



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİNDE

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMIN ROLÜ: RETROSPEKTİF ANALİZ

Dr. Erhan ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİNDE

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMIN ROLÜ: RETROSPEKTİF ANALİZ

Dr. Erhan ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Hüseyin MELEK

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
GİRİŞ	1
Genel Bilgiler.....	2
1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	2
2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi.....	2
2.A Sigara.....	2
2.B Asbest.....	3
2.C Radon	3
2.D Radyasyon.....	3
2.E Diğer	3
3. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	4
3.A Adenokarsinom	4
3.B Yassı Epitel Hücreli Karsinom	4
3.C Büyük Hücreli Karsinom.....	4
3.D Küçük Hücreli Karsinom.....	5
4. Akciğer Kanserinde Klinik	7
5. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Ve Tanı Yöntemleri	7
5.A Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	7
5.B Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	9
6. Akciğer Kanserinde Evreleme	12
6.A T Faktörü.....	12
6.B N Faktörü	12
6.C M Faktörü.....	18
6.D Evreleme Yöntemleri.....	18
7. Akciğer Kanserinde Tedavi	22
7.A Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi	23
7.B Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	23

8. Akciğer Kanseri Neoadjuvan/İndüksiyon Tedavi Kavramı	27
8.A Neoadjuvan Kemoterapi.....	28
8.B Neoadjuvan Radyoterapi.....	30
8.C Neoadjuvan Kemoradyoterapi	31
9. Akciğer Kanseri Neoadjuvan/İndüksiyon Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Mediyastinal Yeniden Evreleme	33
10. Akciğer Kanseri Tedavi Komplikasyonları.....	36
10.A Kemoterapi Komplikasyonları	36
10.B Radyoterapi Komplikasyonları	36
10.C Cerrahi Komplikasyonları	36
11. Akciğer Kanseri Takip ve Tedavisinde Multidisipliner Konseyin Önemi	37
GEREÇ VE YÖNTEM	38
1. Çalışma Grubu Ve Özellikleri.....	38
2. Hastalardan Rutin İstenilen Tetkikler	38
3. Tedavinin Planlanması ve Neoadjuvan Kemoterapi / Kemoradyoterapi	39
4. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yeniden Değerlendirme	39
5. Preoperatif Değerlendirme.....	40
6. Cerrahi Tedavi Yaklaşım	41
7. Cerrahi Sonrası Yeniden Değerlendirme	41
8. Tedavi Sonrası Takip.....	42
9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Değerlendirilmesi.....	42
10. İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	42
BULGULAR.....	43
1. EVRE 1-2 Hastaların Analizi	45
2. EVRE 3 Hastaların Analizi	52
3. Evre 4A Hastaların Analizi	60
TARTIŞMA.....	66
SONUÇLAR.....	72
KAYNAKÇA	73
EKLER	82
TEŞEKKÜR.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	86

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Tedavi planı hastalığın tanı anındaki evresine göre belirlenmekte ve birçok tedavi yöntemini içermektedir. Multidisipliner konsey farklı uzmanlık alanlarının birlikte çalıştığı ve hastalığın yönetiminde klinik görüşlerin paylaşıldığı toplantılardır. Hastanemizde akciğer kanseri tedavisi multidisipliner konsey tarafından yönetilmektedir. Bu tez çalışmasının amacı; konseyde değerlendirilip tedavi kararı alınan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sonuçlarını analiz ederek hastaların yönetiminde konseyin etkisini tespit etmektir.

Yöntem: Mayıs 2015 - Kasım 2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi haftalık Multidisipliner Toraks Onkoloji Konseyinde değerlendirilen 1771 hastanın demografik-klinik verileri, toplantı tedavi planı ve sonuçları kaydedildi. Akciğer dışı tümör hastaları ve küçük hücreli akciğer karsinomlu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Küçük hücre dışı akciğer kanserli 769 hasta çalışmaya dahil edilerek hastalara uygulanan tedaviler, sonuçları ve sağkalımları analiz edildi.

Bulgular: Klinik olarak hastaların 291'i erken evre, 478'i ileri evreydi. Erken evre hastaların %86,5'ine cerrahi uygulandı. Hastaların 25'ine (%9,3) segmentektomi, 180'ine (%67,1) lobektomi ve 6'sına (%2,2) pnömonektomi uygulandı. Bir hastada mortalite, 70 (%24) hastada morbidite saptandı. Beş yıllık sağkalım %64,1 idi. İleri evre hastaların %47'sine cerrahi uygulandı. Bu hastaların %78,8'i neoadjuvan tedavi sonrası idi. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda progresyon oranı %2,4, cerrahiye gitme oranı %88,1 idi. Hastaların 14'üne (%6,1) segmentektomi, 169'una (%74,1) lobektomi, 20'sine (%8,7) pnömonektomi uygulandı. Bir hastada mortalite, 84 (%17,5) hastada morbidite saptandı. Beş yıllık sağ kalım %38,6 idi.

Sonuç: Multidisipliner konsey tarafından ynetilen ileri evre akciğer kanserinde neoadjuvan tedavi dşk progresyon, dşk mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenle uygulanabilir yaklaşımdır.



SUMMARY

Introduction and Aim: Lung cancer is one of the leading cancer-related deaths in our country much like the rest of the world. The treatment plan is determined according to the stage of the disease at the time of diagnosis and includes many treatment methods. Multidisciplinary councils are meetings where different specialties work together and clinical opinions are shared in the management of the disease. Lung cancer treatment in our hospital is managed by a multidisciplinary council. The purpose of this thesis is; to determine the effect of the council in the management of patients by analyzing the results of patients with non-small cell lung cancer, which are evaluated and treated according to the decision of the council.

Method: Demographic-clinical data, treatment plan and results of 1771 patients who were evaluated at Bursa Uludag University Medical Faculty Weekly Multidisciplinary Thoracic Oncology Council between May 2015 and November 2019 were recorded. Nonpulmonary tumor patients and patients with small cell lung carcinoma were excluded from the study. 769 patients with non-small cell lung cancer were included in the study and the treatments applied to the patients, their results and survival were analyzed.

Results: Clinically, 291 of the patients were early stage and 478 were advanced. Surgery was applied to %86.5 of early stage patients. Segmentectomy was performed in 25 (%9.3) patients, lobectomy in 180 (%67.1) and pneumonectomy in 6 (%2.2) patients. Mortality was seen in one patient and morbidity in 70 (%24) patients. Five-year survival was %64,1. Surgery was applied to 47% of advanced stage patients. 78.8% of these patients were after neoadjuvant therapy. The rate of disease progression was %2.4 in patients who received neoadjuvant therapy, and the rate of patients who underwent surgery was 88.1%. Segmentectomy was performed in 14 (%6.1) patients, lobectomy in 169 (%74.1), and pneumonectomy in 20

(%8.7). Mortality was detected in one patient and morbidity in 84 (%17.5) patients. Five-year survival was %38,6.

Conclusion: Neoadjuvant therapy in advanced stage lung cancer managed by a multidisciplinary council is a safe approach with low progression, low mortality and morbidity rates.



GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Akciğer kanserlerinde takip ve tedavi protokolü hastanın performansı ve hastalığın tanı anındaki evresine göre uluslararası rehberler eşliğinde belirlenmektedir. Bu rehberlere göre akciğer kanserinde uygulanacak onkolojik tedavinin (kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi, immünoterapi) ve dozunun, mediyasten evrelemesinin gerekliliğinin ve tipinin, cerrahi yaklaşımın oldukça detaylı ve tartışmalı olması nedeniyle bu hastalarda en iyi tedavi planı uzman bir ekibin multidisipliner işbirliği ile elde edilmektedir.

Erken evre akciğer kanserli hastalarda altın standart yaklaşım cerrahidir ancak olguların sadece %20-25'i erken evrede saptanmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan ve postoperatif dönemde patolojik evresine göre seçilmiş hastalarda onkolojik tedavi önerilmektedir. İleri evre hastalıkta ise kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi, hedefe yönelik tedavi, cerrahi ve bunların kombinasyonları gibi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Neoadjuvan tedavi lokal ileri evre (Evre 3) akciğer kanserli hastalarda cerrahi öncesi verilen tedavi olarak 1982 yılında tanımlanmıştır (1). Bu tedavinin amacı mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın tümör boyutunu küçültmek, mikrometastazları tedavi etmek, rezektabiliteyi arttırmak, cerrahi öncesi zaman kaybını ortadan kaldırmak ve sağ kalım oranlarını yükseltmektir (2). Bu amaçla uygulandığında hastaların %60'ında tedaviye olumlu yanıt, %5-15'inde tam yanıt alınırken yaklaşık %1-5'inde progresyon görülebilmektedir (3). Ulusal ve uluslararası akciğer kanseri rehberlerinde lokal ileri evre akciğer kanseri tedavisinde önerilmesine rağmen sağ kalımı arttırdığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Erken evre hastalıkta yeterli kanıt olmadığı için uygulanması önerilmesede seçilmiş hastalarda (örneğin pancoast tümörü T3N0) uygulanmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı; multidisipliner toraks onkoloji konseyinde Mayıs 2015 - Kasım 2019 tarihleri arasında değerlendirilen ve prospektif kaydedilen tüm hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenip primer küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle tedavi kararı alınan hastaların tedaviye yanıt durumunu, operasyon durumunu, mortalite-morbidite oranlarını, sağ kalım oranlarını ortaya koymaktır.

