın hastalar için sırasıyla (81.14 ± 20.1 vs. 88.30 ± 11.3 , $p=0.275$) saptandı. Cinsiyetler arasında DLCO açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Demografik farklılıkların cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Cinsiyete göre demografik verilerin kıyaslanması

Kategori	Erkek (n:82)	Kadın (n:12)	p-değeri
Yaş (yıl)	60.7 ± 8.1	63.08 ± 5.6	0.034
Sigara (paket/yıl)	47.3 ± 28.1	13.75 ± 19.6	<0.001
DLCO (ml/min/mmHg)	81.1 ± 20.1	88.30 ± 11.3	0.275
FEV1 (ml/sn)	2481 ± 610	1892.92 ± 309.1	<0.001
FEV1 (%)	83.9 ± 17.8	99.08 ± 9.34	<0.001

Yetmiş üç (%77.7) hastaya standart servikal mediastinoskopi işlemi uygulandı, kalan 21 (%22.3) hastaya ise direkt rezeksiyon uygulandı. Hastaların 18'inde (%19.2) VATS planlanarak cerrahi girişime başlanırken 2 (%2.1) hastada onkolojik güvenlik ve 1 (%1.1) hastada ise perioperatif major hemoraji gerçekleşmesi nedeniyle anterior torakotomiye geçildi. Vakaların 15 (%16)'i VATS ile tamamlanırken 79 (%84) hastada ise torakotomi tercih edildi. Neoadjuvan tedavi almış hastaların 11'inde (%91.7) cerrahi torakotomi ile tamamlanırken 1 (%3.8) hastada VATS ile tamamlandı.

Yirmi sekiz (%29.8) hastada pariyetal plevra, 9 (%9.6) hastada timik doku, 3 (%3.2) hastada interkostal kas flebi ile bronşiyal güdük veya anastomoz desteklendi.

On bir (%11.7) hastada genişletilmiş cerrahi rezeksiyon uygulandı. Ortalama yatış süresi 8 ± 4.62 gün (min-max:3-24) olarak saptandı. Neoadjuvan ve doğrudan cerrahi kolları karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama yatış süresi 7 ± 3.2 gün ile 8.5 ± 4.7 gündü ($p=0.191$).

Perioperatif dönemde 5 (%5.3) hastada major komplikasyon izlenirken 21(%22.3) hasta minör komplikasyon izlendi. Neoadjuvan tedavi almış hastalarda doğrudan cerrahi uygulanan hastalar arasında ise komplikasyon oranları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.442$). Mediastinoskopi uygulanma oranları, cerrahi yöntem seçimi, genişletilmiş cerrahi uygulamaları, doku desteği tercihleri, komplikasyonlar Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Cerrahi Özellikler

Cerrahi Özellikler		n(%)
Mediastinoskopi		
	Uygulanan	73 (77.7)
	Uygulanmayan	21 (22.3)
Cerrahi Yaklaşım		
	Torakotomi	79 (84)
	VATS	15 (16)
Genişletilmiş Cerrahi		
	Pulmoner arter plasti	4 (4.3)
	Parsiyel perikard rezeksiyonu	2 (2.1)
	Arteriyel ve bronşiyal sleeve rezeksiyon	2 (2.1)
	Atriyum rezeksiyonu	2 (2.1)
	Göğüs duvarı rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu	1 (1.1)
Doku Desteği		
	Uygulanmayan	54 (57.4)
	Pariyetal plevra	28 (29.8)
	İnterkostal doku flebi	3 (3.2)
	Timus	9 (9.6)
Komplikasyonlar		
Minör Komplikasyonlar		
	Nazokomiyal pnömoni	13 (13.8)
	Atriyal Fibrilasyon	10 (10.6)
	Uzamış hava kaçağı	6 (6.4)
	Atelektazi	2 (2.1)
Major Komplikasyonlar		7 (7.2)
	Deliryum	2 (2.1)
	Akut böbrek yetmezliği	2 (2.1)
	Şilotoraks	2 (2.1)
	Miyokard infarktüsü	1 (1.1)

Postoperatif dönemde en sık pulmoner, sonrasında kardiyovasküler komplikasyonlar görüldü. Hastaların 13 (%13.8)'ünde nazokomiyal pnömoni saptandı. Kardiyoversiyon yapılmaksızın medikal tedaviye yanıtı atriyal fibrilasyon 10 (%10.6) hastada izlendi. Bir (%1.1) hastada ise koroner anjiyografi uygulanarak koroner stent takılmasına neden olan miyokard infarktüsü gelişti. Hastaların 6 (%6.4)'sında uzamış hava kaçağı görüldü ve bu hastalarda ek cerrahi girişime gereksinim olmadan taburcu edildi. Diğer nadir komplikasyonlar sırasıyla; medikal tedaviyle düzelen deliryum 2 (%2.1), medikal tedaviyle preoperatif renal fonksiyonlarına dönen akut böbrek yetmezliği izlenen 2 (%2.1), oral rejimin kapatılması ve parenteral nutrisyon tedavisi sonrası ek cerrahiye girişim gerektirmeyen şilotoraks 2 (%2.1) hastada izlendi.

Hastaların T evreleri değerlendirildiğinde; en sık T2a (%33.0) olup, bunu T3 (%28.7) ve T2b (%22.3) evreleri takip etti.

Plevral invazyon değerlendirildiğinde; 23 (%24.5) hastada PL1, 4 (%4.3) hastada PL2 ve 3 (%3.2) hastada PL3 düzeyinde invazyon görüldü.

T tümör evresi, plevral invazyon derecesi, TNM 9'a göre sonuç evreleri, histopatolojik sonuçlar ve skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanan tümörlerin farklılaşma düzeyleri, tablo 11' de belirtildi.

Sonuç evrelemesi incelendiğinde, Evre IIB (%55.3) ve Evre IIIA (%34.0) evrelerinin çalışmada belirgin olarak öne çıktığı görüldü. Histopatolojik tanılarına göre, olguların 52 (%55.3)'sinde skuamöz hücreli karsinom ve 34 (%36.2)'ünde adenokarsinom saptandı. Skuamöz hücreli karsinom olgularının büyük çoğunluğu orta derecede diferansiye 32 (%34.0) olarak raporlandı.

Tablo 11. Histopatolojik özellikler ve TNM 9'a göre evreler

T Evresi		n (%)
	T1a	2 (2.1)
	T1b	8 (8.5)
	T2a	31 (33.1)
	T2b	21 (22.3)
	T3	27 (28.7)
	T4	5 (5.3)
Plevral İnvazyon		
	Yok	64 (68.1)
	PL1	23 (24.4)
	PL2	4 (4.3)
	PL3	3 (3.2)
Sonuç Evresi		
	Evre IIA	10 (10.6)
	Evre IIB	52 (55.3)
	Evre IIIA	32 (34.1)
Histopatoloji		
	Skvamöz Hücreli Karsinom	52 (55.3)
	Adenokarsinom	34 (36.2)
	Adenoskvamöz Morfoloji	4 (4.2)
	Kombine Büyük hücreli ve Skvamöz hücreli	2 (2.1)
	Büyük Hücreli	1 (1.1)
	Sarkomatoid Karsinom	1 (1.1)
Skvamöz Hücreli Karsinom Hücrel Farklılaşma Oranları		
	Kötü Diferansiye	8 (8.5)
	Orta Diferansiye	32 (34.0)
	İyi diferansiye	3 (3.2)

Cerrahi girişim lobektomi, sleeve lobektomi ve pnömonektomi değerlendirildiğinde en sık uygulanan cerrahi işlem sol üst lobektomi olup, toplam 19 vaka (%20.2) ile çalışmada en büyük grubu oluşturdu. Bunu, sol pnömonektomi (16 vaka, %17.0) ve sağ üst lobektomi (13 vaka, %13.8) takip etti.

Disseke edilen ortanca N2 lenf nodu sayısı, prosedürler arasında farklılık gösterdi. En yüksek ortalama değer, sağ alt lobektomide (8 ± 2.5) gözlemlendi. Buna karşılık, sağ alt sleeve lobektomi ve sol alt sleeve lobektomide daha düşük saptandı.

Disseke edilen ortanca N1 lenf nodu sayısı, en yüksek ortanca ile sağ alt lobektomi işleminde (8 ± 5.5) bulundu, bunu sağ pnömonektomi (7 ± 4.5) izledi. Bu değerler, özellikle sağ alt lobektomi yapılan hastalarda kapsamlı bir lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirildiğini göstermektedir.

Metastaz saptanan N1 lenf nodu istasyonu sayısı incelendiğinde, en yüksek ortanca değerler, sağ pnömonektomi (2.5 ± 1.4) sonrasında sağ üst lobektomi, sağ alt bilobektomi ve sol pnömonektomi olarak bulundu.

Sol pnömonektomi ve sağ pnömonektomi işlemlerinde disseke edilen N1 lenf nodu sayıları yüksek olmakla birlikte, metastaz saptanan lenf nodu istasyonu sayılarında farklılık gözlemlendi. Sağ pnömonektomi hastalarında ortanca metastatik lenf nodu istasyonu sayısı 2.5 ± 1.4 olarak hesaplanırken, sol pnömonektomi hastalarında bu oran 2 ± 1.4 olarak bulundu.

Her bir hiler ve pulmoner lenf nodu tekil incelendiğinde ise 10 nolu lenf nodu istasyonu için 68 (%72.3) hastada pozitiflik, 11 nolu lenf nodu istasyonu için 34 (%36.2) hastada pozitiflik, 12 nolu lenf nodu istasyonu için 8 (%8.5) hastada pozitiflik, 14 nolu lenf nodu istasyonu için 4 (%4.3) hastada pozitiflik izlendi. Veriler Tablo 12'de detaylandırıldı.

Tablo 12. Cerrahi tipi ve disseke edilen ortanca lenf nodu sayısı

Cerrahi Tipi	Vaka Sayısı n(%)	Ortanca \pm SS (min - maks)		
		Disseke edilen ortalama N2 lenf nodu istasyonu sayısı	Disseke edilen ortalama N1 lenf nodu istasyonu sayısı	Metastaz saptanan ortalama N1 lenf nodu istasyonu sayısı
Sağ üst lobektomi	13 (13.8)	5 (4-8)	5 (1-42)	2 (1-3)
Sağ üst sleeve lobektomi	10 (10.6)	6 (3-8)	6 (2-20)	1 (1-2)
Sağ üst sleeve bi-lobektomi	1 (1.1)	5	5	3
Sağ orta lobektomi	1 (1.1)	6	5	1
Sağ alt lobektomi	5 (5.3)	8 (3-8)	8 (4-18)	1
Sağ alt sleeve lobektomi	1 (1.1)	3	6	2
Sağ alt bi-lobektomi	4 (4.3)	5 (3-6)	4 (2-8)	2 (1-4)
Sağ pnömonektomi	6 (6.4)	6 (3-8)	7 (3-16)	2.5 (1-4)
Sol üst lobektomi	19 (20.2)	5 (3-8)	5 (3-20)	1 (1-7)
Sol üst sleeve lobektomi	7 (7.4)	5 (4-8)	4 (4-14)	1 (1-5)
Sol alt lobektomi	10 (10.6)	6 (3-8)	5 (1-12)	1 (1-4)
Sol alt sleeve lobektomi	1 (1.1)	4	6	1
Sol pnömonektomi	16 (17.0)	6 (3-8)	5 (1-12)	2 (1-5)

Ortalama yaş göz önünde bulundurulduğunda 60 yaş ve altında olan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım (DFS) oranı %42.6 iken, 60 yaş üstü hastaların DFS oranı %48 oldu ($p=0.650$). Bu grupların 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları ise sırasıyla %51.3 ve %56.3 idi ($p=0.289$).

