



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. HASAN AKIN

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
NEDENİYLE UYGULANAN NEOADJUVAN
PROTOKOLLERİNİN POSTOPERATİF
MORBİDİTE, MORTALİTE VE SAĞKALIMA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇAĞRI CEMALLER

İSTANBUL 2017



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. HASAN AKIN

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
NEDENİYLE UYGULANAN NEOADJUVAN
PROTOKOLLERİNİN POSTOPERATİF
MORBİDİTE, MORTALİTE VE SAĞKALIMA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇAĞRI CEMALLER

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimim ve tezimin tamamlanmasında bana bilgi, birikim ve tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Hasan AKIN'a, eğitimime başladığımdan itibaren büyük katkılarıyla vizyonumu genişleten Prof. Dr. Ünal SAKINCI, Prof. Dr. Bülent KOÇER, Prof. Dr. Adnan SAYAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli görüşleriyle destek ve yardımlarını esirgemeyen Göğüs Cerrahi ABD Başkanı Doç. Dr. Levent CANSEVER, Doç. Dr. Mehmet Ali BEDİRHAN, Doç. Dr. Celalettin KOCATÜRK, Doç. Dr. Özkan SAYDAM başta olmak üzere bütün göğüs cerrahi uzman ve asistan doktorlarına,

Tez hazırlama sürecimde benimle vakalarını paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Serap HASTÜRK'e,

Rotasyonlarım sırasında yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Mehmet Atilla UYSAL ve tüm Göğüs Hastalıkları Servis Uzman ve Asistan Doktorları'na ve Doç. Dr. Serkan SARI'ya

Eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan Op. Dr. Yaşar SÖNMEZOĞLU, Op. Dr. Özgür İŞGÖRÜCÜ, Op. Dr. Mehmet KILIÇ, Op. Dr. Neslihan Gülay ULAŞAN PERİ, başta olmak üzere tüm çalıştığım servislerdeki asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bana yol arkadaşlığıyla her zaman destek olan eşim Ezgi CEMALLER ve gelişiyse hayatıma güzellik katan kızım Arya'ya teşekkür ederim...

Dr. Çağrı CEMALLER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	vii
1. AMAÇ	1
2. GİRİŞ	2
3. GENEL BİLGİLER.....	3
3.1. AKCİĞER KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
3.2 ETİYOLOJİ	5
3.2.1 Sigara.....	5
3.2.2 Radon.....	6
3.2.3 Asbest	6
3.2.4 Radyasyon	7
3.2.5 Beslenme Alışkanlıkları	7
3.2.6 Genetik Faktörler.....	7
3.2.7 Mesleki Maruziyet.....	8
3.3. SEMPTOM VE BULGULAR	9
3.3.1 Primer Tümör ile İlişkili Lokal Semptom ve Bulgular	10
3.3.1.1 Bronkopulmoner Semptom ve Bulgular	10
3.3.1.2 Bronkopulmoner Olmayan Semptom ve Bulgular	11
3.3.2. Metastatik Hastalık Nedeniyle Olan Semptom ve Bulgular	12
3.3.3. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar	13
3.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
3.5. GİRİŞİMSSEL TANI YÖNTEMLERİ.....	14
3.6. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI .	14
3.6.1. Adenokarsinom	14
3.6.2. Skuamöz Hücreli Karsinom (=Epidermoid tip, Yassı Hücreli Tip).....	17
3.6.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	17
3.6.4. Adenoskuamöz Karsinom	18
3.6.5. Sarkomatoid Karsinom.....	18
3.6.6. Karsinoid Tümörler	18
3.6.7. Tükruk Bezi Tipi Tümörler	18

3.7. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME.....	19
3.8. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ.....	22
3.8.1. Evre 0 Tümörlerde Tanı ve Tedavi	22
3.8.2. Evre 1-2 Tümörlerde Tedavi	22
3.8.3. Evre 3 Tümörlerde Tedavi	24
3.8.4. Santral T4 Tümörlü Hastalarda Tedavi	25
3.8.5. KHDAK'de Neo-adjuvan Tedavi.....	25
3.9. TORASİK İNSİZYONLAR VE REZEKSİYON ŞEKİLLERİ.....	26
3.9.1. Rezeksiyon Şekilleri.....	26
3.9.2. Segmentektomi	26
3.9.3. Lobektomi	26
3.9.4. Pnöminektomi.....	27
3.9.5. Sleeve Lobektomi.....	27
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ.....	28
4.2. HASTALARDAN İSTENİLEN TETKİKLER	28
4.3. NEOADJUVAN TEDAVİ.....	29
4.4. NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME.....	29
4.5. CERRAHİ TEDAVİ	29
4.6. PATOLOJİK EVRELEME	30
4.7. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ.....	30
5. BULGULAR.....	31
6. TARTIŞMA.....	41
7. SONUÇ	46
8. ÖZET	47
9. KAYNAKLAR	49
10. ETİK KURUL KARARI.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de Akciğer Kanserinin Histopatolojik Dağılımı.....	4
Tablo 2. Akciğer kanseri ile ilişkili mesleki maruziyete yol açan maddeler.....	8
Tablo 3. Akciğer kanseri’nde sık görülen semptom ve bulgular.....	9
Tablo 4. Akciğer Kanserleri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar.....	13
Tablo 5. Akciğerin Epitelyal Tümörleri 2015 WHO Sınıflandırılması.....	15
Tablo 6. 2011 IASLC/ATS/ERS Adenokarsinom Sınıflandırması.....	16
Tablo 7. “T” Belirteci.....	20
Tablo 8. “N” Belirteci.....	21
Tablo 9. “M” Belirteci.....	21
Tablo 10. 8. TNM Sistemine Göre Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi.....	21
Tablo 11. Hastaların demografik verileri, sigara kullanımı, sağkalıma etkisi.....	31
Tablo12. LDH ve Trombosit değerlerinin sağkalıma etkisi.....	34
Tablo 13. Yapılan tanısal işlemlerin sağkalıma etkisi.....	35
Tablo 14. Hastalara uygulanan rezeksiyon türlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 15. Tümör histopatolojisinin sağkalıma etkisinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 16. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası T faktöründeki değişim.....	37
Tablo 17. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası N faktöründeki değişim.....	38
Tablo 18. Sağkalımı etkileyen faktörlerin tek yönlü analizi.....	39
Tablo 19. Histopatoloji, neoadjuvan nedeni ve trombositin sağkalıma etkisi.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı.....	31
Şekil 2. Komorbiditelerin dağılımı.....	32
Şekil 3. Hastaların FEV1 değerleri.....	32
Şekil 4. Trombosit değerleri.....	33
Şekil 5. LDH değerleri.....	34
Şekil 6. Hastalara uygulanan rezeksiyon türleri.....	35
Şekil 7. Neoadjuvan öncesi ve sonrası T durumu.....	36
Şekil 8. Neoadjuvan öncesi ve sonrasında N durumu.....	37
Şekil 9. Sağkalım eğrisi.....	38

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EBUS	: Endobonşial ultrasonografi
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
TTİA	: Transtorasik İğne Aspirasyonu
TBB	: Transbronşial Biyopsi
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Toraks Derneği
VATS	: Video Yardımlı Torasik Cerrahi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
CO ₂	: Karbodioksit
VO ₂ max	: Maksimum Oksijen Tüketim Miktarı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
TBC	: Tüberküloz
FEV1	: 1. Saniyedeki zorlu vital kapasite
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

pEBUS	: Neoadjuvan tedavi öncesi endobronşial ultrasonografi
pMDX	: Neoadjuvan tedavi öncesi mediastinoskopi
ppEBUS	: Neoadjuvan tedavi sonrası endobronşial ultrasonografi
ppMDX	: Neoadjuvan tedavi sonrası mediastinoskopi
cT	: Klinik tümör evresi
cN	: Klinik lenf nodu evresi
pT	: Patolojik tümör evresi
pN	: Patolojik lenf nodu evresi
AC	: Akciğer
MED	: Mediasten

1. AMAÇ

Akciğer kanseri hastalarının %75'lik bölümünü küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tanı aldıklarında yaklaşık %20'si evre IIIA ve diğer %20'si ise evre IIIB aşamasındadır. Evre IIIA aşamasında olan hastaların neoadjuvan tedavi protokolleri (kemoterapi veya kemoradyoterapi) sonrası uygulanan cerrahi prosedürden oluşan multimodaliter tedavinin ortalama sağkalım süresini arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanında tedavi protokollerinin nasıl uygulanacağı hala tartışmalı bir konudur. Yalnızca kemoterapi ve kemoterapi ile kombine radyoterapinin neoadjuvan tedavideki yeri, etkinliği ve sağkalıma etkisini gösteren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmamızın amacı neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi prosedürden oluşan multimodaliter tedavi uygulanan hastaların morbidite, mortalite ve sağkalım oranlarının belirlenmesi ve protokollerin sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

2. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada kanser nedenli ölümlerin birinci sırasında yer almaktadır ve 1985'ten beri en sık görülen kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü dünya çapında akciğer kanseri nedeniyle ölümlerin global tütün kullanımının artmasına bağlı olarak artmaya devam edeceğini öngörmektedir [1].

Akciğer kanseri tedavisinde; cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri bulunmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarının seçimindeki en önemli kriter hastalığın evresidir. Tedavi seçenekleri arasında en etkin tedavi şekli cerrahi tedavidir. Ancak tanı konulduğu anda bu hastaların sadece %25 kadarı cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır [1]. Akciğer kanseri evrelemesinde en önemli kriterler lenf nodu metastazı ve toraks içi hastalığın yayılımıdır. Akciğer kanseri evrelemesinde bu kriterleri değerlendirme amacıyla klinik olarak toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve son yıllarda PET BT kullanılmaktadır. Bu konuda, altın standart olarak kabul edilen yöntem servikal mediastinoskopidir ve son yıllarda endobronşial ultrasonografi (EBUS) kullanımı da artmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) yaklaşık %20'si evre IIIA ve diğer %20'si ise evre IIIB olarak tanı almaktadır [2]. Evre IIIA için ortalama 12 aylık bir sağkalım süresi ve 5 yıllık sağkalımı %15-20 iken, Evre IIIB için ortalama 8 aylık bir sağkalım süresi ve 5 yıllık sağkalımı %0-5 arasında kötü bir prognoz bildirilmektedir [3,4]. Sınırlı (birden fazla istasyon ve ektranodal olmayan) N2 veya T3/T4 hastalığa sahip bu gruplar için neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası cerrahi tedaviden oluşan multimodaliter tedavi yaklaşımı sağkalımda dramatik iyileşmeler göstermektedir [5,6,7,8].

Bu çalışmada; Evre IIIA ve IIIB KHDAK teşhisi konmuş ve neoadjuvan tedavi protokollerinden (kemoterapi ve/veya radyoterapi) biriyle tedavi aldıktan sonra opere edilen hastaların cerrahi sonrası morbidite, mortalite ve sağkalımları incelendi.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. AKCİĞER KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, sigara kullanımındaki artış ve endüstriyel gelişmeyle oluşan hava kirliliği nedenleriyle dünyada en sık görülen kanser türü olmuştur [9]. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir. Tüm dünyadaki kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur [10]. Akciğer kanseri hastalarının sadece %15i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Genel olarak bakıldığında ortalama sağkalım 8 aydır.

Erkeklerde akciğer kanseri insidansı Türkiye'de yüz binde yaklaşık 69'larda olup dünya ortalaması ise yüz binde 30-35'lerde, Avrupa Birliği ortalaması ise yüz binde 48'lerdedir. Gelişmekte olan ülkeler ise bu oran yüz binde 14 olarak saptanmıştır. 2008 yılında yayınlanan Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü'nün verilerine göre akciğer kanseri dünya çapında erkeklerde görülen en sık kanser iken, kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır. Türkiye'de ise bu sıralama erkeklerde akciğer, prostat ve mesane kanseri şeklindedir [11]. Kadınlarda ilk üç kanser türü Dünya'da meme, kolon ve akciğer kanseriyken Türkiye'de meme, tiroit, kolorektal ve akciğer kanseri olarak sıralanmaktadır. Akciğer kanserinin Dünya'da ve Avrupa'da kadınlarda insidansı yüz binde 13-14 olarak görülürken Türkiye'de bu oran yüz binde 7-8 civarındadır. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanseri erkeklerde ilk sırada kadınlarda ise meme kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır [10,11].

Olgu-kontrol bazlı yapılan epidemiyolojik araştırmalar sigara kullanımının akciğer kanseri ile kuvvetli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımının kanser oluşturma riski; içme süresi, kullanım miktarı, sigara tipi ve başlama yaşı ile ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde sigara içme oranı erkeklerde %30-40 ve kadınlarda %20-30 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %40-60 ve %2-10'dur [12]. Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sigara kullanım oranları olduğu tahmin edilmektedir.

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, viral enfeksiyonlar, diyet, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir

[13]. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta ve 6-7. dekatlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır [9]. Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve en sık izlenen kanser tipi adenokanserdir. Ancak Türkiye’de adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skumöz hücreli kanserdir.

Türk Toraks Derneği tarafından 2009 yılında yayınlanan çok merkezli araştırmada Türkiye’de ortalama akciğer kanseri yaşı 60.7 (+- 10.7) olarak saptanmıştır. Araştırmada ortalama insidensin zirve yaptığı yaş aralığı erkeklerde 75-79 (572.9/100.000) iken kadınlarda yaş aralığı insidensin zirve yaptığı yaş aralığı 80-84 (105.5/100.000) olarak saptanmıştır [14].

Türk Toraks Derneği ile Akciğer Kanseri Derneğinin birlikte 2009 yılında yaptığı çok merkezli araştırma sonucunda Türkiye’de en sık akciğer malign neoplazmlarının tipinin skuamöz hücreli karsinom (%29,2 – n:2105) olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta görülen malign neoplazm ise adenokarsinom olarak saptanmıştır. Türkiye’de izlenen akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmektedir. Araştırmada Türkiye’de erkeklerde %49,3 oranında skuamöz hücreli karsinom ve kadınlarda ise %55 oranında adenokarsinomların izlendiği tespit edilmiştir.

Tablo 1. Türkiye’de Akciğer Kanserin Histopatolojik Dağılımı		
Histolojik tipler	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Skumöz hücreli	2105	29,2
Adenokarsinom	1220	16,9
Büyük hücreli	98	1,4
Adenoskuamöz	24	0,3
Alt tipi belirlenememiş KHDAK	1679	23,3
Küçük hücreli	1110	15,4
Sarkomatoid karsinom	23	0,3
Karsinoid tümör	34	0,5
Tükürük bezi tipindeki tümörler	5	0,1
Sarkom	2	0,0
Histolojik tip ayrımı yapılmış akciğer kanseri	165	2,3
Radyolojik olarak akciğer kanseri	743	10,3

Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom geçmişte en yaygın görülen tip iken günümüzde yerini adenokarsinoma bırakmıştır. Adenokanserler, genç yaş grup erkeklerde, tüm yaş gruplarında kadınlarda ve hiç sigara kullanmamış bireylerde daha sık izlenmektedir. Bu nedenledir ki yaşlı hastalarda akciğer kanseri gençlere oranla daha lokalize olarak seyretmektedir. Akciğer kanseri mortalitesi

oldukça yüksek bir malignite olmasına rağmen erken tanı konulduğunda cerrahi tedavi ile sağkalım oranı artmaktadır. Cerrahi rezeksiyonların tedavi edici olabilmesi için toraks içerisinde bilinen tüm tümöral dokuların çıkarılması gerekmektedir. İnkomplet rezeksiyonların yararı olmadığı gibi hastaların yaşam süresi ve kalitesini düşürdüğü bilinmektedir.