Genel Bilgiler

1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri 20. yy öncesi nadir görülmekteyken son yıllarda artan sigara kullanımı ve hava kirliliğindeki artış, kimyasal maruziyetler, beslenme biçimindeki değişikliklerle birlikte sıklığı giderek artmaktadır. Dünyada en sık görülen kanser tipidir. Türkiye’de ise erkekler arasında ilk sırada kadınlar arasında 4. sırada görülmektedir. Global kanser istatistikleri 2018 verilerine göre dünyada akciğer kanseri insidansı 2,1 milyon ve akciğer kanserine bağlı ölüm 1,7 milyon olup gelişen/gelişmekte olan ülkelerde 5 yıllık sağkalım %10-20 arasındadır. Türkiye Akciğer Kanseri Çalıştay raporu 2016 verilerine göre yılda yaklaşık 27.000 kişi yeni akciğer kanseri tanısı almakta ve en sık 55-65 yaş arasında görülmektedir (4-6).

2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

2.A Sigara

Günümüzde akciğer kanseri için bilinen en önemli etiyolojik faktör sigaradır ve akciğer kanserinin %80-90’ından sorumludur. Sigara içen bireylerde akciğer kanseri görülme riski sigara içmeyenlere göre 10-30 kat daha fazladır ve sigara kullanım miktarı ile ilişkilidir. Pasif sigara içicisi olan bireylerde ise bu risk 2-4 kat artmaktadır (7). Akciğer kanseri oluşma riski sigaranın bırakılmasından 10 yıl sonra %30-50 oranında azalmaktadır. Son

yıllarda artan elektronik sigara kullanımı, sigaraya başlama ve bırakmada geçiş dönemi olarak görülmektedir ve içerisinde sigaraya oranla daha az miktarda benzen, tolüen, aromatik hidrokarbonlar gibi karsinojenler bulunmaktadır. Bunun yanında nargile ve pipo içenlerde de artmış risk gösterilmiştir (8).

2.B Asbest

Ülkemizde akciğer kanserinin bilinen diğer önemli risk faktörü asbesttir. Dayanıklı yapıda olmaları nedeniyle 1800'lü yıllardan beri yapı ve bina izolasyonunda sık kullanılmaktadır. Lifsi yapıda olan asbestin serpentin ve amfibol olmak üzere 2 ana tipi vardır. Amfibol tipi karsinojen olup biyolojik olarak daha dayanıklıdır. Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat ve Diyarbakır asbest maruziyetinin yüksek olduğu illerdir (9).

2.C Radon

Madencilik yaygın olduğu ülkemizde radon akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Radon; Radium'un parçalanması sonrası açığa çıkar, toz halinde inhale edilir ve buna bağlı olarak özellikle sigara içen madencilerde akciğer kanseri riskinde ciddi artışa neden olmaktadır (10).

2.D Radyasyon

Akciğerin radyasyona maruz kalması bilinen risk faktörleri arasındadır. Meme ve boyun kanser cerrahisi sonrası radyoterapi tedavisi alan hastalarda ikinci primer akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (11).

2.E Diğer

Diğer bilinen risk faktörleri ise genetik faktörler, krom, nikel, kömür dumanı sayılabilir. Bununla birlikte sigara içen insanlarda tüberküloz, KOAH, pnömoni, kronik bronşit gibi hastalıklar akciğer kanseri riskinde artışa sebep olmaktadır.

3. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılmasında ilk veriler Dünya Sağlık örgütü (WHO) tarafından 1967 yılında yayınlanmıştır. Dünya sağlık örgütü tedavideki gelişmeleri göz önünde bulundurarak 2015 yılında yeni kılavuz yayınlamış ve ek alt tipler tanımlamıştır (12) (Tablo 1).

Akciğer kanserinin sık karşılaşılan histopatolojik tipleri ve bazı özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

3.A Adenokarsinom

Adenokarsinom, Avrupa ve Amerika'da en sık görülen hücre tipi olup tüm akciğer kanserlerinin %30-50'sini oluşturmaktadır. Sıklığı cinsiyetler arasında değişmemekle birlikte sigara ile ilişkisi diğer hücre tiplerinden daha azdır. Genellikle akciğerin periferine yerleşmekte ve radyolojik görüntülemelerde plevral çekinti yapmaktadır. Mikroskopik özelliklerine bakıldığında büyük çoğunluğunun skar dokusundan geliştiği görülmektedir. Merkezinde nekroz ve kanama çok görülmezken nadiren kavitasyon gösterebilir (13).

3.B Yassı Epitel Hücreli Karsinom

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yoğun sigara kullanımına bağlı olarak en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Ülkemizde artan sigara kullanımı ile mücadele ve taramalar sonucu görülme sıklığı azalmaktadır (14). Radyolojik olarak santral yerleşimli olup kavitasyon gösterirken mikroskopik olarak hücreler arası köprü içerip keratinizedir (15).

3.C Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom KHDAK'nin 3. en sık alt tipi olup %1-10 oranında görülür. Adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinom grubundan tabakalar halinde hücreler grubundan oluşup keratinizasyon, hücreler arası köprüleşme ya da glandular yapı göstermemesi bakımından ayrılır. Radyolojik olarak spesifik yerleşim özelliği bulunmazken kavitasyon gösterebilir (13).

3.D Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli akciğer karsinomu mediastinal invazyon ve iki santimetre üzerinde lenf nodlarının eşlik etmesiyle ön tanıda düşünülen, erken hematojen ve lenfatik metastaz gösteren agresif bir tümördür.

Tablo 1: WHO 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması (epitelyal tümörler)

Adenokarsinom • Lepidik adenokarsinom • Asiner adenokarsinom • Papiller adenokarsinom • Mikropapiller adenokarsinom • Solid adenokarsinom • Invaziv adenokarsinom • Kolloid adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Enterik adenokarsinom • Minimal invaziv adenokarsinom • Pre invaziv lezyonlar	Skuamoz Hücreli Karsinom • Keratinize skuamoz hücreli karsinom • Non-keratinize skuamoz hücreli karsinom • Bazaloid skuamoz hücreli karsinom • Pre-invaziv lezyonar ○ Skuamoz hücreli karsinoma in situ Büyük Hücreli Karsinom Adenoskuamöz Karsinom
Nöroendokrin Tümörler • Küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Karsinoid tümörler ○ Tipik karsinoid ○ Atipik karsinoid Tükrük Bezi Tipi Tümörler • Mukoepidermoid karsinom • Papiller karsinom • Adenoid kistik karsinom	Sarkomatoid Karsinomlar • Pleomorfik karsinom • İğsi hücreli karsinom • Dev hücreli karsinom • Karsinosarkom • Pulmoner blastom Papillomlar • Skuamoz hücreli papillem • Glandüler papillom Adenomlar

• Pleomorfik karsinom • Epitelyal-myoepitelyal karsinom	• Alveolar adenom • Papiller adenom • Müsinöz kist adenom • Müköz bez adenom • Sklerozan pnömositom
Pulmoner Hamartom Kondrom Pekomatöz Tümörler • Lenfanjiyomyomatosis • Benign pekoma ◦ Berrak hücreli tümör • Malign pekoma Konjenital Peribronşiyal Myofibroblastik Tümör Diffüz Pulmoner Lenfanjiyomyomatosis Inflmatuar Myofibroblastik Tümör Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma Pleropulmoner Blastom Snoviyal Sarkom Myoepitelyal Tümörler • Myoepitelyoma • Myoepitelyal karsinom	Lenfohistiyositik Tümörler • Ekstranodal marginal zon lenfoma • Diffüz büyük hücreli lenfoma • Lenfomatoid granülomatosis • Intravasküler büyük B hücreli lenfoma • Pulmoner langerhans hücreli histiyositosis • Erdheim- Chester hastalığı Ektopik Kaynaklı Tümörler • Germ hücreli tümörler ◦ Matür teratom ◦ İmmatür teratom • Intrapulmoner timoma • Melanom • Meningiom Pulmoner Arter İntimal Sarkom Pulmoner Miksoid Sarkom Metastatik Tümörler

4. Akciğer Kanserinde Klinik

Akciğer kanserli hastalarda klinik, tümörün evresi ile ilişkili olup çok değişkendir. Akciğer kanseri erken evrede çoğunlukla asemptomatiktir. Akciğerlerde ve bronşiyal sistemde ağrı duyusu olmaması, semptomların astım-koah gibi sık görülen hastalıklarla benzerlik göstermesi nedeniyle tanıya ulaşmakta güçlük çekilmektedir. Bu nedenle hastaların sadece %10'una erken evrede tanı konulabilmektedir. Tanı konulmuş hastaların %90'ında tümörün lokal, sistemik veya metastazına bağlı etkileri ile semptomlar görülür. En sık görülen semptom öksürüktür. Semptomlar ve görülme sıklıkları Tablo 2'de verilmiştir (16).