Erkek hastaların 5 yıllık DFS, OS oranları sırasıyla %43.7 ve %52.4; kadın hastaların 5 yıllık DFS, OS oranları sırasıyla %57.1 ve %63.5 oldu. Bu oranlar için p-değerleri DFS için $p=0.624$ ve OS için $p=0.942$ olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama sigara kullanımı 43 paket /yıl olarak saptandı. 43 paket yıl ve altında sigara öyküsü olan hastalarda 5 yıllık DFS ve OS açısından anlamlı fark yoktu (DFS için $p=0.476$, OS için 0.519). Ortalama FEV1 değerine göre kıyaslandığında solunum kapasitesi açısından $FEV1>2040$ ml izlenen hastalarda genel sağkalımda istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı izlendi ($p=0.039$). Sağ taraflı tümörü olan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %37.9 iken sol taraflı hastaların oranı %51.2 bulundu ($p=0.239$). Beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %52.5 ve %55 olup, p-değeri 0.723 olarak hesaplandı.

Hiler veya pulmoner lenf nodlarında hipermetabolizma saptanan 45 hasta (%73.8) için 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %42.9, genel sağkalım oranı %50.7 olarak hesaplandı. Negatif hipermetabolizma saptanan 16 hasta (%26.2) için 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %51.6, genel sağkalım oranı %50.6 olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım için $p=0.428$, genel sağkalım için $p=0.971$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan FDG-PET/BT tetkikinde hiler/pulmoner lenf nodlarında hipermetabolizma saptanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %22.2, genel sağkalım oranı %33.3 olarak tespit edilmedi. Hipermetabolizma göstermeyen hastalarda ise 5 yıllık hastaliksız sağkalım %40.9, genel sağkalım %51.4 olarak hesaplandı. P-değerleri sırasıyla $p=0.720$ ve $p=0.212$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %43.8, genel sağkalım oranı %45.8 olarak bulundu. Neoadjuvan tedavi olmaksızın cerrahi uygulanan (up-front cerrahi) hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %43.7 ve %56.7 olarak hesaplanmıştır. P-değerleri hastalıksız sağkalım için 0.785 ve genel sağkalım için 0.821 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Genişletilmiş rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %24.2, genel sağkalım oranı %54.5 olarak bulundu. Yapılmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %48.5 ve %59 olarak hesaplandı. Genişletilmiş rezeksiyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında hastalıksız sağkalım için (p=0.147) anlamlı fark olmadı. Genel sağkalım için (p=0.178) olup genel sağkalımda ise anlamlı fark bulunmadı.

Pnöminektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %43.5, genel sağkalım oranı %47.8 olarak hesaplandı. Pnöminektomi dışı cerrahilerde hastalıksız sağkalım %52, genel sağkalım %53.1 olarak bulundu. Pnöminektomi ve diğer cerrahi gruplar arasında hastalıksız sağkalım için (p=0.709), genel sağkalım için (p=0.448) olup anlamlı fark saptanmadı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde herhangi bir komplikasyon izlenen hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalımları %41.7, komplikasyon olmayan hastaların ise % 48.9 idi (p=0.848). 5-Yıllık genel sağkalımda ise sırasıyla %51.7 ve %55.6 olduğu gözlemlendi (p=0.789).

TNM 9'a göre T evresi sırasıyla 5-yıllık hastalıksız ve 5-yıllık genel sağkalıma göre değerlendirildiğinde T1a için %100 ve %100, T1b için %57.1 ve %70.7, T2a için %48.9 ve %50.8, T2b için %40.3 ve %44.5, T3 için %21 ve %34.4, T4 için %0 ve %20 olarak gösterdik (p<0.001) (Şekil 3).

Plevral invazyon olmayan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %51.3, genel sağkalım oranı %59.1 olarak hesaplandı. PL1 düzeyinde plevra invazyonu olan hastalarda hastalıksız sağkalım oranı %30.1, genel sağkalım oranı %40.7 olarak bulundu. PL2 invazyonunda bu oranlar sırasıyla %25 ve %37.5 olarak hesaplandı. Plevral invazyonun varlığına göre yapılan karşılaştırmalar sonucunda hastalıksız sağkalım için (p=0.019), genel sağkalım için (p=0.020) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 4). IIA evresinde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %68.6, genel sağkalım oranı %75 olarak bulundu. IIB evresinde bu

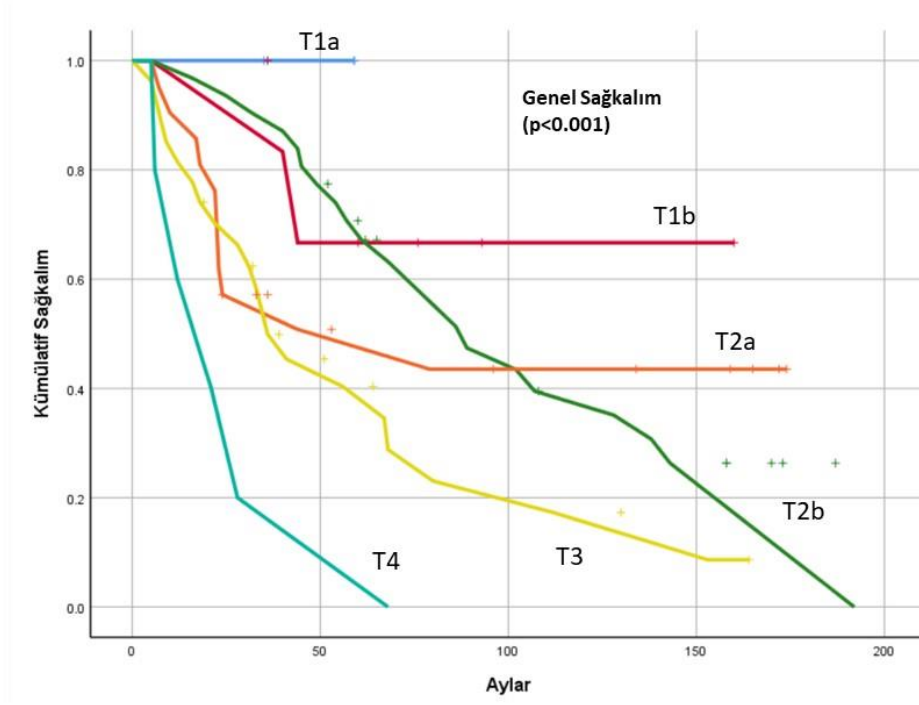
oranlar %55.6 ve %59.7, IIIA evresinde ise %17.3 ve %37.2 olarak hesaplandı. TNM evreleri arasındaki karşılaştırmalarda hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalım açısından ($p<0.001$) olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Şekil 5).

Adenokarsinom hastalarında 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %42.3, genel sağkalım oranı %48.7 olarak hesaplandı. Skuamöz hücreli karsinomda hastalısız sağkalım oranı %45.2, genel sağkalım oranı %59.2 bulunmuştur. Histopatolojik alt tipler arasında yapılan analizde p-değerleri her iki sağkalım için de ($p<0.001$) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yine skuamöz hücreli karsinom saptanan hastaların alt tip analizleri incelendiğinde kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinomda 5 yıllık hastalısız sağkalım %0, genel sağkalım %25 bulundu. Orta diferansiye hastalarda bu oranlar sırasıyla %30.4 ve %57.9 hesaplandı. İyi diferansiye hastalarda ise hastalısız sağkalım %50, genel sağkalım %59.4 belirlendi. Diferansiyasyon grupları arasındaki karşılaştırmada hastalısız sağkalım açısından ($p=0.407$), genel sağkalım açısından ($p=0.381$) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

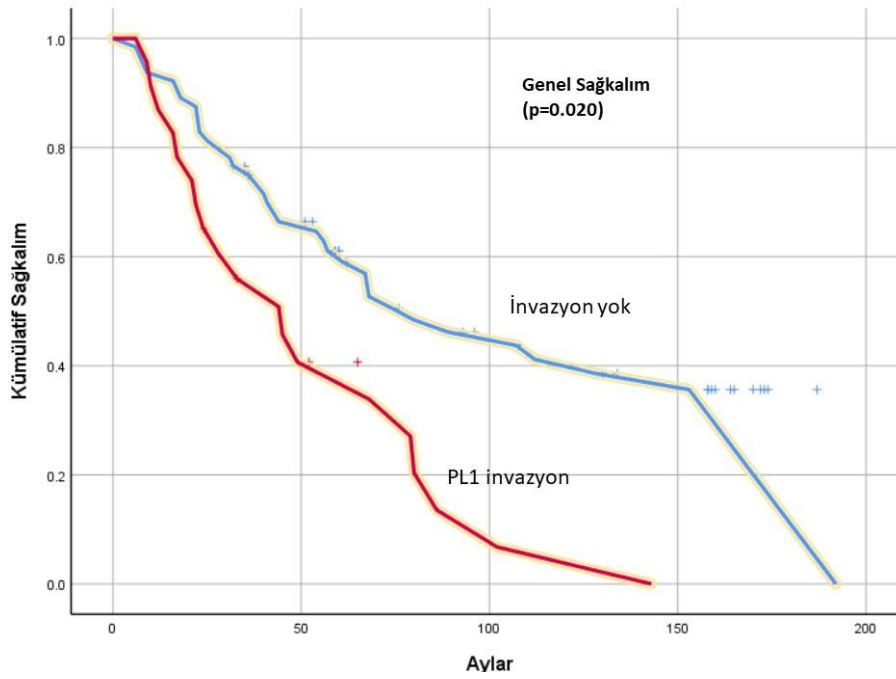
Hiler ya da pulmoner sınıflandırıldığında hiler lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık DFS oranı %51.3 ve OS oranı %56 olarak bulundu. Periferik N1 istasyon tutulumu olan hastaların DFS ve OS oranları sırasıyla %40 ve %59.3 oldu. Hastalısız sağkalım için ($p=0.036$), genel sağkalım açısından ($p=0.224$) bulundu.

Metastatik lenf nodlarının alt tipine göre yapılan değerlendirmede tek istasyon tutulumunda 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %52.3, genel sağkalım oranı %59.7 olarak hesaplandı. Çoklu istasyon tutulumunda ise hastalısız sağkalım %17.8, genel sağkalım %27.9 olarak bulundu. İki grup arasındaki p-değerleri hastalısız sağkalım için $p=0.005$ (Şekil 6), genel sağkalım için $p=0.045$ olup çoklu istasyon tutulumu olan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 7). Klinikopatolojik özellikler, 5 yıllık hastalısız sağkalım, genel sağkalım ve p-değeri tablo 13’de detaylandırılmıştır. N1 ve N2 lenf nodu disseksiyonu ve bunlara göre sağkalım değerleri tablo 14’de gösterilmiştir.