Cerrahi için başlıca kriterler:

- a. Metastaz olmaması
- b. Rezeksiyona uygun olması (Küratif cerrahi için)
- c. Ameliyata uygun olması (Cerrahinin hasta için oluşturacağı riskler)

3.2 ETİYOLOJİ

3.2.1 Sigara

Kanserin çevresel nedenleri arasında kuşkusuz en önemli olanı sigaradır. Sigara ile kanser arasındaki ilişki ilk kez geçtiğimiz yüzyılın ortalarına doğru dikkatleri çekmeye başlamıştır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sigara sorumludur. 1960'lı yıllarda Amerikan Sağlık Yönetimi (ing "Surgeon General"), "Royal College of Physicians", "American Cancer Society" gibi pek çok kuruluş sigara içimi ve akciğer kanseri riski arasındaki bağlantıya dikkatleri çekecek yayınlar yapmıştır [15].

Sigara dumanı, gaz yapısında maddeler ile küçük parçacıklar içeren kompleks bir karışımdır. Bu karışımda 4000'den fazla farklı madde ayrıştırılmış olup bunların bir bölümünün kanseri başlatabilecek ya da gelişimini destekleyecek karsinogen maddeler olduğu gösterilmiştir.

Aktif sigara kullanıcılarında, içmeyenlere göre akciğer kanseri oluşma riski 10 ile 30 kat artmaktadır. Pasif içicilikte ise bu oran ortalama 3,5 kat artmaktadır. Türkiye tütün kullanımının yoğun olduğu ülkeler arasında gelmektedir. Avrupa ülkeleri arasında üçüncü, dünya ülkeleri arasında ise yedinci sırada olduğu bildirilmiştir [16]. Sigara Avrupa birliği ülkelerinde erkeklerdeki kanserlerin %21'i, kadınlardaki kanserlerin ise %5'ini oluşturmaktadır. Çeşitli ülkelerde erkek/kadın sigara kullanım oranı 5/2 iken ülkemizde bu oran 9/4'tür.

Sigara kullanımı ile kanser gelişimini etkileyen faktörler; sigaraya başlama yaşı, içme süresi, içilen sigara tipi ve günlük tüketilen sigara miktarıdır. On paket/yıldan (10 yıl günde bir paket sigara tüketimi) fazla sigara tüketenlerde ölüm sıklığı tüketmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır.

Histopatolojik olarak sigara ile ilişkili kanser tipi skuamöz hücreli kanserlerdir. Ayrıca sigara ile ilişkili olarak sigara kullananlarda küçük hücreli akciğer kanseri görülme oranı artmıştır [17]. Günlük kullanılan sigara miktarı arttıkça risk katlanarak artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile kanser riski tamamen ortadan kalkmamakla birlikte risk giderek azalmaktadır.

3.2.2 Radon

Madencilik akciğer kanseri ile ilişkili olan en eski meslektir. Her ne kadar akciğer kanserine yol açan etiyolojik faktörler arasında pnömokonyozlar, arsenik, kobalt görülse de madencilikte esas karsinojen birincil olarak radon ve onun parçalanma ürünleridir. Radon ve parçalanma ürünlerinin solunum yolu ile alınması, akciğer dokusunun radyoaktif maddeler ve alfa radyasyonuna maruz kalarak doku, hücre ve hücre içi genetik materyal hasarına yol açmaktadır.

3.2.3 Asbest

Mesleki olarak maruz kalınan bir karsinojendir. Maruziyet yoğunluğu ve süresi önemlidir. Asbest lifsi yapıda, doğal bir fibröz silikattır. Amfibol ve serpentin diye iki ana gruba ayrılır. Amfibol lifleri amozit, aktinolit, tremolit, krokidolit ve antofilit; serpentin lifleri ise krizotil alt tiplerine ayrılır. Amfibol lifleri serpentine göre daha ince ve uzun liflere sahiptir ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır. Amfibol lifleri daha karsinojendir. Asbest lifleri aspire edildikten sonra alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Fagosite edilen asbest lifleri ferröz proteinöz bir materyalle kaplanarak alveoller ve küçük bronşiolelere depolanmaktadır. Asbest lifleri bir kez aspire edildikten sonra bir daha atılamaz ve yok edilemez. Bu nedenle uzun süre asbest maruziyeti sonrası karsinojen etkiye bağlı hasar oluşmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına göre (IARC) kanserojen maddeler içerisinde asbest “kesin kanserojen” ifadesiyle 1. grupta sınıflandırılmıştır. Türkiye’deki hastalarda %1 oranında çevresel asbest maruziyeti saptanmıştır. Türkiye’de özellikle Nevşehir bölgesinde yer alan beyaz toprağa

doğumdan itibaren maruz kalan hastalarda, mesleki maruziyete oranla daha fazla akciğer kanseri geliştiği saptanmıştır.

Türkiye’de asbest maruziyetinin yüksek olduğu iller Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Diyarbakır’dır. Nevşehir, Ürgüp bölgeleri ise erionit lifleri ile yoğun temas halindedir.

3.2.4 Radyasyon

Radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkisini radyasyonun yoğunluğu (her bir foton içindeki enerji ve doku tarafından emilen enerji miktarı) belirler. Radyasyon maruziyeti, çeşitli fizyopatolojik etkiler ile kanseri indükleyebilir. Malign transformasyonların oranında artışlara yol açar. İyonize radyasyonun neden olduğu kanserlerden biri akciğer kanseridir. Radyasyonun yüksek dozlarla akciğer kanserine neden olduğu kanıtlanmıştır. Düşük dozlardaki uzun süreli maruziyetin de kansere neden olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır.

3.2.5 Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme diyetindeki eksiklikler akciğer kanseri gelişiminde etkili olabilir. Vitamin A ve beta karotenden fakir beslenmenin hayvan modellerinde akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsanlardaki çalışmalarda da diyetinde betakaroten/retinol miktarı yüksek olanlarda akciğer kanseri riskinin %40 azaldığını tespit etmiştir. Beta karoten, A vitamininin öncülüdür ve turunçgiller, yeşil sebzeler ile balıkta bulunur. Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerde kanser riski daha yüksektir. Sarı-yeşil sebze ve meyvelerin yeterli alımı riski azaltır. Çayın (özellikle yeşil çay) koruyucu olduğuna dair de bazı bulgular mevcuttur [11].

3.2.6 Genetik Faktörler

Kalıtsal faktörler de akciğer kanseri gelişiminde araştırılmıştır ve birinci derece akrabalarında kanser olanlarda akciğer kanseri riski 2.4 kat artmış bulunmuştur. Aril hidrokarbon hidroksilaz enzimi sigara dumanında yoğun bulunan polisiklik hidrokarbonları aktif karsinojenlere çeviren bir enzimdir. Yüksek enzim aktivitesi gösteren kişilerde risk artmış olabilir. Hücre büyümesi ile ilgili işlevleri olan bazı genlerde dış etkenlerle (radyasyon, kimyasal maddeler, virüsler) değişiklik meydana gelerek “onkogen” haline gelmesi karsinogenezde önemlidir. Bu onkogenlerin en önemli grupları “myc” (C-myc, L-myc, N-myc) ve “ras” (K-

ras, H-ras, N-ras) aileleridir. Buna karşılık bazı tümör supresör genlerinde de (retinoblastom ve p53 geni) kanser hastalarında mutasyon saptanmıştır. Sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar DNA bağlarını parçalar, DNA tamir, apoptoz ve hücre döngüsünü ayarlayan p53 geninde mutasyona neden olur. p53 geni akciğer kanseri hastalarında %50-70 oranında defektli bulunmuştur.

3.2.7 Mesleki Maruziyet

Mesleki karsinojenler akciğer kanserlerinin %9-15'inde etyolojik neden olarak bulunmuştur. Ayrıca aktif sigara kullanımı ya da pasif maruziyet mesleki karsinojenlerin kanser yapıcı etkisini artırmaktadır. Mesleki karsinojenlerin listesi Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2. Akciğer kanseri ile ilişkili mesleki maruziyete yol açan maddeler		
	Risk Oranı	İlgili Meslek
Asbest maruziyeti		Madenciler, çimento, yapı malzemeleri, fren balatası yapımı, tekstil, izolasyon, tersane
Sigara içmeyen	5	
Sigara içen	92	
Uranyum		Uranyum madenleri
Sigara içmeyen	7	
Sigara içen	38	
Kömür kurumu, katran	2-6	Havagazı işçileri, asfalt, katran, kok fırını işçileri, madenciler
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klorür	4	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçisi, insektisitler, şarap, petro-kimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam-seramik, muşamba, basın endüstrisi, batarya işçileri, itfaiyeciler
Nikel		Nikel rafinerisi, kaynak işçisi
Bi-klorometil-eter		Tekstil, boya, ev izolasyonu
Demir-çelik		Dökümhaneler, çelik işçileri
Dizel-egzoz		Kamyon sürücüleri, demiryolu işçileri
Berilyum		Berilyum madenleri
Kadmiyum		Eritme işçileri
Elektromanyetik alanlar		Telekomünikasyon işçileri
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar		Sigara, kömür fırını işçileri
Formaldehit		Kimya endüstrisi, lastik imalatı, fotoğraf

3.3. SEMPTOM VE BULGULAR

Dünya’da rastlanan en sık malignitelerden olan akciğer kanseri çok geniş semptom, bulgu ve sendromlarla belirti verebilmektedir. Akciğer kanserli olguların %93’ü belirli semptom ve yakınmayla doktora başvurmaktadır. Fakat erken evre akciğer kanseri nadiren semptomatiktir veya sık rastlanan hastalıkları taklit ettiğinden atlanabilmektedir. 1,154 hastayla yapılan bir çalışmada semptomatik hastaların %98’inin evre III ve evre IV hastalıkta saptandığını göstermektedir [18].

Akciğer kanserinde en sık görülen semptomlar öksürük ve dispnedir (Tablo3). Fakat akciğer kanserinin semptomları lokal invazyon, metastaz ve paraneoplastik sendromlar nedeniyle çok bir yelpazeye sahiptir.

Tablo 3. Akciğer kanseri’nde sık görülen semptom ve bulgular	
Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	24-68
Dispne	17-59
Hemoptizi	5-41
Ses kısıklığı	2-15
Göğüs ağrısı	5-64
Ekstratorasik ağrı	8-36
Nörolojik	10-12
Kilo kaybı	27-50
Anoreksi	19-64
Kuvvetsizlik	8-68
Çomak parmak	20
Vena Kava Süperior Sendromu	4
Ateş	15-20
Wheezing, Stridor	2
Disfaji	2

3.3.1 Primer Tümör ile İlişkili Lokal Semptom ve Bulgular

3.3.1.1 Bronkopulmoner Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinin en sık semptomu öksürüktür. Öksürük çoğunlukla enfeksiyöz ve kronik bronşiolit gibi hastalıklara bağlanıp akciğer kanseri tanısını geciktirebilmektedir. Kanser nedeniyle olan öksürük; kitle oluşturduğu havayolu irritasyonuna, kansere karşı gelişen inflamatuvar cevaba, müsin üretimine, veya kitlenin oluşturduğu obstrüksiyon nedeniyle oluşan pnömoniye bağlı gelişebilmektedir. Aktif sigara içicilerinin devamlı öksürük şikayeti olmasına rağmen öksürük karakterinde değişiklik şikayeti akciğer kanseri açısından uyarıcı olmalıdır. Öksürük karakterinde değişiklik ile bulunan diğer semptomlar (kilo kaybı, anoreksia, veya hemoptizi) veya laboratuvar değerlerinde anomaliler (trombositosis) akciğer kanseri teşhisinde yardımcı olabilecek diğer parametrelerdir (19).

Hemoptizi acil medikal destek gerektirecek bir semptom olup akciğer kanseri yanında inflamatuvar hastalıkların da belirtici olabilir. Hemoptizi vakalarının %13 ile %40 kadarının semptomu akciğer kanseri ile ilişkilidir (20,21). Hemoptizinin etiyolojisi araştırılırken bronkoskopi ve x-ray rutin olarak kullanılması gereken yöntemlerdir. Bu yöntemlerle aydınlatılamayan vakalarda toraks bilgisayarlı tomografisi ile ileri inceleme yapılmalıdır. Hemoptizinin kaynağı sistemik vasküler sistemden kaynaklanan bronşial arterler veya kollateralleri ile pulmoner vasküler sistemden kaynaklanan pulmoner arter veya venler olabilir. Sistemik vasküler kanamalar embolizasyon tekniği ile durdurulabilir. Fakat akciğer kanseri kaynaklı kanamaların çoğu birden çok vasküler yapıdan beslendiğinden akciğer kanseri dışında vakalarda olduğu kadar embolizasyon işleminin başarı şansını azaltır (22,23).

Akciğer kanseri havayolu obstrüksiyonuna ve türbülant hava akışına neden olup stridor ve wheezing belirtilerine neden olabilir. Stridor genellikle trakeal lümenin %50'den fazla obstrüksiyonuyla gelişir. Akciğer kanseri nedeniyle gelişen wheezing ise monofoniktir ve obstrüksiyon oluşan alanın etrafında duyulur. Stridor ve wheezing bronkodilatör kullanımıyla gerileyebilen semptomlardır.

Dispne akciğer kanseri vakalarında saptanan semptomlar arasında olup bir çok neden dispneye yol açabilmektedir. Bu nedenler arasında hava yolu

obstrüksiyonuna bağlı gelişen atelektaziler, akciğerdeki kitlenin pulmoner arter ve dallarına baskı uygulaması sonucu ortaya çıkan hipoperfüzyon, postobstrüktif pnömoni, akciğer parankimine infiltrate olmuş tümör veya lenfatik drenajın bozulması sonucu artan alveolar zayıflık, gaz alışverişinin bozulması ve oluşan relatif şantlar gösterilebilir. Plevral efüzyon oluşumu da dispne gelişmesinde önemli bir etkindir.

3.3.1.2 Bronkopulmoner Olmayan Semptom ve Bulgular

Göğüs duvarı ağrısı hastaların medikal tedavi için başvurmasında önemli bir semptomdur. Plevral kaynaklı ağrılar parietal plevraya direkt irritasyon nedeniyle veya postobstrüktif pnömoni kaynaklı inflamasyon veya direkt tümör invazyonu nedeniyle olabilmektedir. Tümör invazyonu veya metastazı kaynaklı göğüs duvarı ağrıları kemik ağrısına neden olmaktadır. Bunun dışında intercostal sinir veya brakial plexus invazyonu nedeniyle nöropatik ağrılar oluşabilir. Tümör bölgesinde olan göğüs duvarı ağrısı şikayeti göğüs duvarı invazyonu açısından uyarıcı olmalıdır. Bu gibi vakalarda preoperatif inceleme yapılırken kompleks nörovasküler yapılar içeren bölgeler (göğüs duvarı apikal bölümü ve vertebra) manyetik rezonans inceleme (MRI) toraks bilgisayarlı tomografisine göre daha iyi anatomik inceleme imkanı sağlar.

Süperior sulkus tümörleri brakial plexusu ve satellat gangliyonu invaze ettiğinde Pancoast sendromu olarak bilinen semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Pancoast sendromu; ipsilateral Horner sendromu (fasiyal anhidrozis, miyozis, pitozis) ve nörotik ağrıyla beraber kol ve elde müsküler atrofiye neden olabilir.