Tablo 2: Akciğer kanseri başlangıç semptomları ve sıklığı (16)

Semptomlar ve Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Güçsüzlük	0-10
Vena kava superior basısı	0-4
Yutma güçlüğü	0-2
Hırıltı	0-2

5. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Ve Tanı Yöntemleri

5.A Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinin amacı tümör tanısının koyulmasına yardımcı olmak ve hastalığın invaziv olmayan evrelemesini gerçekleştirmektir.

5.A.a Direkt Radyografi

Direk akciğer grafisi akciğer hastalıklarında ilk ve kolay erişilebilir görüntüleme yöntemidir. Akciğer kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda tanıya bu yöntemle gidilir. Görüntüleme sırasında akciğerlerin hava ile dolması sonucu oluşan kontrast ile akciğer dokusu içerisindeki kitle ile kemik ayrımı rahatlıkla yapılabilmektedir. Ön arka akciğer grafisi ile yan grafi birleştirilip üç boyutlu görüntü oluşturularak lezyonun anatomik yeri hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Tümörün direkt ve indirekt bulguları (hiler genişleme, postobstrüktif pnömoni, atelektazi, plevral sıvı, diyafragma paralizisine bağlı evantrasyon) görülebilir. Boyutu 1cm'den küçük lezyonların tanı ve takibinde ise akciğer grafisi yetersizdir (17).

5.A.b Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Toraks bilgisayarlı tomografisi ilk kullanılmaya başlandığı 1970'li yıllardan günümüze oldukça geliştirilmiştir. Günümüzde akciğer parankimini en iyi değerlendiren, tanı, evreleme, cerrahi planlama ve takipte altın standart görüntüleme yöntemidir. Çok kesitli tomografi ile çapı 1cm altındaki küçük nodüllerin tespiti yapılabilirken vasküler ve/veya oral yoldan verilen kontrast ile kitle ve lenf nodlarının çevre vasküler yapılardan ve özofagustan ayrımı daha net yapılabilmektedir. Benign/malign ayrımı için lezyonun büyüklüğü, kenar özellikleri, yoğunluğu, kavitasyon ve kalsifikasyon varlığı incelenir. Eşlik eden başka nodül varlığı değerlendirilir. Büyüyen veya yeni gelişen, plevral çekinti oluşturan, düzensiz spiküler uzanımları olan, çapı 3 cm yakın veya büyük olan, kalın duvarlı kavitasyon, eksantrik veya dağınık kalsifikasyon içeren lezyonlarda malignite olasılığı artar (18).

5.A.c Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Magnetik Rezonans görüntüleme akciğer hastalıklarının tanısı sonrası tamamlayıcı yöntem olarak kullanılır. Akciğer kanserinin göğüs duvarına, ana vasküler yapılara ve brakiyal pleksusa invazyonunun değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir (19).

Günümüzde daha sık olarak akciğer kanserinin beyin, kemik ve sürrenal metastazı şüphesinde kullanılmaktadır.

5.A.d Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

Akciğer kanserinin tanısı, evrelemesi, takibi, uzak yayılım görüntülemesi, prognoz tahmini, tümörün tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks tespitinde artan sıklıkta kullanılmaktadır. Akciğer lezyonların benign/malign ayırımı için kullanıldığında inflamatuvar ve enfeksiyona bağlı yalancı pozitiflik, küçük lezyonlarda ve bazı akciğer kanserlerinde (Müsinöz-lepidik adenokarsinom ve karsinoid tümörler) ise düşük metabolik aktivite olması nedeniyle yalancı negatiflik görülebilir. Ülkemizde olduğu gibi tüberkülozun sık görüldüğü ülkelerde PET-BT'nin tanısal etkinliği düşük olabilir (20).

BT'de spiküle konturlu veya buzlu cam görünümündeki lezyonlarda boyut artışı olması durumunda PET-BT aktivitesi ne olursa olsun malignite için şüphelidir ve cerrahi olarak çıkarılması önerilir.

5.B Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri

5.B.a Laboratuvar

Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Akciğer kanserinden şüphelenilen hastada tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Anemi nonspesifiktir, eozinofili skuamöz ve büyük hücreli akciğer kanserinde tespit edilebilir. Tümöre sekonder obstrüktif pnömonide lökositoz, kemik iliği metastazı olan hastalarda ise lökopeni, trombositopeni ve trombositoz görülebilir. Paraneoplastik sendromlara sekonder, hiponatremi, hipokalemi, hiperkalsemi ve hiperglisemi görülebilir. Düşük albümin seviyesi ve yüksek serum laktat dehidrogenaz düzeyi kötü bir prognoza işaret eder (21).

5.B.b Tümör Markerları

Akciğer kanserine özgü bir tümör markerı bulunmamaktadır. Bu nedenle rutin olarak bakılması önerilmez. Karaciğer metastazlarında CEA, Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde (KHAK) serum ve plevra sıvısında NSE yüksektir. Sekonder akciğer malignitesi düşünülen hastada primer tümöre yönelik tümör markerı istenebilir (22).

5.B.c Balgam Sitolojisi

Kolay ve ekonomiktir. Üç gün üst üste sabah ilk balgam, deneyimli patolog tarafından incelenmelidir. Literatürde sensitivitesi çok farklı (%20-77) bildirilmektedir. Santral tümörlerde ve skuamöz hücreli karsinomlarda daha etkilidir. Ancak skuamöz hücreli kanser tanısı konulması halinde baş-boyun tümörlerinin ekartasyonu gerekir. Diğer tanısal işlemler için yüksek riskli hastalarda denenebilir (23).

Kesin Tanı: Akciğer kanseri tanısı histolojik olarak konulmalıdır.

5.B.d Bronkoskopi ve Bronkoskopik Biyopsi

Rijid ve fleksible bronkoskopi, akciğer kanseri tanı, evreleme ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Fleksible bronkoskopi rijid bronkoskopi ile karşılaştırıldığında lokal anestezi ile yapılabilmesi, segmental düzeyde görüntüleme ve biyopsi alınabilmesi, yatak başı yapılabilmesi, transbronşiyal işlem yapılabilmesi nedeniyle tanı aşamasında daha sık tercih edilmektedir. Cihazın kolay hasarlanması, kanalının aspirasyon ve biyopsi için küçük olması, sterilizasyonun zor olması dezavantajlarıdır(24). Santral yerleşimli kitlelerde tanısal başarısı %88, boyutu 2 santimetreyi aşan periferik lezyonlarda ise tanısal başarısı %66 olarak hesaplanmıştır (25).

Fiberoptik bronkoskopi ile ilişkili en sık görülen komplikasyon kanama iken hipoksemi, aritmi, ateş, pnömoni de diğer olası komplikasyonlardır.

Genel anestezi altında yapılan rigid bronkoskopinin akciğer kanserinde kullanım amaçları; hava yolunu tıkayan lezyonların yönetimi, bronş içine uzanımı olan lezyonlardan geniş doku biyopsisi alınması, operasyon sonrası cerrahi alan kontrolü - sekresyon temizliğidir. Karina ve ana bronş seviyesindeki lezyonların veya kanamanın görüntülenmesinde, biyopsilenmesinde uygulanabilirliği fleksible bronkoskopiye göre daha fazladır. Soliter pulmoner nodüllerde tanısal değeri düşüktür.

Rigid bronkoskopinin olası komplikasyonları hipoventilasyon, kanama, bronşiyal ağaçta yaralanma ve dişte oluşabilecek hasardır (26).