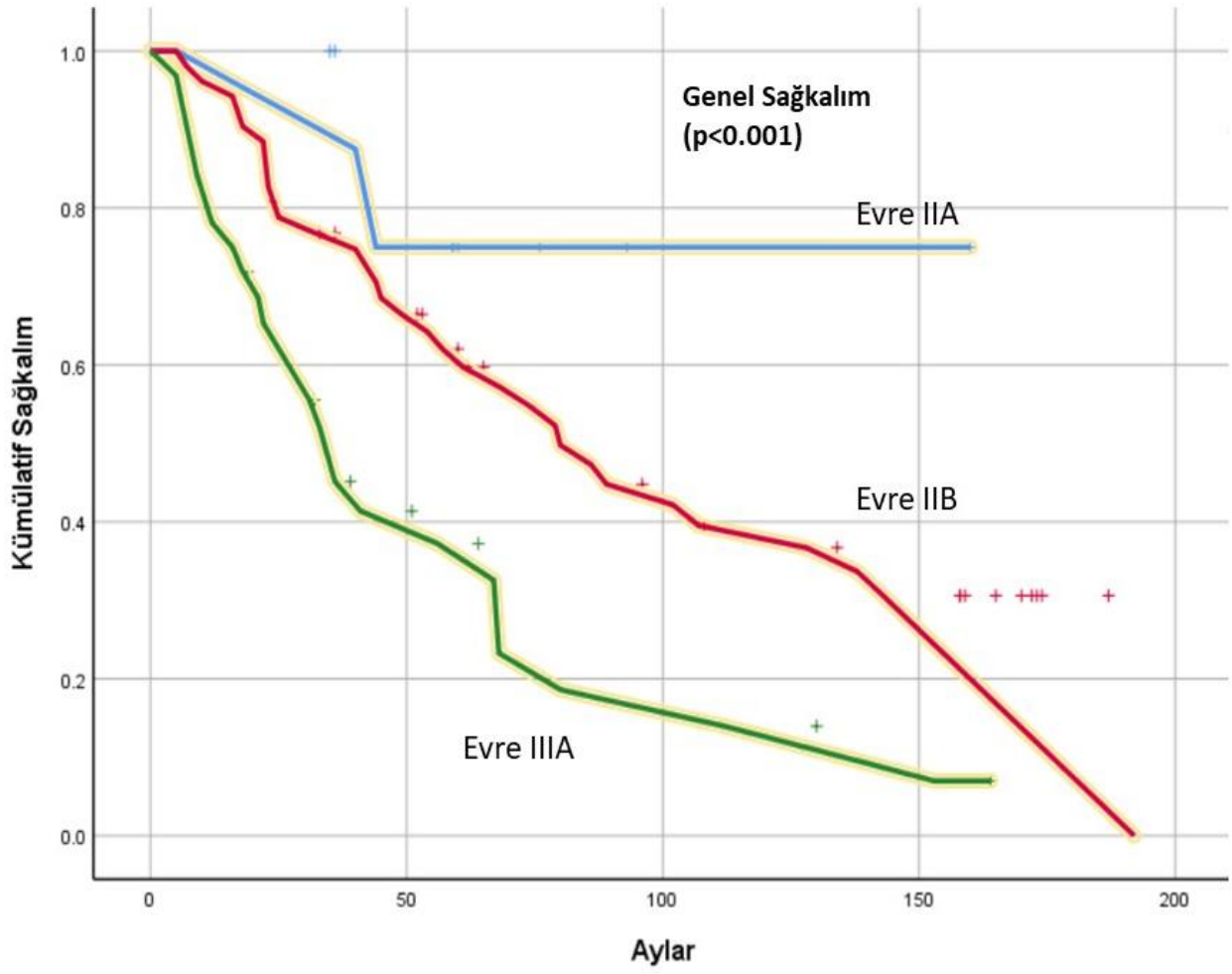
Şekil 3. T Evresine göre genel sağkalım



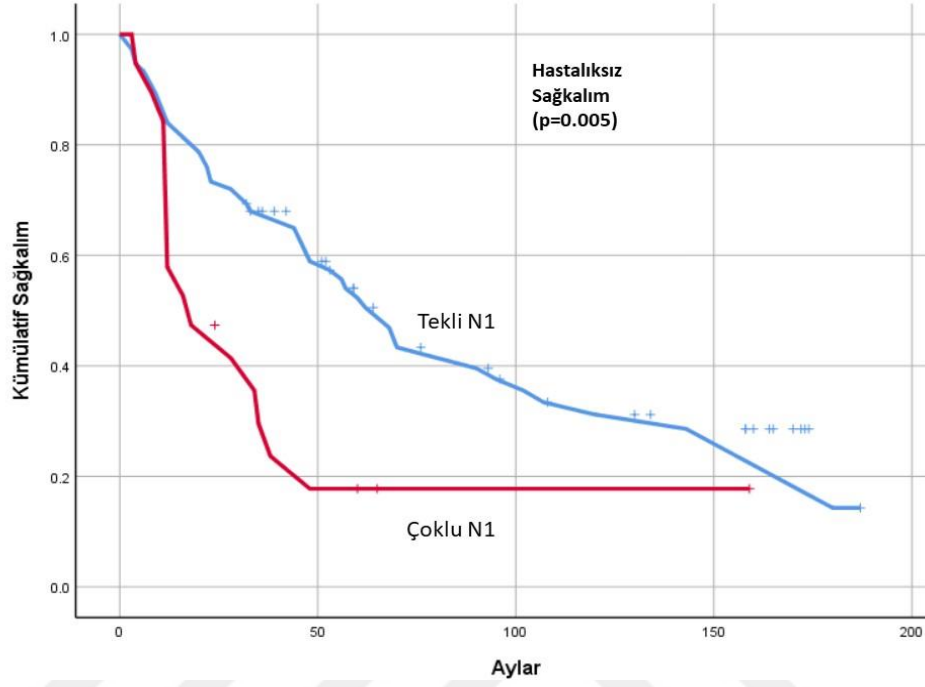
Şekil 4. Plevral invazyon durumuna göre genel sağkalım



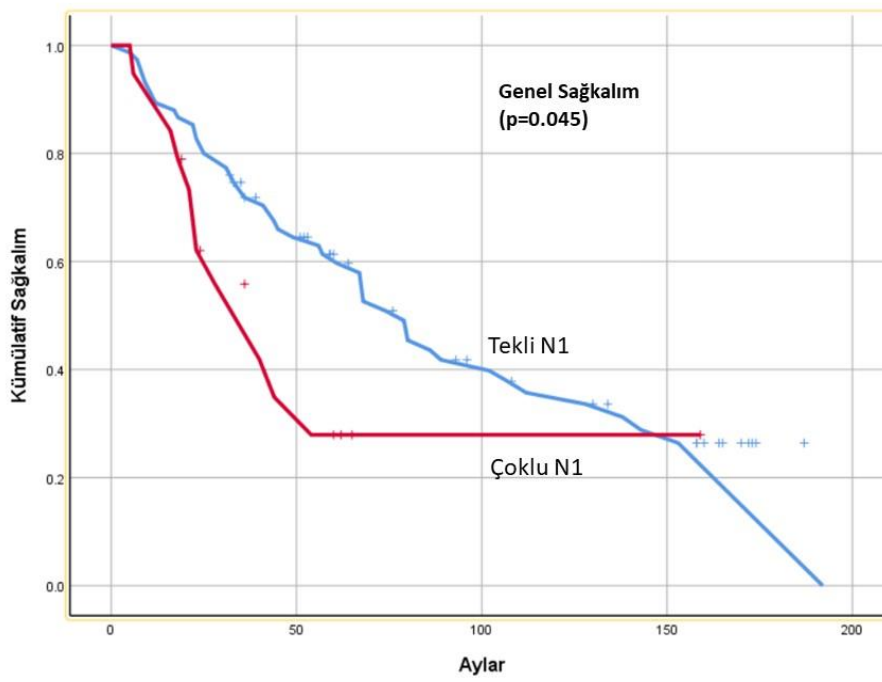
Şekil 5. TNM 9'a göre genel sağkalım



Şekil 6. Tekli ve Çoklu N1 tutulumu için hastaliksız sağkalım



Şekil 7. Tekli ve Çoklu N1 tutulumu için genel sağkalım



Tablo 13. Klinikopatolojik özellikler, 5 yıllık hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve p-değeri

Klinikopatolojik Özellikler	n (%)	5-yıllık Hastalıksız sağkalım (%)	p-değeri	Ortanca Sağkalım (aralık)	5-yıllık Genel sağkalım (%)	p-değeri
Toplam	94	64.7		68 (45.4 - 90.6)	55.2	
Yaş						
≤60	45 (47.9)	42.6		68 (0.0 - 152.0)	51.3	
>60	49 (52.1)	48	0.650	68 (51.8 - 84.2)	56.3	0.289
Cinsiyet						
Erkek	82 (87.2)	43.7		68 (45.9 - 90.1)	52.4	
Kadın	12 (12.8)	57.1	0.624	74 (52.3 - 95.7)	63.5	0.942
Sigara						
≤43 paket/yıl	55 (58.5)	37.7		56 (31.5 - 80.5)	47.6	
>43 paket/yıl	39 (41.5)	57.9	0.476	89 (56.2 - 121.8)	63.3	0.519
FEV1						
≤ 2404 ml/dk	53 (56.4)	36.1		57 (38.6 - 75.4)	59.9	
> 2404 ml/dk	41 (43.6)	56.8	0.035	107 (38.2 - 175)	64.4	0.039
Taraf						
Sağ	38 (40.4)	37.9		68 (53.6 - 82.4)	52.5	
Sol	56 (59.6)	51.2	0.620	79 (37.6 - 120)	55	0.723
N1 için PET Tutulumu						
Pozitif	45 (73.8)	42.9		49 (34.6 - 63.4)	50.7	
Negatif	16 (26.2)	51.6	0.428	68 (26.5 - 109)	50.6	0.971

Klinikopatolojik Özellikler	n (%)	5-yıllık Hastahksız sağkalım (%)	p-değeri	Ortanca Sağkalım (aralık)	5-yıllık Genel sağkalım (%)	p-değeri
Neoadjuvan Tedavi						
Var	12 (12.8)	43.8	0.785	56 (27.8 - 84.2)	45.8	0.821
Yok	82 (87.2)	43.7		68 (47.7 - 88.3)	56.7	
Mediastinoskopi						
Mevcut	73 (77.7)	44.7	0.138	68 (47.3 - 88.7)	54.9	0.624
Yapılmamış	21 (22.3)	48.8		80 (46.2 - 113)	55.1	
Genişletilmiş Rezeksiyon						
Mevcut	11 (11.7)	24.2	0.147	41 (19.3 - 62.7)	54.5	0.178
Yapılmamış	83 (88.3)	48.5		74 (55.8 - 92.2)	59	
Cerrahi Tipi						
Pnöminektomi	22 (23.4)	43.5	0.276	68 (30.3 - 105)	47.8	0.448
Diğeri	72 (76.6)	52		68 (44.4 - 91.6)	53.1	
Komplikasyon						
Mevcut	41 (43.6)	41.7	0.848	67 (53.4 - 80.6)	51.7	0.789
Yok	53 (56.4)	48.9		79 (46.9 - 111)	55.6	

Klinikopatolojik Özellikler	n (%)	5-yıllık Hastalısız sağkalım (%)	p-değeri	Ortanca Sağkalım (aralık)	5-yıllık Genel sağkalım (%)	p-değeri
T Evresi						
1a	2 (2.1)	100		54 (19.7 - 88.3)	100	
1b	8 (8.5)	57.1		-	70.7	
2a	31 (33.0)	48.9		97 (73.5 - 120.5)	50.8	
2b	21 (22.3)	40.3		44 (0.0 - 138.0)	44.5	
3	27 (28.7)	21		36 (24.8 - 47.2)	34.4	
4	5 (5.3)	0	<0.001	21 (1.7 - 40.3)	20	0.001
Plevral İnvazyon						
Yok	64 (68.1)	51.3		68 (45.4 - 90.6)	59.1	
PL1	23 (24.5)	30.1		45 (21.6 - 68.4)	40.7	
PL2	4 (4.3)	25		12 (0.0 - 41.4)	37.5	
PL3	3 (3.2)	0	0.019	-	0	0.020
TNM						
IIA	10 (10.6)	68.6		130 (9 - 171.2)	75	
IIB	52 (55.3)	55.6		80 (55.5 - 104)	59.7	
IIIA	32 (34.0)	17.3	<0.001	36 (23.5 - 48.5)	37.2	<0.001
Histopatolojik Alt-tip						
Adenokarsinom	34 (36.2)	46.1		79 (51.8 - 106.2)	48.7	
Skuamöz Hücreli Karsinom	52 (55.3)	47.5		70 (21.6 - 118.3)	61.5	
Adenoskuamöz Morfoloji	4 (4.3)	50			75	
Kombine Büyük hücreli, SCC	2 (2.1)	0			0	
Büyük Hücreli	1 (1.1)	0			0	
Sarkomatoid Karsinom	1 (1.1)	0	0.001		0	<0.001
Histopatolojik Tip						
Adenokarsinom	34 (36.2)	42.3		57 (28.4 - 85.6)	48.7	
Skuamöz Hücreli Karsinom	52 (55.3)	45.2	0.157	68 (20.0 - 116)	59.2	0.076
Skuamöz Hücreli karsinom Diferansiyasyon Durumu						
İyi Diferansiye	8 (8.5)	50		80 (22.7 - 137)	59.4	
Orta Diferansiye	32 (34.0)	30.4		68 (0.0 - 163.2)	57.9	
Kötü diferansiye	3 (3.2)	0		44 (2.4 - 85.6)	25	
Toplam	43 (45.7)		0.407			0.381

