

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU OLAN VE KOMPLET
REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA LOKAL NÜKS VE UZAK
METASTAZ İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Süleyman Emre AKIN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hıdır ESME

KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KONYA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve asistanı olmaktan mutluluk duyduğum klinik şefim, değerli hocam Doç. Dr. Hıdır ESME'ye;

Katkılarından dolayı Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği görevlisi Uzm. Dr. Meryem İlkay EREN KARANİS'e;

Katkılarından dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İstatistik Uzmanı Adnan KARAİBRAHİMOĞLU'na;

Beraber çalıştığımız tüm hastane personeline;

Destegini hep hissettiren eşime;

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Süleyman Emre AKIN

KONYA 2016

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	3
2.1.2.1. Sigara.....	3
2.1.2.2. Yaş.....	5
2.1.2.3. Cinsiyet.....	5
2.1.2.4. Irk.....	6
2.1.2.5. Diyet.....	6
2.1.2.6. Çevresel ve mesleksi etkenler.....	6
2.1.2.7. Geçirilmiş akciğer enfeksiyonu.....	7
2.1.2.8. Genetik.....	7
2.1.3. Klinik ve tanı yöntemleri.....	7
2.1.3.1. Klinik ve semptomlar.....	7
2.1.3.2. Primer tümörle ilişkili semptomlar	8
2.1.3.2.1. Öksürük.....	8
2.1.3.2.2. Hemoptizi.....	9
2.1.3.2.3. Göğüs ağrısı.....	10
2.1.3.2.4. Nefes darlığı.....	10
2.1.3.3. İntratorasik yayılıma bağlı semptom ve etkiler.....	10
2.3.3.3.1. Ses kısıklığı.....	10
2.3.3.3.2. Frenik sinir paralizi.....	10
2.3.3.3.3. Disfaji.....	10
2.3.3.3.4.Vena cava süperior sendromu.....	10
2.3.3.4. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve etkiler.....	11
2.3.3.4.1. Karaciğer metastazı.....	11
2.3.3.4.2. Sürenal metastaz.....	11
2.3.3.4.3. Kemik metastazı.....	12
2.3.3.4.4. Santral sinir sistemi metastazı.....	12

2.3.3.4.5. Plevra metastazı.....	12
2.3.3.5. Tanı yöntemleri.....	13
2.3.3.5.1. Akciğer grafisi.....	13
2.3.3.5.2. Bilgisayarlı tomografi.....	13
2.3.3.5.3. PET-CT.....	13
2.3.3.5.4. Balgam sitolojisi.....	14
2.3.3.5.5. Bronkoskopi.....	14
2.3.3.5.6. Transtorasik ince iğne aspirasyonu.....	15
2.3.3.5.7. Plevral sıvı aspirasyonu/plevral biyopsi.....	15
2.3.3.5.8. Video eşliğinde torakoskopi (VATS).....	15
2.3.3.5.9. Mediastinoskopi ve Anterior Mediastinotomi...15	
2.3.3.5.10. Lenf bezi biyopsisi.....	15
2.3.3.5.11. Torakotomi.....	16
2.1.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması.....	16
2.1.5. Evreleme.....	22
2.1.6. KHDAK evrelere göre tedavi ve sağkalım.....	28
2.1.6.1. Evre I.....	29
2.1.6.2. Evre II.....	29
2.1.6.3. Evre IIIA.....	30
2.1.6.4. Evre IIIB.....	31
2.1.6.5. Evre IV.....	31
2.1.7. Cerrahi tedavi yöntemleri.....	31
2.1.7.1. Cerrahi Rezeksiyon Tipleri.....	31
2.1.7. 1.1. Lobektomi.....	31
2.1.7. 1.2. Bilobektomi.....	32
2.1.7. 1.3. Sleeve lobektomi.....	32
2.1.7. 1.4. Pnöminektomi.....	32
2.1.7.1.5. Genişletilmiş pnöminektomi.....	33
2.1.7.2. İntraoperatif mediastinal evreleme.....	33
2.1.8. KHDAK Neoadjuvan Tedavi.....	35
2.1.8.1. Neoadjuvan kemoterapi.....	35
2.1.8.2. Neoadjuvan radyoterapi.....	36
2.1.8.3. Neoadjuvan kemoradyoterapi.....	36

2.1.9. KHDAK’de uzak metastaz araştırma endikasyonları.....	36
2.1.10. Prognostik faktörler.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTISMA.....	77
6. SONUÇ.....	85
7. ÖZET.....	85
8. SUMMARY.....	89
9. KAYNAKLAR.....	93



KISALTMALAR DİZİNİ

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Magnetik rezonans

PET: Pozitron emisyon tomografisi

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf nodu metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

VCSS: Vena kava superior sendromu

VATS: Video eşliğinde torakoskopi

TBB: Transbronşiyal biyopsi

TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonunu

BAL: Bronkoalveoler lavaj

LCSG: Amerikan akciğer kanseri çalışma grubu

ESTS: Avrupa göğüs cerrahları derneği

SLÖ: Sistemik lenf nodu örnekleme

SLD: Sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu

AIS: Adenokarsinoma in situ

MIA: Minimal invaziv adenokarsinom

FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes mellitus

MI: Miyokard enfarktüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

TTİB: Transtorasik iğne biyopsi

Hg: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

cLy: Lenfanjitis karsinomatoza

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri

Tablo 2: Akciğer kanserli olguların değerlendirilmesinde kullanılan evreleme tipleri.

Tablo 3: T faktörü, (Primer Tümör)

Tablo 4: Mountain-Dresler Lenf Nodu haritası

Tablo 5: Yedinci TNM sınıflamasında N faktörü

Tablo 6: Yedinci TNM sınıflamasına göre M faktörü

Tablo 7: TNM sistemine göre evreleme

Tablo 8: Hastalara ait operasyon öncesi veriler.

Tablo 9: Patolojik inceleme sonucu elde edilen veriler.

Tablo 10: Operasyon ve sonrasında elde edilen veriler.

Tablo 11: Hastalara ait sayısal değer içeren veriler.

Tablo 12: Mortalite zamanı (postop ay) ve klinik evre arasındaki ilişki.

Tablo 13: Ortalama sağkalım (postop ay) ve klinik evre arasındaki ilişki.

Tablo 14: 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerin P değerleri.

GRAFİKLER

Grafik 1: Histolojik tümör tipi ile PET-CT’de tümör SUV-max değeri arasındaki ilişki

Grafik 2: BT’de 1cm den büyük hiler LAP ve uzak nüks yeri arasındaki ilişki görülmektedir.

Grafik 3: 3 yıllık mortalite ile PET CT’de tümör SUV-max değeri arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 4: FEV1 değeri ile hastalarda görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 5: FVC değeri ile hastalarda görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 6: Lokal nüks ile PET CT’de mediastinal LAP SUV-max değeri arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 7: Lokal nüks ile PET CT’de hiler LAP SUV-max değeri arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 8: Lokal nüks ile cinsiyet arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 9: Lokal nüks ile semptomlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 10: Lokal nüks ile hastalardaki yandaş hastalıklar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik:11: Lokal nüks ile karsinom lokalizasyonları arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 12: Lokal nüks ile klinik evre arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 13: Lokal nüks ile BT’de tümöral dokuda spiküler uzanım arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 14: Lokal nüks ile karsinomların histolojik tipi arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü

Grafik 15: Lokal nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 16: Lokal nüks ile N1 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 17: Lokal nüks ile N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 18: Lokal nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 19: Lokal nüks ile hastalarda görülen mortalite (3 yıl) arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 20: Uzak nüks ile BT’de 1cm den büyük hiler LAP arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 21: Uzak nüks ile cinsiyet arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 22: Uzak nüks ile hastalarda görülen semptomlar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 23: Uzak nüks ile hastalarda görülen yandaş hastalıklar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 24: Uzak nüks ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki görülmekte.

Grafik 25: Uzak nüks ile klinik evre arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 26: Uzak nüks ile BT’de tümöral dokuda spiküler uzanım arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 27: Uzak nüks ile karsinomların histolojik tipi arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 28: Uzak nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 29: Uzak nüks ile N1 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 32: Uzak nüks ile N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 31: Uzak nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 32: Uzak nüks ile metastazın olduğu organlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafik 33: Uzak nüks ile hastalarda görülen mortalite (3 yıl) arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle de bir halk sağlığı sorunudur. Tanı olanaklarının gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması ile her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir.

Akciğer kanserleri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve ölümcül seyreden kanserlerdir. Akciğer kanseri halen tüm dünyada kanserler arasında %12.8 oranında görülürken, tüm kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturmaktadır (1).

Akciğer kanserlerinin büyük bir çoğunluğu epitel hücrelerinden köken alan karsinomlardır. Akciğer karsinomları küçük hücreli dışı (%80,4) ve küçük hücreli (%16,8) olarak iki ana gruba ayrılmıştır (2).

Akciğer kanserlerinin büyük bölümünden sigara içimi sorumludur. Sigara dumanında; 4000'den fazla kimyasal, 50'den fazla karsinojen madde vardır. Sigaraya başlama yaşı, içme süresi, sayısı, sigara tipi akciğer kanseri gelişme riskini belirler. Sigara içenlerde risk içmeyenlere göre 25-36 kattır. Pasif sigara maruziyetinde risk 3.5 kattır.

Akciğer kanseri, hastalığın sistemik niteliği nedeniyle hastalarda pek çok semptom, klinik ve laboratuvar bulgularına neden olabilir. Bunlar tümörün lokalizasyonu, büyüme ve yayım karakteristiği ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Hastalar öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, halsizlik, vena kava superior sendromu, yutma güçlüğü, vizing gibi semptomlarla başvurabilir (3).

Günümüzde operasyon öncesi evreleme (klinik evreleme), sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bronkoskopi bulguları ile yapılmaktadır (4). Primer tümör tanısı sonrası tümörün yayılımının, mediasten ve mediastinal lenf nodlarının tutulumunun belirlenmesi; tümör evresinin ve operabilitenin ortaya konması

açısından önem taşımaktadır (5). KHDAK'inde tanı anında %28-38 oranında lenf nodu metastazı mevcuttur (4). Doğru evreleme hem tedavi seçiminde hem de prognoz için son derece önemlidir.

Akciğer kanserinin cerrahi tedavisinin amacı tam rezeksiyon olmalıdır. Son yıllarda meydana gelen gelişmeler ile birlikte, artan evreleme olanakları ile cerrahi tedavi planlanan hastalarda inoperabilite olasılığı çok aza indirgenmiştir. Akciğer kanserinde komplet rezeksiyon; tümöral lezyonun visseral plevrayı aşmadığı, cerrahi sınırlarda invazyon saptanmayan, komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılan ve hiçbir lenf nodunda tutulum saptanmayan olgu olarak tanımlanabilir.

Rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda en önemli prognostik faktörün evre olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda bir başka önemli prognostik faktör inkomplet rezeksiyondur. Çalışmaların büyük çoğunluğu mikroskopik olarak tutulmuş sınır varlığının sağkalımın güçlü bir negatif göstergesi olduğunu göstermektedir (6).

Akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu KHDAK oluşturmaktadır. Erken evrede tespit edilip cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bile 5 yıllık sağ kalım oranları %60 -%75 civarındadır. Akciğer kanseri oldukça invaziv bir kanser olup, erken dönemde metastaz ve nükslere sık rastlanır (7). Akciğer kanseri evrelemesi tümör (T) değişkeni, lenf nodu (N) değişkeni ve metastaz (M) değişkeninin kullanıldığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır. Uzun süre yaşayan hastaların çoğunda kanserin TNM evresi başlangıçta I veya II'dir. Ancak, kanser cerrahisinin temel prensiplerinden vazgeçilmeksizin tüm olgular için uygulanan aynı işlemlere rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları evre IA kanserli hastalar için %67, evre IB KHDAK'li hastalar için %57'dir (8). Buna karşın evre IA ve IB KHDAK'li hastalarda 5 yıllık nüks oranları sırasıyla %29 ve %40 düzeylerine ulaşmaktadır (9). Görüldüğü gibi, birçok erken evre KHDAK'li hasta, potansiyel küratif tedaviye rağmen kanser relapsı ile karşılaşmakta ve bu nedenle ölmektedir.

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastaza bağlı semptomlar gösterir. Akciğer kanserlerinin ilk tanısı anında uzak metastaz saptanma oranı oldukça yüksek olup, olguların %40'ından fazlasında kemik, beyin, adrenal veya diğer uzak metastazlar izlenebilmektedir (10). Radikal cerrahi tedavi uygulanmış hastaların %20'sinden fazlasında daha sonra nüks gelişmesi muhtemelen ilk tanı anında var olan mikrometastatik lezyonların saptanamamış olmasından kaynaklanmaktadır (11).

Çalışmamızda KHDAK olan ve komplet rezeksiyon yapılan hastalarda klinik ve patolojik özellikler ile; lokal nüks ve uzak metastaz gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken şu an tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanser türüdür. Dünyada tüm kanserlerin %12.8'ini, kanser ölümlerinin %17.8'ini akciğer kanseri oluşturur. Tüm dünyada insidans her yıl %0,5 artmaktadır (12).

Ülkemizde toplamda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yıllık insidans erkeklerde: 100.000 de 61.6, kadınlarda: 100.000 de 5.1 dir. Erkeklerde tüm kanserlerin %38.6'sını, kadınlarda ise %5.2'sini akciğer kanseri oluşturur (13). Akciğer kanserinin görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Erkeklerde azalma eğiliminde iken, kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle artmaktadır.

2.1.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.2.1 SİGARA

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri ortadan kaldırıldığında % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur (14). Skuamöz hücreli kanserlerin % 90'ı, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nin önemli bir bölümü sigara ile ilişkili iken, adenokanserlerde bu oran % 40'dır (14). Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Uzun süreli sigara içicilere oluşan mutasyonların kalıcı olması nedeniyle sigarayı bıraksalar bile, hiç sigara içmeyen bireylerin akciğer kanseri riskine dönemezler. Pasif sigara içiminde risk % 3.5'dir (15, 16).

Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtersiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (16). Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar ve daha uzun süreli, yüksek tar içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Filtersiz ve yüksek tar içeren sigara içilmesi akciğer kanseri gelişiminde çok daha risklidir. Filtreli sigaralarda nikotin ve katran oranı azalmaktadır. Ancak kişiler günlük sigara sayısını ve içme derinliğini arttırarak aynı miktarda nikotini almaktadırlar. Böylece akciğer kanseri riski değişmemektedir (15).

Sigara dumanında, 4.000'den fazla kimyasal bileşen vardır. Sigara dumanının katran fazında karsinojen ve tahriş edici maddeler bulunur (15). Sigara dumanındaki aktif karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)'ların en önemlisi benzo piren maddesidir. PAH'lar mikrozomal enzimler tarafından epoksit türevlerine dönüştürülür. Epoksit türevleri hücrelerde DNA moleküllerinin arillenmesine neden olurlar. Tütünün işlenmesi sırasında içindeki nikotin ve diğer alkaloidler oldukça karsinojen olan tütüne özgü nitrozaminler oluşur (15).

Çevresel sigara dumanında duman bileşiklerinin konsantrasyonları ve total miktarı sigara içen kişi tarafından inhale edilenden çok daha düşüktür. Maruziyet dozundaki bu fark sigara içmeyenlerdeki düşük hastalık oranını açıklamaktadır. Bununla beraber çevresel tütün dumanı maruziyeti, aktif sigara içiminden daha

erken başlar. Özellikle sigara içenlerin çocuklarında, karsinojen maruziyet süresi akciğer kanseri riskinin güçlü bir belirleyicisidir (15, 16).

Duman partikülleri çökünce normal akciğerin temizleme mekanizmalarıyla temizlenir. Bunlar alveoler makrofajlar ve mukosilier transporttur. Bununla birlikte dumanın akut ve kronik solunumu bu klirens mekanizmalarını değiştirebilir (16). Sigara dumanındaki tahriş edici maddeler siliatoksiktir. Sigara dumanını akut inhalasyonu siliostaz ve mukosilier klirens azalmasıyla sonuçlanır. Kronik inhalasyonu ise hava yolunun inflamatuvar amfizematöz daralmasıyla mukus miktar ve karakterini değiştirerek silli epiteli silsiz epitele dönüştürür. Klirensin değişimi, karsinojenlerin hava yollarında daha uzun süre birikimiyle sonuçlanır. Akciğer kanseri gelişme riski yüksek olan sigara içicilerde eksfoliatif sitoloji, metaplaziden displaziye ve karsinoma insituya doğru progresyon gösterir (15).

2.1.2.2. YAŞ

Akciğer kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde yaş en önemli belirleyici faktördür. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Ancak % 5'ten azı 40 yaş altındadır (17).

2.1.2.3. CİNSİYET

Akciğer kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak son yıllarda akciğer kanseri insidansı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı bir artış göstermektedir. Bu sonuçların sigara içme alışkanlığındaki değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde giderek artan sigara kullanımı dışında başka faktörler de suçlanmaktadır. Özellikle adenokarsinom gelişmesinde ekzojen ve endojen östrojenlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir (15).

Histolojik tip ve sağkalım açısından cinsiyetler arasında farklılıklar vardır. Sigara içmeyen kadınlarda ve erkeklerde adenokarsinom daha sık görülmektedir. Adenokarsinomun göreceli yüksek insidansı, özellikle sigara içmeyen kadınlarda

erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, kadınların akciğerlerinin sigara dumanının karsinojenik etkilerine erkeklerden daha duyarlı olması olabilir (17). Ayrıca adenokanser oranındaki artıştan, giderek artan light sigara kullanımı ve bu sigaranın dumanının akciğerin daha periferine kadar çekilmesinin de sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.4. İRK

Siyah ırkta beyazlara göre 1.4 kez daha sık görülmektedir. En fazla zencilerde, en az ispanyol kökenlilerde görülmektedir (15-17).

2.1.2.5. DİYET

Vitamin A ve beta karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde beta karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanseri göreceli riski 0.59'a düşmektedir (15, 16). Karotenoid alımının ve serum karoten seviyelerinin, skuamöz hücreli ve KHAK'nde, diğer histolojik tiplere oranla daha koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Retinolün hücrel farklılaşmayı artırarak antineoplastik etki gösterdiği ileri sürülürken, karotenin antioksidan etkisi nedeniyle antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (18). Vitamin E, C ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (15, 16). Sigarayı bırakan kişilerden yeşil ve sarı sebze tüketimi az olanlarda, akciğer kanserinden ölüm sıklığı çok tüketenlere göre 3 kez daha fazla izlenmektedir (18).

2.1.2.6. ÇEVRESEL VE MESLEKSEL ETKENLER

Maden işçilerinde radon inhalasyonu daha sık görülmekle birlikte; diğer mesleksi maruziyetler arsenik, asbest, klorometileter, kromiyum, nikel, polisiklik aromatik bileşenlerdir.

2.1.2.7. GEÇİRİLMİŞ AKCİĞER HASTALIĞI

Tüberküloz, KOAH, Silikoz, akciğer infarktı, fibrozis alanları maligniteye neden olabilirler.

2.1.2.8. GENETİK

Sitokrom P-450 sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin yüksek aktivite gösterdiği kişilerde, akciğer kanseri riski 5 kat artar.

2.1.3. KLİNİK VE TANI YÖNTEMLERİ

2.1.3.1. KLİNİK ve SEMPTOMLAR

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası semptomatiktir. Semptomatik hastaların da %27'sinde primer tümörle ilişkili semptomlar görülür. Anoreksiya, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar hastaların %34'ünde mevcuttur. Semptomatik hastaların %32'si de metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeni ile başvurur (19, 20).

Erken dönemde semptomların özgün olmaması, sağlam kişilerde dahi görülebilen belirtiler ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle akciğer kanseri ilk planda akla gelmeyebilir. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomlarının sıklığı ve nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (20).

Semptom ve bulgular	Sıklık %	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan bası, infeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58-60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi, diyafragma paralizi
Göğüs ağrısı	45-49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakiyal pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç yüz periostalarında yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen nedenler
Halsizlik	10	Periferik nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava superior sendromu	4	Vena kava superiorun tümör veya lenf bezleriyle bası altında olması
Disfaji	2	Özofagus baskı veya infiltrasyon
Vizing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon yapması

Tablo 1: Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri (20).

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir.

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Akciğer kanserinin histolojik tipleri, yerleşim yeri (santral veya periferik havayolları), neoplazinin biyolojik aktivitesi ve varolan diğer hastalık durumları hastaların klinik durumlarını tanımlamaya yardımcı olur.

2.1.3.2. PRİMER TÜMÖRLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLAR

2.1.3.2.1.ÖKSÜRÜK

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya hemoptizi ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir (21). Öksürük reseptörleri havayollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden çok havayollarında yerleşenlerde öksürük daha çok görülür. Özellikle skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral havayollarında yerleşme eğiliminde oldukları için ilk semptom olarak öksürük görülür. Öksürük semptomu tümörün mukozadaki ülserasyonlar, postobstruktif pnömoni, plevral efüzyon, atelektazi ve pek çok diğer intratorasik komplikasyonları nedeniyle de meydana gelebilir (22).

2.1.3.2.2. Hemoptizi

Hemoptizi genellikle balgamla karışık olsa da nadiren ciddi boyutlarda da olabilir. Öksürük ve hemoptizi ilk belirti olarak hastaların %30'undan fazlasında görülür. Genellikle tümör içindeki damarların lokal nekroz ve inflamasyonu sorumludur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, özellikle de santral yerleşimli skuamoz hücreli karsinomda gelişen hemoptizi aşırı kavitasyon ve direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup mortal seyredebilir (22).

2.1.3.2.3. GÖĞÜS AĞRISI

Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeni ile göğüs ağrısı yaygın olarak görülür. Hastalık seyri sırasında akciğer kanserli hastaların yarısından fazlası göğüs ağrısından yakını. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt ağrı, mediastinal, plevral ya da göğüs duvarı tutulumuna ya da kosta metastazına bağlı olarak gelişebilir. Fizik muayenede kostalarda tutulum veya yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir. Plöritik ağrı ise direkt olarak plevra tutulumu, obstruktif pnömoni ya da hiperkoagulabilite nedeni ile oluşan pulmoner emboliye bağlı görülebilir (22).

2.1.3.2.4. NEFES DARLIĞI

Tanı sırasında yaygın olarak saptanan semptomlardandır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstrüksiyon, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya perikardial efüzyon ve/veya tamponad gibi nedenler dolayısı ile oluşabilir. Nefes darlığı komorbid bir hastalık olan KOAH ile de ilgili olabilir. Frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma paralizisi de nefes darlığı nedeni olabilir (22).

2.1.3.3. İNTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE ETKİLER

2.1.3.3.1. SES KISIKLIĞI

Akciğer kanserinde rekurren laringeal sinir paralizisi nedeni ile ses kısıklığı görülür ve hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeni ile ve daha sık olarak da sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekurren laringeal sinir paralizisi ve sonuçta sol vokal kord paralizisi meydana gelir. Bu durum cerrahi olarak anrezektabiliteyi gösterir (22).

2.1.3.3.2. FRENİK SİNİR PARALİZİSİ

Perikard boyunca bilateral olarak uzanan frenik sinir primer tümör tarafından veya lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha sık tutulur. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizisi görülür. Lokal ileri hastalık bulgusudur (23).

2.1.3.3.3. DİSFAJİ

Hiler ve mediastinal lenfadenopatiler nedeni ile özofagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Lenfadenopatiler sık olmasına karşın bu semptom çok yaygın görülmez.

2.1.3.3.4. VENA KAVA SUPERİOR SENDROMU (VCSS)

Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstrüksiyona neden olur. Bunun sonucunda hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri gelişebilir. Fizik muayenede baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiye venler, pletorik görünüm saptanır (22).

2.1.3.4. EKSTRATORASİK YAYILIMA BAĞLI SEMPTOM VE ETKİLER

Akciğer kanserinde uzak metastaz, genellikle karaciğer, sürrenal bezler, kemik, beyin ve akciğere olurken, kadınlarda plasenta ve erkeklerde testis hariç her organa metastaz gelişebilir.

2.1.3.4.1. KARACİĞER METASTAZI

Hastanın öyküsü, fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikler karaciğer metastazını bütün olgularda göstermeyebilir. Metastaz sayı ve büyüklüğü arttığında veya hepatik kanallar obstrükte olduğunda olağan biyokimyasal testlerde karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir, batında dolgunluk şeklinde semptom verebilir.

2.1.3.4.2. SÜRRENAL METASTAZLAR

Sürrenal bezler sık görülen metastaz bölgesi olmasına rağmen, yerleşimi ve fonksiyonları nedeniyle metastazları oluştuğunda nadiren semptom verirler. Ancak, büyük ve/veya etraf dokuları invaze eden tutulum olduğunda abdominal ağrı, bilateral sürrenallerin % 90'dan fazlasının tutulduğu nadir durumlarda ise sürrenal yetmezlik görülebilir (24). Sürrenal kitlelerinde metastaz olasılığı lezyonun

boyutuyla da ilişkilidir, 3 cm'nin üstündeki lezyonlarda metastaz olasılığı artmaktadır (4).

2.1.3.4.3. KEMİK METASTAZI

Tanı sırasında kemik metastazı KHDAK'inde yaklaşık % 20, KHAK'inde ise %30-40 oranında görülmektedir (24). Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara oranla daha sık görülmektedir. En sık tutulum yerleri vertebral korpuslar, kostalar ve uzun kemiklerdir. Kemik metastazı klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi, hastaların %25'inde semptom verir. Yaygın kemik metastazlarında serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa ileri inceleme önerilmemektedir.

2.1.3.4.4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ METASTAZLARI

Beyin metastazlarında görülebilecek en sık semptomlar baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defisiti ve felç sayılabilir. Santral sinir sistemi metastazlarında genellikle asimetrik, soliter nörolojik defisitlere radyolojik anormallikler eşlik eder. Primer akciğer kanserli beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %70'inde başlangıçta semptomatik beyin metastazı vardır (21).

2.1.3.4.5. PLEVRA METASTAZI

Plevra, akciğer kanserinde sık tutulan yerlerden birisidir. Görülme sıklığı en yüksek adenokanser hücre tipinde olur. Genel olarak olguların tanı aşamasında %15 olguda malign plevral sıvı vardır. Takipte bu oran %60'ı bulur. Akciğer kanserinde malign sıvı gelişim yolları şu şekilde olabilir: Mediastinal lenfatik tutulum sonucu, akciğer periferinden doğrudan plevraya tümör yayılması, kan yoluyla plevraya yayılımı, lenfatik yolla plevraya yayılım.

Plevral tutulum olan bir hastada ağrı, nefes darlığı sık görülen iki ek yakındır. Plevral sıvı, standart grafi ile kolaylıkla tanımlanabilir.

2.1.3.5. TANI YÖNTEMLERİ

2.1.3.5.1. AKCİĞER GRAFİSİ

PA ve lateral akciğer grafileri: Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

2.1.3.5.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok rehber tarafından önerilen yöntemdir. Toraks BT'de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özofagusu veya karinayı tutup/tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Yine BT'de göğüs duvarı tutulumu değerlendirilmesi yapılabilir (25).