Dispne şikayeti olan akciğer kanseri olgularının büyük bir kısmında malign plevral efüzyon mevcuttur. Tipik olarak tek taraflı plevral efüzyon plevra sıvısı üretimi ve emilimindeki düzensizlik nedeniyle ortaya çıkar. Kanser hastalarında gelişen plevral efüzyon aşağıdaki nedenlerle açıklanabilir;

1. Artmış kapiller permeabilite veya tümör implantlarından oluşan hemoraji
2. Hipoproteinemi nedeniyle azalmış onkotik basınç
3. Tümörün neden olduğu lenfatik obstrüksiyon sonucu azalan emilim

Plevral efüzyon tümörün yarattığı postobstrüktif atelektazi ve pnömoniye bağlı olarak reaktif olarak gelişebilir. Rezeksiyon öncesi torasentez ile alınan plevral

sıvının incelenip malign hücre içerip içermediği kontrolünün yapılması evrelemeyi ve dolayısıyla tedaviyi değiştireceğinden mutlak gerekliliktir. Malign plevral efüzyon saptanan olgularda ortalama 19 ay gibi kötü bir yaşam beklentisi olduğu bilinmektedir. Tekrarlayan plevral efüzyonlarda ise tanısal olmayan sitoloji olması durumunda torakoskopik olarak plevral biyopsi alınması tanıda yardımcı olacaktır.

Son zamanlarda akciğer kanseri inflamatuvar hastalıklardan daha sık süperior vena cava sendromu nedeni haline gelmiştir. Süperior vena cava sendromu yüz ve kolları şişkinlik ve dolgunluk hissi ile belirti verir. Dolgun boyun venleri ve büyümüş yüzeysel göğüs ve boyun kollateralleri görülebilir.

3.3.2. Metastatik Hastalık Nedeniyle Olan Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların büyük kısmında metastatik hastalığı mevcuttur. Akciğer kanserinin her organa metastazı raporlamıştır. Toraks dışı metastazların en sık yerleşimi; beyin, kemikler, adrenal bez ve karaciğerdir. Otopsi serilerlerinde metastatik hastalık insidansının yüksek olduğu akciğer kanseri tiplerinin sırasıyla küçük hücreli karsinom, anaplastik büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve skuamöz karsinom olarak bildirilmiştir. İzole senkronize metastazın ve primer akciğer kanserinin rezeksiyonu sonrası uzun dönem sağkalım sonuçları elde edilebilse de metastatik hastalık bulunan vakalarda küratif rezeksiyon sağlamak genellikle zordur.

Akciğer kanserinin her kemiğe metastaz yapma potansiyeli mevcuttur. Aksiyal iskelet sistemi ve uzun kemikler metastaz olan bölgelerin başında gelmektedir. El ve ayak kemiklerine ise metastaz nadirdir. Metastaz sonrası kemik ağrısı yaygın bir semptomdur ve patolojik kırıklar olabilir. Radyografiler, kemik taraması, pozitron emisyon tomografi (PET), BT ve MRI kemik metastazlarının tanısında yardımcıdır. Akciğer kanserinin kemik metastazları genellikle osteolitikdir. Bazı tümör türlerinde ise osteoblastik lezyonlar olabilir.

Nörolojik sisteme olan metastazlarda tutulan bölgeye göre semptomlar çok değişkenlik gösterebilir. Hastaların %10'u tanı anında merkezi sinir sistemi metastazına sahiptir. Bilinmeyen primerli semptomatik beyin metastazlarının çoğunluğu akciğer kaynaklıdır (24). Metastaza bağlı olarak uygunsuz ADH sendromu oluşabilir. Beyin metastazlarının saptanmasında BT kullanılabilirse de

MRI daha sensitiftir. İntramedullar metastazlar sık olmasa da nörolojik defisite yol açabilirler.

Adrenal kitleler genellikle asemptomiktir. Adrenal dokunun %90'ı tümör ile kaplandığı zaman semptom (Addison sendromu) oluşmaya başlar. Genellikle adrenal metastazlar evreleme sırasında yapılan BT görüntülemesinde tespit edilmektedir.

Akciğer kanseri kaynaklı karaciğer metastazları son evreye kadar asemptomatik seyreder. Genellikle evreleme aşamasında yapılan BT inceleme ile saptanırlar. PET taraması karaciğerde saptanan lezyonların malign ve benign ayrımını yapmada etkili bir yöntemdir. Karaciğer metastazlarında semptom olarak karın ağrısı, anoreksia, asit, hepatomegali ve karaciğer yetmezliği görülebilir.

3.3.3. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar

Tümörün kendisinden veya metastazlarından bağımsız olarak görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde izlenmektedir. Polipeptid hormonlar, hormon benzeri peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Tablo 4'te paraneoplastik sendromlar ile ilişkili semptomlar yer almaktadır.

Tablo 4. Akciğer Kanserleri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar	
Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, Uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononoritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kortikal, serebellar), nekrotizan myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipoürisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülonefrit, nefrotik sendrom
Cilt	Hipertrikkoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lokomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler kpagülasyon, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon

3.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserli hastalarda kullanılan radyolojik görüntüleme incelemelerinin amacı, tümör tanısının konulması ve tümörün evrelendirilmesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer kanseri tanısında yardımcı olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Spiral Toraks BT, MRI, PET-BT incelemeleri özellikle akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir.

3.5. GİRİŞİMSEL TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserinin patolojik tanısında kullanılan tanı yöntemleri, primer tümöre yönelik yöntemler ve metastaz bölgesine yönelik yöntemler olarak ayrılabilir. Balgam sitolojisi, fiber optik bronkoskopi (FOB) ve transtoraksik iğne aspirasyonu (TTİA) primer tümöre yönelik başlıca tanısal yöntemlerdir. Mediastinoskopi ve anterior mediastinotomi mediasten evrelemesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemler ile hastanın klinik evrelemesi sağlanabilmektedir. Aynı zamanda günümüzde transbronşiyal biyopsiler (TBB) ve endobronşiyal USG (EBUS) mediastinal evrelemede kullanılmaktadır.

3.6. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması dünya sağlık örgütü tarafından 2015 yılında yeniden düzenlenmiştir. Tablo 5’te epitelyal tümörlerin sınıflaması verilmiştir.

3.6.1. Adenokarsinom

Tüm akciğer karsinomlarının %30-50’sini adenokarsinomlar oluşturur. Glandüler farklılaşma veya müsin üretimi özellikleri olan bu tümörlerin görülme sıklığı birçok ülkede skuamöz hücreli kanserin önüne geçmiştir. Birçok olgu ile ilişkili bulunsa da hiç sigara içmemiş bireylerde en sık görülen tiptir (1).

Genellikle periferik 4 cm’den küçük nodüller şeklinde görülür. Genelde düzgün sınırlıdır. Göğüs duvarı tutulumu ve plevral invazyon diğer tiplere göre daha sık görülmektedir. WHO tarafından yapılan 2004 sınıflamasında kullanılan bronkioalveoler karsinom terimi kaldırılarak yeni önerilen sınıflamada bu tümörler invaziv müsinöz tümör olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca yeni sınıflama sisteminde

papiller tümörler papiller ve mikropapiller olarak iki gruba ayrılmış ve mikropapiller tümörlerde prognoz daha kötü olduğu vurgulanmıştır.

Tablo 5. Akciğerin Epitelyal Tümörleri 2015 WHO Sınıflandırılması	
Adenokarsinom	
	Lepidik
	Asiner
	Papiller
	Mikropapiller
	Solid
	İnvaziv müsinöz
	Kolloid
	Fetal
	Enterik
	Minimal invaziv
Skvamöz Hücreli Karsinom	
	Keratinize
	Non-keratinize
	Bazaloid
Küçük Hücreli Karsinom	
	Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	
Karsinoid Tümörler	
	Tipik Karsinoid Tümör
	Atipik Karsinoid Tümör
Büyük Hücreli Karsinom	
Adenoskuamöz Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	
	Pleomorfik
	İgşi hücreli
	Dev hücreli
	Karsinosarkom
	Pulmoner blastom
Tükrük Bezi Tipi Tümörler	
	Mukoepidermoid karsinom
	Adenoid kistik karsinom
	Epitelyal-miyoeptelyal karsinom
	Pleomorfik adenom

2011 IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü / Amerikan Toraks Derneği / Avrupa Toraks Derneği) adenokarsinom sınıflaması Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. 2011 IASLC/ATS/ERS Adenokarsinom Sınıflandırması
Preinvaziv Lezyonlar
• Atipik adenomatöz hiperplazi
• Adenokarsinoma insitu (≤ 3 cm, eski sınıflamada BAC)
• Nonmüsinöz
• Müsinöz
• Mikst müsinöz/nonmüsinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinom (≤ 5mm invazyonu olan, ≤ 3cm lepidik predominant tümör)
• Nonmüsinöz
• Müsinöz
• Mikst müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv Adenokarsinom
• Lepidik baskın patern
• Asiner baskın
• Papiller baskın
• Mikropapiller baskın
• Müsin üreten solid baskın
İnvaziv Adenokarsinom Tipleri
• İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski sınıflamada Bronkoalveolar Karsinoma)
• Kolloid
• Fetal (düşük ve yüksek grade’li)
• Enterik

Rezeksiyon uygulanan adenokarsinomların %80 kadarını mix tip adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Her alt tipte az ya da çok epitelyal müsin saptanır. Makroskopik olarak içerisinde nekroz ve hemorajik alanlar içeren, düzgün kenarlı gri-beyaz renkli tümörler olarak görülürler. Periferik oldukları için genelde balgam sitolojisinde malign hücre gösterilememektedir. Mikroskopik olarak uniform görünümlü, büyük nükleuslu, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, vakuollü sitoplazma gibi özelliklere sahiptir. Ayırıcı tanıda mezotelyoma oldukça önemlidir. Mezotelyomadan ayırıcı tanı yapmak için immün histokimyasal çalışma gerekli olabilmektedir.

3.6.2. Skuamöz Hücreli Karsinom (=Epidermoid tip, Yassı Hücreli Tip)

Akciğer karsinomlarının yaklaşık %20-35 kadarını oluşturan bu kanser tipi, adenokarsinomdan sonra ikinci sıklıkta yer almaktadır. Üçte ikisi santral yerleşimli olmakla birlikte periferik yerleşim de gösterebilmektedir. Akciğer karsinomları içerisinde en sık kavitasyon gösteren ve sigara ile ilişkisi en fazla olan tümör tipidir. Bu tümörlerin %90 oranında sigara ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanmaktadır. Preoperatif biyopsi materyallerinde tanı oranı en yüksek olan (%79) tümör tipidir. Santral yerleşimli olanlar intrabronşial ya da ekstrasbronşial büyüyerek, pnömoni, atelektazi, konsolidasyon gibi obstrüktif semptomlar oluşturabilmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom, diğer akciğer kanserlerine göre daha yavaş büyümekte ve daha geç metastaz yapmaktadır. Bu nedenle de lokal yayılım sıklıkla izlenmektedir. Yavaş seyirli ve lokal yayılım göstermesi sebebiyle de geriatrik popülasyonda daha sık olarak izlenmektedir. Makroskopik olarak düzensiz sınırlı ve büyük boyutlu, gri-beyaz renkli tümörlerdir. Orta kısmında nekroz görülür. Balgam sitolojisinde malign hücre saptanması diğer tümörlere göre daha kolaydır. Skuamöz hücreli karsinomlar, akciğer kanserleri içerisinde p53 mutasyonlarını en sık gösteren karsinomlardır.

Hücre tipleri:

- a. Papiller
- b. Berrak hücreli
- c. Küçük hücreli
- d. Bazaloid

Bu paternler genellikle aynı tümörün komponentleri şeklindedir ve alt tip olarak adlandırılabilmesi için tümörün %90'ından fazlasını oluşturmaları gerekir.

3.6.3. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %9'unu oluşturur. Diğer KHDAK'lerinden ayırt edici bir klinik, radyolojik veya sitolojik özellik içermez. Histopatolojik olarak diğer tümörlerin dışlanması ile tanı konur. Büyük hücrelerden oluşur, tümör hücreleri belirgin çekirdekçik, iri çekirdek ve orta düzeyde

sitoplazma içerir. Genellikle periferik yerleşimlidir. Plevra, göğüs duvarı ve çevre yumuşak dokuyu invaze edebilir (25). Büyük hücreli karsinomun alt tipleri: büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, berrak hücreli karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomdur.

3.6.4. Adenoskuamöz Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun karışımıdır. Genellikle santral yerleşimli olup nadiren periferde yerleşebilirler. Mukoepidermoid karsinomla ayırıcı tanı gerekir. Düşük dereceli mukoepidermoid karsinomdan mukoid, skuamöz ve intermediyet hücrelerin görülmesi ile ayrılabilir.

3.6.5. Sarkomatoid Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %0.3-13'ünü oluştururlar. Sarkom veya sarkom benzeri (iğsi ve/veya dev hücre) diferansiasyon gösteren bir grup az diferansiye tümörlerdir. Santral veya periferik yerleşimli tümörlerdir.

Hücre tipleri:

- a. Pleomorfik Karsinom
- b. İğsi Hücreli Karsinom
- c. Dev Hücreli Karsinom
- d. Pulmoner Blastom
- e. Karsinosarkom

3.6.6. Karsinoid Tümörler

Akciğerin nöroendokrin tümörleridir. Tanı aşamasında histopatolojik olarak nöroendokrin morfolojik bulgular aranır. Bunlar; yuvalar şeklinde gelişme, rozet veya rozet benzeri formasyonlar, palizadik dizilim ve trabekül gelişimidir. Bundan sonraki aşama immün histokimyasal yöntemlerle tanıyı kesinleştirmektir. Akciğer karsinoid tümörlerinde mitoz sayısı ve nekroz varlığına göre tipik ve atipik formlarına ayrılır.

3.6.7. Tükrük Bezi Tipi Tümörler

Adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom olarak iki tipi mevcuttur. Mukoepidermoid karsinom genellikle büyük bronşlarda izlenmektedir.

Santral yerleşimli tümörlerdir. Sigara ile ilişkisiz tümörlerdir. Müsin salgılarlar. Adenoid kistik kanser; büyük oranda trakea ve ana bronşlara yerleşir, sigarayla ilişki bildirilmemiştir. Epitelyal, myoepitelyal kanser; endobronşial yerleşen, myoepitelyal hücre ve duktus yapan epitelyum hücrelerinden oluşan malign tümördür.

3.7. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra, hastalığın prognozu hakkında bilgi edinmek, tedavi planını düzenlemek ve değerlendirmek için, bölgesel lenf düğümlerinin ve metastazların doğru evrelendirilmesi gerekmektedir. Akciğer kanserinin günümüzdeki en etkin tedavisi cerrahidir. Ancak her hastaya cerrahi tedavi uygulanamamaktadır.

Akciğer kanseri TNM sistemine göre evrenlenmektedir. T belirteci primer tümörün büyüklüğünü ve etraf dokulara invazyonunu, N belirteci bölgesel lenf nodları invazyonunu ve M belirteci uzak bölgelere yayılım derecesini göstermektedir. Kanser evresinin belirlenmesi tedaviye ana yaklaşımı belirler. Bu özellik birçok tümör için uluslararası kabul görmüş ve ortak dil kullanılan evreleme sistemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu evreleme sistemlerini periyodik olarak gözden geçiren ve düzenleyen resmi kuruluşlar Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Birliği (AJCC)'dir. Günümüzde 2016 yılında yayınlanan 8. evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sisteminin hazırlanmasında IASLC geniş bir uluslararası veri tabanından elde edilen 77,156 (70,967 KHDAK ve 6,189 KHK) değerlendirilerek yeni önerilerde bulunmuştur. Tablo 7,8 ve 9'da TNM faktörleri ve Tablo 10'da TNM sistemine göre akciğer kanserinin evrelendirilmesi gösterilmiştir (26).