Tablo 14. Lenf Nodu Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

Klinikopatolojik Özellikler	n (%)	5-yıllık Hastalısız sağkalım (%)	p-değeri	Ortanca Sağkalım (aralık)	5-yıllık Genel sağkalım (%)	p-değeri
Disseke edilen N1 Lenf nodu Sayısı						
≤6	67 (71.3)	43		68 (40.2 - 95.8)	55.7	
>6	27 (28.7)	46.3	0.518	61 (21.9 - 100)	49.2	0.622
Pozitif N1 Lenf Nodu Sayısı						
≤1	50 (53.2)	46.3		74 (30.5 - 117)	53.5	
>1	44 (46.8)	44.4	0.470	50 (52.1 - 83.9)	54.4	0.206
Pozitif N1 Lenf Nodu Altıtipi						
Tekli	75 (79.8)	52.3		79 (62.9 - 95.1)	59.7	
Çoklu	19 (20.2)	17.8	0.005	40 (19.3 - 60.7)	27.9	0.045
Pozitif N1 Lenf Nodu İstasyon Sınıflaması						
Hiler (10-11)	66 (77.2)	51.3		28 (0.0 - 62.7)	56	
Periferel (12-13-14)	10 (10.6)	40		74 (47.2 - 100.8)	59.3	
Kombine	18	18.8	0.036	50 (0.0 - 100.9)	29.5	0.224

Tek değişkenli regresyon analizinde; T2b ve T2a karşılaştırdığında hastalüksız sağkalım (HR: 1.664, %95 GA: 0.504-5.495, p=0.403) ve genel sağkalım için (HR: 1.225, %95 GA: 0.584-2.570, p=0.591) anlamlı fark izlenmedi. T3 ve T2b karşılaştırıldığında hastalüksız sağkalım için (HR: 2.653, %95 GA: 0.963-7.299, p=0.059), genel sağkalım için (HR: 1.613, %95 GA: 0.769-3.378, p=0.206) gösterildi. T3 ve T2b arasında hastalüksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlendi.

Plevral invazyon derecesinin PL1 düzeyinde hastalüksız sağkalım (DFS) üzerinde anlamlı bir olumsuz etkisi olduğu saptandı (HR: 2.830, %95 GA: 1.330-6.019, p=0.007). Benzer şekilde, genel sağkalım (OS) üzerinde de anlamlı bir etki gözlemlendi (HR: 2.363, %95 GA: 1.334-4.184, p=0.003). TNM 9'a göre yeniden evrelenen hastaların sonuç TNM evreleri dikkate alındığında evre IIB ile IIIA arasında hastalüksız sağkalım (HR: 4.016, %95 GA: 1.903-8.475, p<0.001) ve genel sağkalım arasında (HR: 2.193, %95 GA: 1.285-3.743, p=0.004) anlamlı bir prognoz farkı bulundu.

Metastaz saptanan patolojik N1 lenf nodları tek istasyon pozitifliği ya da çoklu istasyon pozitifliğine göre sınıflandırıldı. Alt küme analizinde çoklu ve tek istasyon lenf nodu metastazlarında, hastalüksız sağkalım (HR: 3.113, %95 GA: 1.508-6.429, p=0.002) veya genel sağkalım (HR: 1.922, %95 GA: 0.999-3.696, p=0.050) çoklu istasyon metastazlarında istatistiksel anlamlı düşük saptandı.

Hiler ve periferik lenf nodu metastazlarının karşılaştırılmasında için hastalüksız sağkalım (HR: 1.477, %95 GA: 0.434-5.033, p=0.533), genel sağkalımda (HR: 1.485, %95 GA: 0.579-3.810, p=0.411) anlamlı fark saptanmadı.

Değişkenlerin te değişkenli analizde hastalüksız ve genel sağkalım oranlarına etkisi; relatif oran, güven aralığı ve p değerleri Tablo 15'de belirtilmiştir.

Tablo 15. Kohortta Cox Orantısız Regresyon Tekli Değişken Analiz Sonuçları

Varyant	Hastalısız Sağkalım			Genel Sağkalım		
	Relatif Oran	95% Güven Aralığı	p-Değeri	Relatif Oran	95% Güven Aralığı	p-Değeri
Tek Değişkenli Regresyon Analizi						
T Evresi (T2b/T2a)	1.664	0.504-5.495	0.403	1.225	0.584-2.570	0.591
T Evresi (T3/T2b)	2.653	0.963-7.299	0.059	1.613	0.769-3.378	0.206
Plevral İnvazyon (PL1/ Yok)	2.830	1.330-6.019	0.007	2.363	1.334-4.184	0.003
TNM (IIB / IIA)	2.000	0.353-11.364	0.434	2.212	0.511-9.578	0.288
(IIIA / IIB)	4.016	1.903-8.475	<0.001	2.193	1.285-3.743	0.004
Pozitif N1 Lenf Nodu Altıtipi (Çoklu / Tekli)	3.113	1.508-6.429	0.002	1.922	0.999-3.696	0.050
Pozitif N1 İstasyon Sınıflaması (Hiler / Periferik)	1.477	0.434-5.033	0.533	1.485	0.579-3.810	0.411

Çok değişkenli analiz sonucunda, T evresi T2b/T2a düzeyinde karşılaştırdığında hastalıksız sağkalım (HR: 1.655, %95 GA: 0.633-4.327, p=0.299) ve genel sağkalım için (HR:2.994, %95 GA: 0.625-14.285, p=0.170) anlamlı fark izlenmedi. T3/T2b incelendiğinde ise hastalıksız sağkalım için (HR: 2.122, %95 GA: 0.764-5.896, p=0.149), genel sağkalım için (HR:2.141, %95 GA: 0.480-9.524, p=0.318) gösterildi. T evresi tek başına incelendiğinde çok değişkenli analizde T evresi açısından sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Plevral invazyonun (PL1) hastalıksız sağkalım (DFS) üzerindeki bağımsız etkisi istatistiksel anlamlı bulundu (HR: 1.500, %95 GA: 0.939-2.397, p=0.090). Genel sağkalım üzerinde TNM evresi IIIA ile IIB arasındaki fark, genel sağkalımda (OS) anlamlı bir azalma ile ilişkilendirildi (HR: 1.445, %95 GA: 1.029-2.029, p=0.034). TNM evresi alt gruplarından IIIA ile IIB kıyaslandığında hem DFS (HR: 3.678, %95 GA: 1.588-8.518, p=0.002), hem de OS (HR: 2.128, %95 GA: 1.264-3.583, p=0.004) için anlamlı fark izlendi.

N1 lenf nodları çoklu ve tekli metastaz alt küme analizinde hastalıksız sağkalım (HR:13.217, %95 GA: 1.084-161.167, p=0.043) veya genel sağkalım (HR: 7.313, %95 GA:0.707-75.686, p=0.095) için istatistiksel anlamlıydı. Hiler ve periferik lenf nodu için hastalıksız sağkalım (HR: 1.019, %95 GA: 0.234-4.444, p=0.980), genel sağkalım (HR: 1.494, %95 GA: 0.510-4.374, p=0.464) idi.

Tablo 16. Kohortta Cox Orantısız Regresyon Çoklu Değişken Analiz Sonuçları

Varyant	Hastalısız Sağkalım			Genel Sağkalım		
	Relatif Oran	95% Güven Aralığı	p Değeri	Relatif Oran	95% Güven Aralığı	p Değeri
Çok Değişkenli Regresyon Analiz						
T Evresi (T2b / T2a)	1.655	0.633-4.327	0.299	2.994	0.625-14.285	0.170
T Evresi (T3/T2b)	2.122	0.764-5.896	0.149	2.141	0.480-9.524	0.318
Plevral İnvazyon (PL1/ Yok)	1.500	0.939-2.397	0.090	1.445	1.029-2.029	0.034
TNM (IIIA / IIB)	3.678	1.588-8.518	0.002	2.128	1.264-3.583	0.004
Pozitif N1 Lenf Nodu Altıtipi (Çoklu / Tekli)	13.217	1.084-161.167	0.043	7.313	0.707-75.686	0.095
Pozitif N1 İstasyon Sınıflaması (Hiler / Periferik)	1.019	0.234-4.444	0.980	1.494	0.510-4.374	0.464

6- TARTIŞMA

Araştırma grubumuz 94 hasta sayısı ile literatürdeki major serilerle bile karşılaştırıldığında yeterli büyüklükteydi. 94 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %64,7, genel sağkalım oranı %55,2 olarak bulundu. Ortanca sağkalım süresi 68 ay olarak hesaplandı.

Kaplan-Meier analizlerinde, çoklu pozitif N1 lenf nodu varlığı hastalıksız sağkalım (%17,8 vs %52,3, $p=0.005$) ve genel sağkalım (%27,9 vs %59,7, $p=0.045$) açısından anlamlı şekilde daha kötüydü. Hiler N1 tutulumu daha iyi sağkalımla ilişkilendirilirken, periferik veya kombine tutulum kötü prognozla ilişkilendirildi ($p=0.036$). FEV1 >2404 mL/dk olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%56,8 vs %36,1, $p=0.035$) ve genel sağkalım (%64,4 vs %59,9, $p=0.039$) anlamlı şekilde daha yüksekti. Plevral invazyon ($p=0.019$ ve $p=0.020$) ve T evresi ilerledikçe ($p=0.001$) sağkalım oranları belirgin şekilde azaldı.

Tek değişkenli regresyon analizde, çoklu pozitif N1 lenf nodu tutulumu hastalıksız sağkalım (HR 3,113, $p=0.002$) ve genel sağkalım (HR 1,922, $p=0.050$) için anlamlı bir risk faktörüydü. Plevral invazyon (HR 2,830, $p=0.007$), TNM evresi IIIA (HR 4,016, $p<0,001$) ve T3 evresi (HR 2,653, $p=0.059$) sağkalımı olumsuz etkileyen diğer faktörler olarak bulundu.

Çok değişkenli analizde, çoklu pozitif N1 lenf nodu tutulumu genel sağkalımı bağımsız olarak olumsuz etkiledi (HR 3,273, $p=0.034$). TNM evresi IIIA hastalıksız sağkalım (HR 3,678, $p=0.002$) ve genel sağkalım (HR 3,403, $p=0.004$) için bağımsız bir prognostik faktördü. Ayrıca, plevral invazyonun genel sağkalım üzerindeki etkisi anlamlı bulundu (HR 1,445, $p=0.090$). Bu bulgular, N1 lenf nodu tutulumu ve dağılımının sağkalım sonuçlarını belirlemede kritik bir faktör olduğunu göstermektedir.

N1 lenf nodu tutulumu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının prognozuna odaklanan çalışmaları belirlemek için kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Araştırmamız sonucunda Demir ve ark (2009, 540 hasta), Liu ve ark (2024, 1. 1868 hasta), Fujimoto ve ark (2006, 180 hasta), Han ve ark (2023, 66 hasta), Yu ve ark (2022, 139 hasta), Hu F. ve ark (2021, 1946 hasta), Eicchorn ve ark (2024, 674 hasta), Wang ve ark (2021,17 çalışma-meta-analiz) tarafından yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır. Bu çalışmalar, N1 lenf nodu metastazının sağkalım, nüks ve prognostik önemini etkileyen faktörler hakkında değerli bulgular

sunmuş ve daha geniş hasta gruplarını analiz ederek sağlam istatistiksel sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (111-118).