5.B.e Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ultrason, floroskopi veya tomografi eşliğinde yapılabilir. Periferik akciğer hastalıklarında, fleksible/rigid bronkoskopiden tanısal anlamda oldukça üstündür. Lezyonun boyutu küçülüp santrale yaklaştıkça işlemin tanı oranlarında düşüş izlenmektedir (24).

Hemoptizi, pnömotoraks, hemopnömotoraks gibi komplikasyon riskleri olduğundan deneyimli radyologlar tarafından yapılmalıdır.

5.B.f Torasentez-Plevra Biyopsisi

Malign plevral efüzyon şüphesi olan hastalarda torasentez ile birlikte plevra sıvı sitolojisi ve/veya biyopsisi yapılması önerilir. Alınan efüzyon örnekleri ile sitoloji çalışmalarıyla %40'a varan pozitif sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (27).

5.B.g Skalen-Servikal Lenf Bezi Biyopsisi

Fizik muayene veya PET incelemesinde skalen veya servikal bölgede lenf nodu metastazı şüphesi varlığında biyopsi veya iğne aspirasyonu ile patolojik inceleme hem tanı hem de evreleme amaçlı yapılmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda servikal, skalen, supraklaviküler veya aksiller lenf nodu tutulumu tanı koymanın yanında inoperabiliteyi işaret eder (28).

5.B.h Video Yardımlı Torasik Cerrahi

Göğüs duvarı ve mediasten dahil olmak üzere toraks içerisindeki tüm plevral boşluk video yardımlı torasik cerrahi (VATS) ile değerlendirilebilmektedir. Plevral metastazların örneklenmesi, akciğer kanserinde göğüs duvarı invazyonu değerlendirilmesi, mediastinal evreleme, pulmoner metastazların kama rezeksiyon ile çıkarılması VATS'ın tanısal anlamda en sık kullanıldığı alanlardır. VATS ile intraoperatif akciğer kanseri tanısı konulması durumunda eş zamanlı cerrahi tedavi uygulanmasında olanak sağlar.

5.B.i Tanısal Torakotomi

Video yardımlı torasik cerrahi alanındaki gelişmeler sonrası tanısal amaçlı torakotomi uygulanması oldukça azalmaktadır (29).

6. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tedavi ve takibinde hastalar arasındaki farklılıklar evrelemeye ihtiyaç doğurmuştur. Evrelemenin asıl amacı;

1. Tedavi planlamasında klinisyene yardımcı olmak
2. Prognoz bulguları vermek
3. Tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımcı olmak
4. Tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak
5. İnsan kanser incelemelerinin devamlılığına katkıda bulunmaktır.

Akciğer kanserinde en sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) 2009 yılında 7. TNM versiyonunu yayınlanmıştır (30-32). Bu versiyonda; Uluslararası ortak lenf nodu haritası oluşturuldu ve tüm akciğer kanserleri evreleme sistemine dahil edildi. Akciğer Kanseri 7. TNM evreleme sistemi 2017 yılına kadar kullanılmıştır. Günümüzde ise 7. Evreleme sistemi üzerine alt gruplar eklenerek oluşturulan 8. TNM Evreleme sistemi kullanılmaktadır (33-35) (Tablo 3-6).

6.A T Faktörü

Tümör çapı ve sayısı, yerleşim yeri, çevre dokuya invazyonuna göre alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 3).

6.B N Faktörü

Uzak metastazı olmayan KHDAK'li hastalarda prognozu ve tedavi algoritmasını belirleyen en önemli faktör mediastinal lenf bezi tutulumudur (Tablo 4).

Tablo 3: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. Evreleme sisteminde T faktörü

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenmiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 4: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde N faktörü

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

6.B.a Akciğer Kanseri Lenf Bezi Haritası

Akciğer kanseri ile ilgili tanımlanan ilk lenf bezi haritası Naruke tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Temeli cerrahi referanslara dayanan bu harita “American Joint Committee for Cancer” (AJCC) tarafından benimsenmiş ve kullanılmıştır. Mountain ve Dressler tarafından radyolojik temellere dayanan yeni bir harita 1997 yılında tanımlanmış ve American Thoracic Society (ATS) önerisiyle uzun yıllar kullanılmıştır. Günümüzde IASLC tarafından yayınlanan lenf nodu haritası kullanılmaktadır (Şekil 1) (36).

6.B.b IASLC Lenf Bezi Tanımlamaları

Alt Servikal, Supraklavikular, Sternal Çentik Nodları (1)

Üst sınır: Krikoid kartilajın alt sınırı

Alt sınır: Bilateral klavikular ve orta hatta manibriumun üst sınırı

Üst Paratrakeal Lenf Nodları (2L, 2R)

2R Üst sınır: Akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hatta manibriumun üst sınırı

2R Alt sınır: Trakea ile innominate venin kesişim yeri

2L Üst sınır: Akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hatta manibriumun üst sınırı

2L Alt sınır: Arkus aortanın üst sınırı

Prevasküler ve Retrotrakeal Lenf Nodları (3a, 3p)

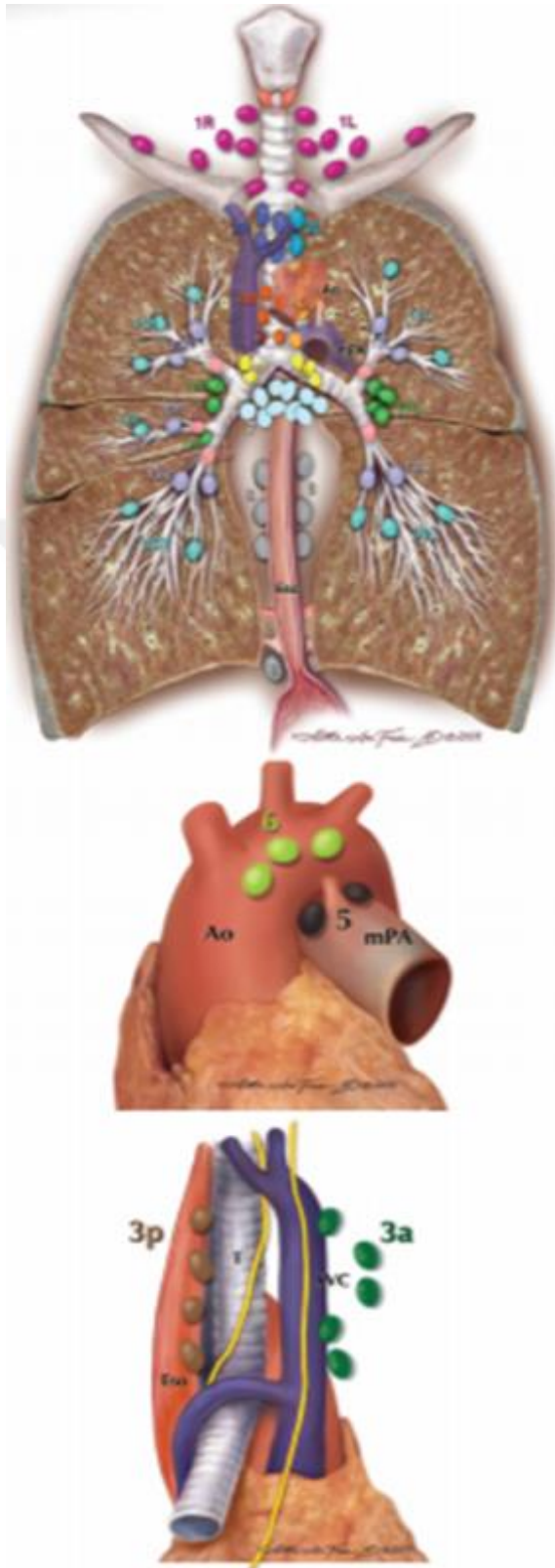
3a Sağ

Üst Sınır: Akciğer apeksi

Alt Sınır: Karina seviyesi

Ön sınır: Sternum arkası

Arka sınır: Vena Kava Superior ön yüzü



Supraklavikular Bölge
1. Alt servikal, supraklavikular ve sternal notch lenf nodları

ÜST MEDIYASTİNAL LENF NODLARI

Üst bölge
2R Üst Paratrakeal
2L Alt Paratrakeal
3A Prevasküler
3P Retrotrakeal
4R Altparatrakeal
4L Altparatrakeal

AORTİK LENF NODLARI

AP Bölge
5 Subaortik
6 Para-aortik

ALT MEDIYASTİNAL LENF NODLARI

Subkarinal Bölge
7 Subkarinal
Alt Bölge
8 Paraözefageal
9 Pulmoner Ligaman

N1 Lenf Nodları

Hilar/İnterlobar Bölge
10 Hilar
11 İnterlobar
Periferik Bölge
12 Lobar
13 Segmental
14 Subsegmental