Tablo 7. “T” Belirteci

Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği durumlar (balgam sitolojisinde veya bronşial lavajda malign hücrelerin tespit edilmesine rağmen bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleriyle tümör gösterilememiş)
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, lobar bronşun daha proksimalinde değil
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en büyük çapı > 1 cm ve ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en büyük çapı > 2 cm ve ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm ve ≤ 5 cm veya aşağıdakilerin biriyle beraber tümör; • Karinaya invazyon olmaksızın ana bronşun herhangi bir bölgesine invazyon • Visseral plevra invazyonu • Akciğerin bir parçasını ve tüm akciğeri etkileyen ve hiler bölgeye kadar ulaşan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
T2a	Tümörün en büyük çapı > 3 cm ve ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en büyük çapı > 4 cm ve ≤ 5 cm
T3	Tümörün en büyük çapı > 5 cm ve ≤ 7 cm veya aşağıdakilerin biriyle birlikte tümör; • Primer tümör aynı lobda tümör nodülleri • Direkt göğüs duvarı (parietal plevra ve süperior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir veya parietal perikard invazyonu
T4	Tümörün en büyük çapı > 7 cm veya aşağıdakilerin biriyle birlikte tümör; • Primer tümör ile aynı taraf ve farklı lobda tümör nodülleri • Tümörün; kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra veya karinaya invazyonu

Tablo 8. “N” Belirteci

N	Bölgesel lenf nodları
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya perihiler lenf nodları ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz (direkt yayılımla invazyon da dahil)
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subcarinal len nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

Tablo 9. “M” Belirteci

M	Uzak metastaz
M0	Metastaz yok
M1	Uzak metastaz varlığı
M1a	Karşı akciğerde tümör metastazı, tümörle birlikte plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek ekstratorasik metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda birden çok ekstratorasik metastaz

Tablo 10. 8. TNM Sistemine Göre Akciğer Kanserin Evrelendirilmesi

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a-M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

3.8. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ

3.8.1. Evre 0 Tümörlerde Tanı ve Tedavi

Az sayıdaki hastada, görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir patoloji saptanmamışken santral hava yolları içinde yüzeyel yayımlı neoplastik lezyon (yüksek gradeli displazi, karsinoma in-situ, küçük bir odakta invazif kanser) bulunur.

Balgam sitolojisinde karsinoma in-situ veya ciddi displazi saptanan ve görüntüleme çalışmalarında anormallik bulunmayan bu hastalarda, endobronşial lezyon varlığının dışlanması için standart beyaz ışık bronkoskopisi yapılması önerilir, ancak otofloresan bronkoskopi imkanı varsa tercih edilir (26).

Biyopsi ile santral havayolları içinde ağır displazi ve karsinoma in-situ bulunduğu gösterilmiş olan hastaların beyaz ışık bronkoskopisi ile takip edilmesi önerilir. Elde mevcutsa, otofloresan bronkoskopi tercih edilmelidir. Takip aralıkları konusunda fikir birliği yoktur (26).

Biyopsi ile santral havayolları içinde erken akciğer kanseri saptanan hastaların tedavisinde endobronşial tedavi veya cerrahi rezeksiyon seçenekleri tercih edilebilir (27). Santral havayollarında yüzeyel yayımlı sınırlı mukozal akciğer kanseri bulunan ve cerrahi için uygun olmayan hastalarda, endobronşial tedavi yapılabilir (fotodinamik tedavi, brakiterapi, kriyoterapi, elektrokoter). Nd-YAG lazer kullanımı perforasyon riski nedeniyle önerilmez (26).

Erken akciğer kanseri saptanarak cerrahi tedavi planlanan hastalarda tümör sınırlarının olası senkron lezyonların belirlenmesi için beyaz ışık bronkoskopisi yol göstericidir. İmkan varsa otofloresan bronkoskopi veya dar bant (narrow band) görüntüleme tercih edilir (26).

3.8.2. Evre 1-2 Tümörlerde Tedavi

Klinik evre I ve II olan hastalar, kendilerine perkütanöz ablasyon veya stereotaksik vücut ışınlaması önerilmiş olsa bile, multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda, medikal olarak kontrendikasyon yok ise cerrahi rezeksiyon önerilir (26).

Klinik evre I ve II tümürlü hastaların anatomik cerrahi rezeksiyonlarının, deneyimli merkezlerde VATS gibi minimal invazif yaklaşım ile yapılması tercih

edilir. Bu yaklaşımla, daha düşük komplikasyon oranı ve daha iyi sağkalım oranı elde edilme ihtimali bulunmaktadır (28,29).

Klinik evre I veya II KHDAK'lı olup, medikal olarak iyi durumdaki hastaların cerrahi rezeksiyon büyüklüğü için lobektomi tercih edilmelidir (30,31). Daha küçük rezeksiyonlar, daha yüksek lokal nüks ve daha düşük genel uzun dönem sağkalım oranı ile sonuçlanabilir (32).

Klinik evre I veya II olan santral KHDAK'lı hastalarda, komplet rezeksiyon amaçlanmalıdır ve sleeve rezeksiyonlar pnömonektomiye tercih edilmelidir (33).

Klinik evre I veya II KHDAK'lı olup ileri yaş, pulmoner rezerv düşüklüğü veya eşlik eden hastalığı nedeniyle perioperatif mortalite riski belirgin olarak artmış olan hastalarda cerrahi dışı tedaviler yerine cerrahi rezeksiyon, lobar rezeksiyon yerine sublobar rezeksiyon önerilir (34). Gerek segmentektomi gerekse wedge rezeksiyonda negatif cerrahi sınırlar elde edilmelidir. Mümkün olduğunca anatomik segmentektomi tercih edilmelidir. Bu hastalarda en büyük tümör çapının 2cm'den daha az olması tercih edilir. Bu düşkün hastaların sublobar rezeksiyonları sırasında, cerrahi sınırın pozitif olma olasılığına ve lokal nüks gelişmesi riskinin azaltılmasına yönelik olarak, negatif cerrahi sınırın en az 2 cm uzunluğunda olması amaçlanmaktadır (33). Daha büyük çaplı tümörlerde (2 cm'den büyük), lokal nüksün gelişmemesi için ne uzunlukta bir cerrahi sınır sağlanması gerektiği bilinmese de en azından tümörün çapından daha geniş negatif sınır elde edilmesine çalışılmalıdır (30,35).

Klinik evre I KHDAK'lı olup lobektomiye olduğu gibi segmentektomiye de tolere edemeyecek durumdaki hastalarda, tedavi yapılmaması yerine wedge rezeksiyon ve stereotaktik vucüt ışınlaması tercih edilir (35). Cerrahi rezeksiyon ile kesin histolojik analiz yapılabilir ve patolojik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi edinilebilir. BT'de en azından yarısı buzlu cam yapısında olan ya da pür adenokarsinoma in-situ yapısında olan, 2 cm veya daha küçük lezyonu bulunan, klinik evre I KHDAK hastalarında, negatif cerrahi sınırlar elde edebilmek şartıyla sublobar rezeksiyonlar lobektomiye tercih edilir (32,35).

Radyofrekans ablasyon periferik 3 cm lezyonu bulunan inoperabl KHDAK hastalarında uygulanabilecek bir seçenektir (35). Klinik evre I KHDAK'lı sublobar rezeksiyon yapılan şüpheli cerrahi sınırları bulunan hastalarda, lokal kontrolü

artırmak için brakiterapi yaması (mesh) uygulanabilir (35). Akciğer rezeksiyonu sırasında, sistemik mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu önerilir. Lenf nodlarından örnek alınmaması ya da seçici lenf nodu örnekleme, doğru patolojik evreleme yapılamamasına neden olabileceği için, önerilmez. Bu amaçla, biri subkarinal istasyon olmak üzere en az üç mediastinal lenf bezinin dahil olduğu en az altı lenf bezi çıkarılmalıdır (35,36).

Anatomik rezeksiyon yapılmış evre I KHDAK'li hastalarda, sistematik hiler ve mediastinal lenf nodları örnekleme yapılmış ve intraoperatif olarak evrenin N0 olduğu gösterilmiş ise, bu hastalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma yararı yoktur ve önerilmez (37).

Anatomik rezeksiyon yapılmış evre II KHDAK'li hastalarda ise, mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması, mediastinal lenf nodu örneklemesine göre, sağkalıma daha fazla katkısı olabileceğinden, önerilir (37,38).

Komplet rezeksiyon yapılmış patolojik evre IA, B KHDAK hastaları için, ameliyat sonrası dönemde kemoterapi gerekli değildir (26,35). Komplet rezeksiyon yapılmış patolojik evre IIA, B KHDAK hastaları için, ameliyat sonrasında, performans durumu iyi olan hastalara, platin bazlı kemoterapi verilmesi önerilir (26,35). Lenf nodu tutulumu bulunmayan büyük çaplı tümörlerde adjuvan kemoterapi önerisi belirsizdir. Komplet rezeksiyon yapılmış patolojik evre I, II KHDAK hastaları için, ameliyat sonrasında radyasyon tedavisi kullanılmaması önerilir. Evre I ve II KHDAK'li olan ve bronş cerrahi sınırı pozitif (R1 rezeksiyon) olan hastalara adjuvan radyasyon tedavisi önerilir (26,35).

3.8.3. Evre 3 Tümörlerde Tedavi

Evre III geniş bir spektruma sahiptir. Yaygın mediastinal lenf nodu metastazlı hastalar bu grupta bulunduğu gibi, preoperatif dönemde lenf nodu evrelemesinde saptanamayan ancak rezeksiyon sonrası küçük bir odakta saptanan mediastinal lenf nodu tutulumlu hastalar da bu grupta yer alır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının yaklaşık üçte biri hastalığın ileri evresinde (evre III) tanı almaktadır (48). Bu hastaların bir kısmı rezektabl bir tümörle beraber N2 hastalığa sahip, bazı hastalar ise N3 hastalığa sahiptir. Bu hastalarda cerrahi sonrası sağkalım sonuçları oldukça düşüktür (49). Multimodaliter tedavi yaklaşımının bir parçası olarak, preoperatif indüksiyon kemoterapi uzak

metastazların erken eradikasyonuna katkı sağlayıp sağkalım oranını yalnız cerrahi rezeksiyona göre anlamlı şekilde uzattığı gözlenmiştir (50).

3.8.4. Santral T4 Tümörlü Hastalarda Tedavi

Santral T4 tümörlü (karina, vena kava süperior, sol atrium, vertebral cisim, aorta invazyonu) hastalarda, görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla yanlış negatif sonuçlanması ve mediastinal lenfatik metastaz varlığında sağkalım oranının çok düşük olması nedenleriyle invaziv mediastinal evreleme şarttır (51). Mediastinal lenf bezlerine metastaz yapmamış santral T4 tümörü bulunup, komplet rezeksiyon yapılabileceği düşünülen hastalar, cerrahi tedavi adayıdır. Çünkü bu hastalarda cerrahi tedavi sonrasında %30'un üzerinde 5 yıllık sağkalım oranları elde edilebilir. Bu hastalarda rezeksiyonun sadece deneyimli ve özelleşmiş merkezlerde yapılması önerilir.

Santral T4 tümörü bulunan hastalardan mediastinal lenf bezlerine metastazı bulunanlara ise direkt olarak cerrahi tedavi önerilmez. Çünkü bu hastalarda direkt cerrahi tedavi sonrası sağkalım oranları düşüktür (5 yıllık sağkalım <%10). Bu hastalar standart olarak kemoradyoterapi ile tedavi edilmelidir. Ancak seçilmiş bir grup hasta için, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi ile tatminkar sağkalım elde etmek mümkündür.

3.8.5. KHDAK'de Neo-adjuvan Tedavi

Lokalize ve erken evre KHDAK'nde cerrahi tedavi ile küratif rezeksiyon sağlanabilmekle beraber evre IA hastalığa sahip sadece cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak %70'lerdedir. Lokal rekürrensler dışında esas problem ekstratorasik rekürrenslerdir. Otopsi serileri göstermiştir ki ilk rekürrenslerin yarısından fazlası sistemiktir (52,53). Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi uzak rekürrensleri azaltmak açısından potansiyeli bulunmasıyla KHDAK tedavisini geliştirmeye katkısı bulunmaktadır.

Önceleri büyük (bulky) tümörü veya lenf nodu tutulumu olan hastalar cerrahi adayı olmayıp definitif radyasyon terapisi ile tedavi edilirdi. Neoadjuvan tedavi konseptiyle (KT veya RT veya KT/RT) beraber unrezektabl tümörleri olan

hastalarda büyük tümörler gerileyip veya lenf nodu tutulumları sterilize olup hastalık rezektabl cerrahi uygulanabilecek duruma gelmiştir.

3.9. TORASİK İNSİZYONLAR VE REZEKSİYON ŞEKİLLERİ

Torasik prosedürlerin güvenli ve verimli yapılabilmesi için uygun yaklaşımın seçilmesi kritik önemdedir. Toraksik insizyonlarda posterolateral torakotomi, aksiller torakotomi, anterior torakotomi, torakoabdominal insizyon, median sternotomi ve torakosternotomi gibi seçenekler vardır. Akciğer kanseri için yapılan ameliyatlarda genellikle posterolateral torakotomi insizyonu kullanılmaktadır. Posterolateral torakotomi insizyonu ile genellikle 5. İnterkostal aralıktan toraksa girilir. Göğüs cerrahisinin ilk yıllarında prone pozisyonda uygulanan posterior torakotomide hiler yapılara ulaşmak daha zor olmaktadır. Anestezideki gelişmeler, çift lümenli endotrakeal tüplerle tek akciğer ventilasyonunun sağlanabilmesiyle, prone pozisyona gereksinim ortadan kalkmıştır.

3.9.1. Rezeksiyon Şekilleri

Akciğer kanseri nedeniyle pulmoner rezeksiyon ilk defa 1912 yılında Hugh Marriston Davies tarafından yapılmıştır. Yapılan bu ilk rezeksiyon sol alt lobektomi idi. Aynı yıl hiler ligasyon ile ilk başarılı pnömonektomiye Rudolf Nissen gerçekleştirmiştir. Hiler diseksiyon ile ilk başarılı lobektomi Tudor Edwards tarafından Royal Brompton hastanesinde yapılmıştır (39). İlk pnömonektomi Ewerts Graham tarafından 1933 yılında, mediastinal lenf nodlarının da çıkarıldığı ilk radikal pnömonektomi Alison tarafından 1946 yılında gerçekleştirilmiştir (40).

3.9.2. Segmentektomi

Akciğerin bir veya birden fazla segmentinin bronkovasküler yapılarının kesilerek anatomik olarak çıkarılması olarak adlandırılır. Özellikle pulmoner rezervi azalmış hastalarda akciğer koruyucu cerrahi için tercih edilen yöntemdir. Ancak bu cerrahide uzun dönemdeki nüks oranları lobektomiler ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak gösteren yayınlar bulunmaktadır (41).

3.9.3. Lobektomi

Lobektomi; akciğerin bir veya birden çok lobunun anatomik olarak rezeke edilmesidir. Akciğer kanserinde lezyon periferik ve tek lobta ise öncelikli olarak tercih edilmesi gereken yöntemdir. Cerrahi esnasında ilgili lobun ven, arter ve

bonşu kesilir. Bu klasik yaklaşım genellikle tümöral yapının yayılmasını engellemek amacı ile yapıldığı savunulsa da bu konuda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ginsberg ve Lung Cancer Study Group lobektomilerdeki mortalite oranını %2.9 olarak bildirmişlerdir (42,43).

3.9.4. Pnömonektomi

Pnömonektomide sağ veya sol akciğerin pulmoner ven, pulmoner arter ve ana bronşun kesilmesi ile yapılan anatomik rezeksiyondur. Unutulmaması gereken nokta ise pnömonektominin kendi başına bir hastalık olduğudur (1). Morbidite oranları % 15 ile %60 arasında değişmektedir. Pnömonektomiden sonra en fazla görülen postoperatif komplikasyon aritmidir. Pnömonektomiden sonra aritmi oranı %19.4 iken lobektomiden sonra %3.1'dir (44).