Çalışmamızda 61 olan yaş ortalaması ve erkek cinsiyet hakimiyeti literatürle uyumlu idi (111). Demir ve ark , Fujimoto ve ark (2006, 306 hasta) çalışmalarında hastaların yaş ortalaması 60 olup erkek hastalar baskındır. Liu ve ark (2019, 1.331 hasta), Han ve ark (2023, 1.024 hasta) çalışmalarında da benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gözlenmiştir (113, 114).

Hastalarımızın sigara kullanma anamnezi 43 paket/yıl olup literatürdeki çalışmalarla küçük farklılıklar göstermektedir. Literatürde sigara anamnezi sıklıkla var/yok olarak nitelendirilmiştir. Fujimoto ve ark çalışmasında 45 paket/yıl, Liu ve ark , Han ve ark çalışmalarında ise sigara anamnezinin 40-50 paket/yıl aralığında olduğu görülmektedir (112-114).

Erkek hastaların yaş ortalamasının kadın hastalardan daha düşük olmasını, erkek hasta grubundaki sigara kullanımının daha yüksek olmasına bağladık. Bu durum, N1 lenf nodu tutulumu olan KHDAK hastalarına yönelik çalışmalarda da benzer şekilde raporlanmıştır. Fujimoto ve ark çalışmalarında da benzer şekilde erkek hastaların sigara kullanımının daha fazla olduğu ve erkeklerin daha genç yaşta akciğer tümörü olduğu sunulmuştur. Bu bulgular erkek hastalarda daha erken yaşta hastalık gelişiminin sigara kullanım yoğunluğuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Liu ve ark'da Uzak Doğu popülasyonunda da benzer şekilde erkek oranının yüksek olduğunu göstermiştir (112, 113).

Hastaların solunum fonksiyonları incelendiğinde, ortalama FEV1 değeri 2404 ml/sn (%86) olarak ölçüldü ve bu hastaların solunum fonksiyon testlerinin (SFT) sonuçları, tüm akciğer kanseri operasyonu uygulanan hastalara göre daha iyiydi. Bu durumu, lokal ileri evre hastalarda daha agresif cerrahi uygulamaları gerekeceğinden daha titiz hasta seçimi yapmamıza bağladık.

Çalışmamızda kadın erkek oranları, cinsiyete göre hastaliksız ve genel sağkalım oranları, komorbiditelerin dağılımı literatürle benzerlik göstermiştir. Akciğer cerrahisi sonrası dinamik solunum fonksiyon testleri ile gösterilmiş, solunum rezervi yüksek hastalarda genel sağkalım avantajı olduğu literatüre benzer şekilde çalışmamızda gösterilmiştir (119, 120). Preoperatif FEV1'in bir sağkalım belirleyicisi olarak rolü, Wang ve arkadaşlarının azalmış pulmoner fonksiyonun KHDAK hastalarında daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren bulgularıyla uyumluluk göstermektedir (118). Kohortumuzda, FEV1 değeri ≥ 2404 mL olan

hastaların 5 yıllık OS oranı %64.4 olarak bulunurken, daha düşük FEV1 değerlerine sahip olanlarda bu oran %59.9 olarak hesaplanmıştır (p=0.039) ancak yapılan çok değişkenli analizde FEV1 değerinin uzun dönem genel sağkalıma anlamlı etkisi gösterilememiştir (121).

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus literatürde de en sık izlenen yandaş hastalıklar idi. Eichhorn ve ark çalışmalarında da hipertansiyon en sık gözlenen komorbidite olarak bildirilmiş, bunu koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus takip etmiştir. Liu ve ark, Han ve ark çalışmalarında da benzer komorbidite dağılımı raporlanmıştır (114, 122).

Tümör tarafı incelendiğinde, hastaların tümörlerinin üçte ikisinin sol akciğer yerleşimli olduğu ve tümörün en sık sol üst lobda yerleşim gösterdiği görülmüştür. Fujimoto ve ark, Liu ve ark çalışmalarında da sol akciğer ve özellikle sol üst lob yerleşimi öne çıkmaktadır. Bu bulgular, sol üst lobun anatomik ve fizyolojik özelliklerinin tümör yerleşimi açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (112, 113).

Serimizde N1 şüphesi nedeniyle hastaların yarısından çoğunda bronkoskopik tanı yöntemleri ile definit tanıya ulaşılmıştır. Bu grup hastada transtorasik biyopsi yerine öncelikle FOB yapılmasını hem tanı hem de lenf nodu evrelemesini aynı anda gerçekleştirmeyi hedeflememize bağladık. Tanısız cerrahi uygulanan %12 hastada ise invaziv mediastinal evreleme ile lenf nodu tutulumu olmadığından emin olduktan sonra cerrahi uygulanmada sakınca görülmemiştir.

Serimizde, neoadjuvan tedavi alan 12 hasta, neoadjuvan tedavi sonrası N1 pozitifliği değerlendirilmek amacıyla incelendi. Seksen iki hastaya ise upfront cerrahi tedavi uygulandı. Literatür incelendiğinde, Fujimoto ve arkadaşlarının serinin homojenliğini artırmak amacıyla neoadjuvan tedavi alan hastaları dışlama kriterleri arasına dahil ettiği, diğer çalışmaların ise bu konuda herhangi bir bilgi içermediği görüldü (113).

Hastalar preoperatif histopatolojik tanılarına göre incelendiğinde, skuamöz hücreli karsinom (SCC) daha sık görülmüş olup, bu dağılım bölgesel olarak Orta Doğu ve Batı Asya serileri ile uyumludur. Ancak Uzak Doğu, Avrupa ve Kuzey Amerika serilerinde adenokarsinom alt tipi oranlarının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir (Kim ve ark, Yasufuku ve ark, Nakamura ve

ark). Bu farklılığın sosyoekonomik nedenler, genetik farklılıklar ve filtresiz sigara kullanımının yaygınlığı ve erkek hasta sayısının fazlalığı ile ilişkili olabileceğini düşündürdü (9, 123, 124).

Hasta grubunda VATS kullanım oranımız %16 ile literatürün gerisinde izlenmiştir. Liu ve ark, Yu ve ark çalışmalarında daha yüksek VATS kullanım oranları bildirmişlerdir. Serimizdeki bu düşüklüğün nedenini 2006 yılından itibaren alınan eski hastaların bulunmasına bağladık. Günümüzde kliniğimizde bu grup hastada daha yüksek oranda VATS kullanılmaktadır (112, 115).

Hastalarımızda pnömonektomi oranları değerlendirildiğinde, sağ pnömonektomi %6.4, sol pnömonektomi %17 olarak tespit edilmiştir. Demir ve ark çalışmasında pnömonektomi oranlarının sağ ve sol pnömonektomi arasında daha dengeli bir dağılım gösterdiği, genel pnömonektomi oranının ise %46.9 ile oransal bir yükseklik gösterdiği belirtilmiştir. Fujimoto ve ark çalışmasında 46 hastaya pnömonektomi uygulamış, sol pnömonektomi oranlarının sağ pnömonektomiye kıyasla daha yüksek olduğu ve bu durumun anatomik farklılıklar ile teknik zorluklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Liu ve ark çalışmasında pnömonektomi uygulanan hastaları düzensiz DFS ve OS nedeniyle çalışma dışında bırakmıştır. Genel olarak, hastalarımızdaki pnömonektomi oranları literatürle uyumludur. Sağ pnömonektomi oranı ortalamanın biraz altında, sol pnömonektomi oranı ise literatürde bildirilen değerlerin üst sınırına yakındır (111-113)

Hastalarımızda genişletilmiş cerrahi uygulama oranları değerlendirildiğinde, en sık pulmoner arter plasti (%4.3) uygulanırken, parsiyel perikard rezeksiyonu (%2.1), arteriyel ve bronşiyal sleeve rezeksiyon (%2.1) ve atriyum rezeksiyonu (%2.1) daha düşük oranlarda gerçekleştirilmiştir. Göğüs duvarı rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu ise %1.1 oranında uygulanmıştır. Literatürde genişletilmiş cerrahi girişimlerin oranları; merkezin cerrahi deneyimi, hasta seçimi ve tümörün lokal invazyon derecesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Literatürde cerrahi komplikasyon oranları değişkenlik göstermektedir. Fujimoto ve ark, Yu ve ark ve Eichhorn , ark çalışmalarında en sık görülen komplikasyonlar nazokomiyal pnömoni ve atriyal fibrilasyon olarak bildirilmiştir ve oranlar genellikle %10-15 arasında değişmektedir. Bu açıdan, bizim verilerimiz nazokomiyal pnömoni (%13.8) ve atriyal fibrilasyon (%10.6) oranları ile literatürle tutarlılık göstermektedir. Uzamış hava kaçağı ve atelektazi oranları, literatürde sırasıyla %5-10 ve %2-4 aralığında bildirilmiştir ve bu değerler bizim verilerimizle paralellik göstermektedir. Ancak deliryum (%2.1) ve akut böbrek yetmezliği (%2.1) oranları bazı çalışmalarda daha düşük bildirilmiştir, bu durum hasta komorbiditeleri ve cerrahi sonrası yoğun

bakım süreçlerinin farklılığına bağlanabilir. Şilotoraks (%2.1) ve miyokard infarktüsü (%1.1) oranları literatürde nadir görülen komplikasyonlar arasında yer almakta olup, bizim verilerimiz bu nadir komplikasyonların varlığı açısından da literatürle örtüşmektedir. Genel olarak, komplikasyon oranlarımız literatürle büyük ölçüde tutarlıdır ve gözlenen küçük farklılıklar; hasta popülasyonu, cerrahi teknikler ve postoperatif bakım protokollerindeki değişkenliklere bağlanabilir. Şilotoraks olan 2 hastada genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir (113, 115, 117).

Hastalarımızda ortalama yatış süresi 8 ± 4.62 gün (min-max: 3-24 gün) olarak saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalar ile doğrudan cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, ortalama yatış süreleri sırasıyla 7 ± 3.2 gün ve 8.5 ± 4.7 gün olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0.190$). Literatürde bildirilen ortalama yatış süreleri genellikle 6-9 gün arasında değişmektedir.

Hastalarımızın T evrelemesi değerlendirildiğinde, en sık T2a (%33.0) ve T3 (%28.7) evreleri görülmüş, bunu T2b (%22.3), T1b (%8.5), T4 (%5.3) ve T1a (%2.1) takip etmiştir. Literatürde, Demir ve ark, Fujimoto ve ark çalışmalarında da T2 ve T3 evrelerinin en sık gözlenen evreler olduğu, T1 ve T4 oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu dağılım, tümörlerin sıklıkla orta ve ileri evrelerde tanı aldığını ve bu durumun genellikle geç başvuru ve tarama programlarının yetersizliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Eichhorn ve ark T evresi dağılımını; pT1a/b (%10,1), pT2a/b (%47,3), pT3 (%28,4) ve pT4 (%14,2) olarak göstermiştir. Ancak, T evresine göre sınıflandırılmış sağkalım sonuçları literatürden farklı olarak serimizde incelenmiştir (111, 113, 117).

Hastalarımızda plevral invazyon dağılımı incelendiğinde; %68.1'inde plevral invazyon saptanmamış, %24.5'inde PL1, %4.3'ünde PL2 ve %3.2'sinde PL3 invazyon izlenmiştir. Fujimoto ve ark çalışmasında oran belirtmeksizin viseral plevral invazyonun hem tümör nüksü hem de kötü sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.0001$).