Toraks BT'de kısa eksen çapı 1.0 cm'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır, ayrıca tersine büyümüş bir mediastinal lenf nodu %30 oranında malign olmayabilir (yanlış pozitiflik) (26, 27). Karaciğer ve adrenal bezlere metastaz sık olduğundan, Toraks BT çekilirken tetkike üst abdominal BT'de dahil edilmelidir.

2.1.3.5.3. PET-CT

PET taramasında en sık floro-deoksi glikoz (FDG) kullanılmaktadır.

KHDAK'lerinde FDG-PET kullanımı:

- Fokal pulmoner lezyonlarda benign/malign ayırımı
- Mediastinal lenf nodlarında benign/malign ayırımı
- Uzak metastazların belirlenmesi
- Nükslerin belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Prognostik bilgi sağlanması

Skumöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glukoz kullanırlar. Bronkioloalveoler kanserler, karsinoidler ve müsinöz kanserler düşük glukoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir (28). En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, koksidimikoz, aspergilloz gibi granümatöz infeksiyonlar ve sarkoidoz gibi nonenfeksiyöz granümatöz hastalıklar yer almaktadır. Hiler lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'in BT'den üstün olduğu ortaya konmuştur. BT ve FDG-PET'in birlikte kullanılması durumunda lenf nodlarının evrelemesinde en yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmaktadır.

KHDAK'lerinde özellikle adrenal ve kemik metastazların ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. FDG-PET ile yapılan bir çalışmada hastaların % 13'ünde kemik metastazı tespit edilmiştir ve bunların %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (29).

2.1.3.5.4. BALGAM SİTOLOJİSİ

Santral lezyonlarda %70, periferik lezyonlarda % 10-20 oranında tanı değerine sahiptir.

2.1.3.5.5. BRONKOSKOPI

Akciğer kanseri kuşkusu olan hastada tanı, evreleme, tedavi ve tedaviyi takip etmekte kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde endobronşiyal tümör, submukozal tümör, peribronşiyal tümör şeklinde bronkoskopik görünümeler olabilir. Bronkoscopi ile saptanan lezyon tipine göre bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonunu (TBİA), bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmaktadır. Otofloresan bronkoskopinin, beyaz ışık bronkoscopi kullanarak yakalanmaları güç olan ciddi displazi ve karsinoma in-situ gibi preinvazif lezyonları saptamada daha hassas bir yöntem

olduğu gösterilmiştir (30). Tedavi edilmiş preinvazif akciğer kanserli (Evre 0) hastaların 5 yıllık yaşam süresi %90'dan fazladır (31).

2.1.3.5.6. TRANSTORASİK İNCE İĞNE ASPIRASYONU

Tomografi eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Akciğerlerde malignite şüpheli nodül, kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında, mediastinal kitlelerin tanısında, mediastinal LAM'ların (uygun durumda) evrelendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.1.3.5.7. PLEVRAL SIVI ASPIRASYONU/PLEVRAL BİYOPSİ

Plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı değeri %60-75'tir. Adenokanserlerde sitolojik tanı diğer tip tümörlere göre daha yüksektir.

Kapalı plevra biyopsisinin tanı oranları ise % 40-70'tir. Birlikte uygulandığında tanı oranı artar.

2.1.3.5.8. VIDEO EŞLİĞİNDE TORAKOSKOPİ (VATS)

Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortikopulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede kullanılmaktadır (32).

2.1.3.5.9. MEDIASTİNOSKOPİ VE ANTERİOR MEDIASTİNOTOMİ

Mediastinoskopi trakea, karina, vena cava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, anterior subkarinal, supraaortik lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır.

2.1.3.5.10. LENF BEZİ BİYOPSİSİ

Supraklavikuler bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Pozitif ise inoperabilite kriteridir.

2.1.3.5.11. TORAKOTOMİ

Tanı ve rezeksiyon amacıyla yapılabilmektedir.

2.1.4. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Dünya sağlık örgütü, akciğer kanserinin histolojik bulgulara göre sınıflandırılmasını 2011 yılında güncelledi (33). Büyüme hızı, yayılımı, metastazın zamanlaması, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtına göre temelde küçük hücreli dışı ve küçük hücreli olmak üzere iki ana başlık altında toplandı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi aralarında; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak subgruplara ayrıldı. Buna göre tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %83'ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %16'sı küçük hücreli akciğer kanserinden oluşmaktadır (34).

Akciğer kanserlerinin %36'sına sadece cerrahi ile, %11'ine sadece radyoterapi ile, %23'üne kombine tedavilerle, %9'una da destek tedavilerle müdahale edilmektedir (35).

Adenokarsinom: Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %35'ini oluşturur. Diğer akciğer kanserlerinin aksine adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki olup çoğunlukla sigara içmeyen kadın hastalarda görülür. Daha önceden parankimde varolan skar dokusundan gelişebilir ve bu nedenle “skar karsinomu” olarak da adlandırılır. Sıklıkla periferik ve subplevral alanlarda yerleşim gösterir.

Radyolojik olarak iyi sınırlı lobule veya spiküle konturlu lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilirler. BT de kitle içerisinde hava bronkogramları izlenebilir. Periferik yerleşimli kitleler doğrudan plevra invazyonu yaparak plevra boyunca dairesel büyüme gösterirler. Moleküler biyoloji ve teknolojinin gelişimi, yöntemlerin çeşitlenmesi özellikle adenokarsinomun bir alt

tipi olarak daha önceden bronkoalveolar karsinom olarak sınıflandırılan subtip, yeni oluşturulan uluslararası multidisipliner (Uluslararası akciğer kanseri çalışma grubu, Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Toraks Cerrahisi Birliği) yaklaşımla yeniden sınıflandırıldı (33). Çünkü daha önceden bronkoalveolar karsinom olarak tanımlanan adenokarsinom subtipi klinik, radyolojik, patolojik ve moleküler anlamda ciddi heterojenite göstermekteydi. Son çalışmalarda klinik ve evre ile tedavi cevabının ilişkili olmadığı sadece müsinöz komponentin önemli olduğu saptandı. Bu nedenle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyuldu. Buna göre; bronkoalveolar karsinom yerine atipik adenomatoz hiperplazi, adenokarsinoma in situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) terimleri uygun görüldü. Sonuç olarak yeni sınıflamada, prognozu belirlemede total boyuttan ziyade içerdiği komponentle birlikte invazyon boyutu ön plana çıkmıştır. Nonmüsinöz komponent varlığında kitle radyolojik olarak pür buzlu cam dansitesinde veya semisolid, müsinöz komponent arttıkça ise solid lezyon veya konsolidasyon şeklinde prezente olmaktadır.

Skuamoz Hücreli Karsinom: Sıklıkla sigara içimi ile yakın ilişkili, genellikle santral yerleşimli ve kaviteleşme gösterebilen akciğer kanseri türüdür. Kitle santral yerleşim gösterdiğinden tipik olarak bronşta total veya subtotal obstrüksiyona neden olup, postobstruktif pnömoni veya atelektaziye neden olur. Postobstruktif atelektaziye sekonder komşu fissürde meydana gelen yer değişikliğe ‘Golden S’ bulgusu denir. Periferik yerleşim gösterdiğinde en sık ‘Pancoast Sendromu’ yapan akciğer kanseri türüdür. Pancoast sendromu; alt brakial pleksus tutulumuna bağlı aynı taraftaki üst ekstremité kaslarında atrofi ve ağrı, sempatik zincir tutulumuna bağlı Horner sendromu birlikteliğidir. Komşu yumuşak doku ve kemik invazyonu gösterebilir. Göğüs duvarı, brakial pleksus, komşu vasküler yapı ve spinal kanal yayılımının belirlenmesinde manyetik rezonans (MR), BT’ye göre üstündür.

Büyük Hücreli Karsinom: En az rastlanılan akciğer kanseri türüdür. Sıklıkla sigara içimi ile yakın ilişkili, hızlı büyüyen, erken metastaz yapan kötü prognozlu bir türdür. Genellikle periferik yerleşimli olmakla beraber santralde de görülebilir. Radyolojik görünümü tipik olarak büyük periferik yerleşimli kitleler şeklindedir (36).

Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu: Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13-20'sini küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır (37). ABD'de tüm kanserlerden ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır (38). Ortalama sağkalım oldukça kötüdür (Erken evre hastalarda 14-18 ay, ileri evre hastalarda 6-8 ay) (37).

Küçük hücreli akciğer kanseri, sigara içimi ile yakından ilişkili olup, hızlı büyüyen ve erken metastaz yapan bir türdür. Ektopik hormon salgılamasına bağlı gelişen, klinik hormon sendromlarının en sık görüldüğü türdür. Büyük oranda lobar ve ana bronşlarda santral yerleşimlidir. Nekroz ve kanama sıktır. Yüksek oranda lenf nodu ve komşu yapılara invazyon gösterir ve lenfatik yayılır. Bu nedenle akciğer posteroanterior (PA) grafilerinde hiler-parahiler yerleşimli kitle ve mediastinal genişleme şeklinde tipik görünümü vardır.

BT'de lenfoma benzeri yaygın mediastinal lenfadenopatiler (LAP)'lar şeklinde görülür. Pekçok hasta tanı anında yaygın hastalığa sahip olduğundan cerrahi şansı olmaz, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alırlar. Cerrahi rezeksiyon sadece metastazı olmayan, soliter pulmoner nodul şeklindeki küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında mümkün olur. KT ve RT'ye yanıt çok iyi olup, tümör çoğu zaman tamamen yok olur ancak kısa süre sonra rekürren yaygın hastalık şeklinde prezente olur (39).

Skvamöz hücreli karsinom

Papiller

Berrak hücreli

Küçük hücreli

Bazaloid

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Adenokarsinom

Preinvazif lezyon

Atipik adenomatoid hiperplazi

Adenokarsinom insitu

Minimal invaziv adenokarsinom

Adenokarsinom, mikst subtip

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Müsinöz

Nonmüsinöz

Mikst

Müsin salgılayan solid adenokarsinom

Fetal

Kolloid

Müsinöz kistadenokarsinom

Taşlı yüzük adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

Büyük hücreli (BH) karsinom

BH Nöroendokrin karsinom

BH Kombine nöroendokrin karsinom

Bazaloid karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Berrak hücreli karsinom

Rabdoid fenotipinde BH karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom

İğ hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümör

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Tükrük bezi tipindeki karsinomlar

Mukoepidermoid karsinom

Adenoidkistik karsinom

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Preinvaziv lezyonlar

Skvamöz hücreli insitu karsinom

Atipik adenomatöz hiperplazi

Diffüz idiyopatik pulmoner

Nöroendokrin hücre hiperplazisi

Mezenkimal Tümörler

Epiteloid hemanjioendotelyoma

Anjiosarkoma

Plöropulmoner blastom

Kondroma

Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
İnflamatuvar myofibroblastik tümör
Lenfanjioleiomyomatozis
Sinovial sarkoma
Pulmoner arter sarkomu
Pulmoner ven sarkomu

Benign epitelyal tümörler

- Papillomlar
Skumöz hücreli papillom
Glandüler papillom
Mikst
- Adenomlar
Alveoler adenom
Papiller adenom
Tükrük bezi tipi adenomlar
Müköz bez adenomu
Pleomorfik adenom
Diğerleri
Müsinöz kistadenom

Sınıflandırılmayan tümörler

Hamartom
Sklerozan hemanjiom
Berrak hücreli tümör
Germ hücreli tümörler
 Teratom,matür
 İmmatüre
 Diğer germ hücreli tümörler
İntrapulmoner timoma
Melanom
Metastatik tümörler

2.1.5. EVRELEME

Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserine bağlı ölümler kalp hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir (40). Farklı organ kanserlerinde olduğu gibi akciğer kanserlerinde de evreleme hem uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi hem de hastanın survisinin öngörülmesi amacıyla önem arz etmektedir. Akciğer kanserli olguların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlere göre farklı evreleme tipleri tanımlanmıştır.

Klinik Evreleme	Tedavi uygulamadan önce fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, bronkoskopi, mediastinoskopi vs ile evreleme
Patolojik Evreleme	Rezeksiyon sonrası patoloğun deperlendirmesiyle yapılan evreleme
Yeniden Evreleme	Bir kısım ya da tüm tedavi modalitesini takiben yeniden evreleme
Rekürrens Evreleme	Nüks tümörlerde yeniden evreleme
Otopsi Evrelemesi	Otopsi esnasında yapılan evreleme

Tablo 2: Akciğer kanserli olguların değerlendirilmesinde kullanılan evreleme tipleri (8).

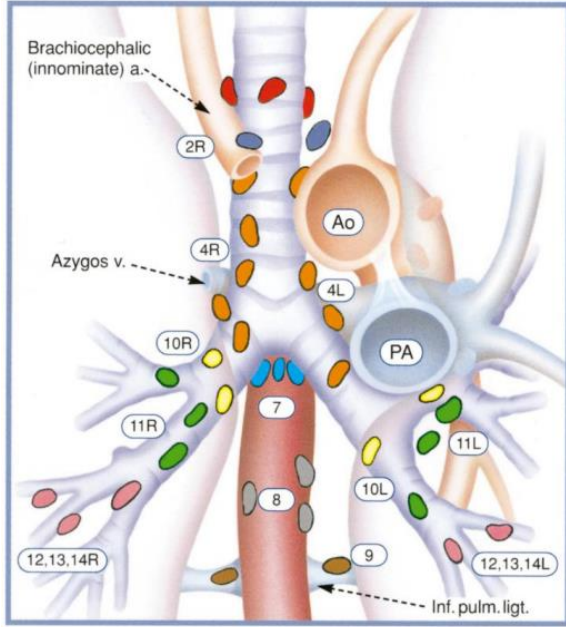
Akciğer kanserinde survinin en önde gelen göstergesinin tümörün evresi olduğu ve bunun histopatolojik tipinden daha önemli olduğu belirtilmiştir (41). IASCL (International Ascociation Stufy of the Lung Cancer) tarafından 1990 ve 2000 yılları arasında toplanan 68463 küçük hücreli dışı akciğer kanserli ve 13032 küçük hücreli hastaya ait bulgular tümör boyutu, lenf nodu durumu ve metastaz varlığına bağlı olarak değerlendirildi (8). TNM sınıflamasında bazı farklılıklara gidilmesi öngörüldü. Bu farklılıklar şöyledi;

- T1 tümörlerin boyutuna göre T1a ve T1b olarak ayrılması,
- T2 tümörlerin T2a ve T2b olarak alt gruplanması,
- En büyük çapı 7 cm den büyük olan tümörlerin başka kriter aranmaksızın T3 olarak gruplanması,
- Aynı lobta yer alan metastatik nodülün T3 sınıfına dahil edilmesi,
- Aynı akciğer farklı lobta yer alan ve bir önceki sınıflamada metastaz olarak değerlendirilen tümör nodülü varlığının T4 grubuna dahil edilmesi,

-Daha önce T4 olarak değerlendirilen malign plevral efüzyonun M1a grubunda değerlendirilmesi.

Tx	Balgam ya da bronkoalveloler lavaj sitolojisinde malign hücreler tespit ediliyor fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopide tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, lobar bronşun daha proksimaline invazyon bulgusu yok (Bronşun yüzeysel duvarıyla sınırlı süperfisyal tümörler ana bronşa ulaşsa bile T1 olarak değerlendirilir) T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: $2 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T2	$3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$, karinaya 2 cm ve daha fazla uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hilusa uzanan fakat tüm akciğeri kapsamayan obstrüktif atelektazi ya da pnömoni T2a: $3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 5 \text{ cm}$ T2b: $5 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$
T3	Tümör en büyük çapı $> 7 \text{ cm}$, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu, ana bronşun karinaya 2 cm den daha az yakınlıkta invazyonu (karina tutulumu yok), tüm akciğeri kapsayan total atelektazi ya da obstrüktif pnömoni, aynı lobta tümörden anatomik olarak ayrı tümör nodülleri varlığı
T4	Her hangi bir boyuttaki tümörde Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina, aynı taraf farklı lobta tümör nodül ya da nodülleri varlığı.

Tablo 3: T faktörü, (Primer Tümör) (34).



Superior Mediastinal Nodes

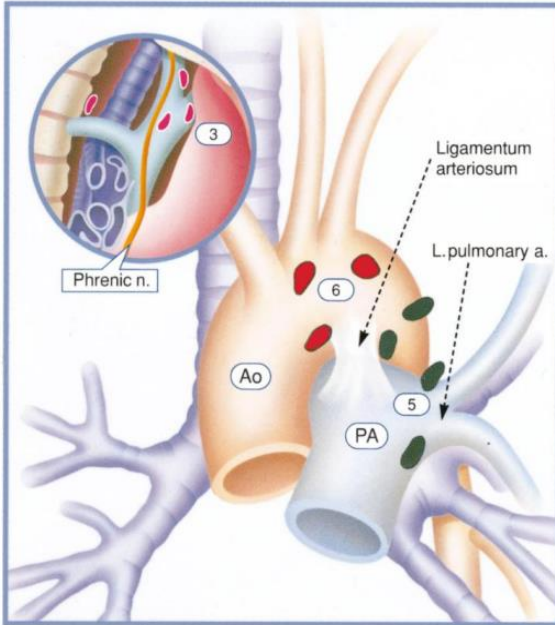
- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral

N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Tablo 4: Mountain-Dresler Lenf Nodu haritası (8).

1. Üst mediastinal: Akciğer apeksinden sol brakiosefalik venin trakeayı çaprazladığı noktadan geçen yatay çizgi üzerinde kalan lenf nodlarıdır.

2. Üst paratrakeal: Arkus aorta üst sınırına teğet çizilen yatay çizgi ile 1 numaralı alanın altında kalan bölgedir.

3. Pretrakeal: Posteriorunda vena cava superiorun anterior duvarı, distalde sağ ana pulmoner arter, proksimalde üst mediastinal bölgenin sınırladığı alanda kalan lenf nodlarıdır.

3A. Anterior mediastinal: Üst sınırını üst mediastinal lenf nodlarının oluşturduğu, çıkan aortanın önünde anterior mediastende yerleşmiş orta hat lenf nodlarıdır.

3P. Retrotrakeal mediastinal veya posterior mediastinal: Trakeanın posteriorunda yerleşmiş proksimalde üst mediastinal lenf nodlarının sınırladığı, distalde karinaya kadar olan alandaki lenf nodlarıdır.

4 Sağ: Trakea orta hattının sağında, aorta kavsinin üst kenarından geçen yatay çizginin altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

4 Sol: Trakea orta hattının solunda, aorta kavsinin üst kenarından geçen yatay çizginin altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun solundaki alanda ve mediastinal plevra içinde yer alan lenf bezleridir.

5. Subaortik (A-P pencere): Ligamentum arteriosumun, aortanın ve sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde mediastinal plevra içinde yer alan subaortik lenf bezleridir.

6. Paraaortik: Çıkan aortanın, aortik kavsin ve innominat arterin önünde veya yanında yer alan lenf bezleridir. Üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasındadır.

7. Subkarinal: Karinanın altında yer alan lenf bezleridir.

8. Paraözefagial: Özefagusa komşu lenf bezleridir.

9. Pulmoner ligaman: Pulmoner ligamanın içindeki lenf bezleridir.

Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Aynı taraf hiler, peribronşial, interlobar, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu tutulumu, (#10, #11, #12, #13, #14)
N2	Subkarinal ve ipsilateral mediastinal lenf nodu (#1, #2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9)
N3	Kontralateral mediastinal, ipsilateral ya da kontralateral skalen ve supraklaviküler lenf nodu

Tablo 5: Yedinci TNM sınıflamasında N faktörü (42).

Mx	Metastaz değerlendirilemedi
M0	Metastaz kanıtı yok
M1a	Malign plevral efüzyon, malign perikardiyal efüzyon, malign plevral yayılım, kontralateral akciğerde metastaz
M1b	Uzak organ metastazı

Tablo 6: Yedinci TNM sınıflamasına göre M faktörü (43).

EVRE 0	TisN0M0
EVRE IA	T1a ,b N0M0
EVRE IB	T2aN0M0
EVRE IIA	T1a,bN1M0 T2a N1M0 T2b N0M0
EVRE IIB	T2bN1M0 T3N0M0
EVRE IIIA	T3N1-2M0 T1-2N2M0 T4NO-1M0
EVRE IIIB	T4N2M0 T1-4N3M0
EVRE IV	Herhangi bir T M1 Herhangi bir N M1

Tablo 7: TNM sistemine göre evreleme

8. TNM EVRELEMESİNDEN BEKLENENLER

T Evresi

Tümör boyutunun prognostik önemi 7. evrelemede ortaya konmuştur. Tümör boyutu sadece erken evrede değil, ileri evre hastalıkta da önemlidir. Lokal ileri evre (evre 3A ve 3B) cerrahi adayı olmayan 12.315 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar tümör

aplarına göre 4 gruba (0.1-3 cm; 3.1-5 cm; 5.1-7 cm; 7.1-20 cm) ayrıldığında, hastalık spesifik ve genel sağkalım eğrilerinin çakışmadığı görülmüştür (35). 8. evrelemede de tümör boyutunun öneminin ortaya konması beklenmektedir. Ayrıca, her bir T tanımlayıcısının sınıflama doğruluğunu saptamak amaçlı, T evresinin kayıtları ayrıntılı olarak tutulmaktadır. Klinik olarak evrelenen olgularda, primer tümörün yeri, boyutu ve yaygınlığının yanı sıra proje kapsamında lenfanjitis karsinomatoza (cLy) varlığı da değerlendirilmektedir. Radyolojik olarak lenfanjitis karsinomatoza yok ise cLy0, primer tümör etrafında varsa cLy1, tümör alanı dışında ancak aynı lobda ise cLy2, aynı taraf akciğerde ise cLy3, karşı akciğerde ise cLy4 olarak kayıt altına alınmaktadır.

Eşlik eden nodül varlığında, nodülün yeri (primer tümörle aynı lobda, aynı veya karşı akciğerde), histolojisi, primer tümöre mesafesinin kaydı yapılmaktadır. Cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda, visseral plevranın tutulum derecesi değerlendirilmektedir. Visseral plevra invazyonu, tümörün elastik membranı aşması olarak tanımlanmakta ve şüpheli durumlarda elastin boyaları ile değerlendirme yapılmaktadır (42). Ayrıca, venöz ve lenfatik invazyon varlığı, fissürlerin durumu, göğüs duvarı invazyonu olanlarda invazyon derinliği ve plevral lavaj sitolojisi değerlendirilmektedir (34). Göğüs duvarı invazyon derinliği üç grupta (pT3a: Sadece paryetel plevrada tutulum, pT3b: Endotorasik fasiyada tutulum, pT3c: Kosta ve yumuşak dokuda tutulum) ele alınmaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, torakotomiden hemen sonra alınan plevral lavaj sitolojisinin pozitif olduğu olgularda, lokal ve uzak rekrrans riskinin daha fazla olduğu ve sağkalımın olumsuz etkilendiği görülmüştür. Mevcut evrelemede yer almayan plevral lavaj sitoloji pozitifliğinin inkomplet rezeksiyon olarak ele alınması gerektiği görüşü hakim olup, bu hastalarda adjuvant tedavilerin kullanılması uygun görülmektedir.

8. evrelemede T faktörü için neriler (44).

1. T1 alt grubu için

T1a: Tümör 1 cm veya daha küçük

T1b: Tümör 1 cm'den büyük ve 2 cm'den daha küçük

T1c: Tümör 2 cm'den büyük ve 3 cm'den daha küçük

2. T2 alt grubu için

T2a: Tümör 3 cm'den büyük ve 4 cm'den daha küçük

T2b: Tümör 4 cm'den büyük ve 5 cm'den daha küçük

3. T3 alt grubu için

Tümör 5 cm'den büyük ve 7 cm'den daha küçük

4. T4 alt grubu için

Tümör 7 cm'den büyük

5. T2 alt grubu için

Karina invazyonu olmadan ana bronş tutulumu (karinaya mesafesi fark etmez) olması

6. T2 alt grubu için

Parsiyel ve total atelektazi veya pnömoni olması

7. T4 alt grubu için

Diyafragma invazyonu olması

8. Mediastinal plevra tutulumunun T tanımlayıcılarından kaldırılması

N Evresi

7. TNM evrelemesi veri tabanında, N evresine yönelik yapılan değerlendirmelerde, N1 ve N2 kategorisinde yer alan farklı nodal zonların tutulumunun prognozu etkilemediği görülmüştür. Ancak tutulan nodal zon sayısının prognostik önemi vardır. Tek zon N1 tutulumu olan hastaların sağkalımı, çok zonda N1 tutulumu olan hastalardan daha iyi bulunmuştur. Benzer şekilde tek zon N2'de metastaz olan hastaların sağkalımı, çok zon N2'de metastaz olanlardan daha iyi bulunmuştur. Ayrıca, çok zon N1 tutulumu, tek zon N2 tutulumuyla benzer prognoza sahip bulunmuştur (43). Metastatik lenf nodu sayısının önemini vurgulayan bir diğer çalışmada, 2000-2006 yılları arasında opere edilen 1659 KHDAK'lı hasta, tutulan lenf nodu sayısına göre sınıflanmış (nN0: metastatik nod yok, nN1: 1-2 lenf

nodunda, nN2: 3-6 lenf nodunda, nN3: 7 ve üstünde lenf nodunda metastaz) ve metastatik lenf nodu sayısının yüksek olması kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (46).

7. evreleme projesinde farklı lenf nodu haritalarının kullanılması; ayrıca nodal zon sayısının öneminin validasyonunu yapacak ölçüde, her T evresine düşecek N evresi sayısının yeterli olmaması sonucu, 7. evrelemede N evrelemesine yönelik bir değişiklik yapılamamış, ancak yeni bir lenf nodu haritası önerilmiştir. 8. evreleme projesi için de bu harita kullanılmaktadır. 8. evrelemede N evrelemesine yönelik hedefler, N durumunun prognostik önemini saptamak; N1 ve N2 kategorilerinde tutulan lenf nodu alanının prognostik önemini saptamak; N1 ve N2 kategoride, nodal yaygınlığın (tek veya çok istasyon), nod büyüklüğünün (tutulan en büyük nodun N kategorisi), her nodal kategoride tutulan nodların ve ekstrakapsüler yayım varlığının prognostik önemini saptamak; N3 nodal lokasyonun (karşı mediasten, ipsilateral veya kontralateral supraklavikuler fossa) prognostik önemini belirlemektir.

M Evresi

7. evreleme sisteminin veri tabanı değerlendirildiğinde, çok sayıda uzak organ metastazı olan hastaların sağkalımı, tek uzak organ metastazı olanlara göre biraz daha kötü bulunmuştur. Uzak metastazlarının yerleri karşılaştırıldığında ise belirgin bir prognoz farkı saptanmazken, beyin metastazı varlığı biraz daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. 7. evreleme sisteminde uzak organ metastazları M1b olarak tanımlanmış, ancak veri tabanı M1b'yi subgruplandırmak için yeterli olmamıştır. 8. evrelemede M evrelemesi için hedefler, 7. evrelemede tanımlanan M durumunun prognostik önemini ortaya koymak; tek organda tek metastaz, tek organda çok metastaz veya birden çok organda çoklu metastazın prognostik önemini saptamaktır.