3.9.5. Sleeve Lobektomi

Bronşiyal sleeve lobektomi, parankim koruyucu cerrahi olarak benign lezyonlarda 1947 yılında Sir Clement-Price Thomas (45) tarafından tanımlanmış ve 1954 yılında Allison tarafından bronkojenik karsinom nedeniyle bir hastaya uygulanmıştır (46). Allison aynı zamanda anjioplastik diseksiyon prosedürlerini ilk vurgulayan otor olmuştur.

Hastalıklı bronş dokusunun çıkarılarak sağlam bronş ağzlarının anastomozu esasına dayanan bronkoplastik rezeksiyon şeklidir. Sleeve lobektomi, tutulan lob bronşu ve akciğer parankimiyle ana bronşun birleştiği yerin bir bölümünün çıkarılmasıdır (47). Sleeve rezeksiyon için prensipler;

- Bronşiyal cerrahi sınırında mikroskopik kanser olmamalı
- Komplet rezeksiyon yapılmış olmalı
- Ana pulmoner arter korunmuş olmalı
- Tümörlü kısım rezeke edilen bölgede kalmış olmalı

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, 01.01.2008 ve 01.01.2017 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen hastalar incelendi. Veriler, bu hastalar için prospektif olarak oluşturulmuş veri setinden retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışma zamanında KHDAK sebebiyle neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulanan 48 hasta incelendi. Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın yaş ortalaması 56,25 (49-72) ve cinsiyet dağılımı 7 kadın, 41 erkek hasta şeklindedir.

Çalışmaya alınan hastalar neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi tedavisi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar ise kemoterapi veya radyoterapi sonrası hastalığında progresyon izlenen, cerrahi işlemi kabul etmeyen, cerrahi işleme uygun olmayan ve cerrahi eksplorasyondan sonra unrezektabl kabul edilen hastalardır.

4.2. HASTALARDAN İSTENİLEN TETKİKLER

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne poliklinik yoluyla başvuran hastalarda gerekli olan tetkikler yapıldı. Bu tetkikler; postero-anterior akciğer grafisi, total biyokimya ve hemogram parametreleri, elektrokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, PET-CT incelemesi, kranial MR incelemesi ve solunum kapasitesi testlerinden (solunum fonksiyon testi, arter kan gazı, VO2 max, 6 dakika yürüme testi, CO2 difüzyon testi, kantitatif ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi) uygun görülen testlerdir. Hastalık tanısı için periferik kitlesi olan hastalara bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ve santral kitlesi olan hastalara fiberoptik bronkoskopi ile biyopsi yapıldı. KHDAK tanısı alan hastalar 7. TNM evrelemesi kullanılarak değerlendirildi. Kardiyak yakınması olan hastalara cerrahi öncesinde kardiyoloji konsültasyonu yapıldı. Gerek duyulan hastalara ekokardiyografi ve anjiyografi istendi. Hastalara endobronşial ultrasonografi (EBUS) veya mediastinoskopi ile evreleme yapıldı. EBUS ile N2 istasyonlarda pozitif lenf nodu saptanan hastalara mediastinoskopi yapılmadan neoadjuvan tedavi uygulandı. Hastalara

mediastinoskopi uygulandıktan sonra N2 pozitif hastalar neoadjuvan tedaviye yönlendirildi.

4.3 NEOADJUVAN TEDAVİ

Hastalara neoadjuvan tedavi olarak yalnızca KT veya KRT tedavisi uygulandı. Yalnızca kemoterapi uygulanan 17 hasta ile KRT tedavisi alan 31 hasta çalışmamızda karşılaştırıldı. Kemoterapi protokolü olarak 23 hastaya dosetaksel trihidrad ve cisplatin, 14 hastaya gemcitabine ve cisplatin, 6 hastaya etoposid ve cisplatin, 5 hastaya paklitaksel ve cisplatin kombinasyonları ile tedavi uygulandı. Tedavi planı hastaların vücut kitle indeksleri hesaplanarak yapıldı. 31 hastaya radyoterapi uygulandı. Radyoterapi dozu 6000 cGy olarak uygulandı. Hastaların 21 tanesine T nedenli 27 tanesine N nedenli neoadjuvan tedavi uygulandı.

4.4 NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME

Neoadjuvan tedavi alan tüm hastalar radyoloji uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, onkoloji uzmanı, göğüs cerrahisi uzmanlarından oluşan konseyde değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi sonrası PET-CT, toraks BT ve gereklilik durumunda FOB ile değerlendirildi. 7. TNM'ye göre yeniden evrelendirilmesi yapılan hastalar cerrahi uygunluk açısından değerlendirildi. Neoadjuvan sonrası kardiyopulmoner fonksiyonları ölçülen hastalar cerrahi tedaviye uygunluğuna karar verildi. T nedenli neoadjuvan tedavi alan hastalarda progresyon göstermeyip rezektabl olan hastalar cerrahi tedaviye uygun bulundu. N sebebiyle neoadjuvan tedavi alan hastalar ise PET/CT ve/veya mediastinoskopi ile tekrar evrelendirildi. PET/CT ile evrelendirilen hastaların T nedenli olanların PET/CT'deki tümör tutulumunun %75 oranda azalması tümörün tamamen gerilemiş olduğu ve %50 azalması parsiyel yanıt olduğu kabul edildi. N nedenli neoadjuvan tedavi alan hastaların kontrol PET/CT tutulumunda %50 azalma olan hastaların lenf nodu tutulumunun olmadığı varsayıldı (78). Neoadjuvan sonrası 11 hastaya yeniden evreleme amacıyla mediastinoskopi uygulandı ve eniden evreleme için hastalara EBUS uygulanmadı. Persistan N2 tespit edilen hastalar cerrahi tedaviye uygun görülmeyip onkolojik tedavilerinin devamına karar verildi.

4.5 CERRAHİ TEDAVİ

Operabl olduğu düşünülen tüm hastalar onkoloji konseyinde görüşüldü. BT ve/veya PET-CT'de mediastinal tutulum şüphesi olan veya neoadjuvan tedavi

öncesi N2 saptanan hastalarda mediastinal evreleme açısından mediastinoskopi yapıldı.

Operasyona alınan hastaların tümüne çift lümenli entübasyon sonrasında lateral dekübit pozisyonda posterolateral torakotomi uygulandı. Eksplorasyonda intraoperatif evreleme yapıldı. T açısından rezektabl olduğuna karar verilen hastalarda büyük veya şüpheli N2 mevcudiyetinde sistemik mediastinal lenf nodu örnekleme yapılarak frozen inceleme yapıldı. Rezeksiyona devam edilmesi kararı alınan hastalara lobektomi veya pnömonektomi uygulandı. Gereklik halinde tümörün enblok rezeksiyonunun sağlanması için göğüs duvarı rezeksiyonu da işleme dahil edildi.

Postoperatif tüm hastalar cerrahi yoğun bakıma alındı. Genel durumlarında sorun olmayan ve postoperatif komplikasyon izlenmeyen hastalar postoperatif 1. Gün servis takibine alındı. Hastalar onkoloji kliniği ile birlikte takip edildi. İlk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arası 6 ayda bir kez, 5 yıldan sonra yılda bir kez fizik muayene ve akciğer grafisi gereklik halinde toraks BT veya PET-CT ile takip edildiler.

4.6. PATOLOJİK EVRELEME

Hastaların patolojik evrelemesi 2009 International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) TNM göre evrelendirildi.

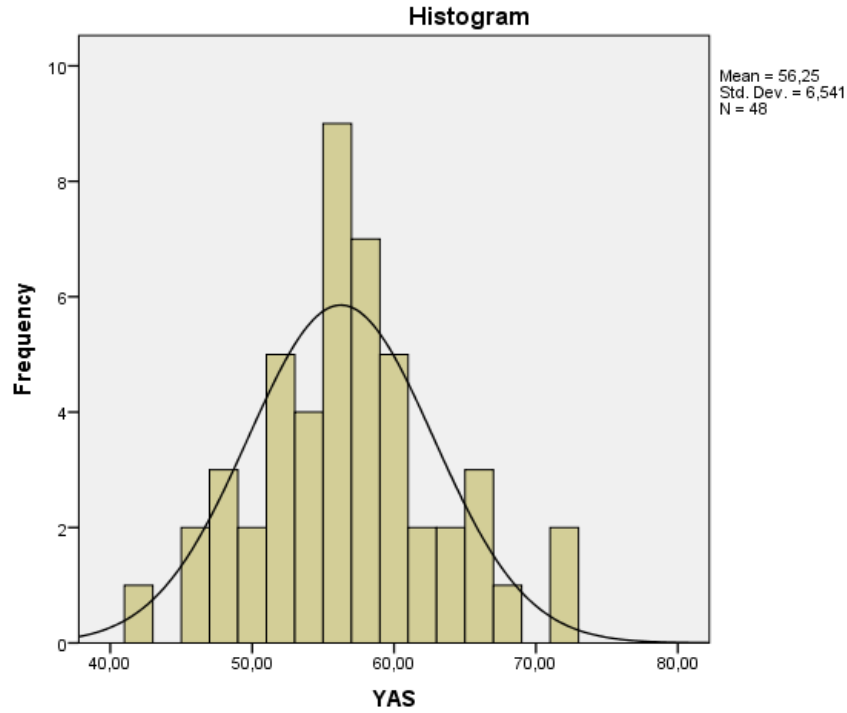
4.7. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.3. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı (k*k) boyutlu tablolardaki değişim marjinal homojenlik testi ile incelenmiştir. Sağkalımı etkileyen faktörler cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmamızda KHDAK sebebiyle neoadjuvan kemoterapi, kemoradyoterapi ve radyoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulanan 48 hasta incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın yaş ortalaması $56,25 \pm 6,54$ (42-72) ve cinsiyet dağılımı 7 kadın, 41 erkek hasta şeklindedir (şekil1).

Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı



Hastaların demografik verileri, sigara içme durumu tablo11’de gösterilmiştir. Cinsiyet ve sigara içme durumunun sağkalımı istatistiksel olarak etkilemediği saptanmıştır.

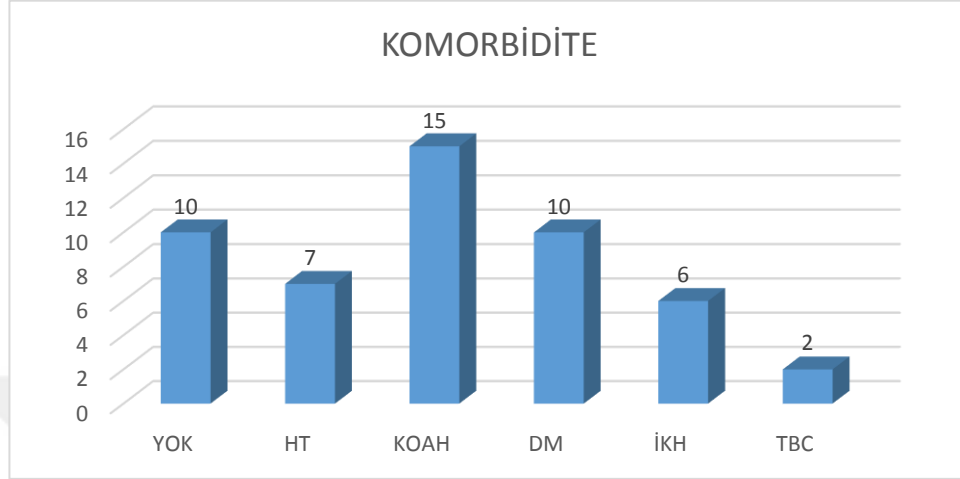
Tablo 11. Hastaların demografik verileri, sigara kullanım durumu ve sağkalıma etkisi

		Durum		p
		Exitus	Yaşayan	
Cinsiyet	Erkek	11 (%84,6)	30 (%85,7)	1,000*
	Kadın	2 (%15,4)	5 (%14,3)	
Sigara	İçiyor	4 (%30,8)	6 (%17,1)	0,543 [#]
	Bırakmış	8 (%61,5)	27 (%77,1)	
	Hiç içmemiş	1 (%7,7)	2 (%5,7)	

*Fisher kesin ki-kare testi; [#]Pearson ki-kare testi

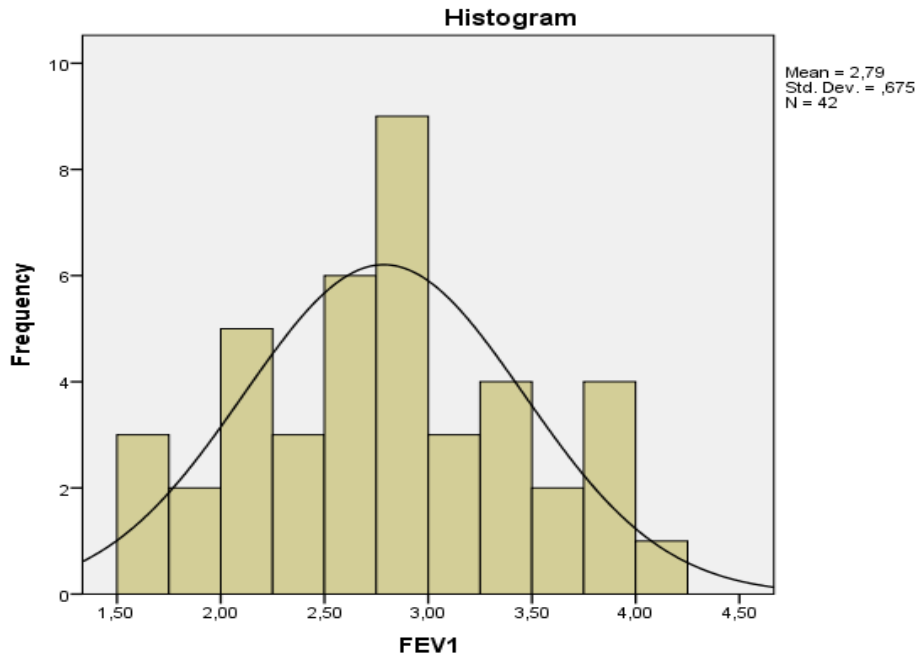
En sık görülen komorbidite KOAH ve DM olup diğer komorbiditeler şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2. Komorbiditelerin dağılımı



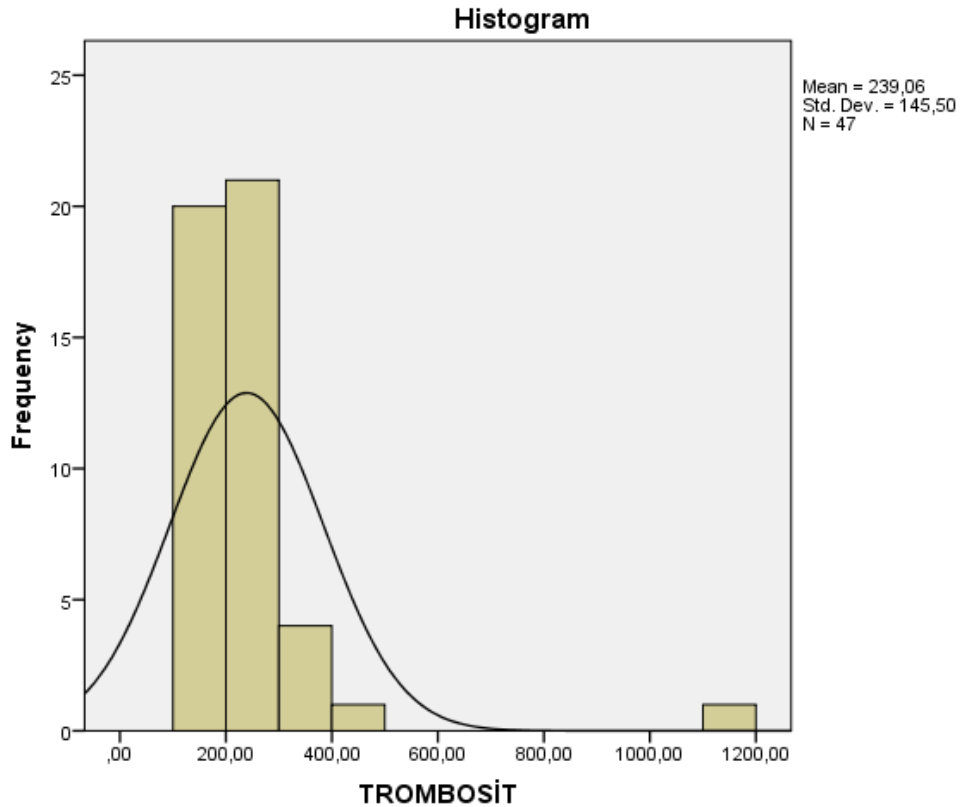
Neoadjuvan sonrası değerlendirilen hastaların cerrahiye uygunluğunun değerlendirildiği temel parametrelerden biri solunum fonksiyon testleri ve FEV1 değerleridir. Hastaların ortalama FEV1 değerleri 2,83 L olarak tespit edildi. En yüksek FEV1 değeri 4,0 L iken en düşük FEV1 değeri 1,51 L idi. Hastaların FEV1 değerleri şekil 3’te gösterilmiştir.