Hastalarımızın sonuç evreleri değerlendirildiğinde, %10.6'sı Evre IIA, %55.3'ü Evre IIB ve %34'ü Evre IIIA olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde, benzer hasta gruplarında Evre IIB en sık gözlenen evre olarak raporlanmış, bunu Evre IIIA ve daha düşük oranlarda Evre IIA takip etmiştir. Liu ve ark çalışmasında Evre IIB oranı yaklaşık %50-60 aralığında bildirilmiş, Evre IIIA oranı %30-35 ve Evre IIA oranı ise %8-12 olarak kaydedilmiştir. Han ve ark çalışmasında da benzer

sonuçlar elde edilmiş, Evre IIB en sık görülen evre olarak öne çıkarken, Evre IIIA oranı daha düşük bir seviyede raporlanmıştır (122, 125).

Neoadjuvan tedavi, immünoterapi alanındaki yenilikler ve immünoterapiye erişimin kolaylaşmasıyla yaygınlaşmış; yapılan faz 3 çalışmalarında etkinliği ve önemi vurgulanmıştır (126). Çalışmamız, geniş bir hasta grubunu ve önceki yıllarda uygulanan farklı neoadjuvan tedavi tercihlerini yansıttığı için heterojen bir yıl kümesini temsil etmektedir. Yazarlar, sağkalım ve nüks oranlarındaki farklılığın, neoadjuvan tedavi tercih edilen hastaların klinik evrelemede daha ileri evrelerde başvuru yapmasına bağlı olabileceğini öne sürmektedir. Literatür taramalarında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (127).

Hastalarımızdaki cerrahi tipler ve buna bağlı olarak diseke edilen N1 ve N2 lenf nodu istasyon sayıları incelendiğinde, genel olarak literatürle benzerlik gösterse de bazı farklılıklar dikkat çekmektedir. Demir ve ark çalışmasında ortalama 9 lenf nodu istasyonu diseke edilmiştir (2-37 arası). N1 lenf nodları tek istasyon (%40.6) veya çoklu istasyon (%46.1) olarak sınıflandırılmıştır. Liu ve ark en az 3 N1 istasyonunun diseke edilmesi önerilmektedir; ancak sayılar belirtilmemiştir. Han ve ark en az 3 mediastinal lenf nodu ve ek olarak N1 diseksiyonu yapılmıştır. Lob spesifik N1 diseksiyon sayısı belirtilmemiş olup konvansiyonel tümör drene etmeyen lenf nodlarında %12.1 oranında metastaz tespit edilmiştir. Eichhorn ve ark 317 hastada radikal diseksiyon, hiler ve interlobar N1 lenf nodlarını kapsamaktadır. Wang ve ark ise meta analizlerinde çalışmalarda diseke edilen N1 sayısı medyan 4 ile 11 arasında belirtmiştir.

Cerrahi açıdan değerlendirildiğinde, sol taraflı tümörlerin nüks riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) zerinde istatistiksel olarak doğrudan anlamlılık saptanmamış olsa da, literatürde benzer sonuçlar tartışılmıştır. Ancak sınırlı hasta örneklem grubu ve literatürdeki çelişkili bulgular, bu konuda daha geniş kapsamlı ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır (124).

Akciğer rezeksiyonu ile birlikte uygulanan genişletilmiş rezeksiyonların, konvansiyonel tekniklerle gerçekleştirilen lobektomilere benzer genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir. Literatür incelendiğinde genişletilmiş rezeksiyon uygulanan hastalarda nüks oranlarının çalışma ile uyumlu ve yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca, pnmonektomilere kıyasla hasta uyumu ve komplikasyon oranları açısından daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. Serimizde pnömonektomi uygulanan hastalarda hastalıksız sağkalımda fark izlenmezken genel sağkalımda

istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış bir dezavantaj izlenmiştir. Kohortumuzda, seçilmiş hastalara uygulanan atriyum rezeksiyonu, göğüs duvarı rezeksiyonu ve pulmoner arter rekonstrüksiyonları, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur (128).

Histopatolojik subgrup analizinde, skuamöz hücreli karsinom en sık karşılaşılan histopatolojik tanı iken, adenokarsinom ikinci sıklıkta saptanan histopatolojik subgruptur. Literatür incelendiğinde, benzer sıklık oranları rapor edilmiştir. Remark ve arkadaşlarının histopatolojik alt grupların immün fenotip analizine yönelik çalışmasında, skuamöz hücreli karsinomların diğer gruplara göre daha iyi genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) özellikleri gösterdiği saptanmıştır ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (129). Diğer bir alt grup analizinde, patoloji tarafından bildirilen skuamöz hücreli karsinomların hücrel farklılaşma (diferansiyasyon) düzeyinin sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Brambilla ve arkadaşlarının çalışmasında da kötü diferansiyasyonun, sağkalım ve nüks açısından önemli bir prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir (130). Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, diferansiyasyon düzeyinin objektif ölçütlerle daha net tanımlanmasını ve uygun şekilde gruplanmasını sağlayacaktır. Bu sayede, hasta özelinde sağkalım sonuçları daha doğru analiz edilebilecektir.

Plevral invazyon, hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) açısından Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği tarafından tüm TNM evrelerinde ayrıca belirtilmiş ve T evresindeki önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde, T evresinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkinliği hem tek değişkenli regresyon analizinde hem de çok değişkenli analizde gösterilmiştir (131).

Plevral invazyon, PL1, PL2 ve PL3 düzeyleri incelendiğinde, plevral invazyonu olmayan ve PL1 düzeyinde olan vakalar tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) farkı göstermiştir. Liu ve ark viseral plevral invazyonun sağkalım oranını düşürdüğü; ancak istatistiksel anlamlılık taşımadığını raporlanmıştır. Fujimoto ve arkadaşları plevral invazyon olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %39.7, olmayanlarda %66.2 olarak bildirmiştir ($p < 0.001$). De Giglio ve arkadaşlarının Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) verilerini kullanarak gerçekleştirdiği çalışmada, plevral invazyonun nüks ve genel sağkalım açısından anlamlı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Genel sağkalımda etkisini gösteren bu faktör invazyon olmayan ve PL1 düzeyinde invazyon olan

hastaların hastaliksız ve genel sağkalımda hem tek yönlü hem de çok yönlü analizde fark gösterdi. Hiler ve pulmoner lenf nodu metastazı bulunan hastalarda plevral invazyonun nüks ve genel sağkalım üzerindeki etkisinin gösterilmesi, literatür açısından da önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (112, 132).

Demir ve ark;1995-2006 yılları arasında 540 hastalık çalışmasında N1 tutulumunun prognostik önemini analiz etmiştir. Çalışmanın amacı, N1 hastalığı içindeki heterojenliği altıncı ve önerilen yedinci TNM evreleme sistemleriyle değerlendirmektir. Çalışmalarında, tek istasyon N1 hastalığı olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı (%51), çoklu istasyon tutulumu olan hastalara (%39) göre daha yüksekti. Benzer şekilde, periferik zon lenf nodu tutulumu olan hastalar (%53), hiler zon lenf nodu tutulumuna (%39) kıyasla daha iyi sonuçlar göstermiştir. Çalışma, çoklu istasyon N1 hastalığını kötü sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımlamış ve N1 heterojenitesinin önemini vurgulamıştır. Verilerimize kıyasla, diseke edilen N1 lenf nodu sayısına göre sağkalım farkları Demir ve ark çalışmasına paralellik göstermemektedir. Çalışmamızda, ≤ 6 ve >6 N1 lenf nodu diseksiyonu arasında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (sırasıyla %55.7 ve %49.2, $p=0.622$). Ancak, pozitif N1 lenf nodu alt tipi (tekli/çoklu) açısından önemli farklılıklar görülmüştür. Tekli pozitif N1 lenf nodu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %59.7 iken, çoklu pozitif N1 lenf nodu olan hastalarda bu oran %27.9'a düşmüştür ($p=0.045$). Bu sonuçlar, Demir ve ark çoklu N1 hastalığının kötü prognoz belirleyici olduğu bulgusunu desteklemektedir. Sonuç olarak, Demir ve ark N1 alt kategorilerine ilişkin bulguları, çalışmamızdaki sonuçlarla büyük ölçüde uyumludur. Ancak, diseksiyon kapsamı ve plevral invazyonun etkisi gibi bazı farklılıklar, N1 hastalığının yönetiminde daha fazla alt sınıflandırma ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Bu tür karşılaştırmalar, N1 heterojenitesinin klinik yönetim üzerindeki etkisini daha iyi anlamaya katkı sağlamaktadır. Demir ve ark çalışmasında cerrahi sınırdaki tümör izlenen vakalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda cerrahi sınırdaki tümör izlenen hastalar grubun heterojenliğini arttıracığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Klinik evrelemede lokal ileri evre olduğu değerlendirilen uygun hastalarda, merkezimizde neo-adjüvan tedavi sonrası cerrahi tercih edilmektedir. Bu yaklaşımın, N1 lenf nodu pozitifliğini azalttığı öngörülmektedir. Yine neoadjuvan hastalarındaki genel sağkalım istatistiksel anlamlılık göstermeyen kötülüğünün, neoadjuvan tedavi seçiminde daha ileri klinik evre hasta seçiminden kaynaklandığını düşünmekteyiz (111).

Çalışmamızın bulguları, özellikle N1 alt tipleri ve zon sınıflandırmaları açısından Eichhorn ve arkadaşlarının (2019) çalışmasıyla önemli benzerlikler taşımaktadır. Eichhorn ve arkadaşları, pN1 açısından bizim çalışmamızda olduğu gibi, çoklu istasyon metastazlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Eichhorn ve arkadaşlarının çalışmasında, tekli istasyon (pN1a) metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %67.6 olarak bulunmuş, çoklu istasyon (pN1b) metastazı olan hastalarda ise bu oran %66.5 olmuştur. Benzer şekilde, çalışmamızda tekli pozitif N1 lenf nodu olan hastalarda sağkalım oranı %59.7 iken, çoklu pozitiflik durumunda bu oran %27.9'a düşmüştür (p=0.045). Bu durum, N1 hastalığında metastatik yükün sağkalım üzerindeki etkisini net bir şekilde göstermektedir.

Zon sınıflandırmaları açısından da benzerlikler gözlemlenmiştir. Çalışmamızda periferik zon (istasyon 12-14) tutulumu, daha iyi sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (%59.3). Eichhorn ve ark çalışmasında da periferik zon metastazı olan hastalar daha iyi sonuçlar göstermiştir (%68.2). Ancak her iki çalışmada da kombine zon tutulumu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, her iki çalışma da N1 hastalığının prognostik heterojenliğini vurgulamakta ve çoklu metastatik istasyonların kötü prognoz belirteci olduğunu ortaya koymaktadır (117).

Patoloji preparatı üzerinde şüpheli görünen lenf nodlarının disseksiyonu, peroperatif FDG-PET/BT ile hipermetabolik aktivite göstermeyen beklenmedik N1 lenf nodu tutulumlarının saptanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Liu ve arkadaşlarının klinik ve patolojik N1 hastalarını değerlendirdiği çalışmada, sürpriz N1 tutulumu olan vakalarda daha iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir (p=0.024) (122). Benzer şekilde, kohortumuzdaki veriler, hiler lenf nodu tutulumu olmaksızın yalnızca periferik lenf nodu tutulumu olan hastaların, Okada ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgularla tutarlı olarak daha iyi sağkalım sonuçları elde ettiğini göstermektedir (133). Ayrıca, mevcut analizimiz Han ve arkadaşlarının tekli ve çoklu istasyon N1 tutulumundaki sonuçlarını desteklemekte ve benzer eğilimleri ortaya koymaktadır (114).

Sağkalım sonuçları açısından, doğrudan cerrahi uygulanan hastaların 5 yıllık hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) oranları (%43.7 ve %56.7) neoadjuvan tedavi alan hastalara (%45.8 ve %56.7) göre anlamlı farklı bulunmadı (DFS: p=0.785, OS: p=0.821). Neoadjuvan tedavi sonrası N1 lenf nodu pozitifliğinin persistan N1 olarak tanımlanması da genel sağkalımdaki istatistiksel anlamlılığa varmayan bu farklılığın sebebi olarak düşünülmektedir. Aynı

zamanda klinik N1 pozitifliği düşünülmediği için neo-adjuvan tedavi almayan hastalardaki daha iyi sağkalımın Liu ve arkadaşlarının beklenmedik N1 tutulumunda daha iyi sağkalım bildiren çalışmasıyla paralellik göstermektedir (p=0.024)(112).