Şekil 1: IASLC 8. versiyon lenf bezi haritası

3a Sol

Üst sınır: Akciğer apeksi

Alt Sınır: Karina seviyesi

Ön sınır: Sternum arkası

Arka sınır: Sol karotis arter

3p

Üst/Alt sınır: Akciğer apeksi – Karina

Alt Paratrakeal Lenf Nodları (4L, 4R)

4R: Trakea'nın sol lateral duvarının sağında kalan lenf nodlarını içerir

Üst sınır: Trakea ile innominate ven üst kesişimi

Alt sınır: Azigoz ven alt sınırı

4L: Trakea'nın sol lateral duvarı ile ligamentum arteriosumun medyalindeki lenf nodlarını içerir

Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırı

Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı

Subaortik – Aortopulmoner Pencere Lenf Nodu (5)

Ligamentum arteriosum lateralindeki lenf nodlarını içerir

Üst sınır: Arkus aortanın alt sınırı

Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı

Paraaortik Lenf Nodu (6)

Asending aorta ve arkus aortanın önündeki ve lateralindeki lenf nodlarıdır

Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırına teğet çizgi

Alt sınır: Arkus aortanın alt sınırı

Subkarinal Lenf Nodu (7)

Üst sınır: Karina

Alt sınır: Sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı

Paraözefageal Lenf Nodu (8L, 8R)

Özefagus duvarına yakın veya sağında ve solunda yer alan lenf nodlarıdır

Üst sınır: Solda sol alt lob bronşunun üst sınırı sağda intermediate bronşun alt sınırı

Alt sınır: Diyafragma

Pulmoner Ligaman Lenf Nodları (9L, 9R)

Pulmoner ligamanın içerisindeki lenf nodlarıdır

Üst sınır: Inferior pulmoner ven

Alt sınır: Diyafragma

Hilar Lenf Nodları (10L, 10R)

Ana bronşlar, ana pulmoner arterler ve venin proksimal kısmının oluşturduğu hilusta yer alan lenf nodlarıdır

Üst sınır: Sağda azigoz venin alt sınırı, solda ana pulmoner arter üst sınırı

Alt sınır: Her iki tarafta interlober bölgedir

Interlobar Lenf Nodları (11)

Lob bronşları arasında yer alan lenf nodlarıdır

11 üst: Sağda üst lob bronşu ile intermediate bronş arasında

11 alt: Sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasındadır

Lobar Lenf Nodları

Lob bronşları yakınındaki lenf nodlarıdır

Segmental Lenf Nodları (12)

Segment bronşları yakınındaki lenf nodlarıdır

Subsegmental Lenf Nodları (13)

Subsegment bronşları yakınındaki lenf nodlarıdır

6.C M Faktörü

Akciğer kanserinde tanı anında hastaların yaklaşık %10-40'ı metastatik evrede karşımıza çıkmaktadır. En sık metastaz bölgeleri adrenal bez, beyin, karaciğer ve kemiktir.

Tablo 5: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde M faktörü

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

6.D Evreleme Yöntemleri

6.D.a T Faktörü Değerlendirilmesi

Toraks BT, T faktörü değerlendirilmesi tek başına yeterlidir. Çevre dokuya ve mediastene invazyon derecesinin değerlendirilmesinde MRI yardımcı olmaktadır. Kitle atelektazi ayrımı ve plevral yayılım hakkında ise PET-BT'den yararlanılabilir.

6.D.b N Faktörü Değerlendirilmesi ve İnvaziv Mediastinal Evreleme Yöntemleri

Biyopsi ile akciğer kanseri tanısı almış hastaların mediastinal evrelemesinde tomografi, PET-BT gibi noninvaziv yöntemlerin yanında transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi, endobronşiyal ultrasonografi, mediastinoskopi, ekstendet mediastinoskopi, Mediastinotomi ve VATS gibi invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Tomografi ve PET-BT'nin mediastinal evrelemedeki sensitivitesi %55-%81, spesifisitesi %77-%86'dır ve istenilen düzeyde değildir (37). Bu nedenle daha doğru evreleme için invaziv yöntemlere ihtiyaç vardır. İnvaziv mediastinal evrelemede en sık tercih edilen yöntemler endobronşiyal ultrasonografi, mediastinoskopi ve mediastinotomidir.

Tablo 6: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
Evre III	IIIA	T3	N0	M0
		T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 6 devamı: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi

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

6.D.b.1 Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

Standart fleksible fiberoptik bronkoskopiye ek olarak yerleştirilen ultrason probu ile bronş etrafındaki kitle, lenf nodu ve ana vasküler yapılar görüntülenerek radyolojik olarak patolojik olduğu düşünülen lezyonlardan yüksek tanı oranları ile biyopsiler alınması sağlanmıştır. Hassasiyeti oldukça yüksek olan EBUS ile kısa çapı 5 mm üzerinde olan lenf nodlarından biyopsi alınabilmektedir.

Akciğer kanserinde EBUS'un en sık kullanım alanı, tanı sonrası PET/BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda başlanacak neoadjuvan/indüksiyon tedavisi öncesi invaziv lenf nodu evrelemesinin yapılıp, komplikasyon riski yüksek tekrarlayan mediastinoskopi sayısını azaltmaktır. Bununla birlikte hilar ve interlober lenf nodları servikal mediastinoskopi örnekleme sahasında olmadığından tedavi öncesi EBUS ile değerlendirme önem kazanmıştır (38).

6.D.b.2 Mediastinoskopi

Mediasten lenf nodlarının örneklenmesi ilk kez Dwight Harken tarafından 1954 yılında tanımlanmıştır. Bu tekniğe göre klavikula üzerinden yapılan kesi sonrası üst mediastinal lenf ulaşılabilceği gösterilmiştir (39). Carlens tarafından 1959 yılında yapılan çalışmada günümüzde de kullanılan rigid, üzeri ışıklı skopun jugulumun yaklaşık 2 cm üzerinden yapılan 3-5cm transvers insizyon sonrası cilt, cilt altı ve kaslar geçilip pretrakeal fasya açılarak trakea üzerinden karinaya doğru ilerletilmesi sırasında 2, 4 ve 7 nolu istasyonlardan biyopsi yapılması gösterilmiştir (40).

Mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli iki endikasyonu hastalığın tanı ve evreleme aşamasında kullanılmasıdır. Günümüzde artan PET/BT kullanımı, EBUS/EUS gibi endoskopik tekniklerin geliştirilmesi ile tartışmalı hale gelen mediastinoskopi yüksek negatif prediktif değeri ve spesifitesi ile mediastinal evrelemede altın standarttır. Günümüzde standart servikal mediastinoskopinin video yardımcı kullanımı ile daha geniş ve ayrıntılı görüntü imkanı elde edilir. Bununla birlikte eğitim ve kayıt alma olanaklarını güçlendirmektedir. 2012 yılında yayınlanan ve 1989-2011 yılları arasında videomediastinoskopi ile standart servikal mediastinoskopinin

karşılaştırıldığı 108 çalışmanın sonucuna göre videomediastinoskopi ile daha fazla lenf nodu örneği alındığı saptanmış fakat negatif prediktif değeri ve doğruluğu benzer olarak bulunmuştur. Bununla birlikte videomediastinoskopi standart servikal mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite oranları benzer olarak sonuçlanmıştır (41).

Ginsberg ve arkadaşlarının tanımladığı ekstended servikal mediastinoskopi ile standart servikal mediastinoskopiye ek olarak sol hemitorakstan 5 ve 6 numaralı mediastinal lenf nodlarına da ulaşım sağlanabilmektedir (42). Bu istasyonlara mediastinotomi ve videotorakoskopik yaklaşımlarda ulaşılabilirdiğinden, komplikasyon riskleri göz önünde bulundurulduğunda günümüzdeki kullanımı çok sık değildir.

Mediastinoskopi sırasında karşılaşılabilen komplikasyonlar arasında majör kanama, vokal kord paralizi, pnömotoraks, trakea yaralanması ve şilotoraks vardır.

6.D.b.3 Mediastinotomi (Chamberlein Prosedürü)

1966 yılında Chamberlein ve McNeil tarafından tanımlanan bu işlem mediastende büyümüş 5 (aortopulmoner) - 6 (paraaortik) nolu lenf nodu istasyonlarına ve tanısal işlem gerektiren mediastinal tümörlere ulaşım sağlar.

Genel anestezi altında ve supin pozisyonda yapılan bu işlemde 2. veya 3. kıkırdak kosta anteriorda çıkarılarak mediastene ulaşılır. Lenf nodu örneklemesi için plevra açılarak işlem yapılırken mediasten tümörlerde ekim ve yayılımı önlemek amacıyla mümkün oldukça plevra açılmadan işlem yapılması tercih edilir.