Şekil 3. Hastaların FEV1 değerleri

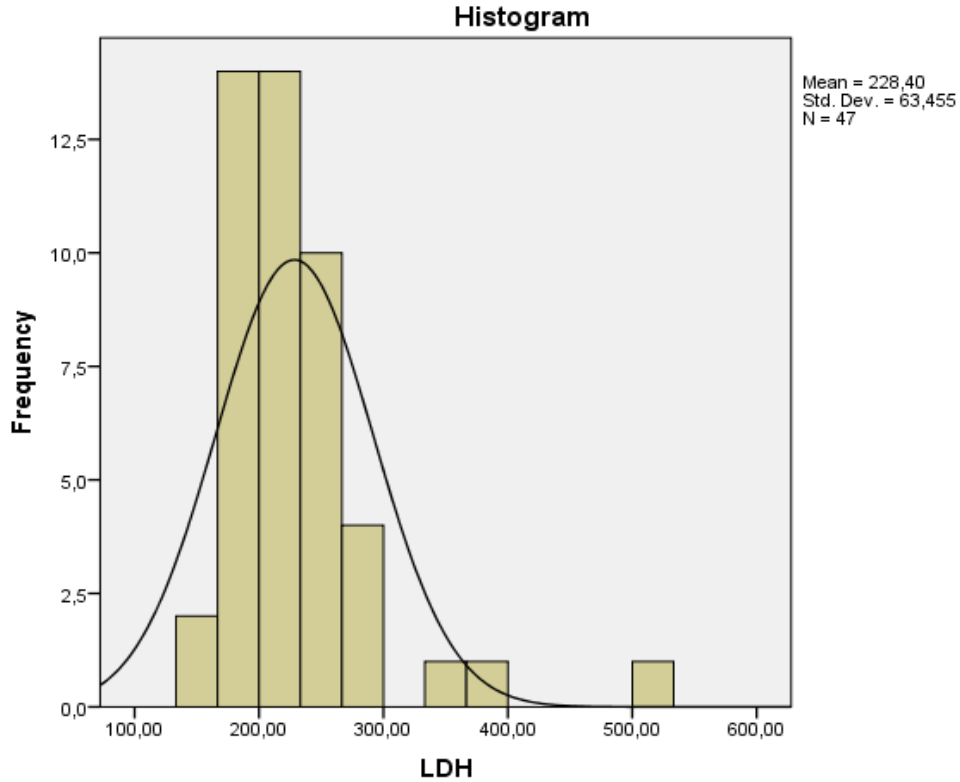


Neoadjuvan sonrası opere edilen hastalarda sağkalım, morbidite ve mortaliteye katkısı olabilecek prognostik faktörler de çalışmaya katıldı. Prognostik faktör olarak laboratuvar çalışmasında hastaların neoadjuvan öncesi LDH ve Trombosit değerleri araştırıldı. Ortalama LDH değeri 220, en küçük LDH değeri 142, en büyük LDH değeri 531 olarak tespit edildi. Ortalama Trombosit değeri 208,000 en küçük trombosit değeri 107,000 en büyük trombosit değeri ise 1,112,000 olarak tespit edildi. Trombosit ve LDH değerleri Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir. Yaşayanlarla ölenler arasında LDH bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmazken ($p=0,521$), trombosit bakımından değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. ($p=0,461$).

Şekil 4. Trombosit değerleri



Şekil 5. LDH değerleri



Tablo 12. LDH ve Trombosit değerlerinin sağkalıma etkisi

	Exitus	Yaşayan	P
LDH	257,15 ± 103,93 226 (163 - 531)	217,41 ± 35,14 217 (142 - 285)	0,521*
Trombosit	288,23 ± 253,26 225 (139 - 1112)	220,26 ± 69,78 206 (107 - 446)	0,461*

*Mann Whitney U testi

Hastalara neoadjuvan öncesi ve sonrası evreleme amaçlı PET BT ve Toraks BT de şüpheli lenf nodu izlenmesi durumunda EBUS ve mediastinoskopi yapıldı. Neoadjuvan öncesi 8 hasta EBUS, 29 hasta mediastinoskopi ile evrelendi. EBUS ile değerlendirilen 8 hastadan üçünde 7 nolu istasyon, ikisinde 4L nolu istasyon, birinde 4R nolu istasyon karsinom metastazı olarak tespit edildi ve neoadjuvan tedavi uygulandı. Neoadjuvan öncesi mediastinoskopi ile değerlendirilen 29 hastanın dördünde 4R nolu istasyon, dördünde 7 nolu istasyon, ikisinde 4R ve 7 nolu istasyon, birinde 4L istasyonu, yedisinde ise 5 nolu istasyon karsinom

metastazı olarak değerlendirilmiş ve N2 nedeni ile neoadjuvan tedaviye yönlendirilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan PET BT ve Toraks BT incelemelerinde N2 lenf nodu metastazı şüphesi bulunan 11 hasta mediastinoskopi ile evrelendirilmiş ve lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Yapılan tanısal girişimlerin hastaların sağkalımını etkilemediği saptanmıştır. Sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

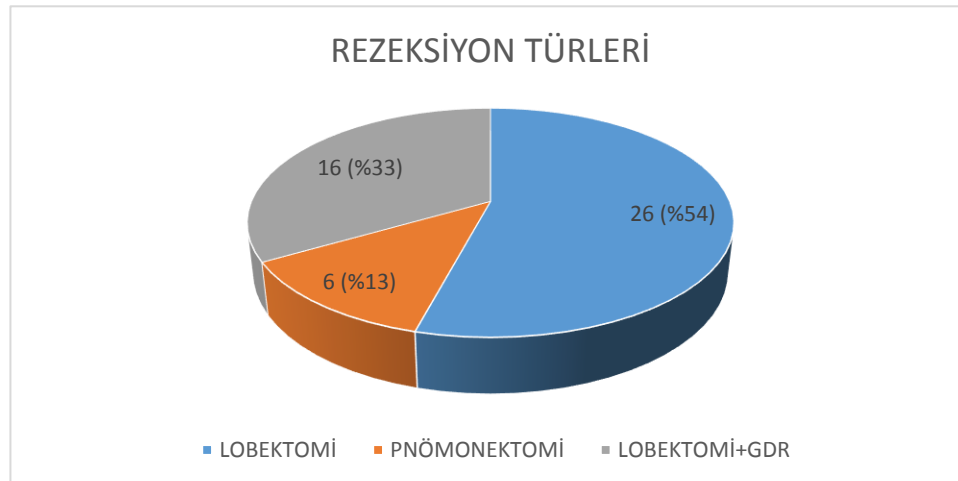
Tablo 13. Yapılan tanısal işlemlerin sağkalıma etkisi

		Durum		P
		Exitus	Yaşayan	
pEBUS	Yapılmadı	12 (%92,3)	28 (%80,0)	0,418*
	Yapıldı	1 (%7,7)	7 (%20,0)	
pEBUS sonuç	Pozitif	1 (%100,0)	6 (%85,7)	1,000*
	Negatif	0 (%0)	1 (%14,3)	
pMDX	Yapılmadı	3 (%23,1)	16 (%45,7)	0,274*
	Yapıldı	10 (%76,9)	19 (%54,3)	
pMDX sonuç	Pozitif	5 (%50,0)	9 (%47,4)	1,000*
	Negatif	5 (%50,0)	10 (%52,6)	

*Fisher kesin ki-kare testi

Hastalara uygulanan rezeksiyon türleri, pnömonektomi, lobektomi ve lobektomi ile beraber yapılan göğüs duvarı rezeksiyonlarını kapsamaktadır. 48 hastanın 26 (%54)'sına lobektomi, 16 (%33)'sına lobektomi ile beraber göğüs duvarı rezeksiyonu ve 6 (%13)'sına pnömonektomi uygulanmıştır. Uygulanan rezeksiyonlar şekil 6'da gösterilmiştir. Uygulanan cerrahinin hastaların sağkalımına istatistiksel olarak etki etmediği saptanmıştır (p=0.124).

Şekil 6. Hastalara uygulanan rezeksiyon türleri



Tablo14. Hastalara uygulanan rezeksiyon türlerinin karşılaştırılması

		Durum		P
		Exitus	Yaşayan	
Rezeksiyon	Lobektomi	4 (%30,8)	22 (%62,9)	0,124 [#]
	Pnöminektomi	2 (%15,4)	4 (%11,4)	
	Lobektomi+gdr	7 (%53,8)	9 (%25,7)	

[#]Pearson ki-kare testi

Hastaların tümör histopatolojisi karşılaştırıldı ve sağkalıma olan etkileri değerlendirildi. Tümör histopatolojisi skuamöz hücreli karsinom olanlarda adenokarsinom olanlara göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p=0.034). Tablo 15’te gösterilmiştir.

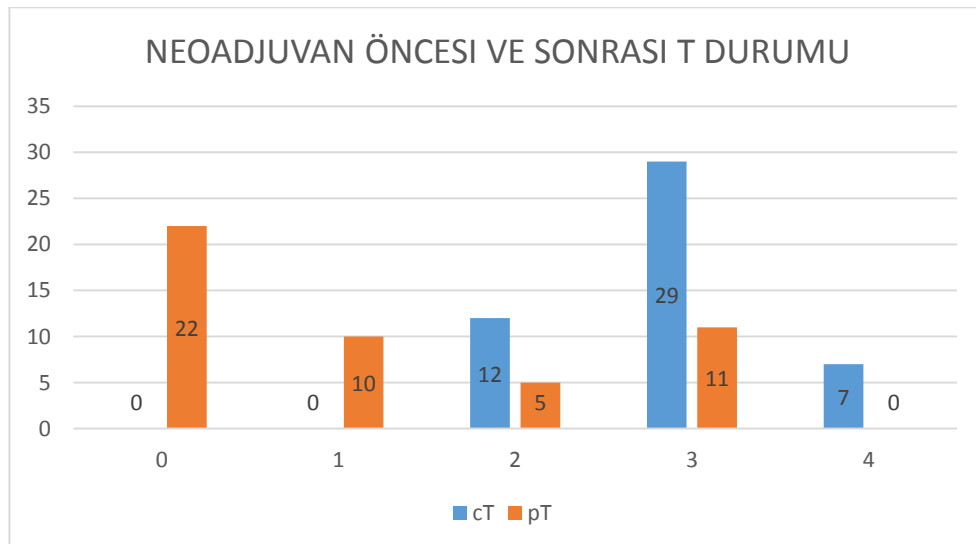
Tablo 15. Tümör histopatolojisinin sağkalıma etkisinin karşılaştırılması

		Durum		P
		Exitus	Yaşayan	
Histopatoloji	Adenokarsinom	7 (%53,8)	7 (%20,0)	0,034*
	Skuamöz	6 (%46,2)	28 (%80,0)	

*Fisher kesin ki-kare testi

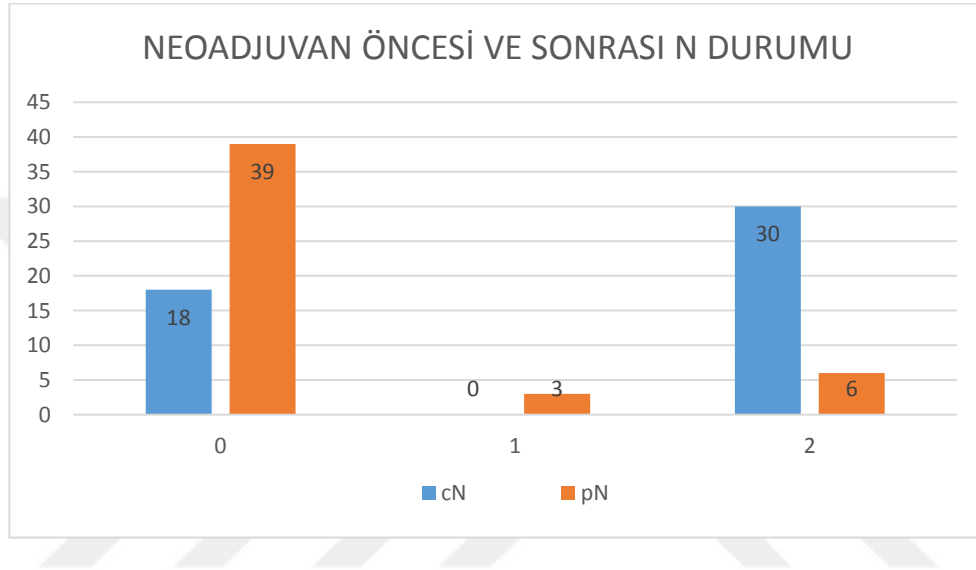
Hastalar 7. TNM’ye göre evrelendirilmiş olup hastaların neoadjuvan öncesi 12 tanesi T2, 29 tanesi T3 ve 7 tanesi T4 evresinde idi. Neoadjuvan sonrası cerrahi tedavi uygulanan hastalar patolojik evrelemesine göre 22 tanesi T0, 10 tanesi T1, 5 tanesi T2, 11 tanesi T3 evresinde oldukları tespit edildi. Hastaların neoadjuvan öncesi ve sonrası T durumu şekil 7’de gösterildi.

Şekil 7. Neoadjuvan öncesi ve sonrası T durumu



Hastaların neoadjuvan öncesinde 18 tanesi N0 ve 30 tanesi N2 evresindeyken neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastaların 39 tanesi N0, 3 tanesi N1 ve 6 tanesi N2 idi. Neoadjuvan öncesi N durumu ve neoadjuvan sonrası N durumu şekil 8’de gösterilmiştir.

Şekil 8. Neoadjuvan öncesi ve sonrasında N durumu



cT ve pT skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Yani işlem sonrasında anlamlı bir değişim izlenmektedir. Tablo 4’te değişim cT ve pT değerlerindeki değişim gösterilmiştir.

Tablo 16. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası T faktöründeki değişim

cT	pT			
	0	1	2	3
2	4 (%8,3)	5 (%10,4)	2 (%4,2)	1 (%2,1)
3	15 (%31,3)	4 (%8,3)	3 (%6,3)	7 (%14,6)
4	3 (%6,3)	1 (%2,1)	0 (%0)	3 (%6,3)

#Marjinal Homojenlik Testi

cN ve pN skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Yani işlem sonrasında anlamlı bir değişim olmuş. Tablo 5’te değişim cN ve pN değerlerindeki değişim gösterilmiştir.