N1 lenf nodlarının sınıflandırılması çalışmamızda, Fang ve arkadaşlarının yaptığı gibi üç grup altında incelenmiş, hiler ve periferik lenf nodlarının birlikte pozitiflikleri durumunda sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Fang ve arkadaşlarının çalışmasındaki genel sağkalım bulgularla uyumlu olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (62).

Veriler çoklu değişkenli analizde de literatürle uyumlu sonuçlar göstermiştir. Çok değişkenli analizde plevral invazyon düzeyi, TNM evresi ve Pozitif N1 lenf nodu sayısı tekli değişkenlikle benzer şekilde istatistiksel anlamlılık gösterdi.

Lokal ileri evrede, günümüzde gelişmekte olan neoadjuvan kombine immünoterapilerin, gelecekte hasta gruplarındaki heterojeniteyi artırması beklenmektedir. Özellikle nodal-evre düşümünde (nodal down-stage), genel sağkalım (OS) ve hastalıksız/nüksüz sağkalım (DFS) üzerinde olumlu etkiler sağlayacağına dair güçlü beklentiler devam etmektedir. Güncel çalışmalar, preoperatif kombine tedavide durvalumab, nivolumab ve atezolizumab kullanımının hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) avantajı sunabileceğini göstermektedir. Bu tedavi yaklaşımlarının, gelecekte daha geniş hasta gruplarında doğrulanarak standart protokoller arasına girmesi beklenmektedir (126, 127).

7- SONUÇ

Evreleme sistemlerinde yapılan değişiklikler sonucunda, TNM 7'de iki ayrı grup altında (N1a ve N1b) incelenen hiler/pulmoner lenf nodu metastazı izlenen hastalar, TNM 8 ve TNM 9'da tek bir alt grup altında birleştirilmiştir (134). Bu hasta grubu oldukça heterojen bir yapı sergilemektedir. Lenf nodu metastazının yanı sıra, diğer parametrik veriler de hastaliksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. TNM9 oluşturulurken, TNM8'e eklenen hasta grubu, N evresi önerileri kapsamında detaylı bir şekilde incelenmiştir (60). Ancak N1 pozitif KHDAK heterojen hasta grubu ve verilerin dağılımındaki farklılıklar nedeniyle evreleme konusunda henüz bir konsensüs sağlanamamıştır. Yeni heterojen grupların eklenmesiyle bu durum daha karmaşık hale gelmiş ve örneklem grupları, bu çeşitlilik nedeniyle genellikle tüm popülasyonu yansıtmakta yetersiz kalmıştır.

Gelecek evrelemelerde daha geniş hasta gruplarıyla yürütülecek çalışmalar, hastaya özgü sonuçların daha net bir şekilde ortaya konmasına ve daha geniş veri kümelerinin oluşturulmasına olanak sağlayacaktır. Detaylı bir evreleme sistemi, hastaların en uygun tedavi yönetiminin belirlenmesi ve sağkalım/mortalite oranlarının daha doğru tahmin edilmesi açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Ancak bu sistemlerin klinik pratikte kullanım kolaylığı da detaylandırma sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Özellikle hiler ve pulmoner lenf nodu metastazları gibi heterojen hasta gruplarında sağkalım farklılıkları dikkat çekmektedir. Akciğer kanserinde sağkalımın en önemli belirleyicisi lenf nodu tutulumudur. Ancak N2 lenf nodu disseksiyonuna gösterilen hassasiyet ve titizlik, hem akademik hem de pratik açıdan N1 istasyonuna gösterilmemektedir. Oysa N1'de çoklu tutulumun daha kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, N1 lenf nodu metastazlarının titizlikle incelenmesi, hiler ve periferik ayrımının yapılması ve tekli ya da çoklu istasyon tutulumlarının belirlenmesi sağkalım açısından kritik öneme sahiptir.

N1 lenf nodlarının değerlendirilmesinde, mümkün olduğunca fazla istasyonun örneklenmesi kritik öneme sahiptir. N1 lenf nodu pozitif olan tüm vakalar adjuvan onkolojik tedavi açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kratzer TA-O, Bandi P, Freedman ND, Smith RA-O, Travis WD, Jemal AA-O, Siegel RL. Lung cancer statistics, 2023. (1097-0142 (Electronic)).
2. Ferlay J EMLFLMCMMLPMZASIBF. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2024.
3. Friedel G FPGSKRBFDRSMOJDJAMD. Postoperative survival of lung cancer patients: are there predictors beyond TNM? *Anticancer Res.* 2013;33(4):1609-19.
4. Forrest Lm MDCMCSAWJDDJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(5):980.
5. Detterbeck Fc BDKAWTLT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
6. Detterbeck Fc PPETLT. The stage classification of lung cancer: diagnosis and implications for treatment. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e191S-e210S.
7. Silvestri Ga GAVJMA, et al. Methods for staging 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 Suppl):e211S-e50S.
8. Rami-Porta R AHTWD, et al. Lung cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-55.
9. Kim J LHHBW. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician.* 2022;105(5):487-94.
10. Rami-Porta R CSDC, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1800190.
11. Goldstraw P CJCK, et al. The IASLC lung cancer staging project: progress and challenges for the TNM-9 classification system. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):413-26.
12. Micames Cg MDCPDAJPSGFG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2007;131(2):539-48.
13. Yasufuku K CMKE, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;50(3):347-54.
14. Detterbeck FC, Jantz Ma Fau - Wallace M, Wallace M Fau - Vansteenkiste J, Vansteenkiste J Fau - Silvestri GA, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical. (0012-3692 (Print)).
15. De Leyn P DCKJ, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-98.
16. Detterbeck Fc JMAWM, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):202S-20S.
17. Ashraf N EJNK, et al. Mediastinal and hilar lymph nodes in the staging of lung cancer. *Thorax.* 2023;78(2):114-20.
18. Li J ZHYF, et al. The role of PET/CT in evaluating hilar lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(1):34-41.
19. Kim Dw PJYLSY, et al. Prognostic significance of hilar lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):654-62.
20. Zhou C, Qin Y, Zhao W, Liang Z, Li M, Liu D, et al. International expert consensus on diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease. (2218-6751 (Print)).

21. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi. *Journal of the American Medical Association*. 1912;LIX(26):2334-.
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
23. Islami F, Torre LA, Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. (2218-6751 (Print)).
24. Jemal A, Center Mm Fau - DeSantis C, DeSantis C Fau - Ward EM, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. (1538-7755 (Electronic)).
25. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
26. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. (0950-9232 (Print)).
27. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reisfeld B, Lohitnavy M. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. (1932-6203 (Electronic)).
28. Samet JM, Chiu WA, Coglianò V, Jinot J, Kriebel D, Lunn RM, et al. The IARC Monographs: Updated Procedures for Modern and Transparent Evidence Synthesis in Cancer Hazard Identification. (1460-2105 (Electronic)).
29. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. (0950-9232 (Print)).
30. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. (1931-3543 (Electronic)).
31. Farioli A, Straif K, Brandi G, Curti S, Kjaerheim K, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to asbestos and risk of cholangiocarcinoma: a population-based case-control study in four Nordic countries. (1470-7926 (Electronic)).
32. López-Otín C, Blasco Ma Fau - Partridge L, Partridge L Fau - Serrano M, Serrano M Fau - Kroemer G, Kroemer G. The hallmarks of aging. (1097-4172 (Electronic)).
33. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. (1758-535X (Electronic)).
34. Pawelec G, Derhovanessian E Fau - Larbi A, Larbi A. Immunosenescence and cancer. (1879-0461 (Electronic)).
35. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. (1471-0080 (Electronic)).
36. Samet JM, Avila-Tang E Fau - Boffetta P, Boffetta P Fau - Hannan LM, Hannan Lm Fau - Olivo-Marston S, Olivo-Marston S Fau - Thun MJ, Thun Mj Fau - Rudin CM, Rudin CM. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. (1557-3265 (Electronic)).
37. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females—sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Translational Lung Cancer Research*. 2024;13(1):163-78.
38. Rodriguez-Lara V, Hernandez-Martinez JM, Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. (2072-1439 (Print)).
39. Hsu LH, Chu Nm Fau - Liu C-C, Liu Cc Fau - Tsai SYC, Tsai Sy Fau - You D-L, You Dl Fau - Ko J-S, Ko Js Fau - Lu M-C, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? (1872-8332 (Electronic)).
40. Visbal AL, Williams Ba Fau - Nichols FC, 3rd, Nichols Fc 3rd Fau - Marks RS, Marks Rs Fau - Jett JR, Jett Jr Fau - Aubry M-C, Aubry Mc Fau - Edell ES, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. (1552-6259 (Electronic)).
41. Siegel RA-O, Miller KA-O, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. (1542-4863 (Electronic)).
42. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. (0092-8674 (Print)).

43. Burkhart DL, Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. (1474-1768 (Electronic)).
44. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. (1474-1768 (Electronic)).
45. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. (1533-4406 (Electronic)).
46. Lynch TJ, Bell Dw Fau - Sordella R, Sordella R Fau - Gurubhagavatula S, Gurubhagavatula S Fau - Okimoto RA, Okimoto Ra Fau - Brannigan BW, Brannigan Bw Fau - Harris PL, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. (1533-4406 (Electronic)).
47. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. (1556-1380 (Electronic)).
48. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. (1476-4687 (Electronic)).
49. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. (1474-1768 (Electronic)).
50. Rekhman N. Neuroendocrine Tumors of the Lung: An Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010;134(11):1628-38.
51. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. (1556-1380 (Electronic)).
52. Siegel RA-O, Miller KA-O, Jemal A. Cancer statistics, 2020. (1542-4863 (Electronic)).
53. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. (1556-1380 (Electronic)).
54. Zaric B, Stojisic V Fau - Sarcev T, Sarcev T Fau - Stojanovic G, Stojanovic G Fau - Carapic V, Carapic V Fau - Perin B, Perin B Fau - Zarogoulidis P, et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. (2072-1439 (Print)).
55. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. (0903-1936 (Print)).
56. Toloza EM, Harpole L Fau - McCrory DC, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. (0012-3692 (Print)).
57. Richardson GE, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. (1040-8746 (Print)).
58. Mirsadraee S, Oswal D Fau - Alizadeh Y, Alizadeh Y Fau - Caulo A, Caulo A Fau - van Beek E, Jr., van Beek E, Jr. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. (1949-8470 (Electronic)).
59. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(5):766-85.
60. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024;19(7):1007-27.
61. Patel AJ, Bille A. Lymph node dissection in lung cancer surgery. (2296-875X (Print)).
62. Fang W, Girard N, Cilento V, Goren E, Dibaba D, Ruffini E, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and the M

Components for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol.* 2024;19(1):52-70.