8. evrelemede şimdiye kadar hiçbir evreleme sisteminde gündeme getirilmeyen, hastalığın anatomik yaygınlığı dışında bazı faktörlerin prognostik öneminin araştırılması için veri toplanmaktadır. Demografik verilerin (yaş, cinsiyet, ırk) yanı sıra, bazı klinik durumlar (performans durumu, kilo kaybı, komorbid durumlar), bazı laboratuvar parametreleri (laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, kalsiyum, sodyum, albumin, hemoglobin düzeyi, beyaz küre, nötrofil ve trombosit sayısı), solunum fonksiyon testleri, PET/CT verileri ve tümörün

histolojik özellikleri, diferansiyasyon derecesi kaydedilmektedir (45). Cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda klinik (cTNM) ve patolojik (pTNM) TNM evresi karşılaştırılarak klinik evreleme yöntemlerinin güvenilirliği araştırılacaktır.

PET/CT günümüzde akciğer kanseri evrelemesinde yaygın olarak kullanılan ve klinik evreleme doğruluğunu artıran önemli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, tedavi öncesi ölçülen primer tümör SUVmaks değerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yeni proje kapsamında primer tümördeki, metastatik lenf nodları ve uzak metastaz bölgelerindeki SUVmaks değerleri kaydedilmektedir.

Tam olmayan veya emin olunmayan rezeksiyonların prognostik önemi diğer bir araştırma konusudur (46). Emin olunmayan rezeksiyon tanımı bu projede gündeme getirilmiştir. Makroskopik veya mikroskopik rezidüel tümör kalmamış ancak tam rezeksiyon diyebilmek için yeterli sayıda lenf nodu (en az altı istasyon örneklenmiş, bunlardan üçü subkarinal alanı içerecek şekilde mediastinal, üçü N1 istasyon olacak şekilde) çıkarılmamış ise veya çıkarılan en yüksek lenf nodu metastatik bulunmuşsa emin olunmayan rezeksiyon olarak sınıflanmıştır.

Sonuç olarak; 7. TNM evrelemesi oldukça önemli bir gelişmedir, şimdiye kadar majör değişikliklerin yapıldığı ilk evrelemedir, ancak halen mükemmel olmaktan uzaktır. Metodolojisi iyi tanımlanmış, prospektif bir veri tabanına dayalı olacak olan 8. TNM evrelemesi, önceki evrelemelerin eksik yönleri bir ölçüde kapatacak gibi görünmektedir.

2.1.5.1. KLİNİK VE PATOLOJİK EVRE

Klinik evre, (TNM), tedavi öncesi yapılan klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemleri ve endoskopik incelemelerle sağlanan bulgulara dayanılarak yapılan evrelemeyi tanımlar. BT, klinik evrelemede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda klinik evreleme için PET incelemesi kullanılmaya başlamıştır.

Endoskopik yöntemlerin başında bronkoskopi gelmektedir. Bazı olgularda mediastinoskopi de bu amaçla uygulanmaktadır. Patolojik evre (TNM), ise cerrahi işlem süresince elde edilen bulgular ile cerrahi materyalin patolojik incelemesinin sonuçlarına göre yapılan evrelemeyi tanımlamaktadır. İlk tedavi sonrası yeniden evreleme (TNM), nüks

sırasında yapılan evreleme (TNM), otopside yapılan evreleme (TNM) olarak tanımlanmaktadır (44, 45). Klinik evre ile patolojik evre arasındaki uyum düşüktür. Klinik evreleme yöntemleri ile T ve N faktörü olduğundan düşük veya yüksek evre olarak değerlendirilebilmektedir. Bir çalışmada klinik TN ile patolojik TN arasındaki uyum % 45.1 olarak bildirilmiştir (47).

2.1.6. KHD AK EVRELERE GÖRE TEDAVİ VE SAĞKALIM

2.1.6.1. EVRE I

Evre I'de önerilen tedavi biçimi tam cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya fonksiyonel olarak cerrahiye uygun olmayan hastalara diğer yöntemler önerilebilir.

Porrello ve arkadaşlarının 2002'de yayınlanan 296 olguluk çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranı %69, on yıllık sağkalım oranı %49 olarak bildirilmiştir (48). Evre IA hastalığın evre IB'ye göre daha iyi sağkalımı olduğu vurgulanmıştır. Hücre tipine göre de 5 yıllık sağkalım skuamöz hücreli karsinomlarda %57, adenokarsinomlarda %67 ve bronkioloalveoler tip karsinomda %75 olarak yayınlanmıştır.

Naruke'nin 1988 ve Mountain'ın 1997 yılında yayınladıkları çalışmalarda; evre IA olgular için 5 yıllık sağkalım klinik IA (cT1N0) tümörlerde %61-65, patolojik IA tümörlerde (pT1N0) % 67-76 olarak sunulmuştur (8, 49).

Gail ve arkadaşları 1984 yılındaki yayınlarında visseral plevra tutulumlu evre I olgularda rekürrens oranlarının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (50, 51).

2.1.6.2. EVRE II

Evre II hastalıkta önerilen tedavi biçimi cerrahidir (lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi). Rezeksiyona sistematik mediastinal örnekleme veya mediastinal lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir.

Naruke'nin 1988'de, Mountain'ın 1997'de yayınladığı üzere klinik T1N1 evresinde 5 yıllık sağkalım oranı %34 olmakla birlikte, patolojik T1N1 olgularında %53-55'tir (8, 49).

Amerikan Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (LCSG) ise 1987'de T1N1 olgularının ortalama yaşam süresini 4.8 yıl, T2N1 olgularınıninkini 2.3 yıl olarak bildirmiştir.

2.1.6.3. EVRE IIIA

T3N1 alt grubu olguların küçük bir kısmını oluşturur ve belirgin şekilde daha iyi prognozludur. N2 tutulumu ise bu evrenin büyük bir kısmını oluşturur.

Evre IIIA'da sağkalım oranı % 10-40 arasında değişmekte olup komplet rezeke edilen T3N1'li olgular N2'li olgulardan belirgin daha iyi sağkalıma sahiptirler. Hücre tipleri arasında sağkalım farkı bildirilmemiştir. Adjuvan tedavi gören evre IIIA N2'li olgularda sağkalımın, tedavi almayanlara göre kısmen daha iyi olduğu bildirilmiştir (50, 51).

Seçilmiş T4N0-1 tümörlerde yüksek riskli olmasına rağmen komplet cerrahi rezeksiyonun sağkalım avantajı vardır. Tedaviye kemoradyoterapi eklenmesi durumu iyi olan olgularda ortalama sağkalımı iyileştirmektedir (50, 51).

Süperior sulkus tümörlerinin tedavisi farklılık gösterir. Süperior sulkus tümörleri cerrahi öncesi eşzamanlı kemoradyoterapi veya kemoterapi alamayacaksa sadece radyoterapi almalıdır. Süperior sulkus yerleşimli rezektabl tümörleri (T3-4, N0-1) olan ve önce opere edilen hastalar için, cerrahi rezeksiyondan sonra eşzamanlı kemoradyoterapi yapılabilir.

Süperior sulkus tümörlerinde, cerrahi ve postoperatif kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %40 bulunmuştur (52). Buna karşılık, süperior sulkus tümörlerinin eşzamanlı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyonla 2 yıllık sağkalım oranının %50-70 arasında olduğu gösterilmiştir (4, 53). Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda servikal mediastinoskopi yapılarak mediasteninin negatif olduğu gösterilmelidir. Tutulan göğüs duvarı tümüyle çıkarılarak tam rezeksiyon yapılmalıdır.

Kemoradyoterapiden 3-4 hafta sonra cerrahi uygulanır. Sadece radyoterapi sonrası da 3-4. haftada cerrahi uygulanabilir. Primer tedavi olarak cerrahi uygulanan ve tam olarak rezeke edilen Pancoast tümörlerinde postoperatif radyoterapinin sürviyi uzattığını gösteren randomize çalışma yoktur. Lokal nüksü azaltmak amacı ile radyoterapi yapılabilir.

Süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksusun C7-T1 seviyesi üzeri tutulumları ve paraspinal bölgenin intervertebral foramina tutulumu, laringeal sinir ve vertebra gövdesinin yaygın olarak tutulumu, mediastinal lenf nodu tutulumu, boyun tabanında yumuşak dokuların tutulumu, vena kava süperior sendromu (VCSS) veya büyük ven tutulumu (subklavian ven veya brakiosefalik ven), uzak metastaz varlığı, klinik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık saptanması cerrahinin kontrendikasyonlarını oluşturur. Subklavian arterin tutulumu rölatif kontrendikasyondur.

2.1.6.4. EVRE IIIB

T4N2 veya kontrlateral mediastinal lenf nodları pozitif bulunan N3 hastalıkta cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir. Fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda nodal durumun mediastinoskopi, supraklavikular lenf nodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastinotomi gibi girişimlerle patolojik olarak doğrulanması gereklidir (54, 55). Tüm grupta 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altında bildirilmiştir.

2.1.6.5. EVRE IV

KHDAK en sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve böbreküstü bezleridir. Seçilmiş soliter beyin metastazlı rezektabl KHDAK olgularında cerrahi iyi sonuç verebilmektedir. Naruke ve arkadaşlarının 1988'de yayınladığı, yarısından fazlası pulmoner metastazlı M1 olgularda 5 yıllık sağkalım oranının %7 olarak bildirilmesine rağmen Mountain 1997'deki serisinde M1 olguları için sağkalımı %1 bulmuştur. Genele bakıldığında evre IV'te beş yıllık sağkalım oranları %5'in altındadır (50, 51).

2.1.7. CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.1.7.1. CERRAHİ REZEKSİYON TİPLERİ

2.1.7.1.1. LOBEKTOMİ

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

2.1.7.1.2. BİLOBEKTOMİ

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

2.1.7.1.3. SLEEVE LOBEKTOMİ

Lobektomi operasyonu yapıldığında primer tümörün invazyonu ya da metastatik lenf nodu tutulumu nedeniyle cerrahi sınır pozitif olacağında uygulanır. Ana bronş kesilerek diğer lob bronşu ana bronşa anastomoze edilir. Pulmoner arterin sleeve rezeksiyonu ile birlikte uygulandığında double sleeve rezeksiyon adını alır.

2.1.7.1.4. PNÖMONEKTOMİ

Lobektomi ya da sleeve rezeksiyon ile tümörün çıkarılamadığı durumlarda bir taraf akciğerin tamamının çıkarılması gerekebilir. Sıklıkla ana bronшта yerleşmiş santral tümörler, fissürü aşmış büyük proksimal kanserler, interlobar damarları ya da lenf düğümlerini tutmuş tümörler ile ana bronş çevresindeki lenf nodlarının invazyonu halinde uygulanır.

Pnömonektomi endikasyonu konulurken hastanın akciğer ve kalp fonksiyonlarının pulmoner arter yatağının yarısını kaybetmeyi tolere edebileceğinden emin olmak gereklidir.

2.1.7.1.5. GENİŞLETİLMİŞ PNÖMONEKTOMİ

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

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

2.1.7.2. İNTRAOPERATİF MEDİASTİNAL EVRELEME

İlk olarak Cahan, mediastinal lenf bezi örneklemesini, akciğer kanseri nedeniyle yapılan operasyonun bir parçası olarak tanımlamıştır. Torakotomi sırasında lenf nodu değerlendirilmesinde altı farklı yöntem kullanılabilir (56):

- a. Lenf nodu örnekleme:** Sadece anormal görünümdeki lenf nodlarının çıkarılması.
- b. Sistemik lenf nodu örnekleme (SLÖ):** Önceden belirlenmiş olan lenf nodlarından rutin biyopsi alınmasıdır.
- c. Sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu (SLD):** İpsilateral tüm lenf nodlarının, etrafındaki yağlı doku ile birlikte çıkarılmasıdır.

d. Lob spesifik sistemik lenf nodu diseksiyonu:

Sağ üst-orta lob: 2R, 4R, 7

Sağ alt lob : 4R, 7, 8, 9

Sol üst lob: 5, 6, 7

Sol alt lob : 7, 8, 9

The Spanish Cooperative Group (GCCB-S), Naruke'nin yaklaşımını modifiye ederek her boyuttaki tümörde kullanmayı ve 1997'de Goldstraw'un tarifine benzer şekilde, bir tanesi subkarinal, diğer ikisi lobun drenaj yolu üzerinde olması şartı ile en az 3 adet mediastinal lenf

nodu diseke etmeyi önermişlerdir. Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için, hiler veya interlober lenf nodu yayılımı olmaması şartı aranmaktadır (57).

e. Radikal lenf nodu diseksiyonu: Sağ tümörler için tüm mediastinal lenf nodlarının etrafındaki yağlı dokular ile beraber çıkarılması, sol tarafta ise duktus Botalli divize edilerek aortik arkın mobilize edilip, üst ve alt paratrakeal lenf nodlarını da içerecek şekilde lenf nodlarının diseke edilmesi şeklindedir.

f. Ekstended lenf nodu diseksiyonu: Median sternotomi ve servikotomi ile bilateral mediastinal ve servikal lenf nodlarının çıkarılmasıdır.

Avrupa göğüs cerrahları derneği (ESTS) tarafından önerilen komplet rezeksiyon, tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde rezeke edilmesi ve sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması şeklindedir. Sağ tarafta lenf nodlarının diyafragmatik yağlı dokudan başlayarak en üst paratrakeal mesafeye kadar çevre yağlı doku ile beraber çıkarılması, solda aynı işleme ek olarak aortik arkın mobilizasyonu ile 2L-4L diseksiyonu yapılabilirse yapılması önerilmektedir (55).

Yapılan birçok çalışmada, N2 tespitinde lenf nodu örnekleme ile sistematik diseksiyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır (58). Bazı yazarlar rezektabl primer tümörlerin tümüne radikal sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, lokal tümör kontrolünü daha iyi sağlayacağını savunmaktadır. LCSG ise örneklemenin yeterli olacağını, böylece peroperatif morbidite ve mortalitenin azalacağını vurgulamaktadır (59-61).

Eldeki veriler göstermektedir ki, iki teknik arasında sağkalımı etkilemek açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. İster SLD, ister SLÖ yapılsın, her iki tekniğin de, sadece şüphelenilen lenf nodunun örneklenmesine göre, multiple N2 tespitinde daha yararlı olduğu kaydedilmiştir (62, 63). Ancak son çalışmalarda, doğru evreleme ve komplet lokal tümör kontrolü amaçlanıyorsa, sistematik lenf nodu diseksiyonunun yapılması önerilmektedir (60, 64).

Lenf nodu diseksiyonunun sağkalım avantajı varsa bile halen kanıtlanmamıştır. Ancak cerrahi sonrası hastalıksız sağkalımı artırmaktadır ve SLÖ'ye göre, multiple N2 tespitinde

daha etkilidir (62, 63, 66). Onaltıbin sekizyüz hastadan oluşan meta-analiz incelemesinde, torakotomi sırasında 11-16 adet lenf nodu örneklemeinin sağkalımı anlamlı derecede arttırdığı, daha fazla örneklemenin ise ek yarar sağlamadığı görülmüştür. Daha az lenf nodunun örneklendiği grupta sağkalımın daha az olmasının nedeni N2 hastalığın tespit edilememiş olmasına bağlanmıştır (67). Boyutu 1 cm'den küçük adenokarsinomlar ile 2 cm'den küçük skuamöz hücreli karsinomlarda ve lokalize bronkoalveolar karsinomlarda SLD'nin gerekmediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (68).

1997'de Union Internationale Contre Cancer (UICC)'de uygun nodal evreleme için, hiler, intrapulmoner ve mediastinal alandan, biri subkarinal olmak şartıyla en az 3 mediastinal istasyondan, toplamda en az 6 lenf nodunun çıkarılması önerilmiştir. Böylece hem N2 tespiti hem de N1 tespiti sağlanabileceği bildirilmiştir (69).

2.1.8. KHD AK NEOADJUVAN TEDAVİ

Seksenli yılların başında neoadjuvan tedavi kavramı ilk defa KHD AK tedavisinde yerini almıştır. Daha önce inoperabl kabul edilip radyoterapi uygulanacak, T faktörü ileri olan ya da lenf nodu tutulumu olan hastalarda yalnızca radyoterapinin etkin olduğu yaygın görüş idi. Kemoterapi, radyoterapi ya da her ikisinin birlikte kullanımıyla tümör hacminin küçülmesi veya lenf nodlarının hastalıktan arınması ile tümörün rezeke edilebilir hale getirilmesi neoadjuvan tedavi kavramını geliştirmiştir. Neoadjuvan tedavinin amacı kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerin kombine kullanımı ile bölgesel ilerlemiş kanserlerde gerileme sağlanması, kanser tedavisinde en etkili yöntem olan cerrahi rezeksiyonun tedaviye eklenmesinin denenmesi ve mümkün olan en uzun sağkalımın elde edilmeye çalışılmasıdır. Hastaların çoğunda neoadjuvan tedaviye yanıt izlenmekte ve yaklaşık yarısına cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda sadece cerrahi ya da sadece radyoterapi uygulanan hastalara göre daha uzun sağkalım süreleri bildirilmiştir (70).

2.1.8.1. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Rezeksiyon öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanması ile tümörün kemoterapötik ajana cevabı değerlendirilerek rezeksiyon sonrası kemoterapiye devam etmenin yararlı olup

olmayacağı konusunda fikir sahibi olunur. Cerrahi rezeksiyon ya da radyoterapi uygulamalarından önce tümör evresi küçültülerek daha iyi lokal kontrol sağlanır. Teknik olarak rezeksiyonu zor veya olanaksız tümörlerin rezeke edilebilir hale getirilmesi ya da daha sınırlı rezeksiyonların gerçekleştirilebilmesi sağlanarak solunum rezervinin korunması, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. Olası sistemik mikrometastazların erken dönemde yok edilmesi ile lokal tedavilerin başarısının arttırılması, tedaviye dirençli klonların ortaya çıkmadan tümörün erken evrede yok edilmesi gibi avantajlar sağlanır (71).

2.1.8.2. NEOADJUVAN RADYOTERAPİ

Preoperatif radyoterapinin en büyük avantajı tümör hacmini küçülterek ve tümör evresini düşürerek rezeksiyon şansını arttırmasıdır. Ayrıca tümör yatağındaki hücrelerin ölümü ile cerrahi manipülasyon esnasında oluşabilecek tümör yayılım riski de azalabilir.

Neoadjuvan radyoterapi uygulandıktan sonra rezeke edilen tümör dokularında %20-50 olguda canlı tümör dokusunun hiç bulunmadığı (patolojik tam yanıt) ya da mikroskopik odaklar halinde kaldığı gösterilmiştir. Radyoterapi uygulamasını sınırlayan en önemli etken tümöre komşu dokuların radyasyona karşı olan duyarlılığıdır. Cerrahi öncesi neoadjuvan radyoterapi ya da kemoterapi sonrasında fibrozis gelişmesi neoadjuvan tedavinin kullanılmasının diğer bir dezavantajıdır. Özellikle lenf nodlarının tedaviye olan yanıtlarında bu olay daha belirgindir.

2.1.8.3. NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ

Neoadjuvan kemoterapiyle elde edilen tam yanıt oranlarının %10'un altında olduğunun saptanması ile daha iyi yanıt ve daha iyi sağkalım oranları elde etmek amacıyla neoadjuvan kemoterapiye radyoterapi de eklenmiş, ancak bu tedavilerde toksik etki de artmış olarak izlenmiştir (74, 75).

2.1.9 KHDAK'de UZAK METASTAZ ARAŞTIRMA ENDİKASYONLARI

Akciğer kanserinin küratif cerrahi sonrası bile nüks oranı yüksektir. Nüksün büyük kısmı ilk iki yılda ortaya çıkar. Nüks, lokal (bronş güdüğü, göğüs duvarı, akciğer parenkimi), bölgesel (lenf nodları) ve uzak (karaciğer, beyin, kemik) nüks şeklinde görülebilir. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastaza bağlı semptomlar gösterir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, kemik iliği, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler en sık metastaz görülen organ ve bölgeler olmakla birlikte, vücudun her yerine metastaz olabilir (76).

Metastatik hastalığın araştırılması ayrıntılı öykü, fizik inceleme ile uygun laboratuvar testlerini gerektirir. Spesifik bulguların varlığı klinisyeni daha ileri testlerin yapılması konusunda yönlendirebilir. Belirgin kilo kaybı (%10'dan fazla), ciddi anemi gibi özgül olmayan bulgular da metastatik hastalık şüphesini uyandırmalıdır (4, 77). İki meta analizde yeni tanı almış akciğer kanserli olgularda klinik bulgular ile rutin beyin BT, abdominal BT ve kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da kapsamlı klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda ileri evreleme testlerinde metastatik hastalık bulma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Pozitif klinik bulguların varlığı ise ileri incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (4).

Adrenal bez metastazı: Adrenal bez metastazlarının çoğu semptomsuz olmaları nedeniyle toraks BT adrenal bezleri de kapsayacak şekilde çekilmelidir. Genel popülasyonda adrenal adenomlar % 2-10 oranında görülür ve tipik olarak homojen, iyi sınırlı, çapı 3 cm'den küçük lezyonlardır. BT'de yağ içeriğine (<-10 HU) bağlı olarak düşük atenüasyonları ile tanınabilirler. Magnetik görüntüleme (kimyasal shift / opposed phase imaging) ve PET tekniğindeki yeni gelişmeler ile adrenal adenomların metastazlardan ayrımı perkütan biyopsiye gerek kalmadan sağlanabilir (4, 77). Ancak BT veya MR'da yağ içermeyen kuşkulu adrenal kitlelerde BT veya USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır (4, 76).

Preoperatif KHDAK'li hastalarda yapılan bir çalışmada genişlemiş adrenal bezlerin metastatik hastalıktan çok adenoma bağlı olduğu gösterilmiştir (4). Akciğer kanserinin tüm evre ve hücre tiplerini içeren 1000'den fazla hastadan oluşan bir meta-analizde metastaz sıklığı (% 6.9) adenomlardan (%2.1) daha fazla bulunmuştur. BT'de adrenal bezlerin dahil

edilmesi minimum ekstra zaman, BT kesiti ve radyasyon dozu gerektirmekte olup, kontrast madde uygulaması gerekmektedir (77).

Karaciğer metastazı: Akciğer kanserlerinde karaciğer metastazları genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ve %1-35 oranında görülür. Semptom ve bulguları iştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesidir. Sarılık ve asit daha az sıklıkta görülür. Karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP ve LDH) genellikle ileri dönemlerde artar (78). Toraks BT çekilirken adrenal bezlere kadar kesit alındığında karaciğer de kısmen taranmaktadır. Eğer toraks BT, karaciğer ve adrenal bezleri tam olarak kapamıyorsa, üst batin BT ya da USG çekilmelidir (79). Çoğu karaciğer lezyonları benignedir (kist, hemanjiom gibi) ve bu lezyonların metastatik tümörden ayırt edilmesinde kontrast madde kullanımı gerekmektedir. Standart kontrastlı BT daha fazla tarama zamanı ve daha çok radyasyon dozu gerektirdiğinden, klinik değerlendirme negatif ise önerilmemektedir. Bununla birlikte helikal ya da spiral BT toraks ve tüm karaciğerin daha kısa tarama süresinde değerlendirilmesini sağlar. Diffüz 'izodens' metastatik tutulumda BT yalancı negatif olabilir. Bu olgularda USG ve MR yardımcı olmaktadır (80).

Beyin metastazı: Tanı aşamasında akciğer kanserli olguların %10'unda santral sinir sistemi metastazları bulunmaktadır ve % 15-20'lik diğer bir grupta da hastalık seyri sırasında gelişmektedir. Beyin metastazları sıklıkla kafatası, leptomeninksler ve beyin parenkiminde görülür.

Beyin metastazı saptanan akciğer kanseri olgularının çoğunluğu küçük hücreli karsinom olup bunu büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom izler. Beyin metastazları en sık radyolojik olarak apikal ve periferik yerleşimli kanserlerde saptanır (78). Santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi ve genel düşkünlük halidir. Daha az sıklıkla tek taraflı hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular, fokal epilepsi, kraniyal sinir patolojileri, serebellar fonksiyonlarda bozulma veya afazi saptanır (78). Belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MR en duyarlı yöntemdir. Beyin MR özellikle gadolinium kontrast infüzyonu ile çekildiğinde, küçük metastatik lezyonları göstermede BT'den daha hassastır (80). Spinal kord basısı bulguları olan

hastalarda direkt grafi çekilmeli, buradaki bulgulara ve lokalizasyona göre MR, tercih edilecek yöntem olmalıdır (76).

Eğer primer lezyon T1N0M0'dan daha ileri evrede ise kontrastlı kranial MR, KHDAK'li ve cerrahi olarak rezektabl torasik hastalıklı hastaların %22'sinde beyindeki asemptomatik ve kanıtlanabilir metastazları tanımlayabilir (81).

Kemik metastazı: Akciğer kanserlerinde, otopsi serilerinde kemik metastazı sıklığı %25'tir. Kemik metastazlarının %80'inden fazlası aksiyal iskelettedir. Vertebralar, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilir. Akciğer kanserleri, solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucu oluşan kırıkların %10'undan sorumludur (78). Kemik metastazlarının en sık klinik bulguları kemik ağrısı, patolojik kırık ve/veya serum alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeyi yüksekliğidir. Bu bulgulardan herhangi birinin KHDAK'li hastalarda saptanması kemik sintigrafisi için kesin endikasyondur.

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan PET-BT, kemik sintigrafisine tercih edilmeye başlanmıştır. PET ile gösterilemeyen semptomatik kemik ağrısı varsa kemik sintigrafisi yapılması çeşitli rehberler tarafından da önerilmektedir.

2.1.10. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

KHDAK hastalarında sağkalımı öngören bazı prognostik faktörler bulunmaktadır. İyi prognoz faktörleri tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması, önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir.

K-ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresor gen (p53) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir.

Yaş ve histolojik alt tipin prognostik önemi çok azdır. Ancak perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım destek gereksinmesi daha fazladır. Pre-op diğer hastalıklar dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekiilerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir. Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi yüksektir. Pnömonektomiye uygunluğu belirlemede yaş dikkate alınmalıdır.

Preoperatif kilo kaybı %10 olanlarda prognoz kötüdür. Birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı yüksektir. Serum albumin düzeyi <3 gr/dl, vücut kitle indeksi <18.5 olanlarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı yüksektir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği'nde 01.01.2008 ile 31.12.2012 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile komplet rezeksiyon yapılan 50 erkek, 7 bayan, hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, operasyon öncesi semptomlar, malignite hikayesi, yandaş hastalıklar, sigara (paket-yıl), SFT değerleri (FEV1, FVC), hemogram (Hb, Htc ve patolojik değerler), tanı koyma şekli (bronkoscopi, transtorasik biyopsi, torakotomi), mediastinoskopi, toraks BT bulguları, (tümör çapı, kalsifikasyon, buzlu cam görüntüsü, kavitasyon, 1cm'den büyük hiler ve mediastinal lenf nodu varlığı) Beyin MR, PET BT'de mediastinal LAP SUV-max değeri, PET BT'de hiler LAP SUV-max değeri, histolojik tip, tümör lokalizasyonu, klinik evre, neoadjuvan tedavi, güdük örtme, ameliyat sonrası patoloji bulguları (tümör çapı, diferansiasyon, hücre tipi, nekroz varlığı, visseral plevra tutulumu, paryetal plevra tutulumu, tümör içi damar invazyonu, tümör içi sinir invazyonu, tümör içi lenf damarı tutulumu, tümörün çevre dokuya invazyonu, N1 varlığı, N2 varlığı, lenf nodunda perikapsüler yayılım), patolojik evre, yoğun bakım yatış süresi, toplam yatış süresi, adjuvan tedavi, lokal nüks gelişimi, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, nüks sonrası uygulanan tedavi, mortalite nedeni, komplikasyonlar, ilk 30 günlük mortalite, 3 yıllık ortalama sağkalım şeklindeki parametrik verileri retrospektif olarak incelendi.