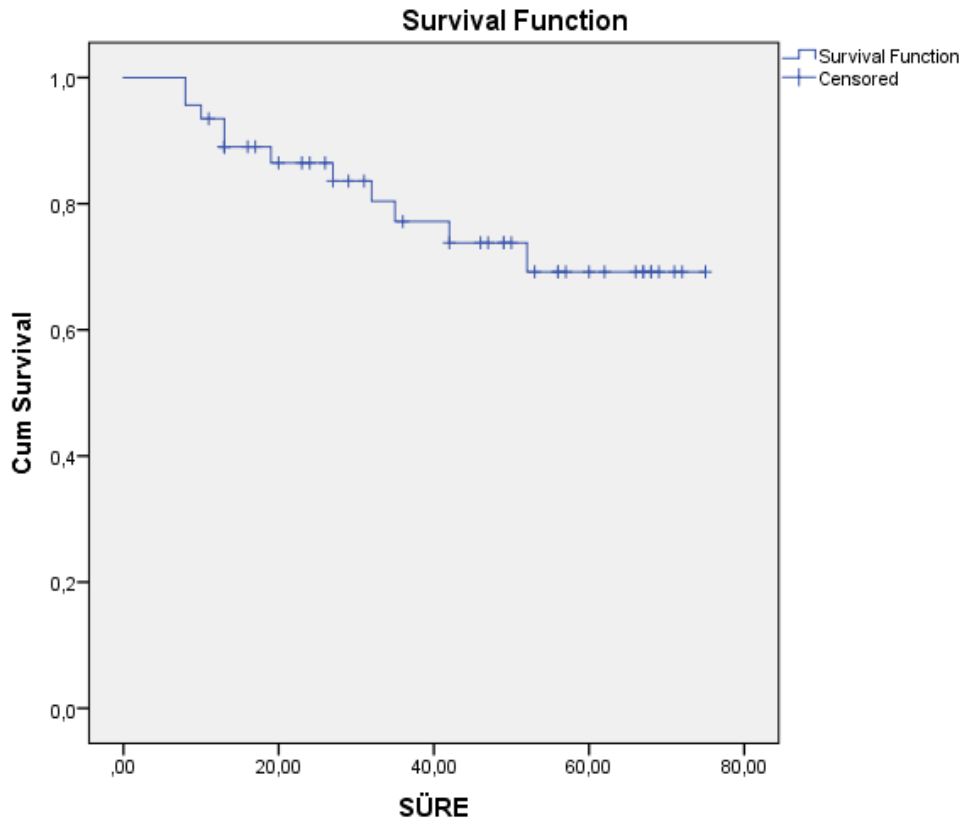
Tablo 17. Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası N faktöründeki değişim

cN	pN		
	0	1	2
0	15 (%31,3)	3 (%6,3)	0 (%0)
2	24 (%50,0)	0 (%0)	6 (%12,5)

#Marjinal Homojenlik Testi

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi $57,8 \pm 4,04$ ay, 5 yıllık sağkalım %66,3 olarak saptanmıştır. Sağkalım eğrisi şekil 9’da gösterilmiştir.

Şekil 9. Sağkalım eğrisi



Hastaların neoadjuvan nedenlerine (T veya N), lenf nodu tutulumunun veya pozitifliğinin durumuna, N7+ olanların diğer hastalara göre sağkalımına, neoadjuvan tedavi için kullanılan protokollerine göre, radyoterapi uygulanan yere göre, neoadjuvan sonrası EBUS veya mediastinoskopi yapılmasına göre, rezeksiyon türüne göre sağkalımları karşılaştırıldı. Karşılaştırılan değişkenler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Sağkalımı etkileyen faktörlerin tek yönlü analizi

		Durum		p
		Exitus	Yaşayan	
Neo. nedeni	T nedenli	5 (%38,5)	16 (%45,7)	0,902*
	N nedenli	8 (%61,5)	19 (%54,3)	
N durum	3	1 (%16,7)	2 (%12,5)	0,864 [#]
	4	1 (%16,7)	3 (%18,8)	
	5	2 (%33,3)	3 (%18,8)	
	7	2 (%33,3)	8 (%50,0)	
N (7 pozitiflik)	Yok	4 (%66,7)	7 (%46,7)	0,635*
	7	2 (%33,3)	8 (%53,3)	
Protokol	KT	3 (%23,1)	14 (%40,0)	0,330*
	KT + RT	10 (%76,9)	21 (%60,0)	
RT yeri	AC	3 (%30,0)	5 (%23,8)	0,749 [#]
	AC + MED	7 (%70,0)	15 (%71,4)	
	MED	0 (%0)	1 (%4,8)	
ppEBUS	Yapılmadı	13 (%100)	35 (%100)	-
	Yapıldı	0 (%0)	0 (%0)	
ppMDX	Yapılmadı	12 (%92,3)	25 (%71,4)	0,246 *
	Yapıldı	1 (%7,7)	10 (%28,6)	

*Fisher kesin ki-kare testi; [#]Pearson ki-kare testi

Histopatoloji, neoadjuvan nedeni trombosit seviyelerinin sağkalıma etkisi incelendiğinde kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,038). Modele ait tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 19. Histopatoloji, neoadjuvan nedeni ve trombositin sağkalıma etkisi

							%95 CI	
	B	SE	Wald	df	p	Exp (B)	Lower	Upper
Histopatoloji	1,312	,629	4,353	1	,037	3,714	1,083	12,737
Neo. Nedeni	- 0,578	,634	0,830	1	,362	0,561	,162	1,945
Trombosit	,002	,001	1,413	1	,234	1,002	,999	1,004

*Cox Regresyon

Yukarıdaki tabloda elde edilen cox regresyon modeline göre; tümör histopatolojisinin adenokarsinom olması ölüm olasılığını 3,71 kat arttırmaktadır ve bu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,037$). Bunun yanında neoadjuvan nedeni ve trombosit değişkenlerinin ölüm olasılığına etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,362 ve 0,234).



6. TARTIŞMA

Akciğer kanseri olgularının sadece %16'sında kanser primer bölgede sınırlı iken, %25'i bölgesel lenf nodlarına veya çevre dokulara invazyon yapmışken, %51'i ise kanser uzak organlara metastaz yaptıktan sonra tanı alır (54). Küçük hücreli dışı karsinomlarının tanı konulduğu ancak %20-30'u cerrahi olarak tedavi edilebilir evrededir (54,55). En iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlayan tedavi metodu cerrahi rezeksiyondur (55,56). Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle lokal ileri evre hastalar tümör hacminin küçülmesi veya lenf nodlarının hastalıktan arınması ile cerrahi tedavi adayı haline getirilmeye çalışılmaktadır (56,57). Ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi prosedürler artmış morbidite ve mortaliteleri nedeniyle özel dikkat gerektirmektedir (56,57).

48 hasta ile yapılan bu çalışmanın büyüklüğü literatür ile karşılaştırıldığında yeterli büyüklükteydi (1,61). Ichinose ve ark. 27, Rendina ve ark. 42, Grünenwald ve ark. 40, Doddoli ve ark. 100, Alifano ve ark. 118 hastadan oluşan neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi sonuçları bildirmişlerdir (58, 59, 62, 63, 64).

Serimizde yaş ortalaması $56,25 \pm 6,54$ (42-72) bulunmuştur. Bu özelliği ile literatürle uyumludur (58,59,60).

Hastalara uygulanan rezeksiyon türleri, pnömonektomi, lobektomi ve lobektomi ile beraber yapılan göğüs duvarı rezeksiyonlarını kapsamaktadır. 48 hastanın 26 (%54)'sına lobektomi, 16 (%33)'sına lobektomi ile beraber göğüs duvarı rezeksiyonu ve 6 (%13)'sına pnömonektomi uygulanmıştır. Rezeksiyon türü uzun dönemde hastaların sağkalımını istatistiksel olarak etkilememiştir ($p=0.124$).

Literatürde neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomiye de içeren cerrahi uygulamalar tartışılmıştır. Doddoli ve ark.'nın yaptığı indüksiyon kemoterapi sonrası pnömonektomi olgularını içeren 100 vakalık seride pnömonektominin yüksek riskli bir prosedür olduğu saptanmış ve özellikle sağ pnömonektomi sonrası morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (64). Diğer taraftan Margaritora ve ark.'nın yürüttüğü 85 hastalık vaka serisi olan bir çalışmada preoperatif KT ve RT sonrası yapılan pnömonektominin, KT-RT almayanlara göre güvenli bir prosedür olduğu öne sürülmüştür. Ancak özellikle RT sonrası cerrahide kan transfüzyonu ihtiyacının artabileceği ve hastanede yatış süresini uzatabileceği dezavantaj olarak eklenmiştir. (68)

Albain ve ark.'nın yürüttüğü 202 vakalık randomize kontrollü çalışmada yalnızca kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar ile neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmış. Sağkalım oranının neoadjuvan kemoterapi tedavisi sonrası lobektomi uygulanan hastalarda, yalnızca kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi uygulanan hastaların sağkalımında yalnızca kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastalara göre anlamlı bir fark saptanmamış (65).

Weder ve arkadaşlarının yürüttüğü 827 vakayı kapsayan geniş bir seride evre III KHDAAK olgularında 176 hastaya pnömonektomi yapılmış, hastaların 138'ine genişletilmiş pnömonektomi yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiş. Perioperatif mortalite %3, 90 günlük postoperatif mortalite %3, 3 yıllık sağkalım %43, 5 yıllık sağkalım %38 olarak saptanmış (69). Deneyimli bir merkezde, hastanın cerrahi tam rezeksiyonu için pnömonektomi gerektirmesi, potansiyel küratif tedavi olan multimodal tedaviden faydalanmaması için tek başına bir neden olarak görülmemesi önerilmiştir. Bizim serimizde iki vakada (bir pnömonektomi, bir lobektomi + gdr) 90 günlük mortalite görüldü (%4,1). Bu yönüyle literatür ile benzer sonuçlar ile karşılaştık.

Bizim çalışmamızda hastaların sağkalım süresi ortalama 57.8 ± 4.04 ay olarak bulundu. 5 yıllık sağkalım oranı ise %66.3 olarak saptandı. Bizim serimizde T nedenli ve N nedenli hastalar bulunduğundan, literatürdeki çoğunlukla N2 hastalar ile yapılmış çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Yang ve ark.'larının yaptığı randomize kontrollü çalışmada 1362 N2 lenf nodu tutulumu olan hasta değerlendirilmiş, çalışma sonuçları KT'ye RT eklemenin sağkalımı uzatmadığını ortaya koymuş. Ortalama sağkalımları yalnız KT grubunda 40.8 ay, KT+RT grubunda 39.6 ay olarak bulunmuş. 5 yıllık sağkalım iki grupta da %41 olarak tespit edilmiş. Ancak downstaging yönünden değerlendirildiğinde KT+RT tedavisi alan hasta grubu KT tedavisi alan hasta grubuna göre üstünmüş (74). Toyooka ve ark.'larının yaptığı N2 ve N3 hastaların dahil edildiği 50 hastayı kapsayan randomize kontrollü çalışmada; KT grubunun 5 yıllık sağkalımını %26,7, KRT grubunun ise %67,1 olarak saptamış. Hastalıksız sağkalımda ve patolojik downstagingde KT'ye RT eklenmesini prognostik faktör olarak kabul etmiştir (75).

Pless ve ark'larının 232 hasta ile yürüttüğü N2/IIIA hasta grubunda ortalama sağkalım KT alanlarda 26,2 ay, KRT alanlarda 31,7 ay olarak bulunmuş. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ve RT'nin sağkalımda hastalara ek yarar sağlamadığı savunulmuştur (76). Thomas ve arkadaşlarının yürüttüğü 524 evre III hastanın incelendiği bir randomize kontrollü çalışmada yalnız KT alan grupta 5 yıllık sağkalım %18, KRT alan grupta %21 olarak saptanmış. Gruplar arası sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, patolojik yanıt ve mediastinal downstaging açısından RTnin olumlu etkisi olacağını belirtmiş ancak RT sonrası pnömonektomide tedavi ilişkili mortalite oranlarının yüksek olduğunu vurgulamış (77).

Kliniğimizde yürütülen bu çalışmada cerrahi tipi (pnömonektomi, lobektomi, lobektomi ile beraber göğüs duvarı rezeksiyonu) ile mortalite ve sağkalım arasında anlamlı bir bağlantı izlenmemiştir ($p=0,124$).

Neoadjuvan sonrası hastaların cerrahiye uygunluğunun değerlendirildiği temel parametrelerden biri solunum fonksiyon testleri ve FEV1 değerleridir. Çalışmamızda hastaların ortalama FEV1 değerleri 2,83 lt olarak tespit edildi. En yüksek FEV1 değeri 4,0 lt iken en düşük FEV1 değeri 1,51 lt idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel durumu değerlendirildiğinde genel durumu iyi olan hastalara cerrahi uygulanmış olması cerrahi mortalite, morbidite ve sağkalımı iyi yönde etkilediği gözlemlenmiştir.

Neoadjuvan nedeni olarak hastalar T ve N nedeni olmak üzere ikiye ayırdık. Çalışmamızda T nedeni neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi alan hastalar 21 ve N nedeni neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi alan hastaların sayısı 26'dır. T ve N nedeni kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.902$).

N pozitifliği sağkalımı istatistiksel olarak etkilememiştir ($p=0.864$). N7 pozitif olan hastalar subgroup olarak değerlendirilmiş ancak sağkalıma etkisi istatistiksel olarak ortaya konulamamıştır ($p=0.635$).

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi olarak iki protokol uygulanmıştır. Hastaların 17 tanesi neoadjuvan tedavi olarak yalnızca kemoterapi uygulanırken, 31 hastaya neoadjuvan kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulandı. Bu iki protokol

ile neoadjuvan tedavi uygulanan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Bu iki tedavi protokolü sonrası sağkalım ve morbidite açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,330$). Guo ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı 12 çalışmayı kapsayan 2724 hastayı içeren metaanalizde yalnızca KT alan hasta grubu ile KRT alan hasta grubu kıyaslanmış, sağkalım yönünden birbirlerine üstünlüğü olmadığı ortaya konulmuştur (66). Bu yönü ile çalışmamızın sonuçları ile benzerdir ancak metaanalizde histopatolojik subgruplar ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu önerisinde bulunulmuştur. Bizim yürüttüğümüz çalışmada gruplar arası dengeli bir dağılım yoktu. 14 hastada adenokarsinom saptandı, 34 hastada skuamöz hücreli kanser mevcuttu. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında skuamöz hücreli kanser patolojisi olan hastalarda adenokarsinoma göre sağkalım istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,034$). Bu yönü ile literatüre katkısı olabilir.

Guo ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde yer alan birçok çalışmada, iki preoperatif rejim ile cerrahi komplikasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır. Metaanalizin final sonucunda neoadjuvan kemoradyoterapinin evre III KHDAK hastalarda lokal kontrol, tümör downstaging, mediastinal lenf nodu tam cevabına yarar sağladığı ortaya çıkmıştır. Fakat KT'e eklenen RT tedavisinin neoadjuvan KT'ye göre 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda da neoadjuvan tedavi olarak KT veya KRT alan hastalar arasında 5 yıllık sağkalımda anlamlı farklılık yoktur ($p=0.330$).

Kemoradyoterapiyi içeren neoadjuvan tedavinin tümör çapını küçülterek rezektabilite oranını artırması mümkündür. Bazı çalışmalar evre III KHDAK hastalarında, indüksiyon kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin yalnızca kemoterapi tedavisi alanlara göre sağkalımı arttıracaklarını göstermiştir(72,73) Bununla beraber indüksiyon kemoterapiye radyoterapinin eklenmesinin sağkalım üzerine etkisi olmadığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (66,71).