Potansiyel komplikasyonlar; büyük damar yaralanması, frenik ve rekürren sinir hasarı ile şilotorakstır. Nechala ve arkadaşlarının 151 hastayı retrospektif değerlendirdiği çalışmada komplikasyon oranı %6.5 olarak bildirilmiştir (43).

6.D.c M Faktörü Değerlendirilmesi

Akciğer kanseri sıklıkla uzak metastaz yaptığından evreleme sırasında ya da hastalığın takibinde sık metastaz izlenen organların taraması oldukça önemlidir. En sık karaciğer, beyin, kemik ve sürrenal bez metastazı izlenir.

Adrenal Metastaz: Adrenal bez metastazı genellikle asemptomatiktir. PET-BT'de şüpheli lezyon varsa üst batin MR veya Trifazik BT ile doğrulanır. Metastaz varlığı tedaviyi değiştirecekse BT eşliğinde biyopsi gerekebilir. Çünkü akciğer kanserli hastaların %4'ünde adrenal adenom bulunur. Düzensiz sınırlı veya 2 cm den daha büyük adrenal kitleleri olan hastaların metastaz olma ihtimali yüksektir.

Karaciğer Metastazı: Görüntülemelerde PET-BT, Ultrason ve BT kullanılır. Ayırıcı tanıda benign kist ve hemanjiomlar düşünülmelidir. Tek metastaz bölgesi karaciğer olan ve metastaz varlığı tedavi yöntemini değiştirecek hastalarda görüntüleme eşliğinde biyopsi alınabilir.

Beyin Metastazı: PET-BT'nin kraniyal metastaz için duyarlılığı düşüktür, bu nedenle kullanılmaz. Bazı yazarlar tüm akciğer kanserli hastalara kraniyal görüntüleme yapılmasını önermektedir. Ancak genel kabul edilen görüş; evre 3-4 kanseri, yeni başlayan baş ağrısı, nörolojik semptomlar ve kilo kaybı olan hastalarda çekilmesi şeklindedir. Çünkü asemptomatik, evre 1-2 akciğer kanseri hastalarında kraniyal metastaz ihtimali düşüktür. Kraniyal MRI; BT'den üstündür ve mümkünse MRI çekilmesi önerilir.

Kemik metastazı: PET-BT kemik sintigrafisinden üstündür. PET-BT'de şüpheli metastaz varlığı MRI ile teyit edilir.

7. Akciğer Kanseri Tedavi

Akciğer kanseri tedavi protokolleri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak temelde ikiye ayrılır. KHAK bu grubun yaklaşık %15'ini oluştururken, KHDAK %85'ini oluşturmaktadır.

7.A Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi

KHAK yüksek metabolik aktivite, hızlı lenf nodu ve uzak organ yayılımı yapması nedeni ile genellikle cerrahi dışı seçenekler ile tedavi edilir. Kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermesine rağmen hastaların yaklaşık %80'inde hastalık nüks eder ve hastalar 1-2 yıl içinde kaybedilir. Cerrahi tedavi lokal nüksü engellemede, erken evrede yakalanmış hasta grubunda, mikst hücre tipi durumunda gündeme gelmektedir (44).

7.B Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

7.B.a Evre 0 Hastalıkta Tedavi

Görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulguya saptanmayan az sayıda hasta grubunda santral hava yolları içerisinde yayılmış neoplastik hücre (yüksek grade neoplazi, karsinoma in-situ, minimal odakta invaziv lezyon) saptanabilir (Evre 0).

Balgam sitolojisinde karsinoma in-situ veya ciddi displazi saptanan hasta grubunda güncel radyolojik görüntülemelerde patoloji saptanmasa bile hastalığın endobronşiyal yayılımını ekarte etmek amacıyla bronkoskopi yapılmalıdır (45). Takip ve tanısal amaçlı otofloresan bronkoskopi kullanımı standart fiberoptik bronkoskopiden daha üstündür.

Biyopsi ile erken evre akciğer karsinomu tanısı konulan hastalarda endobronşiyal tedavi veya cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Cerrahi öncesi yapılan otofloresan bronkoskopi veya standart fiberoptik bronkoskopi cerrahi sınırların belirlenmesinde önemlidir (45).

7.B.b Evre I-II Hastalıkta Tedavi (T1-3, N0-1, M0)

KHDAK hastalarının yaklaşık %25'i bu evrede tanı alır ve hedef tam kür sağlanmasıdır. Klinik evre I-II olan hasta grubunda ablasyon ve sterotaksik vücut ışınlaması gündeme gelse de altın standart cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavinin amacı komplet rezeksiyondur. Komplet rezeksiyon; anatomik akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu sonrası geride tümör dokusu kalmaması, en uzak lenf nodu istasyonunda tümör

bulunmamasıdır. Artan teknoloji ve tecrübe ile bu hasta grubunda cerrahide VATS gibi minimal invaziv yöntemler tercih edilmelidir.

Erken evre akciğer kanserinde medikal olarak iyi durumda olan hasta grubunda anatomik cerrahi rezeksiyon tipi olarak lobektomi tercih edilmelidir (46,47). Daha küçük rezeksiyonlar, lokal nüks oranlarında artma ve hastalıksız sağkalım süresinde kısalma ile karşımıza çıkabilir (48).

Solunum rezervleri düşüklüğü, ileri yaş veya ek sistemik hastalıklar nedeniyle lobektomi sonrası mortalite/morbidite oranları yüksek olabilecek hasta grubunda cerrahi dışı yöntemler yerine öncelikle sublobar (wedge rezeksiyon, segmentektomi) cerrahi seçenekleri gündeme gelmelidir (49). Ayrıca BT'de en az yarısı buzlu cam yapısında olan ya da pür adenokarsinoma in-situ yapısında olan, tümör çapı 2 cm veya daha küçük olan, klinik evre I KHDAK hastalarında, yeterli cerrahi sınırlar elde edebilmek şartıyla seçilmiş hastalarda segmentektomi kabul edilebilir tedavi yöntemidir (47,48). Sublobar cerrahi sırasında cerrahi sınır negatifliğine dikkat edilmeli ve rutin olarak lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lenf nodlarından örnek alınmaması ya da seçici lenf nodu örnekleme, yeterli patolojik evreleme yapılamamasına neden olabileceği için önerilmemektedir. Bu amaçla, biri subkarinal istasyon olmak üzere en az üç mediastinal lenf bezinin dahil olduğu en az altı lenf bezi çıkarılmalıdır (50,51).

Komplet rezeksiyon yapılmış patolojik Evre Ia hasta grubunda adjuvan kemoterapinin tedavi protokolünde yeri bulunmamaktadır (45,50). Yüksek riskli Evre 1B olgularda; yetersiz cerrahi (cerrahi sınır pozitifliği, wedge rezeksiyon, yetersiz lenf nodu diseksiyonu), kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon durumunda adjuvan tedavi hasta ile kar-zarar konuşularak gündeme gelebilir. Komplet rezeksiyon yapılmış patolojik Evre IIa- IIb hasta grubunda adjuvant platin bazlı kemoterapi tedavi protokolünde yer almaktadır. Komplet rezeksiyon yapılmış Evre 1-2 hasta grubunda adjuvan radyoterapi tedavi protokolünde bulunmamaktadır.

Evre 1-2 KHDAA olan ve cerrahi sınır pozitif (R1) rezeksiyon uygulanmış hastalarda tekrar cerrahi yapılamıyorsa adjuvan radyoterapi önerilmektedir (45,50).

Medikal olarak inoperable veya cerrahi kabul etmeyen grupta ise tedavi kemoradyoterapidir. Periferik 3 cm altında tümörü olan inoperable hastalarda odaklanmış radyoterapi uygulanabilecek tedavi tipidir (52).

Erken evre hasta grubunda en sık ölüm nedeni 5 yıl içinde karşılaşılan metastaza sekonder komplikasyondur (53).

TNM 8. datasına göre 5 yıllık sağkalım verileri Evre 1A1 %90, 1A2 %85, 1A3 %80, 1B %73'tür. Evre 2 hastalarda ise, 2A'da %65 2B'de ise %56 olarak hesaplanmıştır(35).