Ortalama, maksimum ve minimum değerler gibi kantitatif veri için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Operasyon sonrası lokal nüks ve uzak metastaz ile klinik ve patolojik

veriler arasındaki ilişki istatistiksel yöntemler ile incelendi. İstatistiksel analiz Windows 15.0 versiyonu için SPSS kullanılarak uygulandı. Parametre değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasındaki istatistiksel incelemede Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametre değerleri ile lokal ve uzak nüks arasındaki istatistiksel incelemede Mann Whitney U testi kullanıldı. Kaplan -Meier yöntemi ile sağkalım süreleri belirlendi. Evrelere göre ortanca sağkalım süreleri arasında fark olup olmadığı Log-rank testi ile belirlendi. Ayrıca sağkalım süresine etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesinde Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KHDAK ile komplet rezeksiyon yapılan 50 erkek (%87,7), 7 bayan (%12,3) hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, operasyon öncesi semptomlar, malignite hikayesi, yandaş hastalıklar, sigara (paket-yıl), SFT değerleri (FEV1, FVC), hemogram (Hb, Htc ve patolojik değerler), tanı koyma şekli (bronkoskopi, transtorasik biyopsi, torakotomi), mediastinoskopi, toraks BT bulguları (tümör çapı, kalsifikasyon, buzlu cam görüntüsü, kavitasyon, 1cm'den büyük hiler ve mediastinal lenf nodu varlığı) Beyin MR, PET BT'de mediastinal LAP SUV-max değeri, PET BT'de hiler LAP SUV-max değeri, histolojik tip, tümör lokalizasyonu, klinik evre, neoadjuvan tedavi, güdük örtme, ameliyat sonrası patoloji bulguları (tümör çapı, diferansiasyon, hücre tipi, nekroz varlığı, visseral plevra tutulumu, paryetal plevra tutulumu, tümör içi damar invazyonu, tümör içi sinir invazyonu, tümör içi lenf damarı tutulumu, tümörün çevre dokuya invazyonu, N1 varlığı, N2 varlığı, lenf nodunda perikapsüler yayılım), patolojik evre, yoğun bakım yatış süresi, toplam yatış süresi, adjuvan tedavi, lokal nüks gelişimi, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, nüks sonrası uygulanan tedavi, mortalite nedeni, komplikasyonlar, ilk 30 günlük mortalite, 3 yıllık ortalama sağkalım şeklindeki parametrik verileri tablo 8, 9, 10 ve 11'de verilmiştir.

	Kişi sayısı	Yüzde değeri
Cinsiyet		
Erkek	50	87,7
Kadın	7	12,3
Toplam	57	100
Semptomlar		
Göğüs ağrısı	9	15,8
Nefes darlığı	17	29,8
Öksürük	17	29,8
Hemoptazi	9	15,8
Sırt ağrısı	5	8,8
Toplam	57	100
Malignite öyküsü		
Var	2	3,5
Yok	55	96,5
Toplam	57	100
Yandaş hastalıklar		
Yok	22	38,6
KOAH	21	36,8
HT	6	10,5
DM	4	7
KAH	4	7
Toplam	57	100
Tanı koyma şekli		
Bronkoskopi	18	31,6
TTİB	27	47,4
Torakotomi	12	21,1
Toplam	57	100
BT'de 1cm'den büyük hiler LAP		
Var	9	15,8
Yok	48	84,2
Toplam	57	100
BT'de 1cm'den büyük mediastinal LAP		
Var	9	15,8
Yok	48	84,2
Toplam	57	100
BT'de kalsifikasyon		
Yok	57	100
Toplam	57	100
BT'de kavitasyon		
Var	6	10,5
Yok	51	89,5
Toplam	57	100
BT'de buzlu cam görüntüsü		
Var	9	15,8
Yok	48	84,2
Toplam	57	100
Tümör lokalizasyonu		
Sağ üst lob	13	22,8
Sağ orta lob	6	10,5
Sağ alt lob	13	22,8
Sol üst lob	19	33,3
Sol alt lob	6	10,5
Toplam	57	100
Klinik evre		
Evre 1	34	59,6
Evre 2	16	28,1
Evre 3	7	12,3
Toplam	57	100
Neoadjuvan tedavi		
Yok	51	89,5
KT	1	1,8
KRT	5	8,8
Toplam	57	100

Tablo 8: Hastalara ait operasyon öncesi veriler.

	Kişi sayısı	Yüzde değeri
Histolojik tip		
Skuamöz hücreli	29	50,9
Adenokanser	19	33,3
Büyük hücreli	7	12,3
Karsinoid	2	3,3
Toplam	57	100
Diferansiasyon		
İyi	16	28,1
Orta	23	40,4
Kötü	18	31,6
Toplam	57	100
Tümörün çevre doku invazyonu		
Var	4	7
Yok	53	93
Toplam	57	100
Nekroz varlığı		
Var	22	38,6
Yok	35	61,4
Toplam	57	100
Visseral plevra tutulumu		
Var	8	14
Yok	49	86
Toplam	57	100
Paryetal plevra tutulumu		
Var	5	8,8
Yok	52	91,2
Toplam	57	100
Tümör içi damar tutulumu		
Var	1	1,8
Yok	56	98,2
Toplam	57	100
Tümör içi sinir tutulumu		
Var	2	3,5
Yok	55	96,5
Toplam	57	100
Tümör içi lenf damarı tutulumu		
Var	4	7
Yok	53	93
Toplam	57	100
Perikapsüler yayılım		
Var	2	3,5
Yok	55	96,5
Toplam	57	100
N1 tutulumu		
Var	8	14
Yok	49	86
Toplam	57	100
N2 tutulumu		
Var	3	5,3
Yok	54	94,7
Toplam	57	100
Patolojik evre		
Evre 1	29	50,9
Evre 2	25	43,9
Evre 3	3	5,3
Toplam	57	100

Tablo 9: Patolojik inceleme sonucu elde edilen veriler.

	Kişi sayısı	Yüzde değeri
Mediastinoskopi		
Yapıldı	12	21,1
Yapılmadı	45	78,9
Toplam	57	100
Güdüğü destek doku ile kapama		
Yapıldı	7	12,3
Yapılmadı	50	87,7
Toplam	57	100
Adjuvan tedavi		
Yok	34	59,6
KT	20	35,1
KRT	3	5,3
Toplam	57	100
Lokal nüks gelişimi		
Var	9	15,8
Yok	48	84,2
Toplam	57	100
Uzak nüks gelişimi		
Var	7	12,3
Yok	50	87,7
Toplam	57	100
Uzak nüks yeri		
Yok	50	87,7
Beyin	5	8,7
Kemik	1	1,7
Sürrrenal	1	1,7
Toplam	57	100
Nüks sonrası uygulanan tedavi		
Yok	44	77,2
KT	4	7,3
RT	3	5
Cerrahi+KT	1	1,8
KRT	5	8,8
Toplam	57	100
Komplikasyonlar		
Yok	33	57,9
Pnömoni	6	10,5
Atelektazi	7	12,3
Aritmi	6	10,5
Yara enfeksiyonu	2	3,5
Uzamış hava kaçağı	3	5,3
Toplam	57	100
İlk 30 gün mortalite		
Var	2	3,5
Yok	55	96,5
Toplam	57	100
3 yıllık mortalite		
Var	10	17,5
Yok	47	82,5
Toplam	57	100
Mortalite nedeni		
Yok	47	82,5
Solunum yetmezliği	2	3,5
MI	1	1,8
Organ yetmezliği	4	7
Pnömoni+sepsis	3	5,3
Toplam	57	100

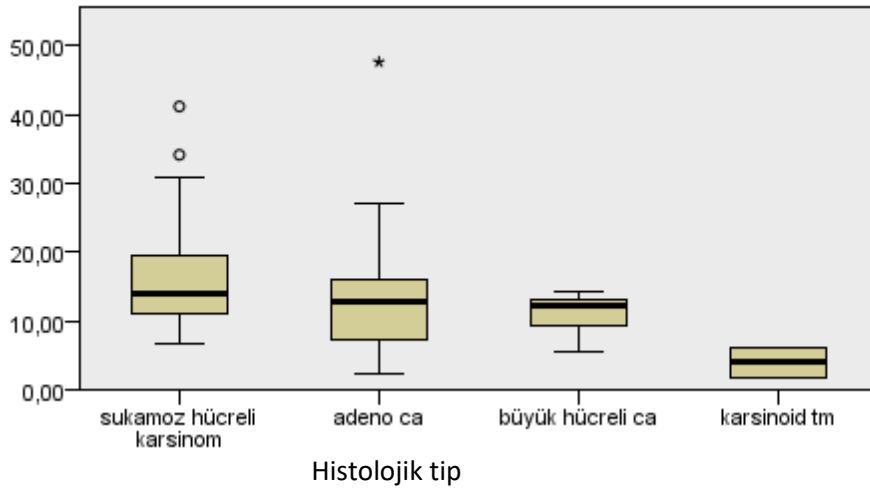
Tablo 10: Operasyon ve sonrasında elde edilen veriler.

	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama
Yaş	40	80	60,2
Siğara (paket/yıl)	0	90	41
Hg (gr/dl)	9,6	16,3	13,8
Hct (%)	30,7	50,3	41,8
FEV1 (Lt)	1,46	2,86	1,9
FVC (Lt)	1,6	3,45	2,2
BT'de tümör çapı (mm)	12	100	41
Patolojik tümör çapı (mm)	5	110	39
ASA skoru	1	4	2,7
PET CT tümör SUV-max değeri	1,89	47,7	15
PET CT hiler LAP SUV-max değeri	0	9,58	1,2
PET CT mediastinal LAP SUV-max değeri	0	6,48	1,01
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	3	34	5,3
Toplam yatış süresi (gün)	5	38	12
Lokal nüks zamanı (ay)	2	34	3
Uzak nüks zamanı (ay)	3	32	16
Mortalite zamanı (postop ay olarak)	0	28	1,8

Tablo 11: Hastalara ait sayısal değer içeren veriler.

Yapılan incelemede cinsiyet ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT'de tümör çapı ($p=0.01$), patolojik tümör çapı ($p=0.013$), sigara ($p=0.00$), Hct ($p=0.046$), FEV1 ($p=0.033$), FVC ($p=0.019$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Histolojik tip ile diğer parametrelerin kıyaslamasında sigara ($p=0.016$), Hg ($p=0.028$), PET CT'de tümör SUV-max değeri ($p=0.045$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Grafik 1: Histolojik tümör tipi ile PET-CT’de tümör SUV-max değeri arasındaki ilişki

Grafikte skuamöz hücreli karsinom hastalarında PET-CT’de tümör SUV-max değerinin en fazla, karsinoid tümörlü hastalarda ise PET-CT’de tümör SUV-max değerinin en az olduğunu görüyoruz.

Tümör diferansiasyonu ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT’de tümör çapı ($p=0.023$), patolojik tümör çapı ($p=0.001$), mortalite (ilk 30 gün) ($p=0.030$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Klinik evre ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT’de tümör çapı ($p=0.00$), patolojik tümör çapı ($p=0.014$), PET CT’de mediastinal LAP SUV-max değeri ($p=0.28$), PET CT’de hiler LAP SUV-max değeri ($p=0.001$), BT’de 1cm den büyük hiler LAP ($p=0.00$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nekroz varlığı ile diğer parametrelerin kıyaslamasında patolojik tümör çapı ($p=0.04$), mortalite (ilk 30 gün) ($p=0.044$), sigara ($p=0.017$), Hct ($p=0.037$), arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Visseral plevra tutulumu ile diğer parametrelerin kıyaslamasında PET CT’de tümör SUV-max değeri ($p=0.043$), FEV1 ($p=0.008$), BT’de 1cm den büyük hiler LAP ($p=0.002$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

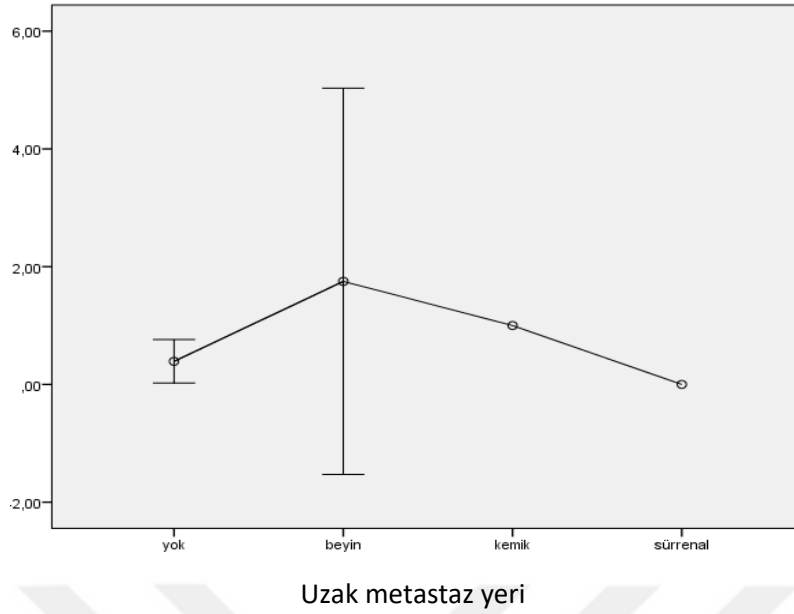
Paryetal plevra tutulumu ile diğer parametrelerin kıyaslamasında PET CT’de tümör SUV-max değeri ($p=0.28$), FEV1 ($p=0.009$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tümör içi lenf nodu tutulumu ile diğer parametrelerin kıyaslamasında PET CT’de tümör SUV-max değeri ($p=0.007$), FEV1 ($p=0.019$), FVC ($p=0.034$), arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

N1 lenf nodu tutulumu ile yaş ($p=0.017$) parametresinin kıyaslanmasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Uzak nüks yeri ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT’de 1cm den büyük hiler LAP ($p=0.025$), mortalite (ilk 30 gün) ($p=0.00$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

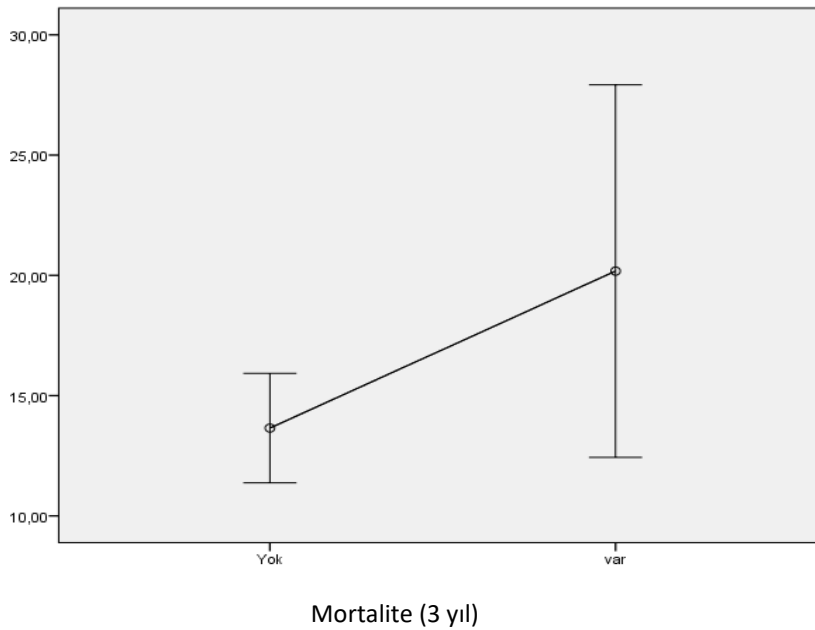
BT'de 1cm den büyük hiler LAP



Grafik 2: BT'de 1cm den büyük hiler LAP ve uzak nüks yeri arasındaki ilişki görülmektedir. En sık metastaz beyine olmaktadır.

3 yıllık mortalite ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT'de tümör çapı ($p=0.02$), patolojik tümör çapı ($p=0.003$), PET CT'de tümör SUV-max değeri ($p=0.04$), mortalite (ilk 30 gün) ($p=0.00$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($P>0.05$)

PET CT'de tümör SUV-max değeri

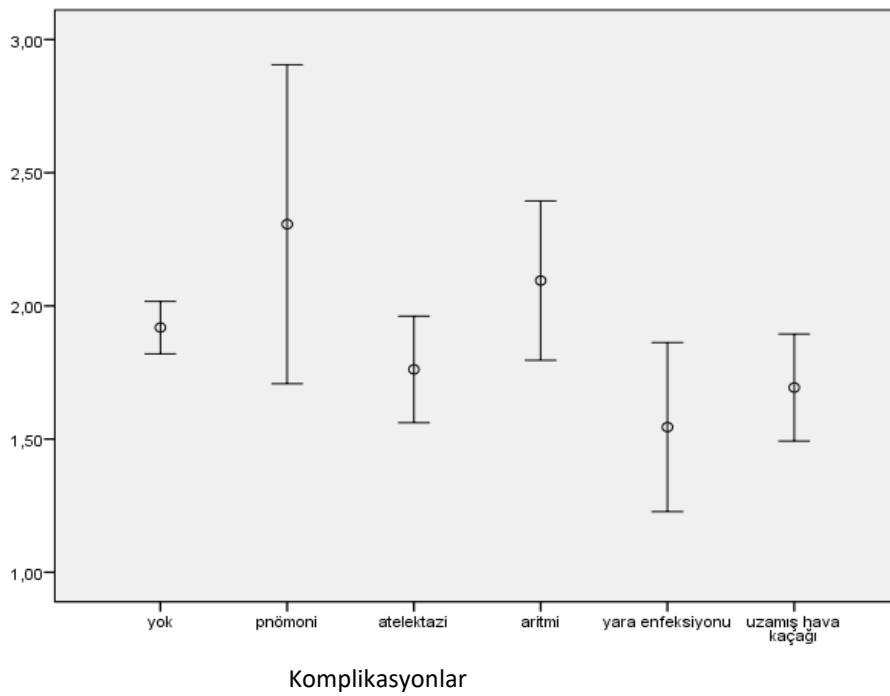


Grafik 3: Mortalite (3 yıllık) ile PET CT'de tümör SUV-max değeri arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte postoperatif 3 yıl içerisinde mortalite ile sonuçlanan hastalarda PET CT’de tümör SUV-max değerinin daha yüksek olduğu görülmekte.

Komplikasyonlar ile diğer parametrelerin kıyaslamasında FEV1 ($p=0.026$), FVC ($p=0.033$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

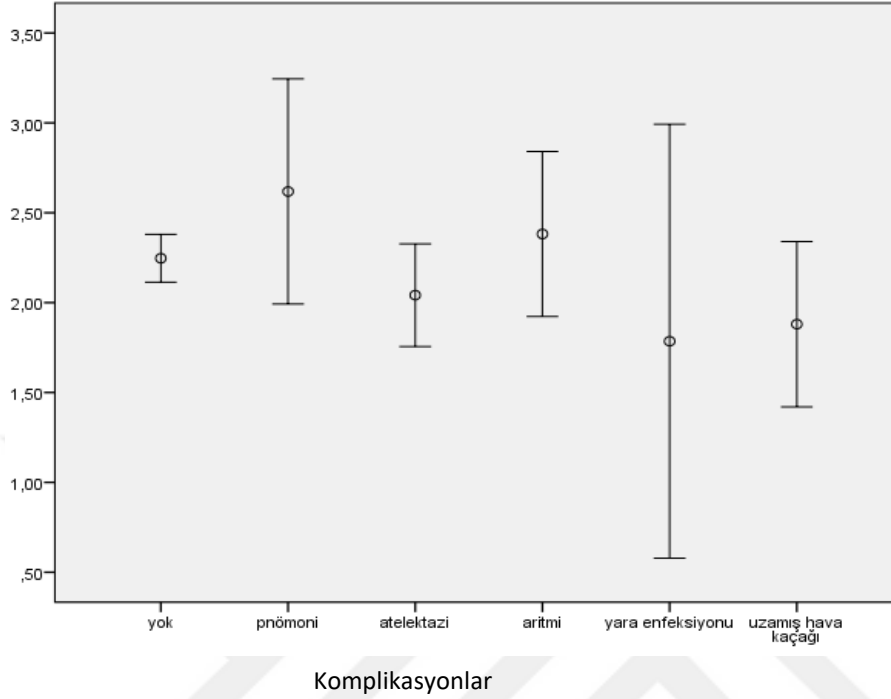
FEV1degeri



Grafik 4: FEV1 değeri ile hastalarda görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki .

Grafikte aynı FEV1 değerine sahip hastalarda en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonu, en sık görülen komplikasyon ise pnömonidir.

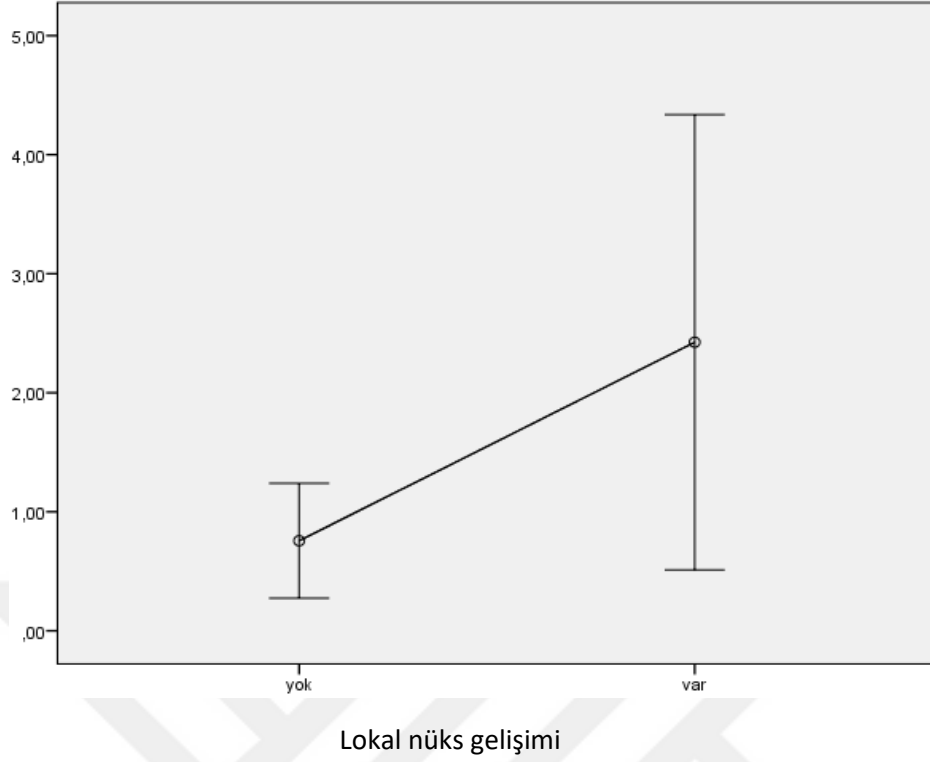
FVC değeri



Grafik 5: FVC değeri ile hastalarda görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte aynı FVC değerine sahip hastalarda en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonu, en sık görülen komplikasyon ise pnömonidir.

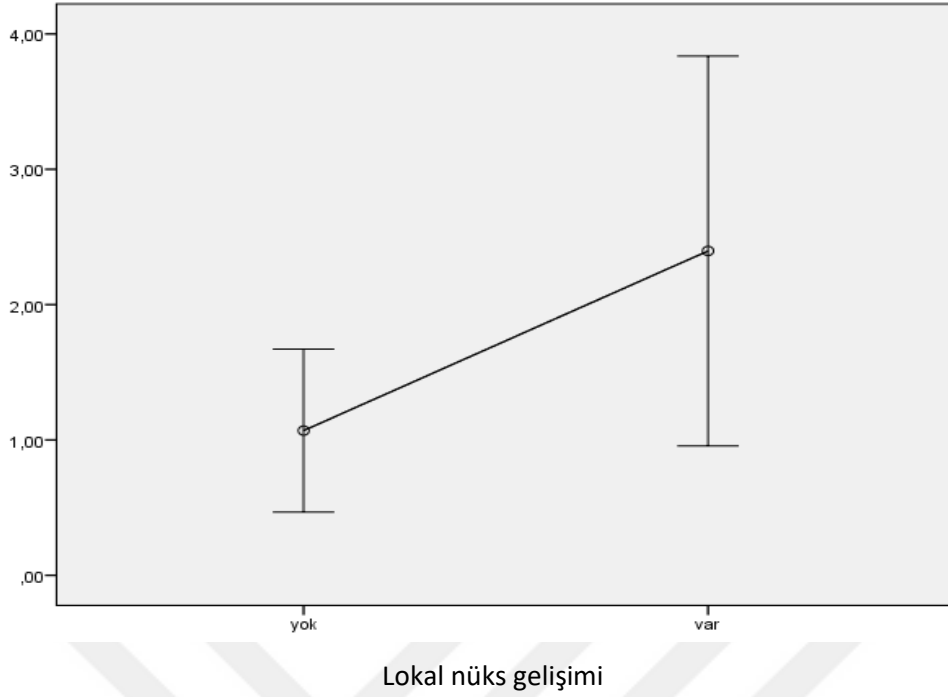
Lokal nüks ile parametrelerin kıyaslamasında PET CT’de mediastinal LAP SUV-max değeri ($p=0.012$), PET CT’de hiler LAP SUV-max değeri ($p=0.027$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametreler ile kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Grafik 6: Lokal nüks ile PET CT’de mediastinal LAP SUV-max değeri arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

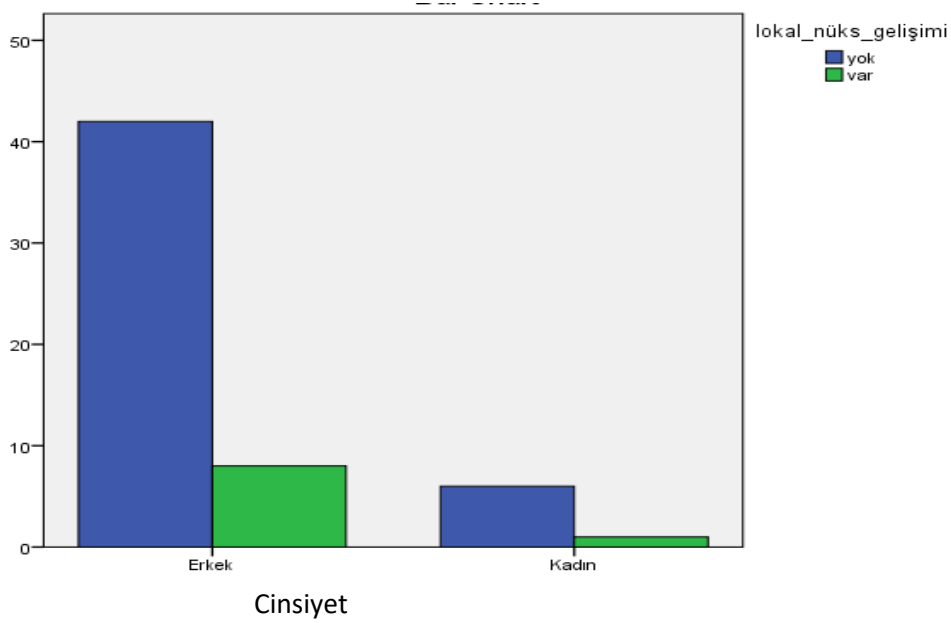
Grafikte lokal nüks gelişmiş hastalarda PET CT’de mediastinal LAP SUV-max değerinin daha fazla olduğunu görüyoruz.