63. Henschke CI, Naidich Dp Fau - Yankelevitz DF, Yankelevitz Df Fau - McGuinness G, McGuinness G Fau - McCauley DI, McCauley Di Fau - Smith JP, Smith Jp Fau - Libby D, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. (0008-543X (Print)).
64. Ost D, Fein Am Fau - Feinsilver SH, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. (1533-4406 (Electronic)).
65. Liam CK, Liam YS, Poh ME, Wong CK. Accuracy of lung cancer staging in the multidisciplinary team setting. (2218-6751 (Print)).
66. Asmara OA-O, Hardavella G, Ramella S, Petersen RA-O, Tietzova I, Boerma EC, et al. Stage III NSCLC treatment options: too many choices. (1810-6838 (Print)).
67. Fischer B, Lassen U Fau - Mortensen J, Mortensen J Fau - Larsen S, Larsen S Fau - Loft A, Loft A Fau - Bertelsen A, Bertelsen A Fau - Ravn J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. (1533-4406 (Electronic)).
68. Gupta NC, Frank Ar Fau - Dewan NA, Dewan Na Fau - Redepenning LS, Redepenning Ls Fau - Rothberg ML, Rothberg Mi Fau - Mailliard JA, Mailliard Ja Fau - Phalen JJ, et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. (0033-8419 (Print)).
69. Humbert OA-O, Cadour N, Paquet M, Schiappa R, Poudenx M, Chardin D, et al. (18)FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. (1619-7089 (Electronic)).
70. Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovanella L, et al. Impact of (18)F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2296-858X (Print)).
71. Hochegger B, Marchiori E Fau - Sedlaczek O, Sedlaczek O Fau - Irion K, Irion K Fau - Heussel CP, Heussel Cp Fau - Ley S, Ley S Fau - Ley-Zaporozhan J, et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. (1748-880X (Electronic)).
72. Owens C, Hindocha S, Lee R, Millard T, Sharma B. The lung cancers: staging and response, CT, (18)F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives. (1748-880X (Electronic)).
73. Bashir U, Mallia A, Stirling J, Joemon J, MacKewn J, Charles-Edwards G, et al. PET/MRI in Oncological Imaging: State of the Art. (2075-4418 (Print)).
74. Zhang PA-O, Ding S, Peng K, He H, Wang D, Zhou R, et al. Comparing the outcomes of MR-based versus CT-based tumor delineation in locally advanced non-small cell lung cancer treated with hypofractionated radiotherapy and concurrent chemotherapy. (2218-6751 (Print)).
75. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. (1556-1380 (Electronic)).
76. Yang PC, Luh Kt Fau - Chang DB, Chang Db Fau - Yu CJ, Yu Cj Fau - Kuo SH, Kuo Sh Fau - Wu HD, Wu HD. Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. (0003-0805 (Print)).
77. Diacon AH, Theron J Fau - Schubert P, Schubert P Fau - Brundyn K, Brundyn K Fau - Louw M, Louw M Fau - Wright CA, Wright Ca Fau - Bolliger CT, Bolliger CT. Ultrasound-assisted transthoracic biopsy: fine-needle aspiration or cutting-needle biopsy? (0903-1936 (Print)).
78. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. (1747-6356 (Electronic)).
79. Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. (0272-5231 (Print)).
80. Kumaran M, Benamore Re Fau - Vaidhyanath R, Vaidhyanath R Fau - Muller S, Muller S Fau - Richards CJ, Richards Cj Fau - Peake MD, Peake Md Fau - Entwisle JJ, Entwisle JJ. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. (0040-6376 (Print)).

81. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. (0012-3692 (Print)).
82. Koyama T, Shimizu K, Mishima S, Matsuoka S, Takeda T, Miura K, et al. Investigation of pure lung microbiota in patients with lung cancer after eliminating upper airway contamination: a prospective cohort study. (2072-1439 (Print)).
83. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. (1474-1768 (Electronic)).
84. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. (1556-1380 (Electronic)).
85. Mouliere F, Rosenfeld N. Circulating tumor-derived DNA is shorter than somatic DNA in plasma. (1091-6490 (Electronic)).
86. Colt HG, Morris JF. Fiberoptic bronchoscopy without premedication. A retrospective study. (0012-3692 (Print)).
87. Prakash UB, Offord Kp Fau - Stubbs SE, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. (0012-3692 (Print)).
88. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. (2072-1439 (Print)).
89. Rozman A, Grabczak EA-OX, George V, Marc Malovrh M, Novais Bastos HA-O, Trojnar A, et al. Interventional bronchoscopy in lung cancer treatment. (1810-6838 (Print)).
90. Di Matteo FM, Stigliano SA-O, Frasca LA-O, Biasutto D, Maricchiolo G, Morano V, et al. New Instant Digital Pathology for EUS/EBUS Samples: The Last Advance in Bedside Diagnostics for Lung Carcinoma. LID - 4015 [pii] LID - 10.3390/cancers16234015 [doi]. (2072-6694 (Print)).
91. Lou L, Huang X, Tu J, Xu Z. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. (1573-7276 (Electronic)).
92. Huang CT, Ruan Sy Fau - Liao W-Y, Liao Wy Fau - Kuo Y-W, Kuo Yw Fau - Lin C-Y, Lin Cy Fau - Tsai Y-J, Tsai Yj Fau - Ho C-C, et al. Risk factors of pneumothorax after endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy for peripheral lung lesions. (1932-6203 (Electronic)).
93. De Leyn P, Doooms C Fau - Kuzdzal J, Kuzdzal J Fau - Lardinois D, Lardinois D Fau - Passlick B, Passlick B Fau - Rami-Porta R, Rami-Porta R Fau - Turna A, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for. (1873-734X (Electronic)).
94. Kinsey CM, Arenberg DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. (1535-4970 (Electronic)).
95. Adams K, Shah PI Fau - Edmonds L, Edmonds L Fau - Lim E, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. (1468-3296 (Electronic)).
96. Constantinescu A, Stoicescu EA-O, Iacob RA-OX, Chira CA, Cocollea DA-O, Nicola AC, et al. CT-Guided Transthoracic Core-Needle Biopsy of Pulmonary Nodules: Current Practices, Efficacy, and Safety Considerations. LID - 7330 [pii] LID - 10.3390/jcm13237330 [doi]. (2077-0383 (Print)).
97. Eom HJ, Lee JH, Ko MS, Choi YJ, Yoon RG, Cho KJ, et al. Comparison of fine-needle aspiration and core needle biopsy under ultrasonographic guidance for detecting malignancy and for the tissue-specific diagnosis of salivary gland tumors. (1936-959X (Electronic)).
98. Pedersen SA-O, Jensen KP, Honoré B, Kristensen SR, Pedersen CH, Szejniuk WM, et al. Circulating microvesicles and exosomes in small cell lung cancer by quantitative proteomics. (1542-6416 (Print)).
99. Tipaldi MA-O, Ronconi E, Ubaldi N, Bozzi F, Siciliano F, Zolovkins A, et al. Histology profiling of lung tumors: tru-cut versus full-core system for CT-guided biopsies. (1826-6983 (Electronic)).
100. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for

Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. (1556-1380 (Electronic)).

101. Pearson FG. Staging of the mediastinum. Role of mediastinoscopy and computed tomography. (0012-3692 (Print)).
102. Lemaire A, Nikolic I Fau - Petersen T, Petersen T Fau - Haney JC, Haney Jc Fau - Toloza EM, Toloza Em Fau - Harpole DH, Jr., Harpole Dh Jr Fau - D'Amico TA, et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. (1552-6259 (Electronic)).
103. Yasufuku K, Pierre A Fau - Darling G, Darling G Fau - de Perrot M, de Perrot M Fau - Waddell T, Waddell T Fau - Johnston M, Johnston M Fau - da Cunha Santos G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. (1097-685X (Electronic)).
104. Socci L, Sionis S, Sharkey A. Complications of mediastinoscopy. *Shanghai Chest*. 2021;5.
105. Nottingham JM, Sharma S Fau - Kyriakopoulos C, Kyriakopoulos C. Parasternal Mediastinotomy. *BTI - StatPearls*.
106. Toni E, Toni E, Fereidooni M, Ayatollahi HA-O. Acceptance and use of extended reality in surgical training: an umbrella review. (2046-4053 (Electronic)).
107. Liu J, Huang X, Yang Y, Lv W, Wang Y, Xia P, Hu J. Comparison of efficacy and safety of neoadjuvant immunochemotherapy in young and elderly patients with IIA-IIIB non-small-cell lung cancer in real-world practice. (1471-2466 (Electronic)).
108. Xu CA-O, Sun JA-O, Liu HA-O, Chen BA-O, Wu SA-O, Qiu HA-OX, et al. Analysis of the lymph node metastasis distribution in patients with invasive resectable non-small cell lung cancer. (2218-6751 (Print)).
109. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). (1873-734X (Electronic)).
110. Frank C, Detterbeck GAW, Anna S, Bader, Sanja Dacic, Michael J. Grant, Henry S. Park, Lynn T. Tanoue,. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *CHEST*. 2024;166(4):882-95.
111. Demir A, Turna A, Kocaturk C, Gunluoglu MZ, Aydogmus U, Urer N, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(4):1014-22.
112. Liu J, Cao B, Shi Z, Song M, Liu J. Correlation Between the Extent of N1 Lymph Node Station Examination and Prognosis in Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients: One Station is Insufficient. *Clin Lung Cancer*. 2024.
113. Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, Barnes SA, Nichols FC, Deschamps C, et al. Completely resected N1 non-small cell lung cancer: factors affecting recurrence and long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):499-506.
114. Han L. Role of lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023;177:102-10.
115. Yu L, Xu J, Qiao R, Han B, Zhong H, Zhong R. Pathological Stage N1 Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients Can Benefit From Surgical Resection. *Clin Lung Cancer*. 2023;24(1):e1-e8.
116. Hu F, Lin C, Chu H, Ren P, Wang J, Ma S. Prognostic value of different N1 lymph node zones in pN1M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):21606.
117. Eichhorn F, Klotz LV, Muley T, Kobinger S, Winter H, Eichhorn ME. Prognostic relevance of regional lymph-node distribution in patients with N1-positive non-small cell lung cancer: A retrospective single-center analysis. *Lung Cancer*. 2019;138:95-101.
118. Wang Z, Yang H, Hao X, Zhou J, Chen N, Pu Q, Liu L. Prognostic significance of the N1 classification pattern: a meta-analysis of different subclassification methods. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;59(3):545-53.

119. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y. The prognostic factors for patients with postoperative recurrent non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(7):351-5.
120. Yokoba M, Ichikawa T, Harada S, Naito M, Sato Y, Katagiri M. Postoperative pulmonary function changes according to the resected lobe: a 1-year follow-up study of lobectomized patients. *J Thorac Dis.* 2018;10(12):6891-902.
121. Wang J. Pulmonary function and long-term survival in NSCLC patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2348-57.
122. Liu Y, Huang C, Liu H, Li G, Zhang J. The prognostic value of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):667.
123. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Koh E, Moriya Y, Moriya Y, Iyoda A, Iyoda A, Sekine Y, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of. (0169-5002 (Print)).
124. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Lymph node metastasis in clinical stage IA peripheral non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):1786-91.
125. Liu J, Cao B, Shi Z, Song M, Liu J. Correlation Between the Extent of N1 Lymph Node Station Examination and Prognosis in Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients: One Station is Insufficient. *LID - S1525-7304(24)00250-X [pii] LID - 10.1016/j.clcc.2024.11.009 [doi].* (1938-0690 (Electronic)).
126. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85.
127. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(3):e247-e51.
128. Costantino CL, Wright CD. Extended Pulmonary Resection by Sleeve Lobectomy and Carinal Pneumonectomy: Selection and Technique. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(3):273-81.
129. Remark R, Becker C, Gomez JE, Damotte D, Dieu-Nosjean MC, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2015;191(4):377-90.
130. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18(6):1059-68.
131. Zhai W, Duan F, Zheng Y, Yan Q, Dai S, Chen T. Significance of accurate hilar and intrapulmonary lymph node examination and prognostication in stage IA-IIA non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):258.
132. De Giglio A, Di Federico A, Gelsomino F, Ardizzoni A. Prognostic relevance of pleural invasion for resected NSCLC patients undergoing adjuvant treatments: a propensity score-matched analysis of SEER database. *Lung Cancer.* 2021;161:30-8.
133. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Operative approach for completely resected non-small cell lung cancer: the role of systematic lymph node dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):401-5.
134. Yoshino I, Yohena T, Kitajima M, Ichinose Y, Maehara Y, Sugimachi K. Survival of non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1068-71.