Her ne kadar bizim çalışmamızda KRT tedavisi ile yalnızca KT tedavisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım mortalite ve morbidite açısından anlamlı farklılık saptanmamış olsa da; indüksiyon KRT, yalnızca KT'ye göre bir çok potansiyel avantaja sahiptir. Çalışmalar göstermiştir ki preoperatif tedaviye RT eklenmesi, indüksiyon tedavisinde önemli bir amaç olan lokal kontrol oranını arttırdığı izlenmiştir (67). Bütün bunlarla beraber ana prognostik faktör olarak

sağkalıma en fazla yarar sağlayanın cerrahi tam rezeksiyonun olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.

RT yeri 8 hastada akciğer, 1 hastada mediasten, 22 hastada da mediasten ve akciğer olarak uygulanmış, üç grupta değerlendirilmiştir. RT yerinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,749$).

Neoadjuvan sonrası opere edilen hastalarda sağkalım, morbidite ve mortaliteye katkısı olabilecek prognostik faktörler de çalışmaya katıldı. Prognostik faktör olarak laboratuvar çalışmasında hastaların neoadjuvan öncesi LDH ve Trombosit değerleri araştırıldı. Trombosit sayısı ve LDH değerleri baz alınarak değerlendirildiğinde literatürde yeterli çalışma bulunmamakta ve bizim verilerimize göre sağkalımı etkileyecek istatistiksel anlam bulunmamıştır.

Yapılmış çalışmalar gelecekte bireyselleştirilmiş neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yaklaşımlar ile ilgili umut vadetmektedir. Antikor tedavisi ve tirozinkinaz inhibitörler üzerinde çalışılmaktadır (70). Hedef tedaviler ancak bu şekilde yüksek sistemik kontrol sağlarken, hematolojik toksisteyi azaltarak hastaları kemoterapötik ajanların yan etkilerinden koruyabilir. İdeali akciğer kanserine yaklaşımda, hastaların histopatolojik ve genotipik açıdan özelleştirilmiş tedavi protokolleri ile multidisipliner değerlendirilmesidir.

7. SONUÇ

Neoadjuvan KRT ve neoadjuvan KT tedavi protokollerinin sağkalım açısından birbirine üstünlüğü tespit edilmemiştir. Evre III KHDAK hastalarına uygulanan neoadjuvan tedavi protokolleri sayesinde lokal kontrol, tümör downstaging sağlanıp hastalık cerrahi tedaviye uygun hale gelebilmektedir ve bu multimodaliter tedavi yaklaşımı sayesinde sağkalımda olumlu değişimler sağlanabilmektedir.

Rezeksiyon yapılırken olabilecek en daraltılmış anatomik rezeksiyon tercih edilmelidir. Fakat çalışmada ortaya konulduğu gibi pnömonektomi gerektiren vakalarda da cerrahi tedavinin içinde bulunduğu multimodaliter tedavi yaklaşımı ile sağkalıma katkı sağlanabilmektedir ve cerrahi rezeksiyon türünün sağkalım ve mortalite üzerine etkisi yoktur.

Çalışmamızda KHDAK içersinde bulunan adenokarsinom türünün skuamöz hücreli kansere göre sağkalım açısından daha kötü olduğu tespit edildi.

8. ÖZET

Giriş ve Amaç:

Evre III KHDAK hastalarında cerrahi tedavi olmaksızın sağkalım oranı oldukça düşüktür. KHDAK tedavisinde cerrahi tedavi en iyi tedavi seçeneği olmasına karşın tanı konulduğu anda bu hastaların sadece %25 kadarı cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır. Tümör invazyonu ve hastalığın lenf nodu tutulumu cerrahi tedavi şansı verilemeyen hastaların neoadjuvan tedavi sonrası hastalığın evresinin gerilemesiyle cerrahi tedavi şansı yakalamaktadır.

Çalışmamızın amacı neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi prosedürden oluşan multimodaliter tedavi uygulanan hastaların morbidite, mortalite ve sağkalım oranlarının belirlenmesi ve protokollerin sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod:

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Uygulama ve Araştırma Merkezinde, 01.01.2008 ve 01.01.2017 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen 48 hasta incelendi. Veriler, bu hastalar için prospektif olarak oluşturulmuş veri setinden retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın yaş ortalaması 56,25 (49-72) ve cinsiyet dağılımı 7 kadın, 41 erkek hasta şeklindedir.

Tümör invazyonu nedeniyle neoadjuvan tedavi uygulanıp tümör invazyonu geriledikten sonra ameliyat edilen hastalar (21 hasta) ile hastalığın lenf nodu tutulumu nedeniyle neoadjuvan tedavi uygulanıp lenf nodu tutulumu olmadığı kanıtlandıktan sonra ameliyat edilen hastalar (27 hasta) arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,902$).

Hastalara uygulanan rezeksiyon türleri, pnömonektomi, lobektomi ve lobektomi ile beraber yapılan göğüs duvarı rezeksiyonlarını kapsamaktadır. 48 hastanın 26 (%54)'sına lobektomi, 16 (%33)'sına lobektomi ile beraber göğüs duvarı rezeksiyonu ve 6 (%13)'sına pnömonektomi uygulanmıştır. Uygulanan cerrahinin hastaların sağkalımına istatistiksel olarak etki etmediği saptanmıştır ($p=0.124$).

Hastaların tümör histopatolojisi karşılaştırıldı ve sağkalıma olan etkileri değerlendirildi. Tümör histopatolojisi skuamöz hücreli karsinom olanlarda adenokarsinom olanlara göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0.034$).

Hastalar 7. TNM'ye göre evrelendirilmiş olup hastaların neoadjuvan öncesi 12 tanesi T2, 29 tanesi T3 ve 7 tanesi T4 evresinde idi. Neoadjuvan sonrası cerrahi tedavi uygulanan hastalar patolojik evrelemesine göre 22 tanesi T0, 10 tanesi T1, 5 tanesi T2, 11 tanesi T3 evresinde oldukları tespit edildi. cT ve pT skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Hastaların neoadjuvan öncesinde 18 tanesi N0 ve 30 tanesi N2 evresindeyken neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastaların 39 tanesi N0, 3 tanesi N1 ve 6 tanesi N2 idi. cN ve pN skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi protokolleri yalnızca kemoterapi (17 hasta) ve kemoradyoterapi (31 hasta) tedavilerini içermektedir. İki tedavi protokolü arasında sağkalıma etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.330$).

9. KAYNAKLAR

1. Shields TW. General thoracic surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2005
2. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. Cancer 1992;70:1102-1110
3. Saijo N. New chemotherapeutic agents for the treatment of non-small cell lung cancer: the Japanese experience. Chest 1998;113:17S-23S
4. Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, et al. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. Ann Thorac Surg 1997;64:809-813
5. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000;70:1826-1831
6. Rusch VW. Surgical treatment of patients with N2 disease. Semin Radiat Oncol 1996;6:76-85
7. Soneu JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high-dose thoracic radiation. Ann Thorac Surg 1999;68:316-320
8. Vansteenkiste JF, De leyn PR, Deneffe GJ, et al. Vindesine-ifosfamide-platinum (VIP) induction chemotherapy in surgically stage IIIA N2 non-small cell lung cancer; a prospective study. Leuven Lung Cancer Group. Ann Oncol 1998;9:261-267
9. Spiro SG, Porter JC: Lung Cancer-Where are we today? Current advantages in staging and non-surgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1166-96
10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA. Cancer J. Clin. Wiley Online Library; 2011;61:69-90
11. Türk Toraks Derneği, Türk Toraks Dergisi Ek-Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi
12. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyoloji ve etyolojisi In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34

13. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22
14. Sultan, Eser Göksel T. Türkiye'nin Akciğer Kanseri İnsidensi. Türk Toraks Derneği 13. Yıllık kongresi [internet]. 2010; Available from: <http://www.toraks.org.tr/sunumerkezi/?s=24223C5F5856265D29>
15. Albreg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3suppl):29-55
16. Kocabaş A, Erdiñç E, Polatlı M, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ). İç: Metintaş M, ed. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri, Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık;2010:27-42
17. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. Am. J. Respir. Crit. Care Med. Am Thoracic Soc; 2005;172:523-9
18. Tammemagi CM, et al. Lung carcinoma symptoms: an independent predictor of survival and an important mediator of African-American disparity in survival. Cancer 2004;101:1655
19. Hamilton W, et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. Thorax 2005;60:1059.
20. Herth F, Ernst A, Becker HD. Long-term outcome of lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. Chest 2001;120:1592
21. Tsoumakidou M, et al. A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy. Respiration 2006;73:808
22. Fartoukh M, et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. Respiration 2007;8:1.
23. Park Hs, et al. Bronchial artery and systemic artery embolization in the management of primary lung cancer patients with hemoptysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:638

24. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076
25. Dos A. Pathology of Lung Tumors. Textb. Pulmonary Crit. Care Medicine Vol. 1 2. JP Medical Ltd; 2011
26. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thoracic Oncology Elsevier*; 2016;11:39-51
27. Sagawa M, Koike T, Sato M, Oda M, Kondo T, Kato H, et al. Segmentectomy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann. Thorac. Surg. Elsevier*; 2001;71:1100-4
28. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. Oxford University Press*; 2012;ivs472
29. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*; 2009;27:2553-62
30. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer A-M, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Elsevier*; 2011;142:538-46
31. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D'Cunha J. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann. Thorac. Surg. Elsevier*; 2011;92:1943-50
32. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Group LCS. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg. Elsevier*; 1995;60:615-23
33. Bagan P, Berna P, Das Neves Pereira JC, Le Pimpec Barthes F, Foucault C, Dujon A, et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and

comparative analysis of feasibility and results. *Ann. Thorac. Surg.* Elsevier; 2005;80:2046-50

34. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143.

35. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* Elsevier; 2006;11:651-65.

36. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac. Oncol.* 2009;4:792-801

37. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Elsevier; 2011;141:662-70

38. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2006;61:597-603

39. Naef AP. The story of thoracic surgery: milestones and pioneers. *Hogrefe & Huber*; 1990

40. Kaiser LR. General thoracic surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2000. P. 152-65

41. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small cell lung cancer: a single-institution study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Elsevier; 1997;114:347-53

42. Evans 3rd NR, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaissert HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;139:991-2
43. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983;86:654-8
44. Joo JB, DeBord JR, Montgomery CE, Munns JR. Perioperative factors as predictors of operative mortality and morbidity in pneumonectomy/discussion. *Am. Surg. Southeastern Surgical Congress*; 2001;67:318
45. Thomas CP. Conservative an Extensive Resection for Carcinoma of the Lung: Tudor Edwards Memorial Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 8th April 1959. *Ann. R. Coll. Surg. Engl. Royal College of Surgeons of England*; 1959;24:345
46. Johnston JB, Jones PH. The treatment of bronchial carcinoma by lobectomy and sleeve resection of the main bronchus. *Thorax.* BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 1959;14:48-54
47. Kittle CF. Atypical resections of the lung: bronchoplasties, sleeve resections and segmentectomies-their evolution and present status. *Curr. Probl. Surg.* Elsevier; 1989;26:63-132
48. Yang, P. et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 128,452–462 (2005)
49. Riquet, M. et al. Long-term survival with surgery as part of a multimodality approach for N3 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*44, 1117 (2013)
50. Nakamura, H., Kawasaki, N., Taguchi, M. & Kabasawa, K. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 54, 325–329 (2006).
51. Carolyn ER, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer in: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW. *General Thoracic Surgery.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005

52. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: a guide for future studies. *J. Clin. Oncol.* 1984;2:1352-1358
53. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984;54:1802-1813
54. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics. *Cancer J Clin.* 2007;57:43-66
55. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A. Akciğer kanserleri: tanı ve Tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000;15-34
56. Ginsberg RJ, Martini N. Non Small Cell Lung Cancer, Surgical Management In Thoracic Surgery. In Pearson FG, Cooper JD(ed). Thoracic Surgery. Churchill Livingstone, 2002;837-58.
57. Shield TW. General Features of Pulmonary Resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rush VW (ed) General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6th ed, 2005;420-32
58. Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, Ikeda J, Okamoto J, Sakai M. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2003;76:1810-15.
59. Alifano M, Boudaya MS, Salvi M, Collet JY, Dinu C, Broët SC, Régnard JF. Pneumonectomy After Chemotherapy: Morbidity, Mortality, and Long-Term Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1866-73.
60. Singhall S, Shrager JB, Larry R. Multimodality Therapy for Non Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (ed). General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA, 6th ed.,2005;p. 1653-79
61. Ginsberg RJ, Martini N. Non Small Lung Cancer, Surgical Management In Thoracic Surgery. In: Pearson FG, Cooper JD(ed). Thoracic Surgery. Churchill Livingstone, 2002;837-58.

62. Rendina EA, Venuta F, Giacomo TD, Ciccone AM, Ruvolo G, Coloni GF, Ricci C, Patterson GA. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:225-33.
63. Grunenwald DH, André F, Péchoux CL, Girard P, Lamer C, Laplanche A, Tarayre M, Arriagada R, Chevalier TL. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:796-802.
64. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, Robitail S, Yena S, Astoul P, Giudicelli R, Fuentes P, Thomas P. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: An uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:416-25.
65. Albain K, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fly WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JC. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-86.
66. Guo SX, Jian Y, Chen YL et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for resectable Stage III non-small-cell lung cancer: a meta-analysis *Sci Rep* 2016;6:34388.
67. Pottgen, C. et al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. *BMC Cancer* 15, 363 (2015).
68. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Dall'armi V, Porziella V, Meacci E et al. Pneumonectomy with and without induction chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer: short and long-term results from a single centre. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:29–40
69. Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, Hillinger S, Welter S, et al. (2010) Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139: 1424–1430.

70. Hotta, K. et al. Gefitinib Combined With Standard Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The LOGIK0902/OLCSG0905 Intergroup Study Protocol. *Clin Lung Cancer* 17, 75–79 (2016)
71. Shah, A. A. et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 93, 1807–1812 (2012)
72. Uramoto, H. et al. The long-term outcomes of induction chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer. *Case Rep Oncol* 7, 700–710 (2014).
73. Kawaguchi, K. et al. Trimodality therapy for lung cancer with chest wall invasion: initial results of a phase II study. *Ann Thorac Surg* 98, 1184–1191 (2014).
74. Yang, C. F. et al. Adding radiation to induction chemotherapy does not improve survival of patients with operable clinical N2 nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 150, 1484–1493 (2015).
75. Toyooka, S. et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15, 954–960 (2012).
76. Pless, M. et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386, 1049–1056 (2015).
77. Thomas, M. et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 9, 636–648 (2008)
78. Cerfolio R.J. ,Bryant A.S., Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, vol. 131 (pg.1229-1235)

10. ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Nedeniyle Uygulanan Neoadjuvan Tedavi Protokollerinin Postoperatif Morbidite, Mortalite ve Sağkalıma Etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Hasan AKIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	2. Cerrahi Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐	FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☐
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		V1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:		☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Nedeniyle Uygulanan Neoadjuvan Tedavi Protokollerinin Postoperatif Morbidite, Mortalite ve Sağkalıma Etkisi"				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
KARAR BİLGİLERİ	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Karar No: 921</td> <td style="width: 50%; border: none;">Tarih: 06.01.2017</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border: none;"> Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. </td> </tr> </table>	Karar No: 921	Tarih: 06.01.2017	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
Karar No: 921	Tarih: 06.01.2017				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr. Muzaffer FİNCANCI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Uz. Dr. Muzaffer FİNCANCI	Enf. Hast. Ve Kln. Mik.	İstanbul EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uz. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPİŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR	Dermatoloji	İstanbul EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yard. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Müh. Ömer Candaş DİLAN	Biyomedikal	İl Sağlık Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Muzaffer FİNCANCI
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.