PET CT'de hiler LAP SUV-max
değeri



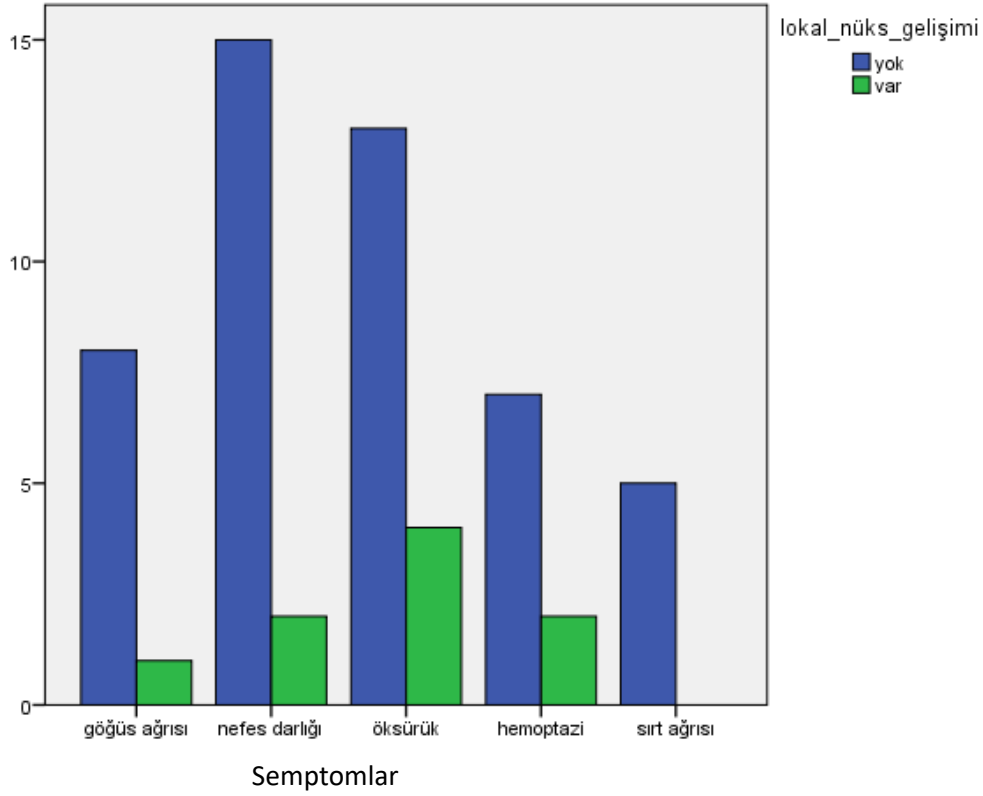
Grafik 7: Lokal nüks ile PET CT'de hiler LAP SUV-max değeri arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş hastalarda PET CT'de hiler LAP SUV-max değerinin daha fazla olduğunu görüyoruz.



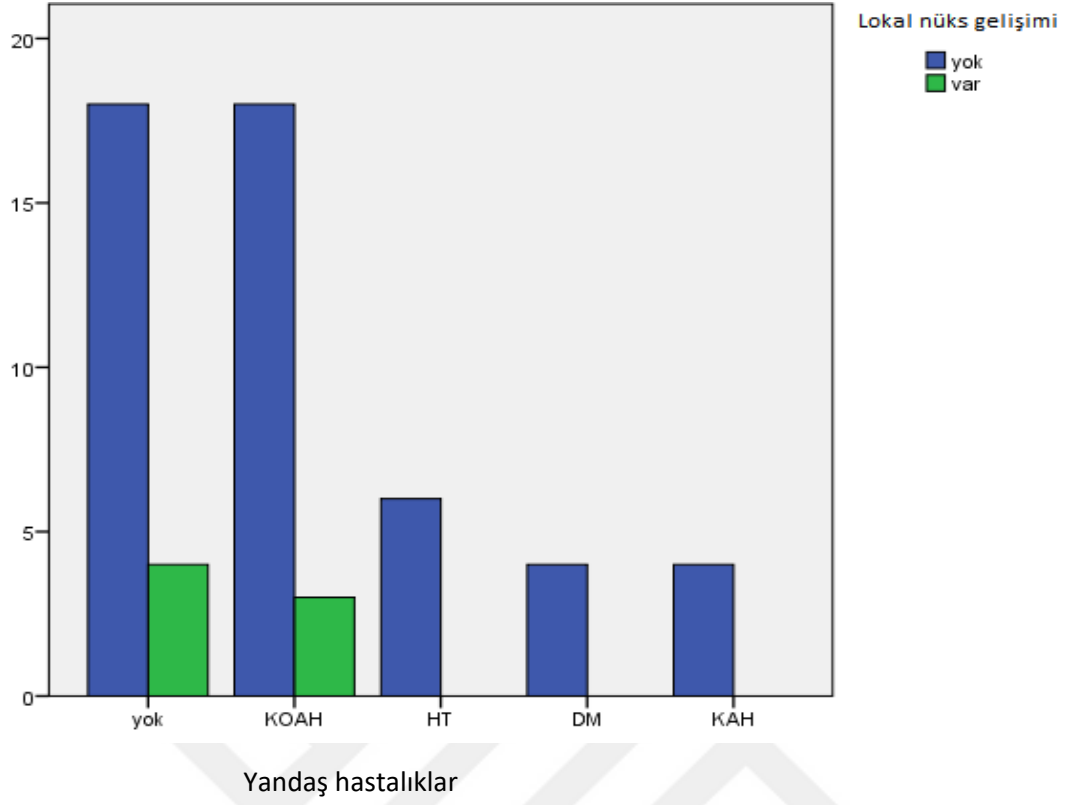
Grafik 8: Lokal nüks ile cinsiyet arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı. Lokal nüks ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



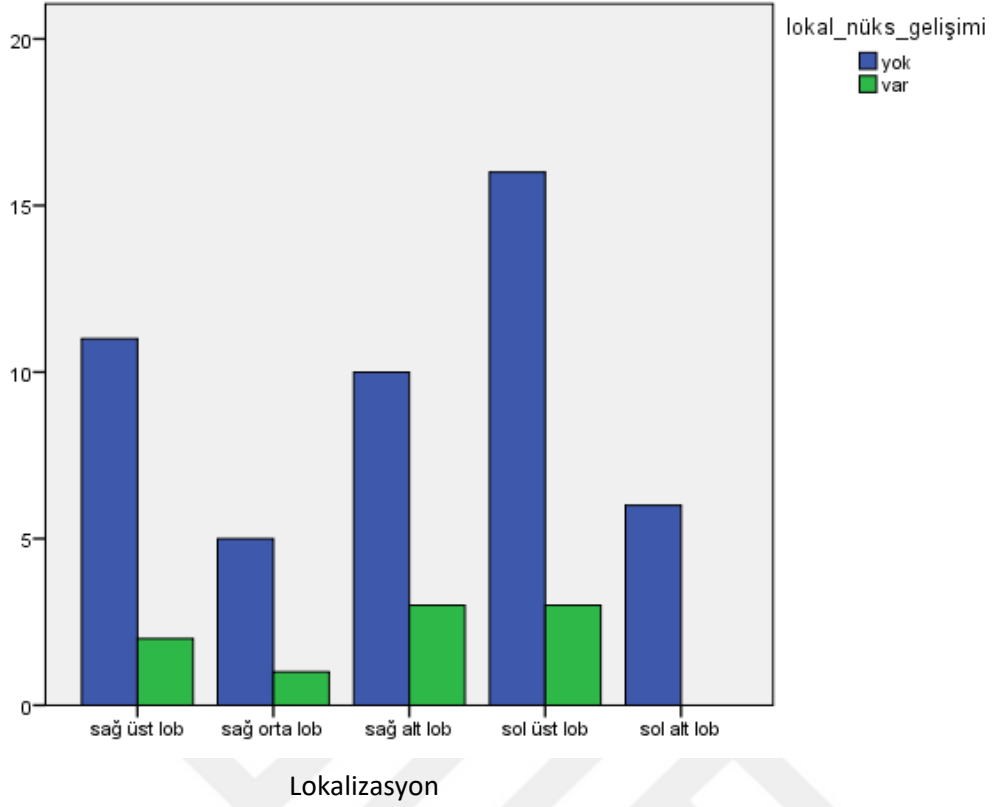
Grafik 9: Lokal nüks ile semptomlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Lokal nüks gelişmiş hastalarda görülen en sık semptom öksürük iken; bu hastalarda kilo kaybı hiç saptanmadı. Grafikte lokal nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık semptom nefes darlığı iken, en az görülen semptom kilo kaybı olduğu görülüyor. Semptomların birebir lokal nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.



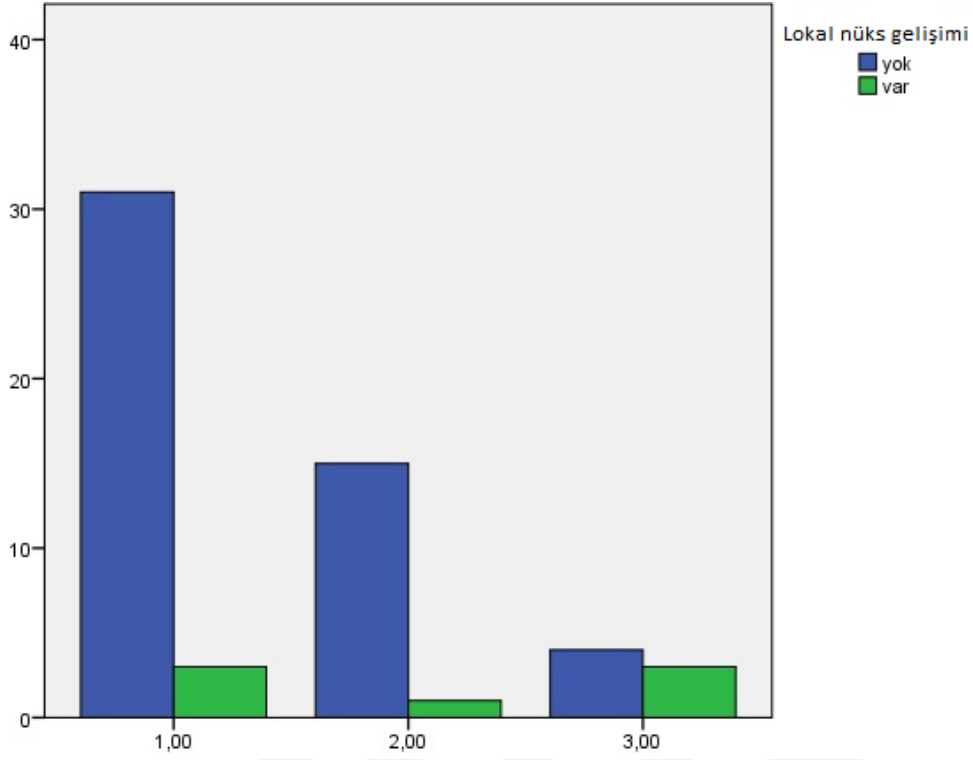
Grafik 10: Lokal nüks ile hastalardaki yandaş hastalıklar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte hem lokal nüks gelişmiş hemde gelişmemiş hastalarda en sık görülen yandaş hastalık KOAH olarak görülmektedir. Lokal nüks ile hastalardaki yandaş hastalıklar arasında yapılan kıyaslamalarda elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.



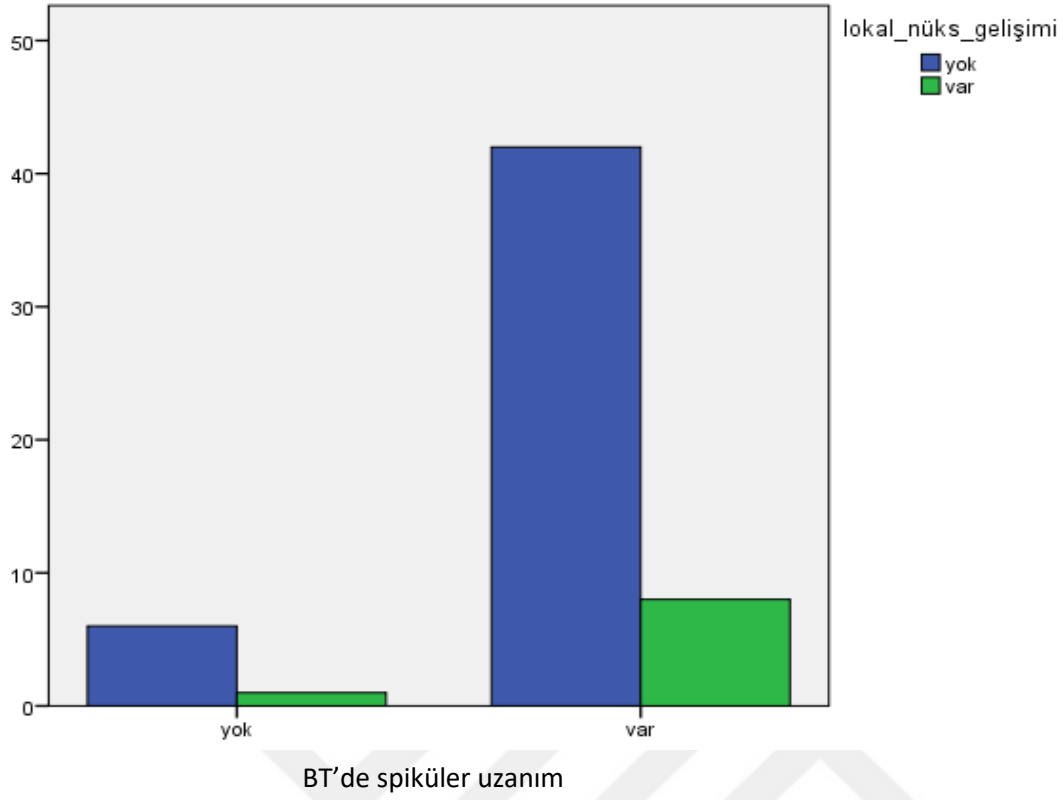
Grafik 11: Lokal nüks ile karsinom lokalizasyonları arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş hastalarda karsinomların en sık lokalizasyonu sol üst lob iken, en az görülen lokalizasyonun sağ orta lobdu. Karsinom lokalizasyon yerlerinin birebir lokal nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.



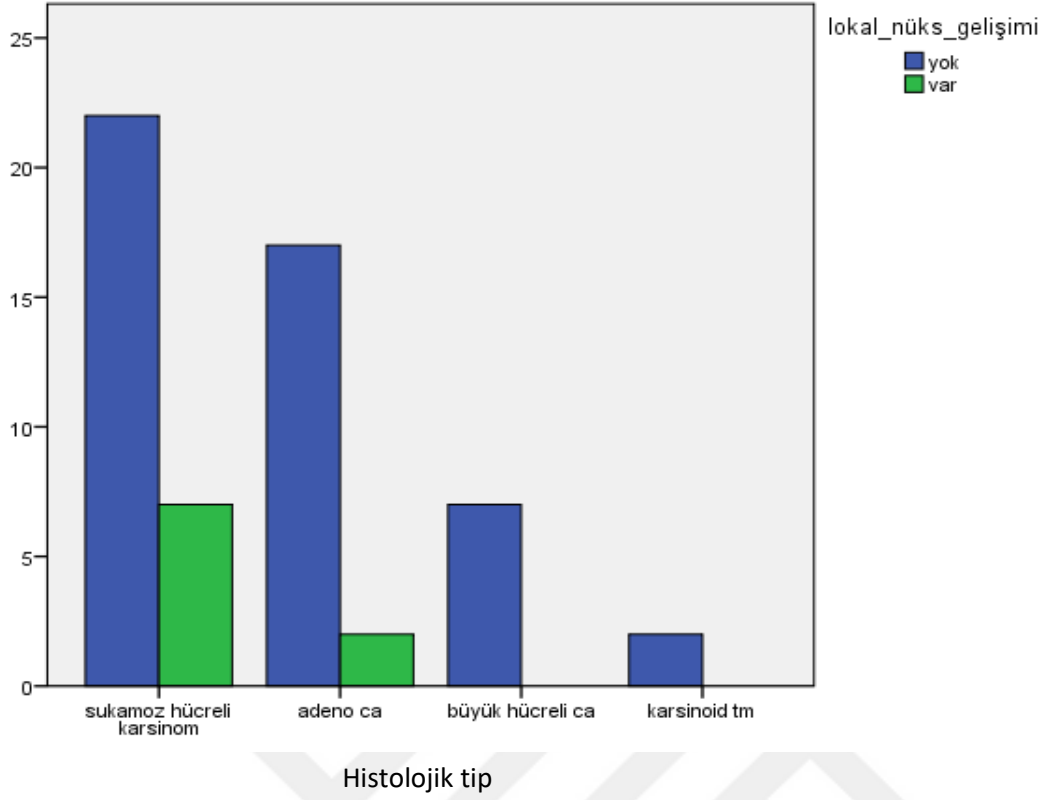
Grafik 12: Lokal nüks ile klinik evre arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Lokal nüks gelişmiş hastalar içerisinde en az görülen evre, Evre 2 iken; en sık görülen evre ise Evre 3'tür. Lokal nüks gelişmemiş hastalarda en az görülen evre, Evre 3 iken; en sık görülen evre ise Evre 1 olmuştur. Lokal nüks ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



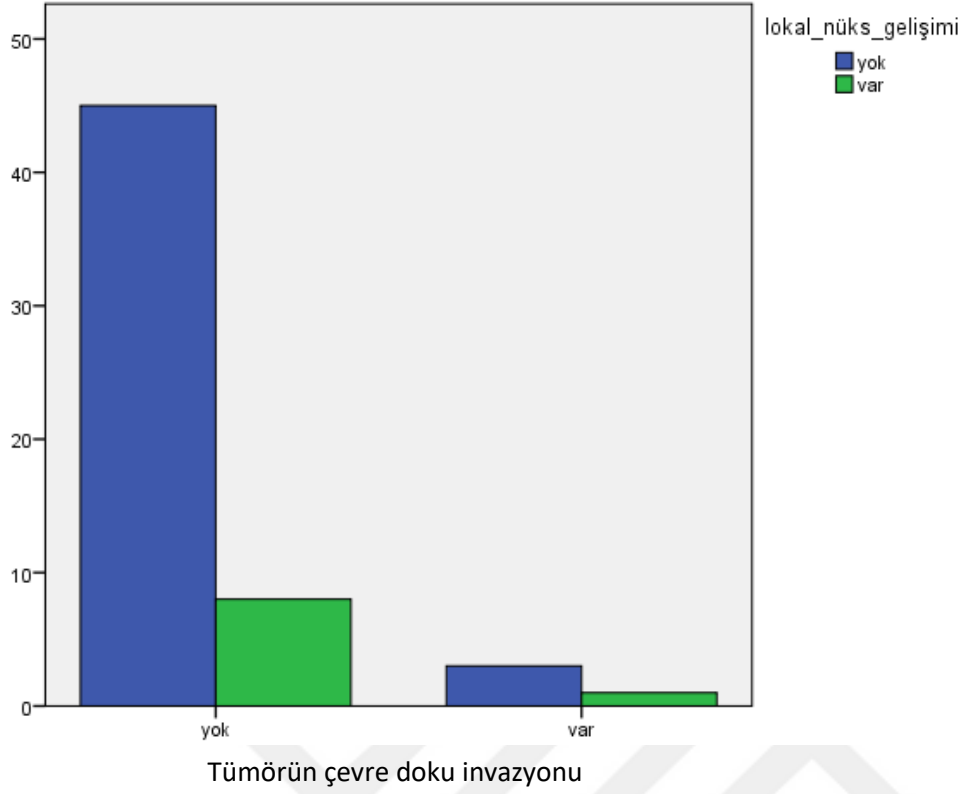
Grafik 13: Lokal nüks ile BT’de tümöral dokuda spiküler uzanım arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte hem lokal nüks gelişenlerde, hem gelişmeyenlerde BT’de spiküler uzantı varlığı yokluğundan daha fazla görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



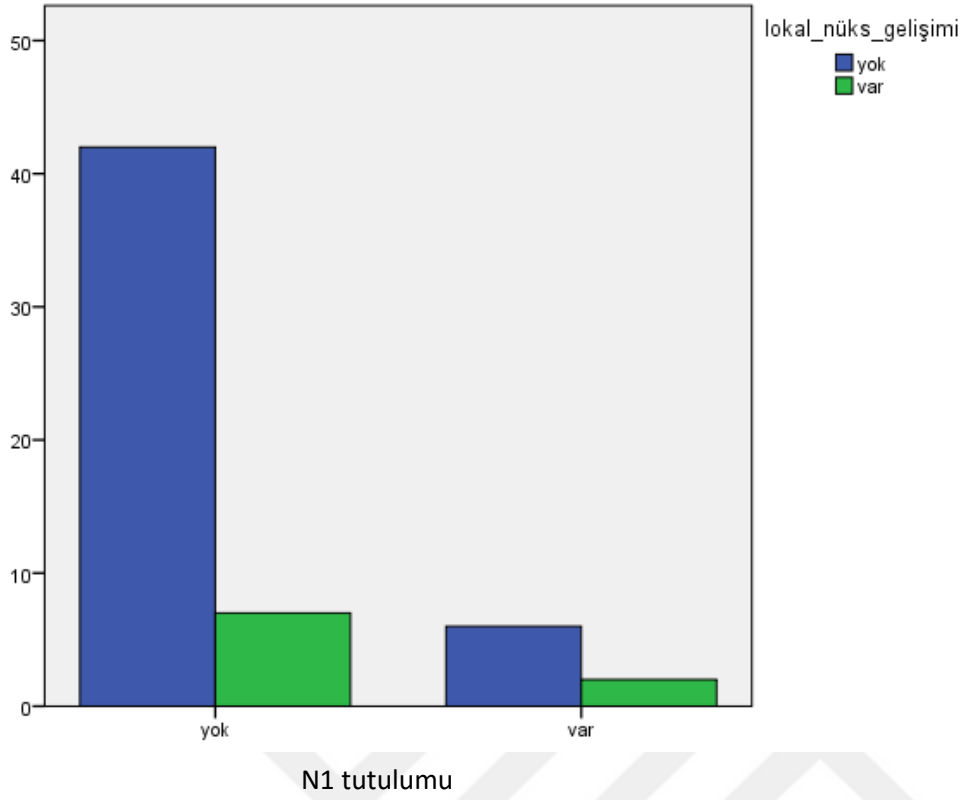
Grafik 14: Lokal nüks ile karsinomların histolojik tipi arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken; büyük hücreli karsinom ve karsinoid tümör hiç görülmemiştir. Karsinomların histolojik tiplerinin birebir lokal nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.



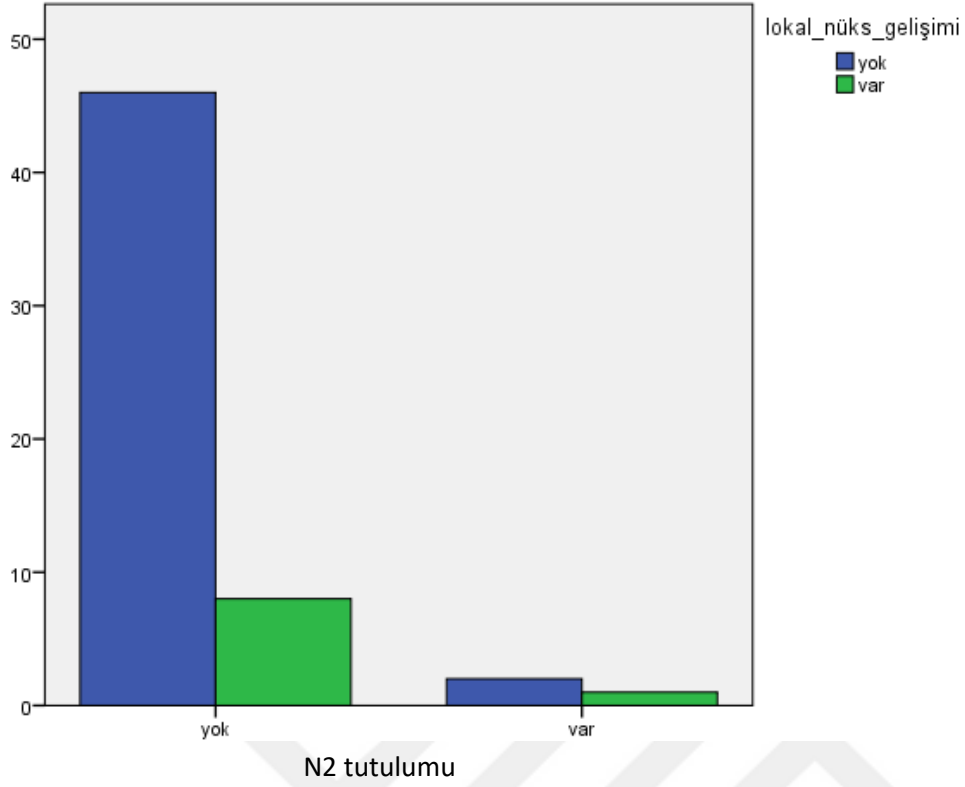
Grafik 15: Lokal nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda tümörün çevre dokuya invazyon varlığı, çevre dokuya invazyon yokluğundan daha az olduğu görülmektedir. Lokal nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasında yapılan kıyaslamada elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı değildi.