7.B.c Evre III Hastalıkta Tedavi (T1-4, N0-3, M0)

KHDAA hastalarının yaklaşık %35'i Evre III'te tanı alır. Bu evrede lokal invazyon (T3/T4) ve/veya mediasten lenf nodu yayılımı (N1/N2/N3) vardır. Bu tümörler genellikle direk cerrahi ile operable değildirler. Geçmişte lokal ileri KHDAA'da sadece cerrahi veya RT ile 5 yıllık sağ kalım oranları %5 civarında bildirilmekteyken günümüzde multimodal tedavi yaklaşımlarıyla bu oranlar %24-41'e yükselmiştir (45). Evre 3 hasta grubu heterojen bir grup olduğundan tedavisi ile ilgili fikir birliği yoktur.

Göğüs duvarı, paryetal plevra, pariyetal perikard tutulumu ve N1 lenf nodu pozitifliği nedeniyle 8. TNM evreleme sistemine göre cT3N1 olarak evrelendirilen hastalarda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Hastalığın büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre neoadjuvan tedavi (superior sulkus tümörü) sonrası ya da direk cerrahi kararı verilmektedir. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör komplet rezeksiyon ve N2 varlığıdır. Bu nedenle preoperatif invaziv mediasten evrelemesi önerilmektedir. Postoperatif patoloji sonucuna göre kontrendikasyon olmadığı durumlarda adjuvan kemoterapi rutin olarak uygulanmaktadır. Komplet rezeksiyon yapılan ve lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda radyoterapi önerilmez (54).

Evre 3a olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde aynı taraf mediastinal lenf nodu yayılımı mevcuttur. Bu hasta grubu, rezeksiyon sonrası tespit edilen mikroskopik lenf nodu yayılımından (gizli N2 hastalık), multiple ve istasyon ayırımı yapılamayan (bulky) lenf nodu yayılımına kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Aynı taraf mediastinal lenf nodu tutulumunda (N2 pozitif) farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Radyolojik olarak santral yerleşimli kitlelerde, N1 lenf nodu tutulumu olan hastalarda, 3cm den büyük akciğer kitlelerinde, Toraks BT'de ve PET BT'de mediasten lenf nodu yayılımı şüphesi olan hastalarda invaziv mediastinal evreleme (mediastinoskopi, EBUS, VATS vb.) yapılması gerekir. Preoperatif değerlendirmelere rağmen yine de %10 beklenmedik (sürpriz) N2 lenf nodu yayılımı ile karşılaşma ihtimali vardır (55). Eğer ameliyat sırasında tümör içeren fakat rezektabl mediastinal lenf nodu tespit ediliyorsa, tam rezeksiyon ile beraber radikal mediasten lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir ve göğüs cerrahlarının da genel yaklaşımı bu yöndedir. Eğer hastada multiple mediasten lenf nodu tutulumu ya da bulky mediastinal hastalık varsa rezeksiyon tercihinde hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır. Eğer hastanın yaş-komorbid hastalıkları nedeniyle yüksek mortalite riski varsa akciğer rezeksiyonu yapılmamalıdır. İnkomplet (R1) rezeksiyon yapılan hastalar ise nadiren uzun sağ kalım göstermektedir. Bu hasta grubunda en iyi sağ kalım sürpriz-mikroskopik N2 pozitifliği ve komplet (R0) rezeksiyonda görülmüştür.

Preoperatif değerlendirmelerde invaziv mediastinal evrelemeyle veya radyolojik görüntüleme yöntemleriyle klinik veya patolojik olarak N2 lenf nodu yayılımı saptanan evre 3 akciğer kanserli hastalarda tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Akciğer kanserinde cerrahi yaklaşım olarak debulking (tümör yükü azaltıcı) prosedürler önerilmemektedir. Performans durumu iyi olan bulky N2 hastalarda öncelikli olarak eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (56).

TNM 8. Datasına göre Evre 3 hastalarda 5 yıllık sağkalım 3A %41, 3B %24, 3C %12 olarak hesaplanmıştır (49).

7.B.d Evre IV Hastalıkta Tedavi (T1-4, N0-3, M1)

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %40 kadarı Evre 4'te karşımıza çıkar (57). Bu evrede standart tedavi yaklaşımı sistemik tedavidir. Seçilmiş olgularda cerrahi planlanır ve cerrahi öncesi tüm hastalarda PET-BT, mediyastinoskopi önerilmektedir (58).

Beyin metastazı Evre 4 hastaların yaklaşık %25'inde izlenmektedir. Sadece steroid ile tedavi edildiğinde sağkalım ortalama 3 ay, radyoterapi ile tedavi edildiğinde ise ortalama 3-6 aydır (59). Metastaza yönelik gamma knife ya da cerrahi ile tek organ metastazı olduğundan emin olunan olgularda akciğere uygulanan komplet rezeksiyonla sağkalım oranları yükselmektedir. Magilligan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada senkron veya metakron beyin metastazlı hastalarda cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %21 olarak bildirilmiştir (60).

Adrenal metastaz, Evre 4 hastaların 1/3'ünde izlenmektedir. Tek organ metastazı olduğundan emin olunan olgularda tedavi yaklaşımı cerrahi ve kemoterapidir. Luketich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi kolunda sağkalım 31.4 ay, kemoterapi kolunda 8 ay olarak hesaplanmıştır (61).

Beyin ve adrenal dışındaki organ metastazlarında cerrahi genellikle gündeme gelmemektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası değerlendirmelerde yanıt alınan hastalar cerrahi açıdan yeniden değerlendirilmektedir. Downey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan cerrahi öncesi ve sonrası kemoterapi verdikleri hastalarında sağkalım ortalama 11 ay olarak hesaplamışlardır (62).

Multifokal akciğer kanserinde tedavi tartışmalıdır. Cerrahi gündeme gelen hastalarda cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleriyle lezyonların benzer ya da farklı hücre tipinde olduğunu anlamak çoğu zaman mümkün değildir. Okada ve arkadaşlarının cerrahi sonrası sonuçları bildirdikleri çalışmalarında 5 yıllık sağkalım %70 olarak gösterilmiştir (63).

8. Akciğer Kanserinde Neoadjuvan/İndüksiyon Tedavi Kavramı

Neoadjuvan/İndüksiyon (NI) tedavi adjuvan tedaviye alternatif bir yaklaşım olup, cerrahi planlanan lokal ileri evre hastalar için preoperatif dönemde hastalığın sistemik kontrolünü amaçlayan tedavi şeklidir. Tedavi

genellikle kemoterapi (KT) olarak kullanılsa da, seçilmiş olgularda kemoradyoterapi (KRT) şeklinde de uygulanmaktadır. Cerrahi planlanan hastalarda verilen tedavi neoadjuvan, küratif tedavi amacıyla başlanan tedavi ise indüksiyon olarak tanımlanmıştır.

8.A Neoadjuvan Kemoterapi

Lokal ileri evre akciğer kanserinde neoadjuvan kemoterapinin amaçları;

1. Tümör boyutlarında küçülme (downstaging) ile komplet rezeksiyon oranlarında artış ve pnömonektomi oranlarında düşüş beklenir
2. Tümörün kemoterapiye yanıtının (kemosensitivite) klinik ve patolojik olarak değerlendirilmesini sağlar. Cerrahi sonrası tedaviye devam etmenin yararlı olup olmayacağı ya da tedavi rejiminde değişiklik yapılmasında yol gösterici olur
3. Standart evreleme yöntemleri ile saptanamayan sistemik mikrometastazların zaman kaybetmeden preoperatif tedavisini mümkün kılar.
4. Koroner arter hastalığı, KOAH ve ilave komorbiditeler nedeniyle ameliyatı ileri tarihte planlanması gerekli olan hastalarda zaman kazandırabilir(64).

Neoadjuvan kemoterapi uygulamaları ile ilgili belirtilen pozitif etkileri yanında, çekincelerde mevcuttur. Yaklaşık 2 ay süren tedavi sürecinde hastalığın progrese olması ve hastanın cerrahi şansını kaybetme ihtimali cerrahlar arasında tedaviye karşı en önemli ön yargıdır. Bunun dışında sistemik toksisite, immünsüpresyon, cerrahi sonrası yara iyileşmesinin gecikmesi gibi morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilendirilebilecek dezavantajları da mevcuttur.

Evre IIIA hastalıkta neoadjuvan kemoterapi uygulamalarının faz II çalışma prototipini 1986 yılında Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde başlanan ve Kris (1995) ve Martini (1993, 1997) tarafından sunulan

araştırmalar oluşturur. Preoperatif iki ya da üç k r mitomisin C, vindesin/vinblastin, cisplatin (MVP) tedavisi ile %77 parsiyel radyolojik yanıt, %10 tam yanıt izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası 4-6 hafta içinde opere edilen hastalarda patolojik incelemelerde %21 olguda patolojik tam yanıt (canlı tümör dokusunun hiç bulunmadığı) izlenmiştir. Komplet rezeksiyon uygulanan grupta medyan sağkalım 27 ay olup, 3 yıllık sağkalım oranı %44, 5 yıllık sağkalım oranı %26 olarak sunulmuştur. Tüm grubun 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72, %28 ve %17 olup patolojik tam yanıt izlenen grupta %95, %71 ve %61 olarak saptanmıştır (65).