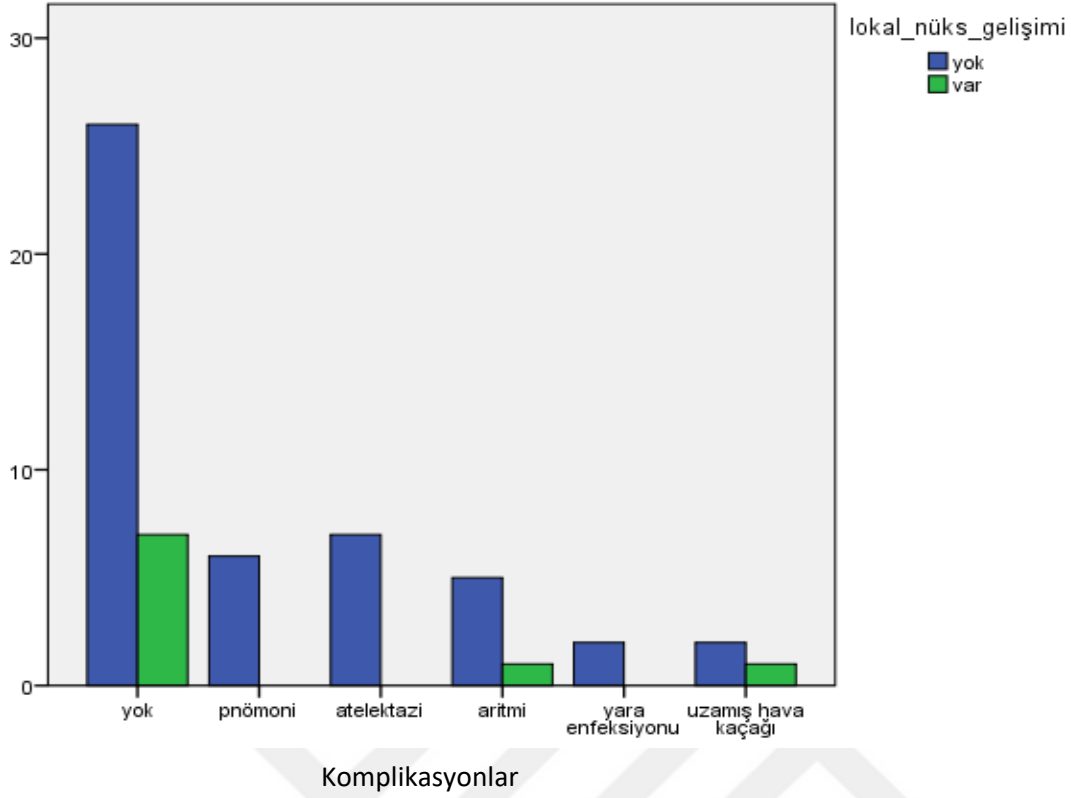
Grafik 16: Lokal nüks ile N1 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda N1 tutulumunun varlığı, N1 tutulumunun olmamasından daha az olduğu görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



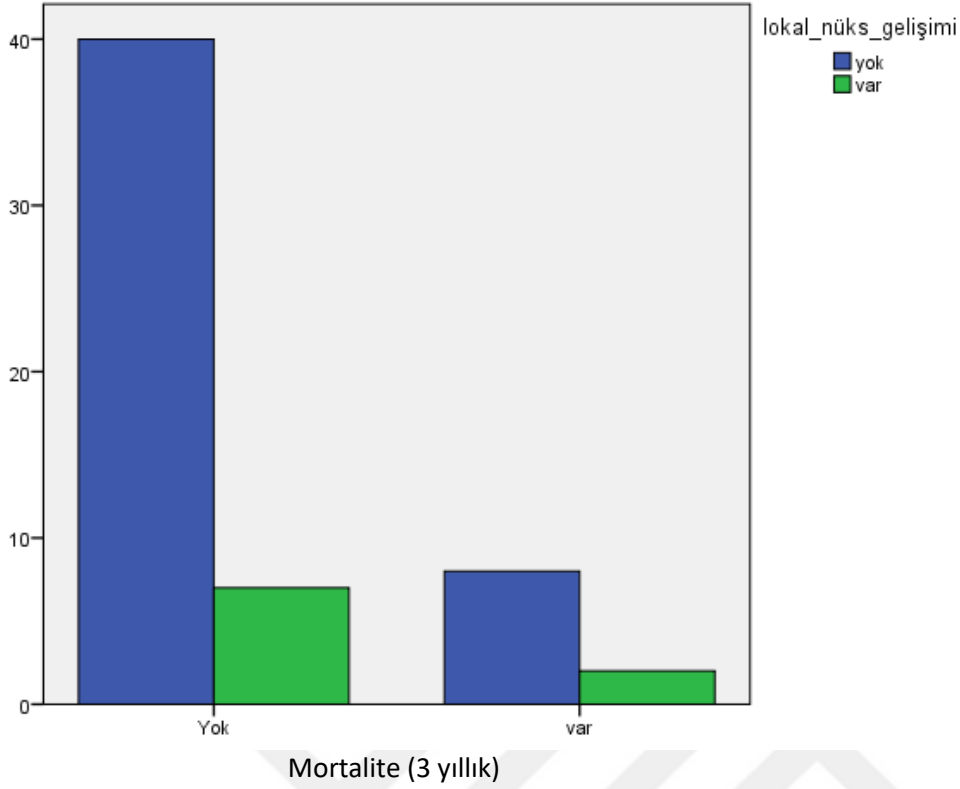
Grafik 17: Lokal nüks ile N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda N2 tutulumunun varlığı, N2 tutulumunun olmamasından daha az olduğu görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.409$)



Grafik 18: Lokal nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık görülen komplikasyon uzamış hava kaçağı olurken; pnömoni, atelektazi ve yara yeri enfeksiyonu hiç görülmedi. Lokal nüks gelişmemiş hastalarda en sık görülen komplikasyon atelektazi olurken, en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonuydu. Lokal nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.381$)

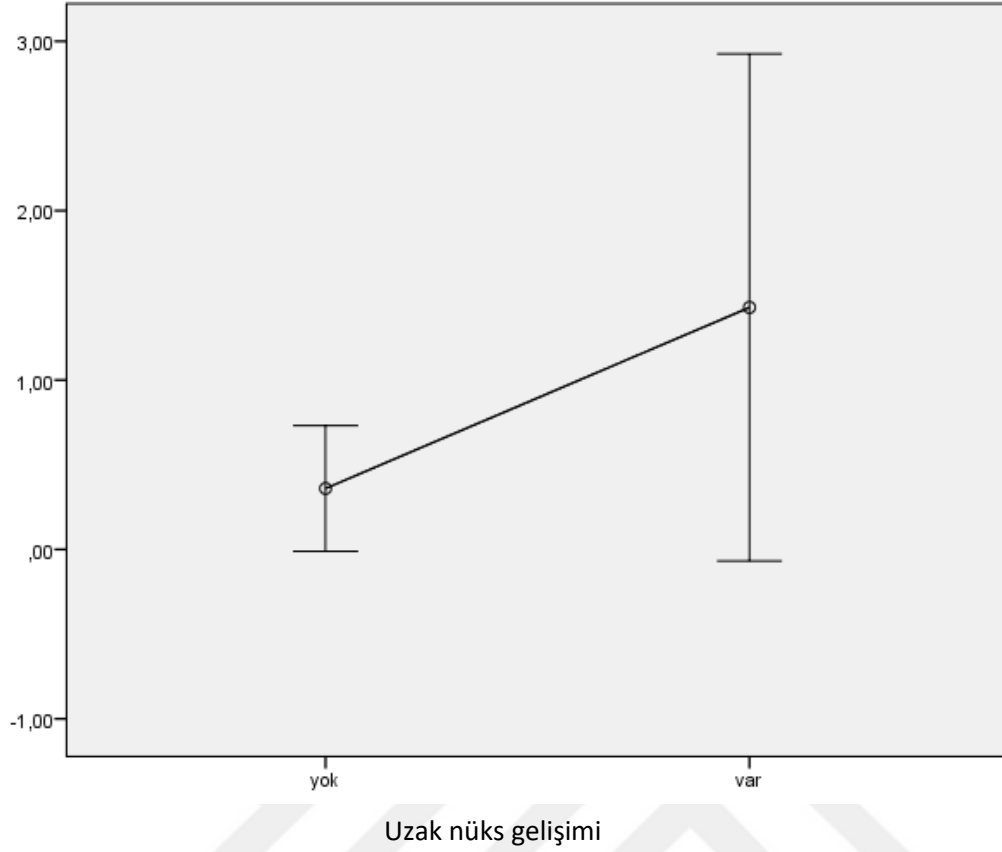


Grafik 19: Lokal nüks ile hastalarda görülen mortalite (3 yıl) arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte lokal nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda mortalitenin (3 yıl) varlığı, yokluğundan daha az olduğu görülüyor. Lokal nüks ile mortalite (3 yıl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.690$)

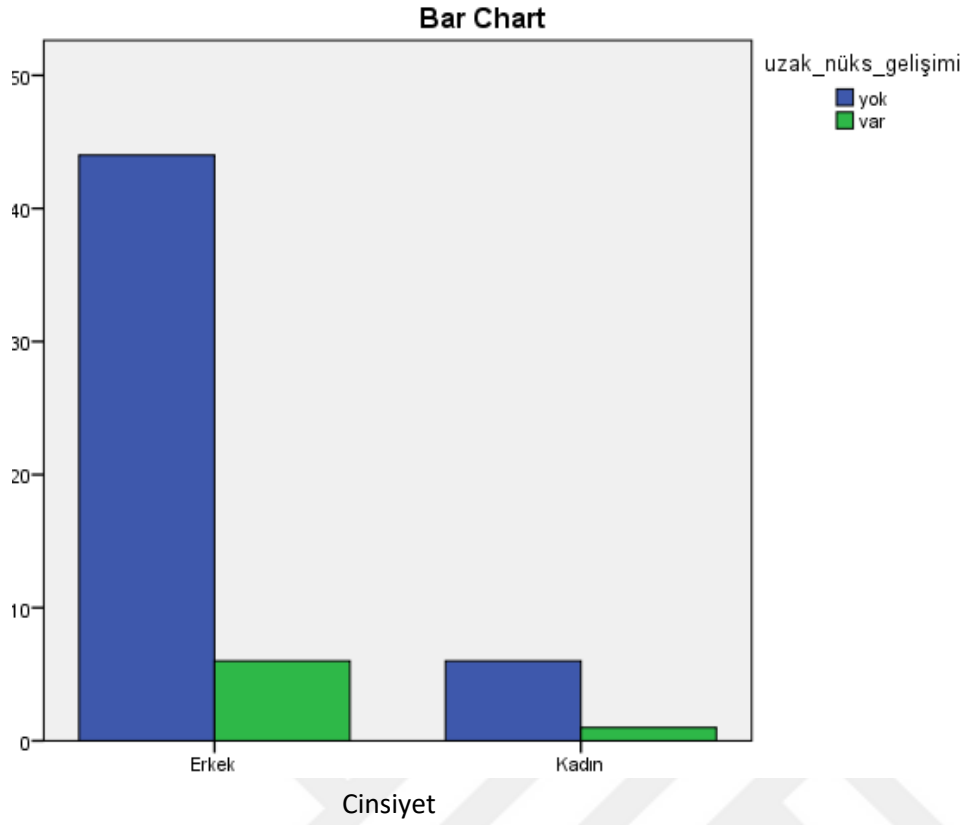
Uzak nüks ile parametrelerin kıyaslamasında BT’de 1cm den büyük hiler LAP ($p=0.049$), mortalite (ilk 30 gün) ($p=0.002$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametreler ile kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

BT’de 1cm den büyük hiler LAP



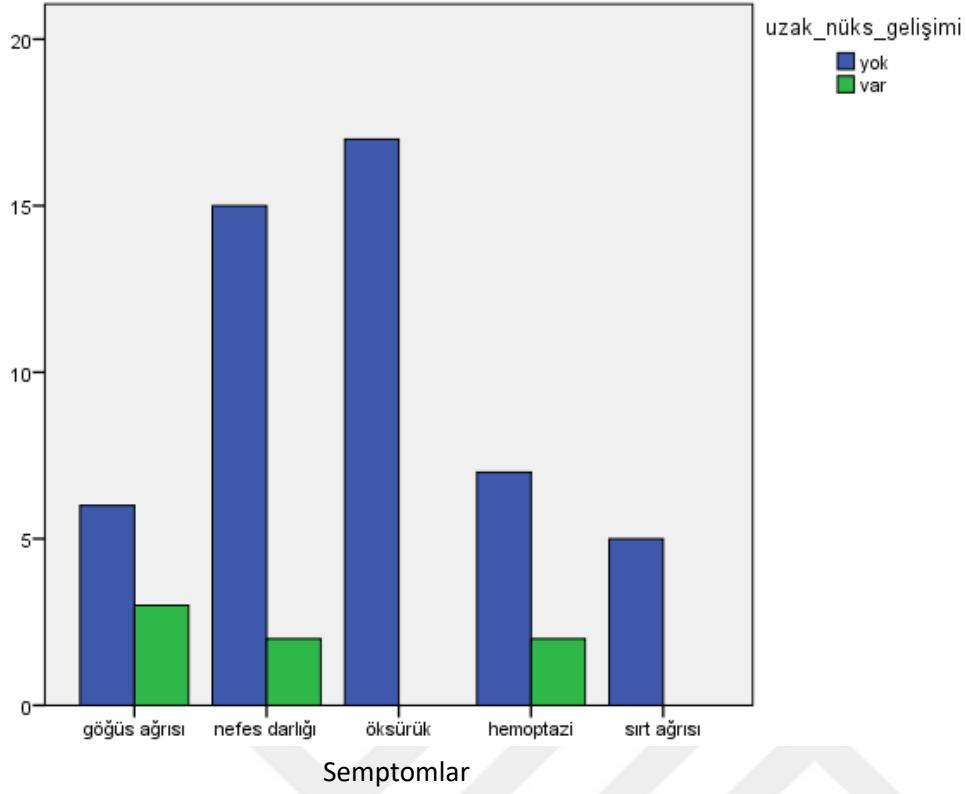
Grafik 20: Uzak nüks ile BT’de 1cm den büyük hiler LAP arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda BT’de 1cm den büyük hiler LAP olanların sayısının olmayanlara göre daha fazla olduğunu görüyoruz.



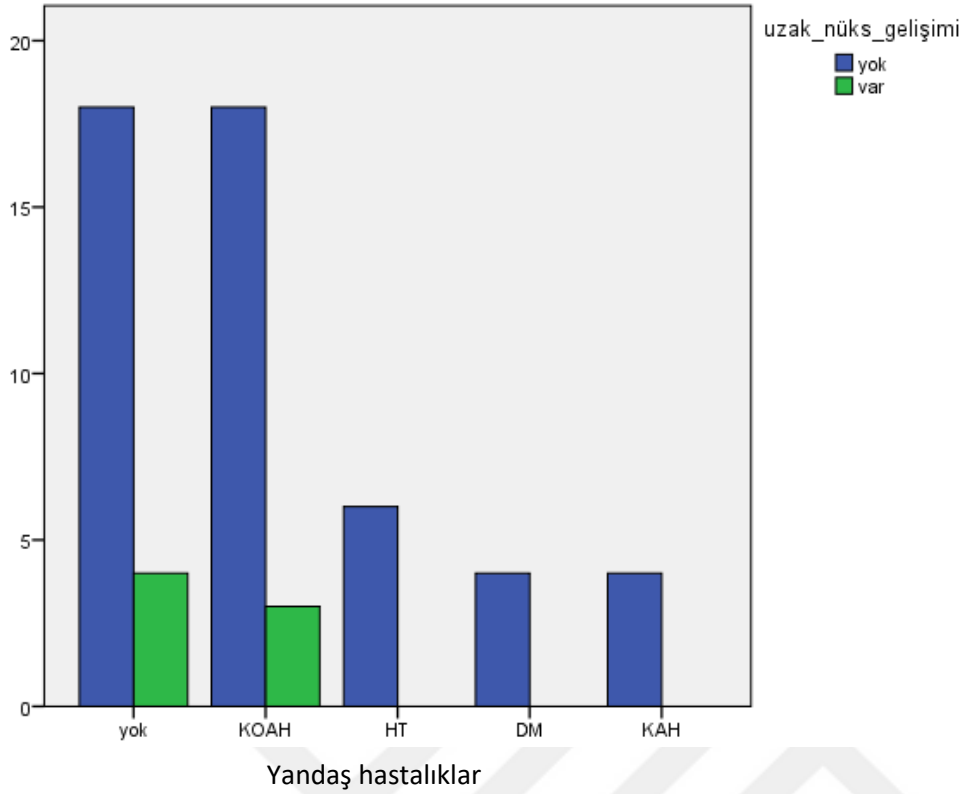
Grafik 21: Uzak nüks ile cinsiyet arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte uzak nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastaların çoğunluğunun erkeklerden oluştuğunu görüyoruz. Uzak nüks ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($P>0.05$)



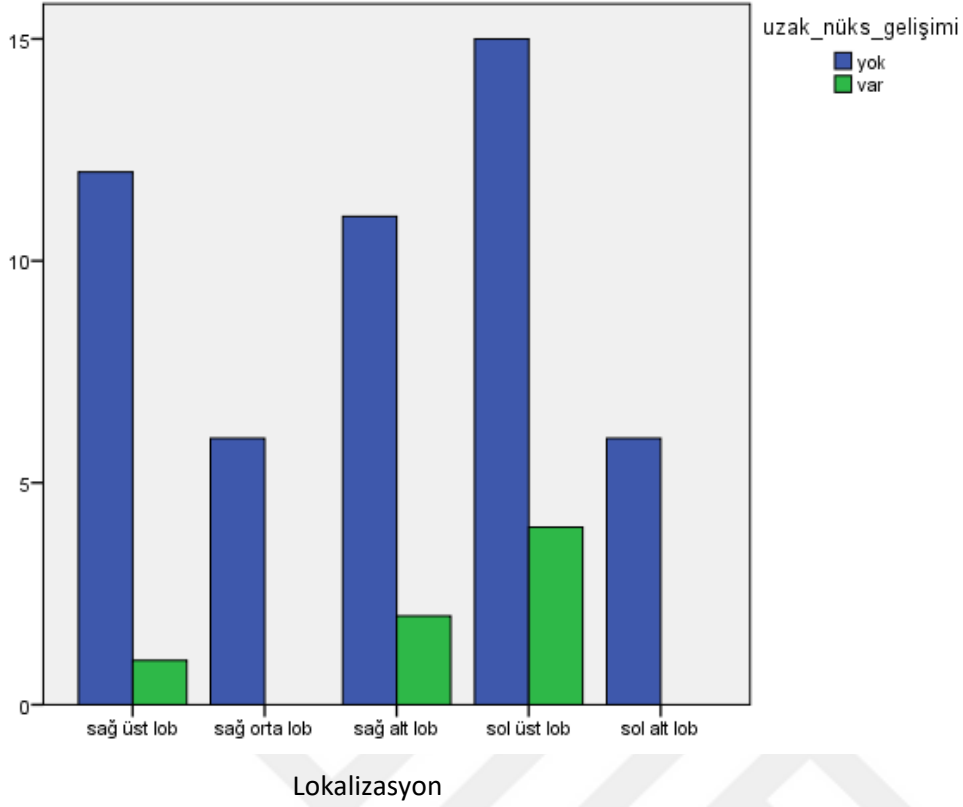
Grafik 22: Uzak nüks ile hastalarda görülen semptomlar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık semptom öksürük olurken, en az ise kilo kaybı görüldü. Uzak nüks gelişmiş hastalarda ise en sık göğüs ağrısıydı. Uzak nüks gelişmiş hastalarda öksürük semptomu hiç görülmedi. Semptomların birebir uzak nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0.05$)



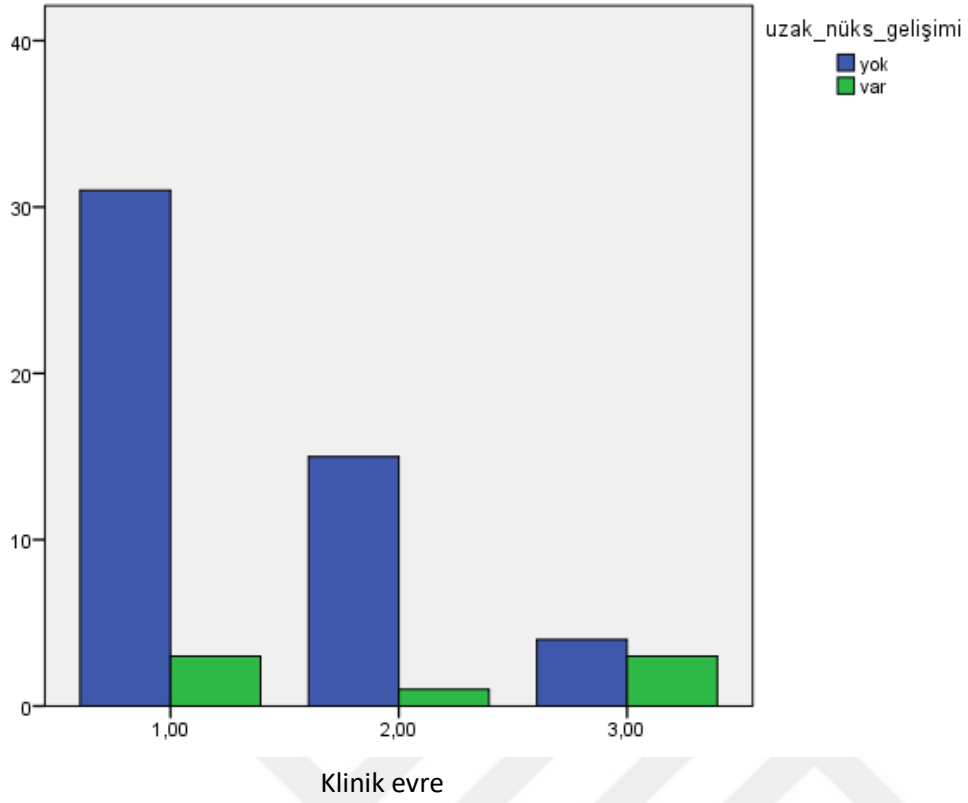
Grafik 23: Uzak nüks ile hastalarda görülen yandaş hastalıklar arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık görülen yandaş hastalık KOAH olurken, en az ise KAH görüldü. Uzak nüks gelişmiş hastalarda ise çalıştığımız parametreler içerisinde tek görülen yandaş hastalık KOAH'dı. Uzak nüks ile hastalardaki yandaş hastalıklar arasında yapılan kıyaslamalarda elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0.05$)



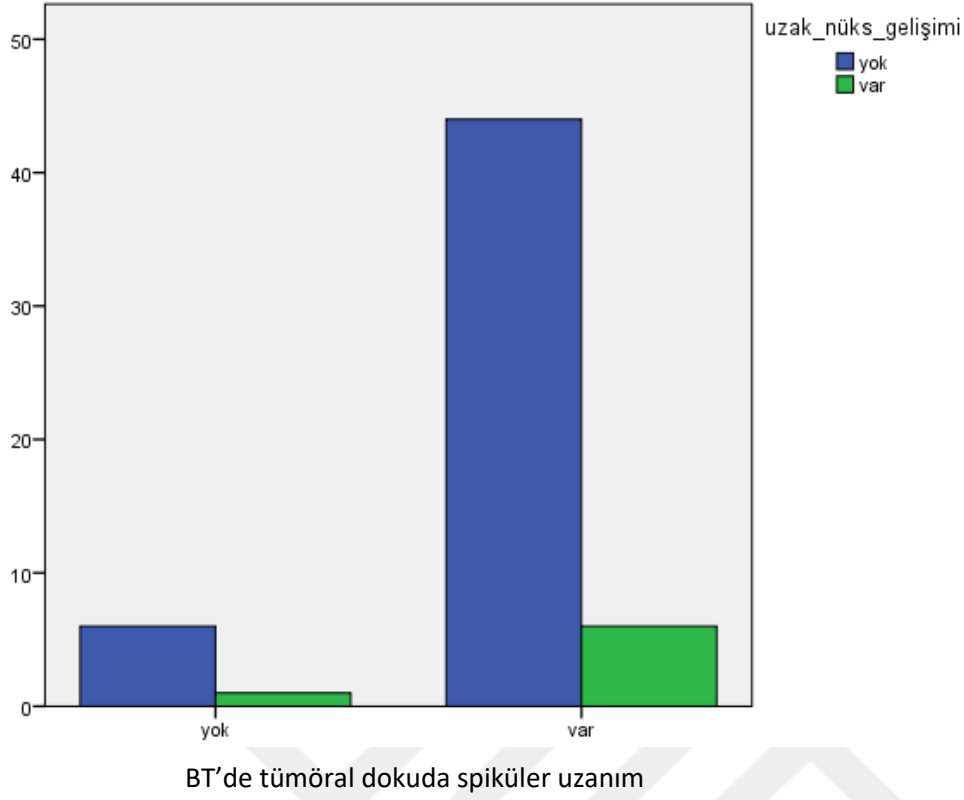
Grafik 24: Uzak nüks ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki görülmekte.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık karsinom yerleşiminin sol üst lob olduğu görülmüyor. Uzak nüks gelişmiş hastalarda sol alt lobda ve sağ orta lobda primer tümör yerleşimi saptanmadı. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda en sık karsinom yerleşiminin sol üst lob olduğu, en az yerleşimin ise sağ alt lob olduğu görülmekte. Karsinom lokalizasyon yerlerinin birebir uzak nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0.05$)



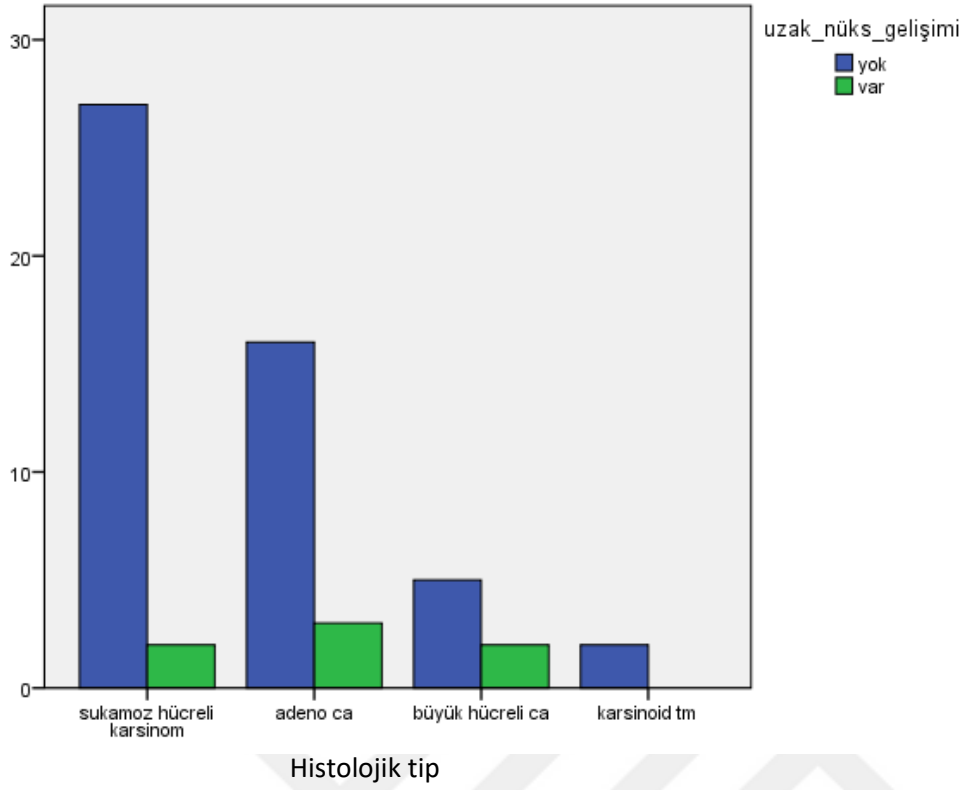
Grafik 25: Uzak nüks ile klinik evre arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalar içerisinde en az görülen evre, Evre 2 iken; en sık görülen evre ise Evre 3'tür. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda en az görülen evre, Evre 3 iken; en sık görülen evre ise Evre 1 olmuştur. Uzak nüks ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($P>0.05$)



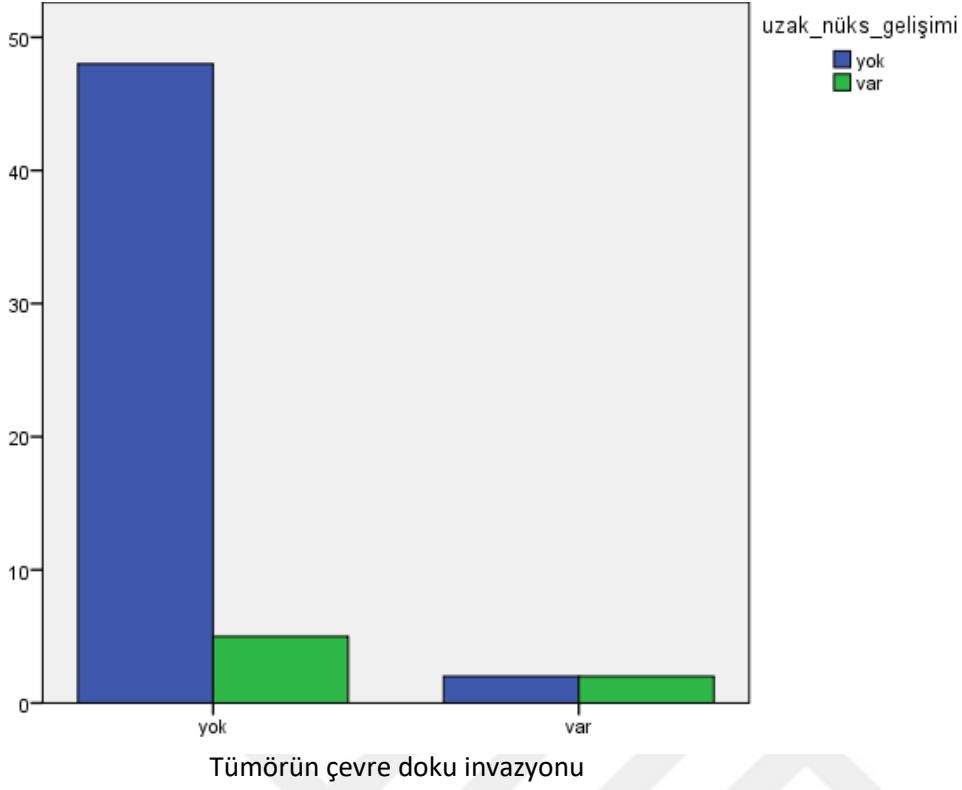
Grafik 26: Uzak nüks ile BT'de tümöral dokuda spiküler uzanım arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişen ve gelişmeyen hastalarda BT'de spiküler uzantı varlığı yokluğundan daha fazla görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.622$)



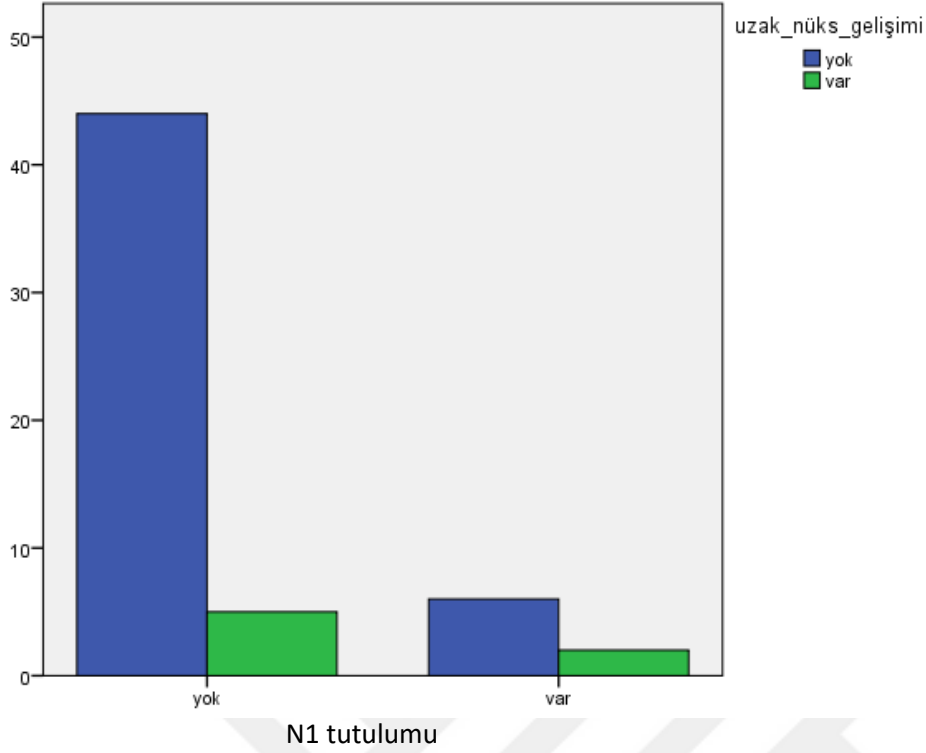
Grafik 27: Uzak nüks ile karsinomların histolojik tipi arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip adenokarsinom iken; karsinoid tümör hiç görülmemiştir. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken, en az görülen histolojik tip ise karsinoid tümördür. Karsinomların histolojik tiplerinin birebir uzak nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0.05$)



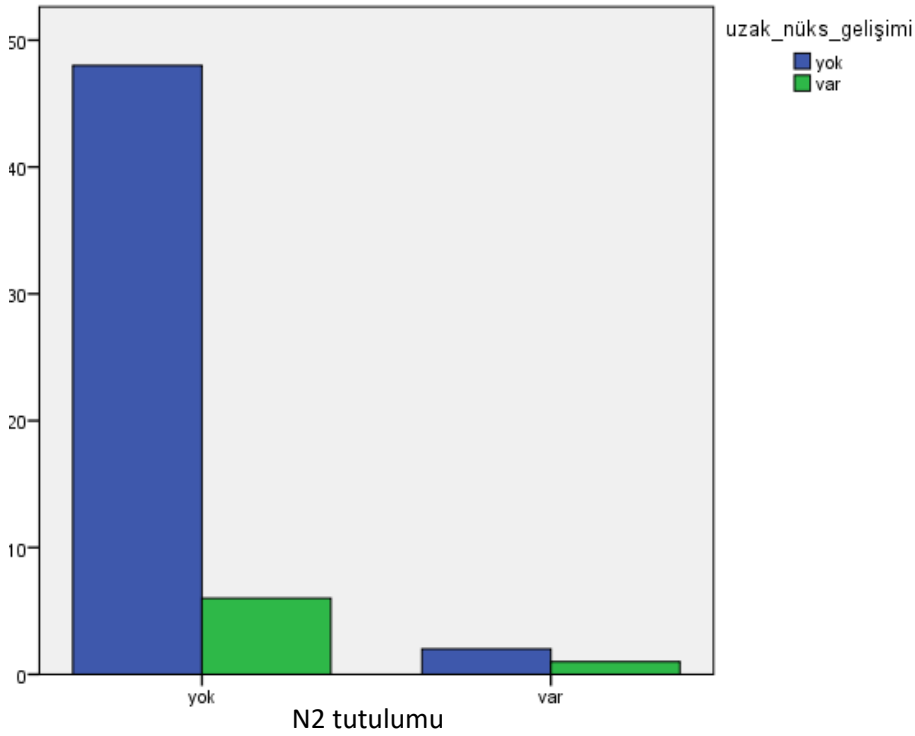
Grafik 28: Uzak nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda tümörün çevre dokuya invazyon varlığı, çevre dokuya invazyon yokluğundan daha az olduğu görülmektedir. Uzak nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasında yapılan kıyaslamada elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.070$)



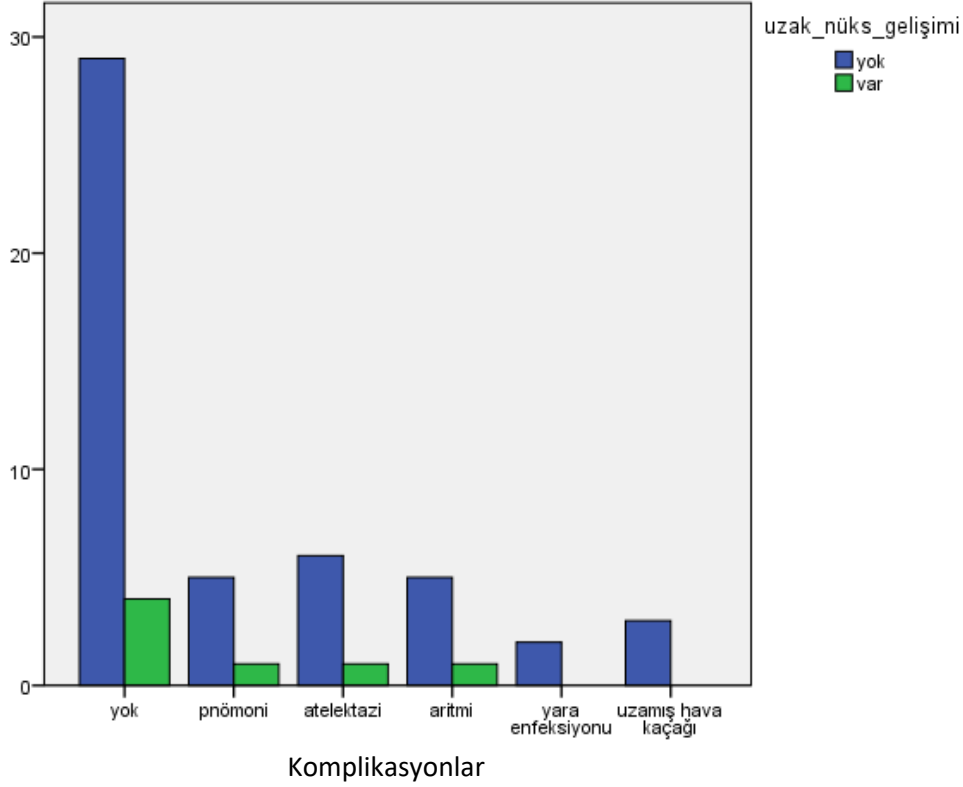
Grafik 29: Uzak nüks ile N1 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda N1 tutulumunun varlığı, N1 tutulumunun olmamasından daha az olduğu görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.577$)



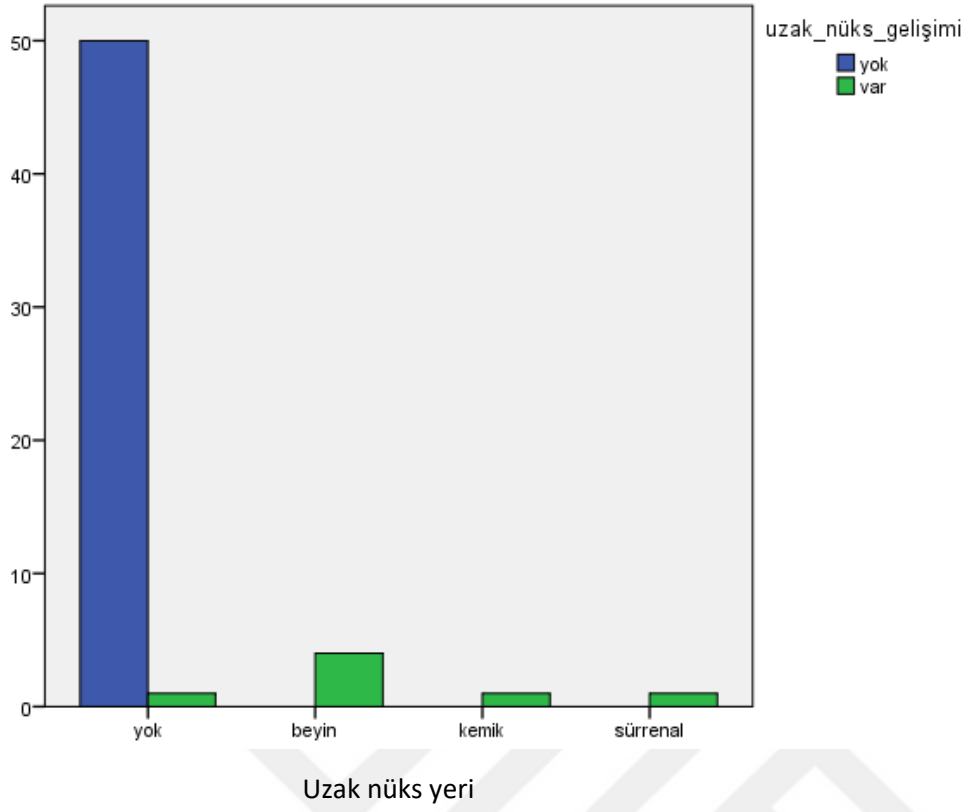
Grafik 30: Uzak nüks ile N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastalarda N2 tutulumunun varlığı, N2 tutulumunun olmamasından daha az olduğu görülmekte. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.330$)



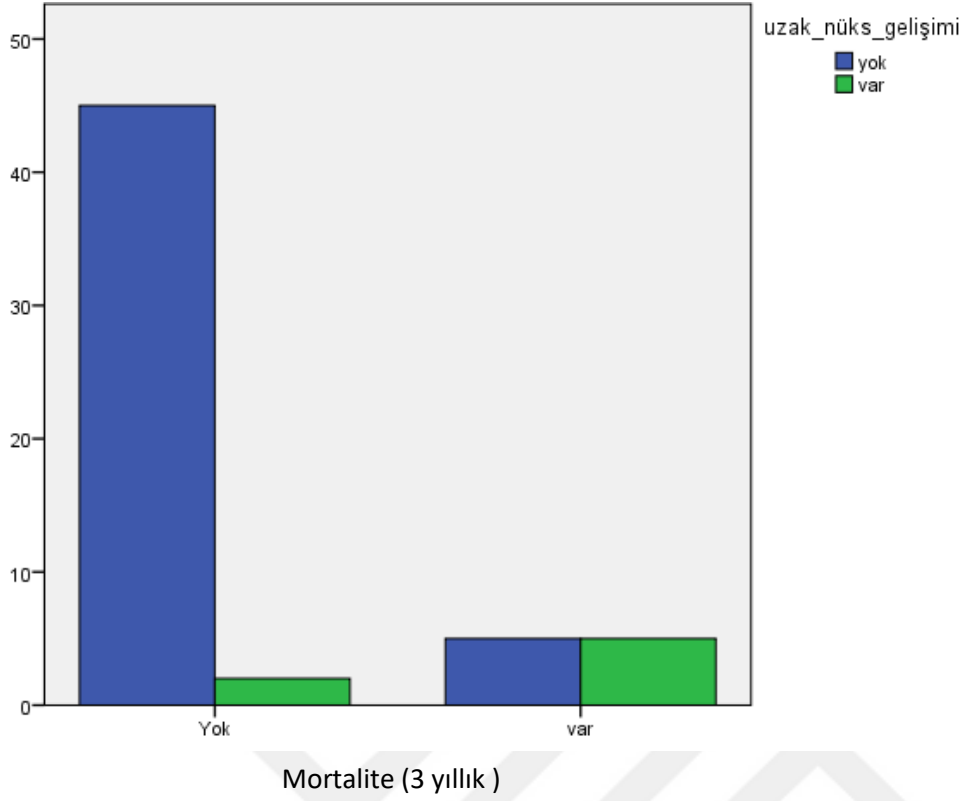
Grafik 31: Uzak nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık görülen komplikasyon aritmi olurken; pnömoni, uzamış hava kaçağı ve yara yeri enfeksiyonu hiç görülmedi. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda en sık görülen komplikasyon atelektazi olurken, en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonuydu. Uzak nüks ile hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.414$)



Grafik 32: Uzak nüks ile metastazın olduğu organlar arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık metastaz saptanan organ beyindir. Ardından ikinci sıklıkta sürrenal metastaz ve kemik gelmektedir. Uzak nüks ile metastazın olduğu organ arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>0.05$)



Grafik 33: Uzak nüks ile hastalarda görülen mortalite (3 yıl) arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü.

Grafikte uzak nüks gelişmiş hastalarda mortalite (3 yıl) daha fazla görülürken, uzak nüks gelişmemiş hastalarda mortalite (3 yıl) daha az görülmektedir. Uzak nüks ile mortalite (3 yıl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.790$)

Klinik evre	Ortalama sağkalım (postop ay)			
	Ortalama	Minimum	Maksimum	
	Evre1	33	1	36
	Evre2	30	1	36
	Evre3	28	1	36

Tablo 12: Ortalama sağkalım (postop ay) ve klinik evre arasındaki ilişki.

Ortalama sağkalım (postop ay) ve klinik evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en düşük sağkalımın sırasıyla Evre 3, Evre 2 ve Evre 1’de olduğunu görmekteyiz. Yani

hastalarda evre büyüdükçe hastaların daha erken sürede kaybedilme riski artmaktadır. Bu da bize sağkalım zamanı hakkında tümör evresinin ne denli önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Evre türleri arasında ortalama sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,155$).

Klinik evre	3 yıllık sağkalım oranları			
	Kişi sayısı	Ölü	Sağ	Yüzde değeri
Evre1	34	4	30	88,20%
Evre2	16	3	13	81,30%
Evre3	7	3	4	57,10%
Toplam	57	10	47	82,50%

Tablo 13: 3 yıllık sağkalım oranları ve klinik evre arasındaki ilişki.

3 yıllık sağkalım ve klinik evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en uzun 3 yıllık sağkalımın sırasıyla Evre 1, Evre 2 ve Evre 3'de olduğunu görmekteyiz. Hastalarda evre küçüldükçe ortalama sağkalım ihtimali artmaktadır.

3 yıllık sağkalımı etkileyen parametreler ve P değerleri	
	P değeri
Diferansiasyon	0,012
Postop evre	0,027
Güçük örtme	0,348
Mortalite ilk 30 gün	0,059
Nazotrakeal aspirasyon sayısı	0,99
Bronkoskopi sayısı	0,492
Nekroz varlığı	0,081
Paryetal plevra tutulumu	0,016
Uzak nüks gelişimi (ay)	0,014
Uzak nüks yeri	0,011
Komplikasyonlar	0,09
Nüks sonrası uygulanan tedavi	0,895
BT tm çapı (mm)	0,194
Patolojik tm çapı (mm)	0,069
Yoğunbakım süresi (gün)	0,018
Yatış süresi (gün)	0,018
PET-BT tm suvmax değeri	0,063
FVC (lt)	0,704
Postop uzak nüks zamanı (ay)	0,048

Tablo 14: 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerin P değerleri.

Çalışmamızda 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiasyon, postop evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, yoğun bakım süresi, yatış süresi ve postop uzak nüks zamanı arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik. Ayrıca patolojik tümör çapı ve PET-BT tümör SUV-max değeri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı değere yakın değerler elde ettik.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, tüm dünyada her iki cinste kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Her yıl 1,1 milyon yeni olgu ve bir yılda 1,38 milyon ölüm ile toplam kanser

ölümlerinin %18,2'sini oluşturur (82). Tanı konulduğunda hastalık, genellikle ileri evrededir. Güncel ve multidisipliner tedavi metodlarına rağmen 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %15 civarındadır (82). Beş yıllık sağkalım süreleri; evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB için sırasıyla %61, %38, %34, %24, %13 ve %5'tir (83). Cerrahi, erken evre ve lokal ileri hastalıkta en uygun tedavi seçimidir. Cerrahi uygulandıktan sonra patolojik evreleme yapılan hastalarda da 5 yıllık sağkalım süreleri oldukça düşüktür; evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB'de sağkalım oranları sırasıyla % 67, % 57, %55, % 39 ve % 23'tür (83).

KHDAK olgularda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir (84). Bu faktörler arasında en önemlisi tümör evresidir. Stanley tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanseri prognozu etkileme potansiyeli olan 77 faktör incelenmiş ve bunlardan 50 tanesinin prognozu etkilediği görülmüştür. 50 prognostik faktörden en önemli 3 tanesi hastanın fiziki performans durumu, hastalığın yaygınlığı ve son 6 aydaki kilo kaybı olarak belirlenmiştir (85). Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da 12 binden fazla hasta incelenmiş (86). Bu çalışmada sigara içmemek, erken evre, kadın cinsiyet ve squamoz histoloji iyi prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar Sculier ve arkadaşları tarafından da 2010 yılında bildirilmiştir. Bunlara ilaveten iştah azalması ve kilo kaybı gibi belirtilerin olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (37). Biz de literatürele uyumlu olarak 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiasyon, postop evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, yoğun bakım süresi, toplam yatış süresi ve postop uzak nüks zamanı arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik. Ayrıca patolojik tümör çapı ve PET-BT tümör SUV-max değeri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı değere yakın değerler elde ettik. Çalışmamızda 3 yıllık sağkalım ve klinik evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en uzun 3 yıllık sağkalımın sırasıyla Evre 1, Evre 2 ve Evre 3'de olduğunu görmekteyiz. Bu da bize sağkalım açısından tümör evresinin ne denli önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir.

Evre I ve II olgularda cerrahi rezeksiyonun diğer tedavi şekillerine göre daha etkin bir tedavi olduğu açıktır (87). Gerek evre I ve gerekse evre II'de T1 tümörlü hastaların, T2 olanlara göre % 15-20 oranda daha fazla 5 yıllık sağkalıma eriştikleri gösterilmiştir (87).

Anatomik rezeksiyon uygulanan 175 olguluk bir seride evre I olgularda beş yıllık sağkalım % 55.5, evre II olgularda ise sağkalım % 33.2 olarak saptanmıştır (88). Evre IIIa hastalar cerrahi rezeksiyon kararı için en kritik hasta grubunu teşkil etmektedir. Bu grup hastalarda primer tümör ve mediastinal lenf nodlarının durumu iyi değerlendirilerek tedavi planlanmalı ve rezeksiyon kararında selektif olunmalıdır. N2'li evre IIIa hastaların tedavisinde birbirinden çok farklı sonuçlar bildiren çok fazla cerrahi seri mevcuttur (87). Cerrahi rezeksiyon uygulanan serilerde rezektabilite % 10-18, beş yıllık sağkalım % 2-9 civarındadır (89). Evre IIIa'lı cerrahi rezeksiyon uygulanan 46 olguluk bir çalışmada N2 saptanan olgularda 2 yıllık sağkalım % 30, N2 saptanmayan olgularda ise bu oran % 62.5 olarak bulunmuştur (88). Yine N2 tutulumu olup komplet rezeksiyon uygulanan ve adjuvan terapi uygulanmayan bir çalışmada beş yıllık sağkalım % 20.1 olarak bildirilmiştir (88). İncelediğimiz KHDAK tanısı almış 57 hasta için ortalama sağkalım süresi 29,6 ay ve 3 yıllık sağkalım oranı ise %82,5 olarak bulundu. Ortalama sağkalım değerlerimizi literatürle kıyaslandığında daha yüksek saptadık. Nedeninin ise çalışmaya komplet rezeksiyon yapılan hastaların dahil edilmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Yeni tanı alan akciğer kanseri olgularının %50'den fazlası 65 yaş üstündedir ve bunların da %30-40 kadarı 70 yaş üstündedir (90). Akciğer kanseri, özellikle yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında görülmektedir ve 35 yaş altında görülen olgu sayısı oldukça düşüktür (91). Çalışmamızdaki 57 hastanın yaş ortalaması 59,7'idi. Çalışmamızdaki minimum yaş değeri 40 iken maksimum yaş değeri 84'idi. Çalışmamızda yaş ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak yaş ile N1 lenf nodu tutulumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarımızın erkek/kadın oranı 7,1/1 idi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oran 3.5- 9.5/1 olarak bulunmuştur (92). Birçok batı ülkesinde ise erkek/kadın oranı 2.1- 3.9/1'dir (93). Kadın hasta sayımızın az oluşu, ülkemizde kadınlar arasında sigara kullanımının yaygın olmaması ile açıklanabilir. Literatür ile uyumlu olarak hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı.

Literatürde kadınlarda erkeklere göre prognoz daha iyi olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Palomares ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları çalışmada KHDAK tanısı

konduktan sonra ortalama sağ kalımın erkeklerde daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (94). Albain ve arkadaşları yaptıkları 2531 hastanın meta analizinde erkeklerde sağ kalımın daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (95). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bayan hastaların tamamında 3 yıllık mortalite negatif olarak bulunmuş ve 7 bayan hastanın 6'sında (%85,7) nüks görülmemiştir. Nüks gelişmiş ve gelişmemiş hastaların çoğunluğunun erkeklerden olduğunu görüyoruz. Sonuçlarımızda nüks ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak cinsiyet ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT'de tümör çapı, patolojik tümör çapı, sigara, Hct, FEV1, FVC arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer kanserinin etyolojisinde sigara kullanımının önemli rolü bulunmaktadır. Sigara ile akciğer kanseri gelişimi arasında bir ilişki olabileceği ilk kez 1912 yılında Adler tarafından ortaya atılmıştır (96). Müller'in 1939 yılında, akciğer kanseri gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu yüz yılın başlangıcında nadir görülen ve erkeklerin hastalığı olarak kabul edilen akciğer kanseri günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmuştur. Bununla birlikte epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanserlerinin adenokanser ve büyük hücreli akciğer kanserlerine oranla sigara ile daha yakın ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (96, 97). Çalışmamıza dahil edilen 29 hasta epidermoid karsinom olup, tamamında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda sigara ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak sigara ile diğer parametrelerin kıyaslamasında histolojik tip, cinsiyet, nekroz varlığı arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer kanserinde üzerinde durulan önemli konulardan birisi de aile öyküsüdür. Kronik karsinojen maruziyeti sonucunda genetik yapıda hasar oluşmaktadır. Hücreyi kanserleşmeye götüren hasarın temelinde hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklik yatar. Aile öyküsü ve akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu, özellikle erken başlangıçlı (genç yaşta) akciğer kanserlerinde aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (98). 57 hastamızın 2 tanesinde ailede malignite öyküsü vardı. Çalışmamızda aile öyküsü ile nüks ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunda hasta yaşı ortalamamızın 59,7 olmasının etkili olduğunu düşündük.

Yine yakın dönemde yapılan bir çalışmada birinci derece akrabalarında akciğer kanserinin aile öyküsü olan kişilerde akciğer kanseri riskinin arttığı, bu riskin hiç sigara içmemiş olanlarda ve kadınlarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir (99).

Literatürde akciğer kanserlerinde ilk semptom ve bulguların sıklığı öksürük (% 8-75), kilo kaybı (% 0-68), dispne (% 3-60), göğüs ağrısı (% 20-49), hemoptizi (% 6-35) olarak verilmektedir (19). Çalışmamızda semptomların görülme sıklığı öksürük (% 35,08), dispne (% 26,31), hemoptizi (% 15,7), göğüs ağrısı (% 14,03), kilo kaybı (% 8,77)' idi. Göğüs ağrısı, bir grup çalışmada, sağ kalımı etkilediği bildirilen önemli bir klinik bulgudur (99). Burada en önemli neden olarak tümörün göğüs duvarı tutulumunun habercisi olması T3 ve/veya tümör hücrelerinin agresifliği gösterilmektedir (100). Çalışmamızda lokal nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık semptom nefes darlığı iken, en az görülen semptom kilo kaybıydı. Lokal nüks gelişmiş hastalarda görülen en sık semptom öksürük iken; bu hastalarda kilo kaybı hiç saptanmadı. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık semptom öksürük olurken, en az ise kilo kaybı görüldü. Uzak nüks gelişmiş hastalarda ise en sık göğüs ağrısıydı. Uzak nüks gelişmiş hastalarda öksürük semptomu hiç görülmedi. Çalışmamızda ise semptomlar ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda kötü prognostik faktördür (101). Hespanhol ile arkadaşlarının yapmış oldukları 411 vakalık bir çalışmada ve Takigawa ile arkadaşlarının yaptıkları 185 vakalık çalışmada kilo kaybının kötü prognostik faktör olduğunu 57 belirtmişlerdir (101, 102). Kanserli hastalarda kilo kaybının mekanizması henüz net anlaşılamamıştır. Çalışmamızda kilo kaybı ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bunların dışında anemiye kanser hastalarında sık rastlanmaktadır. Aneminin prevalansı jinekolojik kanserlerde %26-%85, akciğer kanserinde %26-%85, kolon kanserinde %30-%67, meme kanserinde %41-%82 arasında değişmektedir (103). Özellikle yaşlı kanser hastalarında anemi daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı almış hastalarda ilk başvuru sırasında saptanan anemi bağımsız kötü prognostik faktör olarak yorumlanmaktadır. Takigawa N ve arkadaşları KHDAK'li olgularda, kan Hb düzeyi>11gr/dl olmasının iyi prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (101). Çalışmamızda 57 hastanın ortalama Hb düzeyi 13,7 ve ortalama Hct düzeyi 41,8' idi. Hg ve Hct değerleri ile nüks arasındaki incelemede istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte Hb ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Yine Hct ile cinsiyet arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı.

Spirometrik değerler ile postoperatif komplikasyonlar, sağkalım ve nüks arasındaki ilişki Kearney ve arkadaşları tarafından 331 hastada prospektif olarak incelenmiştir (104). FEV1< 1 lt olan 17 hastanın 3'ünde, FEV1> 1 lt olan 307 hastanın 51'inde komplikasyon izlenmiştir. Pate ve arkadaşları prospektif bir çalışmada FEV1 değeri >1.6 L veya FEV1> %40 olanlarda güvenli bir şekilde lobektomi yapılabileceğini bildirdiler (105). Stephan ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada FEV1 < 2L olanlarda postoperatif komplikasyonlar %40, FEV1>2L olanlarda %19 olarak bildirmişlerdir (106). Çalışmamızda hastaların ortalama FEV1 değeri 1,9L, ortalama FVC değeri 2,2L olarak hesaplandı. Çalışmadaki hastaların 25'inde (%43,8) çeşitli komplikasyonlar gelişti. Komplikasyon gelişen hastalarda ortalama FEV1 değeri 1,4L, ortalama FVC değeri 1,9L şeklinde bulundu. Komplikasyonlar ile FEV1 ve FVC arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İncelemede FVC değerleri ile cinsiyet kıyaslaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca FEV1 ile cinsiyet, visseral plevra tutulumu, paryetal plevra tutulumu ve tümör içi lenf nodu tutulumu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak FEV1 ve FVC ile nüks kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Birçok çalışmada, histolojik tip ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (107). Tanaka ve arkadaşları rezeksiyon uygulanmış KHDAK'lı T1-2N1M0 olgularda hücre tipinin sağ kalım üzerine etkili olmadığını bildirmektedir (108). Fang yaptığı çalışmada rezeksiyon tipi ve histolojik tipin sağ kalıma anlamlı etkisi olmadığını bildirmiştir (109). Lokal nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken, en az görülen histolojik tip ise karsinoid tümördür. Lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken; büyük hücreli karsinom ve karsinoid tümörün hiç görülmemiştir. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken, en az görülen histolojik tip ise karsinoid tümördür. Uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip adenokarsinom iken; karsinoid tümör hiç görülmemiştir. Çalışmamızda tüm evreler incelendiğinde hücre tipinin sağ kalıma etkisi gösterilememiştir. Ancak histolojik tip ile diğer parametrelerin kıyaslamasında sigara, Hg, PET CT'de tümör SUV-max değeri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı

saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaların çoğunda kadınlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir. Östrojenin adenokarsinom gelişimi için risk faktörü olduğu bilindiğinden kadınlardaki sıklığın bununla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (110). Çalışmamızda da 7 bayan hastanın 6'sı literatür ile uyumlu olarak adenokarsinom tanılıydı.

2002'de KHDAK'li hastaların evrelemesinde önerilen görüntüleme yöntemleri toraks BT, kontrastlı beyin MR ya da BT, iskelet sisteminin ^{99m}Tc ile nükleer görüntülemesidir. Son zamanlarda toraks dışı evreleme için tüm vücut PET taramaları yaygın olarak kullanılmaktadır (111, 112). Çalışmamızdaki 57 hastada da gerek BT gerekse PET-BT tanı, tümörün yayılımı ve metastaz konusunda çok faydalı bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Toraks BT'de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özofagusu veya karınayı tutup/tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Yine BT'de göğüs duvarı tutulumu değerlendirilmesi yapılabilir (25). Çalışmamızda BT'de hiler lenf nodları, tümörün çapı, kalsifikasyon varlığı, spiküler uzantı, kavitasyon gibi parametreler değerlendirilmiştir.

Tümör çapının 3 cm'in üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF. ve arkadaşlarının yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sürvinin daha uzun olduğu gösterilmiş (113). Yine Ahuja V. ve arkadaşlarının yaptıkları 155 vakalık çalışmada tümör çapının 3cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sürvi, 3cm'nin üstünde olan vakalardan daha uzun bulunmuş (114). Uzak nüks gelişen 7 hastanın 5'inde (%71,4) BT ve patolojik tümör çapı 3cm'den büyüktü. Çalışmamızda hem BT'de hem de patolojik tümör çapı incelenmiş ve her iki parametre ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna rağmen her iki parametre ile cinsiyet, klinik evre ve mortalite (3 yıllık) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastalarımızın 50'sinde BT'de spiküler uzantı mevcuttu. 7 hastamızda spiküler uzantı yoktu. 51 hastanın BT'sinde tümöral dokuda kavitasyon saptanırken, 6 hastada kavitasyon yoktu. Hastalarımızın hiçbirisinin BT'sinde kalsifikasyona rastlanmadı. BT tümöral doku özellikleri ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Uzak metastazı bulunmayan akciğer kanserinde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Lenf nodlarının postoperatif mikroskopik incelemesi sonucunda metastaz tespit edilirse kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi ek tedavi yöntemleri uygulanır (115). Preoperatif evreleme amacıyla mediastinal lenf bezlerinin invazif değerlendirilmesi genellikle mediastinoskopi ile yapılır (116). Serimizde histopatolojik mediastinal evreleme için mediastinoskopi ve cerrahi sırasında çıkarılan mediastinal lenf nodları kullanıldı. Uzak metastazlarla ileri T ve N evresi arasında ilişki bulunmaktadır. N2 hastalığı olanlarda asemptomatik uzak metastaz sıklığı artmaktadır (117). 57 vakamızın 8'inde N1 pozitifliği, 3'ünde N2 pozitifliği saptanmıştır. Hem lokal hem de uzak nüks saptanan hastalarda hem N1 hem de N2 tutulumu daha az saptandı. Ancak N1 ve N2 tutulumu ile nüks arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

FDG PET, pulmoner lezyonların benign, malign ayrımında öngörude bulunmak için sıkça başvurulanan bir yöntemdir (118). İnflamasyonlarda malign dokuya göre tutulumun daha düşük düzeyde olduğu belirtilmektedir. Bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde ise metabolik aktivitenin daha az olmasına bağlı olarak FDG tutulumu negatif sonuç verebilmektedir (119). PET incelemedeki FDG tutulumunun prognostik bir faktör olarak önemli olacağını ileri süren birçok çalışma yapılmıştır. Bir grup araştırmacı tümör büyüme hızı, sağkalım ve tümör nüksü ile FDG tutulumu arasında korelasyon olduğunu saptamıştır (120).

Ahuja ve arkadaşları, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, evre I-IV arası 155 KHD AK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin de farklı olduğunu belirtmişlerdir (114). Buna göre primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu ileri sürülmektedir. Sonrasında Vansteenkiste ve arkadaşları, 125 potansiyel opere edilebilir KHD AK hastasında, SUV değerinin 7'nin altında olanların, 2 yıllık beklenen sağkalım ve nüksün; 7'nin üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir (114).

Li ve arkadaşları, değişik histolojik tipteki 107 KHD AK hastasını retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada evre I-IV arasında olan hastaların tümör boyutları ile SUV_{max} arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (120). Çalışmamızda tümör çapı 44,2 mm ve

ortalama tümör SUVmax değeri ise 15,4 olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel incelemelerde ise nüks ile gerek tümör çapı gerekse tümör SUVmax değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Eschmann ve arkadaşları, epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, bronkoalveolar karsinom ve nonspesifik KHDOK histolojilerini içeren; evre IIIA ve IIIB'deki 159 hastayı, ortalama SUV değerleri ve sağkalım açısından karşılaştırmışlardır (121). Bu çalışmada evre IIIA'da SUV değeri, evre IIIB'den daha düşük saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda gerek lokal nüks gerekse de uzak nüks gelişmemiş hastalarda en az görülen evre, Evre 3 iken; en sık görülen evre ise Evre 1 olmuştur. Gerek lokal nüks gerekse de uzak nüks gelişmiş hastalar içerisinde en az görülen evre, Evre 2 iken; en sık görülen evre ise Evre 3 olarak bulunmuş; ama istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mortalite zamanı (postop ay) ve klinik evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en düşük mortalite zamanının sırasıyla Evre 3, Evre 2 ve Evre 1'de olduğunu görmekteyiz. Yani hastalarda evre büyüdükçe hastaların daha erken sürede kaybedilme riski artmaktadır. Bu da bize mortalite zamanı hakkında tümör evresinin ne denli önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Yine çalışmamızda klinik evre ile diğer parametrelerin kıyaslamasında BT'de tümör çapı, patolojik tümör çapı, PET CT'de mediastinal LAP SUV-max değeri, PET CT'de hiler LAP SUV-max değeri, BT'te 1cm den büyük hiler LAP arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer parametrelerin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KHDAK'lı hastalara tanı konulduğunda %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), sürrenaller (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodları (%30) olarak bulunmuştur (122). KHDAK'larda beyin metastazını araştıran çalışmalarda Ferrigno ve arkadaşları bu oranı %64'e varan oranlarda yüksek bulmuşlardır (123). Diğer yandan, beyin metastazını düşündüren nörolojik bulgu ve semptomları olan KHDAK'lı hastalarda, beyin BT ile metastaz oranını Tarver ve arkadaşları %26.6, Quinn ve arkadaşları %27, Özgül ve arkadaşları ise %12.9 olarak bulmuşlardır (122, 124, 125). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık metastaz saptanan organ beyindi. İkinci olarak en sık sürrenal metastaz ve ardından kemik metastazı saptadık. Ancak uzak nüks ile metastazın olduğu organ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık.

Akciğer kanser cerrahisi sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonların başında kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar gelmektedir. Aritmi, MI ve kalp yetmezliği sık rastlanılan komplikasyonlardır. Aritmi, rezeksiyonun genişliğine, hastanın yaşına ve özellikle intraperikardiyak pnömonektomilere bağlı olarak gelişir (126). Hastalarımızdan lokal nüks gelişmemiş olanlarda en sık görülen komplikasyon atelektazi olurken, en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonuydu. Lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık görülen komplikasyon uzamış hava kaçağı olurken; pnömoni, atelektazi ve yara yeri enfeksiyonu hiç görülmedi. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda en sık görülen komplikasyon atelektazi olurken, en az görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonuydu. Uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık görülen komplikasyon aritmi olurken; pnömoni, uzamış hava kaçağı ve yara yeri enfeksiyonu hiç görülmedi. Çalışmamızda nüks ile komplikasyonlar arasında bir ilişki saptayamadık.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 3 yıllık sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerin diferansiasyon, postop patolojik evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, postop uzak nüks zamanı, yoğun bakım süresi ve yatış süresi olduğunu saptadık. Tespit etmiş olduğumuz bu prognostik faktörler cerrahi sonrası takipte tüm hastalarda değerlendirilmelidir.

Ayrıca çalışmamızda mediastinal lenf nodu SUV max ve hiler lenf nodu SUV max değerlerinin postoperatif lokal nüksün ortaya çıkmasında önemli parametreler olduğu, BT’de 1 cm’den daha büyük hiler lenf nodu varlığı uzak nüks gelişiminde en önemli parametre olduğunu saptadık.

Sonuç olarak çok sayıda parametreyi değerlendirdiğimiz çalışmamız göstermektedir ki akciğer kanserinde tedavi rejimleri kadar gerek lokal gerekse uzak nükse neden olan parametrelerin tesbiti ve önlenmesi çok önemlidir. Mediasten ve hiler lenf nodlarının cerrahi öncesi ayrıntılı olarak radyolojik tetkiklerle değerlendirilmesi, şüphe durumunda mutlaka

histopatolojik olarak değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir. Ayrıca anatomik rezeksiyona sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonunun eklenmesinin, lokal ve uzak nüksü önlemede zorunlu olduğu kanaatindeyiz.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU OLAN VE KOMPLET REZEKSİYON YAPILAN HASTALARDA LOKAL NÜKS VE UZAK METASTAZ İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

GİRİŞ

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle de bir halk sağlığı sorunudur. Akciğer kanserleri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve ölümcül seyreden kanserlerdir. Akciğer kanseri halen tüm dünyada kanserler arasında %12.8 oranında görülürken, tüm kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturmaktadır. Çalışmamızda KHDAK olan ve komplet rezeksiyon yapılan hastalarda klinik ve patolojik özellikler ile; lokal nüks ve uzak metastaz gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniğinde 01.01.2008 ile 31.12.2012 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile komplet rezeksiyon yapılan 50 erkek (%87,7), 7 bayan (%12,3), hasta dahil edildi. Hastaların yaş, operasyon öncesi semptomlar, malignite hikayesi, SFT değerleri (FEV 1, FVC), hemogram (Hb, Htc ve patolojik değerler), biyokimya (patolojik değerler), yandaş hastalıklar, sigara (paket-yıl), ASA skoru, tanı koyma şekli, radyolojik ve histopatolojik bulgular gibi veriler hasta dosyalarından elde edildi.

BULGULAR

Lokal nüks ile parametrelerin kıyaslamasında PET CT'de mediastinal LAP SUV-max değeri ($p=0.012$), PET CT'de hiler LAP SUV-max değeri ($p=0.027$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Uzak nüks ile parametrelerin kıyaslamasında BT'de 1cm den büyük hiler LAP ($p=0.049$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiasyon ($p=0.012$), postop evre ($p=0.027$), paryetal plevra tutulumu ($p=0.016$), uzak nüks gelişimi ($p=0.014$), uzak nüks yeri ($p=0.011$), yoğun bakım süresi ($p=0.018$), yatış süresi ($p=0.018$) ve postop uzak nüks zamanı ($p=0.048$) arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik.

SONUÇ

Çalışmamızda 3 yıllık sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerin diferansiasyon, postop patolojik evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri, postop uzak nüks zamanı, yoğun bakım süresi ve yatış süresi olduğunu saptadık.

Ayrıca çalışmamızda mediastinal lenf nodu SUV max ve hiler lenf nodu SUV max değerlerinin postoperatif lokal nüksün ortaya çıkmasında önemli parametreler olduğu, BT'de 1 cm'den daha büyük hiler lenf nodu varlığı uzak nüks gelişiminde en önemli parametre olduğunu saptadık.

THE RELATIONSHIP BETWEEN LOCAL RECURRENCE AND DISTANT METASTASIS AND CLINICOPATHOLOGIC FEATURES IN PATIENTS NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA WITH COMPLETE RESECTION

INTRODUCTION

Cancer is one of the most important health problems of our time. Prevalence and public health problem because of high levels of lethality. Lung cancer is the most common and deadly cancer in developed countries is characterized. Lung cancer is still cancer all over the world between %12.8 occurs in the while of all cancer deaths 17.8% accounted for (1).

In our study, NSCLC and clinical and pathological features in patients with complete resection; local recurrence and distant metastasis, we aimed to investigate the relationship between the development.

MATERIAL AND METHOD

In this study, Konya education and research hospital, thoracic surgery clinic between the dates of 01.01.2008 31.12.2012 by non-small cell lung cancer is complete resection performed in 50 male (%87,7), 7 female (%12,3) patients were included. Patients age, preoperative symptoms, malignancy is the story of SFT values (FEV1, FVC), hemogram (Hb, Htc and pathological values), biochemistry (pathological values), concomitant diseases, smoking habits (Pack-years), ASA score, diagnosis shape (bronchoscopy, transthoracic biopsy, thoracotomy) were obtained from data such as patient files.

RESULTS

In comparison with the parameter of local recurrence, PET-CT in mediastinal lymph SUV max values ($p = 0.012$), PET-CT in hilar lymphadenopathy SUV-max values ($p = 0.027$) were statistically significant differences between.

In comparison with the parameter of distant recurrence, CT larger than 1 cm hilar lymph node ($p = 0.049$), was statistically significant difference between.

Parameters affecting 3-year survival, differentiation ($p = 0.012$), postoperative stage ($p = 0.027$), parietal pleural involvement ($p = 0.016$), distant recurrence ($p = 0.014$), distant recurrence site ($p = 0.011$), intensive care time ($p = 0.018$), duration of hospitalization ($p = 0.018$) and time to distant recurrence after surgery ($p = 0.048$) in the comparison between the values we obtained statistically significant.

CONCLUSION

In our study, most important prognostic factors affecting survival are ; differentiation, postoperative pathologic stage, parietal pleural involvement, distant recurrence of distant recurrence site, postoperative distant recurrence time, intensive care time and length of stay.

Also in our study that mediastinal lymph node SUV max and hilar lymph node SUV max important parameters in the development of postoperative local recurrence of values, CT larger than 1 cm hilar lymph node presence in distant recurrence, we found that the most important parameters.

9. KAYNAKLAR

1. Minna JD, Pass H, Glatstein E, et al. Cancer of the lung. In: DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Philadelphia: Lippincott, 1989;591-705.
2. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(1):191-202.
3. Zutic H. Bronchial carcinoma an overview. *Med Arh*. 1999;53(3):27-31.
4. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. American College of Chest P. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1):147-56.
5. Semik M, Schmid C, Trosch F, et al. Lung cancer surgery--preoperative risk assessment and patient selection. *Lung Cancer*. 2001;33(1):9-15.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J*. 1994;7(7):1350-64.
7. Wetzels RH, Schaafsma HE, Leigh IM, et al. Laminin and type VII collagen distribution in different types of human lung carcinoma: correlation with expression of keratins 14, 16, 17 and 18. *Histopathology*. 1992;20(4):295-303.
8. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.
9. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, et al. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg*. 1984;38(4):331-8.
10. Estrada Trigueros G, Comeche L, Lopez Encuentra A, et al. [Bronchogenic carcinoma 2000-2001: characteristics and overall survival]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(11):594-8.
11. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet*. 1996;347(9):649-53.
12. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(1):33-64.
13. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):83-92.
14. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciger Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999;1:19-32.
15. Çelik P. Risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Ankara:2004;2:172-176.

16. Haydaroglu A. Akciger Kanseri Tanı Ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000;2:25-35.
17. Özalp Ü. Sigara dumanının kimyasal bileşimi. Özyardımcı N, ed; Sigara ve Sağlık. Bursa, 2002;1:11-15.
18. Gönüllü U. Akciger kanseri. Numanoglu N, ed; Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: Antıp A.S. Yayınları, 2001;2:593-631.
19. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest. 2003;123(1):97-104.
20. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3):149-60.
21. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1):147-53.
22. Alfred PM MLNclcca, diagnosis,, staging and natural history. In: Fishman AP EJ, Fishman HA, Grippi, MA SR, Pack AI,editör. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders., 3rd ed. New York : McGraw-Hill HPD:2004;2:1781-2.
23. Kraut M,Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD,editör. Lung Cancer Principles and Practice. 2 nded. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins Company;2000;2:172-176.
24. Kurt B.Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde klinik özellikler. İç:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010;1:1387-1396
25. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 1992;6(5):238-41.
26. Bollen EC, Goei R, van 't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. Ann Thorac Surg. 1994;58(1):158-62.
27. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. Eur Respir J. 1997;10(7):1547-51.
28. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. Nucl Med Commun. 2000;21(8):707-14.
29. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(7):958-62.

30. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, et al. Jr. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res.* 2001;7(1):5-22.
31. Lam S, MacAulay C, leRiche JC, et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer.* 2000;89(11):2468-73.
32. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(3):554-8.
33. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):381-5.
34. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.
35. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):694-705.
36. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1994;14(2):429-46.
37. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3(5):457-66.
38. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44.
39. Hinson JA, Jr., Perry MC. Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin.* 1993;43(4):216-25.
40. Bailey JE LCSG, In: Roth JA, Cox JD, Hong WK,, Eds. Lung Cancer TETB-wP, 2008; 2:20-33.
41. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi. In: Yüksel M, Kalaycı G, Eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001;1:161-202.
42. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(12):1384-90.

43. Kassis ES, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Application of the revised lung cancer staging system (IASLC Staging Project) to a cancer center population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(2):412-8.
44. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003.
45. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):603-12.
46. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol.* 2009;4(6):679-83.
47. Detterbeck FC, DeCamp MM, Jr., Kohman LJ, et al. American College of Chest P. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest.* 2003;123(1):167-75.
48. Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Rivas JJ, et al. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):974-9.
49. Sioris T, Jarvenpaa R, Kuukasjarvi P, et al. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(3):403-8.
50. Porrello C, Alifano M, Forti Parri SN, et al. Surgical treatment of stage I lung cancer. Results and prognostic factors. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002;43(5):723-7.
51. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(6):832-9.
52. Lardinois D. Pre- and intra-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer. *Swiss Med Wkly.* 2011;3:141-168.
53. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8357-61.
54. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg.* 2003;238(2):180-8.
55. Daniels AC. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis Chest.* 1949;16(3):360-7.
56. Harken DE, Black H, Clauss R, et al. A simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease; with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1954;251(26):1041-4.

57. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;36(1):343-52.
58. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Chest*. 1997;112(6):1480-6.
59. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(1):53-6.
60. Bacsa S, Czako Z, Vezendi S. The complications of mediastinoscopy. *Panminerva Med*. 1974;16(11-12):402-6.
61. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(11):949-55.
62. Izbicki JR, Thetter O, Karg O, et al. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(2):413-20.
63. Toker A, Bayrak Y, Tanju S, et al. Invasive staging of superior mediastinum in non-small cell lung cancer patients with specific indications. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2(4):472-6.
64. Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology*. 1988;167(2):367-72.
65. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1985;40(6):556-60.
66. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. American College of Chest P. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3):202-20.
67. Martin-Ucar AE, Chetty GK, Vaughan R, et al. A prospective audit evaluating the role of video-assisted cervical mediastinoscopy (VAM) as a training tool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(2):393-5.
68. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, et al. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):348-51.
69. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(4):1102-6.

70. Mouroux J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(5):1698-704.
71. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(2):192-5.
72. Witte B, Wolf M, Huertgen M, et al. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1821-7.
73. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(5):1081-4.
74. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg.* 1983;198(3):386-97.
75. Toker A, Tanju S, Ziyade S, et al. Alternative paratracheal lymph node dissection in left-sided hilar lung cancer patients: comparing the number of lymph nodes dissected to the number of lymph nodes dissected in right-sided mediastinal dissections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(6):974-80.
76. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. ed. Haydaroğlu A; Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi; 2000;1:121-37.
77. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax.* 1994;49(1):14-9.
78. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. ed. Haydaroğlu A; Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi; 2000;2:57-76
79. Göksel T. Tedavi öncesi değerlendirme ve izlem. ed. Haydaroğlu A; Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi; 2000;1:147-64
80. Margolis ML. Non-small Cell Lung Cancer-Clinical aspects, Diagnosis, Staging and Natural History. In: Fishman AP; ed: Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill; 1998;1759-1781
81. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, et al. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer.* 2003;42(2):189-93.
82. Tanoue LT, Matthey RA. Lung Cancer: epidemiology and carcinogenesis. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005;2:1425-41

83. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037-57.
84. Birim Ö, Kappetein AP, van Klaveren RJ, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006;32(1):12-23.
85. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(1):25.
86. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(1):620.
87. Özdemir N, Tunçözgür B, Yavuzer Ş. Akciğer kanserinin cerrahi tedavisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995;15(1):422-425.
88. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(2):19-28.
89. Hatipoğlu A. Non-small cell akciğer kanserinde evrelendirmenin cerrahi tedavi endikasyonları açısından önemi. *Solunum Hastalıkları* 1996;7(2):155-162.
90. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol*. 2010;21(4):692-706.
91. Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, et al. Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg*. 1983;36(5):509-15.
92. Halilçolar H, Yorgancıoğlu A, Kılıç O. 3 yıllık akciğer kanseri olgularının analizi. *Solunum* 1991;2(2):621-4.
93. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*. 1992(120):45-173.
94. Palomares MR1, Sayre JW, Shekar KC, et al. Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer*. 1996 Nov 15;78(10):2119-26.
95. Albain KS1, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 12;48(1):211-6.
96. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 1950;143(4):329-36.

97. Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*. 1991;68(9):2074-8.
98. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, et al. Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1798-804.
99. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*. 2006;130(4):968-75.
100. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8(8):1402-7.
101. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer*. 1996;15(1):67-77.
102. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A, et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995;13(3):253-67.
103. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;7:11-26.
104. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest*. 1994;105(3):753-9.
105. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, et al. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1494-500.
106. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000;118(5):1263-70.
107. Tanoue LT MRLCEaCI, Shields TW LJ, Ponn RB, Rusch VW, eds. General thoracic surgery 6th, ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia B, New York,London., 2000;2:1426-42.
108. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(5):555-61.
109. Fang D, Zhang D, Huang G, et al. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1,905 cases. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1155-9.
110. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, et al. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(5):1348-52.

111. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343(4):254-61.
112. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):790-7.
113. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3201-6.
114. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998;83(5):918-24.
115. Köksel O. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Karsinogenez. Göğüs Cerrahisi. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği. Ed. İlker Ökten, Hasan Şevket Kavukçu, İstanbul Tıp Kitabevi Yayınları: 2013;73:1029- 44.
116. Luque M, Diez FJ, Disdier C. Optimal sequence of tests for the mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;2:16:9.
117. De Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;55(1):79-87.
118. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(4):1005-8.
119. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med*. 2004;34(2):122-33.
120. Li M, Liu N, Hu M, et al. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;63(3):383-6.
121. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(3):263-9.
122. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(1):246-50.
123. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest*. 1994;106(4):1025-9.
124. Tarver RD, Richmond BD, Klatte EC. Cerebral metastases from lung carcinoma: neurological and CT correlation. Work in progress. *Radiology*. 1984;153(3):689-92.