Chella ve ekibinin 1990-1993 yılları arasında MVP protokolü uygulanan 36 olgunun incelendiği çalışmalarında, kemoterapiye %78.1 yanıt elde edilmiş, 3 hastada tam yanıt, 22 hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir. Lenf nodu pozitif olarak saptanan hastalara cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmış, ortalama sa  kalım süresi 31 ay, 3 yıllık sağ kalım oranı ise %49 bulunmuştur (66).

İlk randomize kontrollü  alışma Pass ve arkadaşları (67) tarafından 1992'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış evre IIIa N2 hastalardan 13' ne iki k r neoadjuvan platin ve etoposid içeren kemoterapiyi takiben cerrahi uygulanmış, 14' ne ise direk cerrahi sonrası 54-60 Gy adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi kolundaki hastalara postoperatif 4 k r kemoterapi verilmiştir. Neoadjuvan tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedaviye postoperatif radyoterapi eklenmiştir. Cerrahi ve adjuvan radyoterapi grubunda hastalıksız sa  kalım 5.8 ay, ortalama sa  kalım 15.6 ay ve 3 yıllık sağ kalım oranı %23 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi grubunda ise hastalıksız sa  kalım 12.7 ay, ortalama sa  kalım 28.7 ay ve 3 yıllık sağ kalım oranı %50'dir.

Roth ve arkadaşları (68) tarafından 1994 yılında evre IIIA KHDAK'li 60 olgu randomize iki gruba ayrılmış, birinci gruba yalnızca cerrahi tedavi uygulanırken diğer gruba 3 k r neoadjuvan tedavi ve yanıt alınan hastalara 3 k r adjuvan sisplatin, siklofosfamid ve etoposidden oluşan kemoterapi uygulanmıştır. Multimodal yaklaşımla tedavi edilen hasta grubunda sonuçlar

daha iyi olarak izlendiğinden çalışma erken sonlandırılmıştır. Cerrahi tedavi grubunda 3 yıllık sağkalım oranı %15, medyan sağkalım 11 ay bulunmuştur. Kombine kemoterapi tedavi grubunda %35 oranında cevap alınmış, bu grupta 3 yıllık sağ kalım oranı %56, medyan sağkalım 64 ay bulunmuştur.

Rosell ve arkadaşları (69) tarafından yürütülen diğer çalışmada, 60 evre IIIA hasta (44 hasta N2 pozitif) iki gruba ayrılmış, bir grup direk opere edilirken diğer grup neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilmiştir. İki grup hastaya da cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmıştır. Çalışma sonunda ortalama sağ kalım cerrahi ve adjuvan radyoterapi grubunda 8 ay, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi grubunda ise 26 ay bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım ise cerrahi ve adjuvan radyoterapi grubunda 5 ay, neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi grubunda 20 ay olarak saptanmıştır.

8.B Neoadjuvan Radyoterapi

Cerrahi öncesi planlanan radyoterapinin en önemli amacı tümör hacmini ve evresini düşürerek komplet rezeksiyon ihtimalini arttırmaktır. Neoadjuvan radyoterapi sonrası rezeksiyon uygulanan hastaların %20-50'sinde patolojik tam yanıt ya da mikroskobik odaklar halinde kaldığı gösterilmiştir. Radyoterapi uygulamasını sınırlayan en önemli etken tümöre komşu dokuların radyasyona karşı olan duyarlılığıdır. Neoadjuvan tedavi sonrasında oluşacak fibrozis nedeni ile doku planları arasındaki sınırların kaybolması rezeksiyonu güçleştirebilir. Neoadjuvan radyoterapiye iyi yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavinin de gecikmesi, hastalığın progresyonu ve sonuç olarak cerrahi şansını kaybetmesine neden olabilir. Postoperatif dönemde ise yara iyileşmesi gecikmesi, pnömonektomi sonrası bronkoplevral fistül gelişim riski, dolayısıyla artmış morbidite ve mortalite mevcuttur.

Literatürde akciğer kanserinde ilk neoadjuvan amaçlı radyoterapi uygulaması 1955 yılında Bromley ve Szur'a aittir. Toplamda 573 hastaya 45 Gy radyoterapi uygulanmış, 66 hasta opere edilmiştir. Hastaların %47'sinde patolojik olarak canlı tümör saptanmamış, 10 hasta postoperatif ilk ay içinde komplikasyonlara bağlı kaybedilmiş ve 5 yıllık sağkalım %3 olarak raporlanmıştır (70).

Bloedorn 1964'te klinik olarak cerrahi mümkün olmayan 109 hastada neoadjuvan 60 Gy radyoterapi uygulamış, cerrahi mortaliteyi %35, patolojik tam yanıtı %54 ve bir yıllık sağkalım oranını % 20 olarak bildirmiştir (71).

Sherman ve arkadaşları (72) 1978 yılında 53 sınırdaki rezektabl hastaya 30-40 Gy neoadjuvan radyoterapi uygulamış ve bu hastalardan 38'ine cerrahi yapmıştır. Tedaviye adjuvan radyoterapi ile devam edilmiş olup 5 yıllık sağkalım oranları opere olan grup için %27, tüm grup için % 18 olarak sunulmuştur.

Rush-Presbyterian-St. Luke Tıp Merkezi'nin 1990 yılı verilerine göre ise 74 klinik evre II hastaya 40 Gy neoadjuvan radyoterapi uygulanmış olup 15 hasta cerrahiye uygun bulunmamıştır. İki hastada patolojik tam yanıt saptanmış, 9 hastada mikroskopik hastalık, 37 hastada ise rezidüel tümör dokusu izlenmiştir. Beş yıllık sağkalım oranı %20, hastaliksız sağkalım oranı ise %24 olarak sunulmuştur. Patolojik tam yanıt izlenmiş hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %53 iken radyoterapiye rağmen rezeksiyon piyesinde makroskopik tümör izlenen hasta grubunda bu oran %17 lerde kalmıştır. N0 hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %50, N2 pozitif hastalar için ise %20 olarak bildirilmiştir (73).

National Cancer Institute, 1969 yılında başlayan çalışmasında 278 direk cerrahi uygulanmış KHDAK hastası ile neoadjuvan radyoterapi sonrası opere edilen 290 hastayı karşılaştırmış, 5 yıllık sağkalımlar arasında fark bildirmemiştir (74).

Bu çalışmalar doğrultusunda neoadjuvan radyoterapinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir.

8.C Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Neoadjuvan kemoterapi ile elde edilen patolojik tam yanıt oranlarının %10'un altında olduğunun saptanması sonrası daha iyi yanıt, sağ kalım oranları ve lokal kontrol elde etmek amacıyla neoadjuvan kemoterapiye radyoterapi de eklenmiştir (75,76). Tedaviye radyoterapi eklenmesi ile ilgili muhtemel dezavantajlar ise;

- I. İndüksiyon kemoradyoterapi (KTRT) tedavisi ile kemosenitivite değerdendirmemim mümkün olmaması
- II. Kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda kemoterapi dozu düştüğünden uzak metastaz kontrolünde azalma izlenmesi
- III. İndüksiyon KTRT tedavisi sonrası cerrahi açıdan değerdendirme için radyoterapiye ara verilmesi nedeniyle tedavinin etkinliğinde düşme görülebilmesi
- IV. İndüksiyon kemoradyoterapi sonrası komplikasyon riskinin kemoterapiye göre daha yüksek olabilmesi
- V. Radyasyonun sağlam dokuda oluşturabileceği hasar nedeniyle cerrahi gecikmesi
- VI. Radyoterapi tedavi maliyetini arttırmasıdır

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile ilgili ilk yayınlardan birinde Spain, 1981-1985 yılları arasında lokal ileri hastalık nedeniyle MVP kemoterapisi ve radyoterapi uyguladığı 31 hastayı 81 ay takip ettiğđ çalışmasında, medyan sağkalımı 19 ay, 3 aylık sağkalım oranını %33, 6 aylık sağkalım oranını ise %23 olarak bildirilmiştir (77).

Eagan ve arkadaşları (LCSG 831 çalışması) tarafından 39 KHDAAK evre III olguya neoadjuvan kemoterapi ve 30 Gy radyoterapi uygulanmış, %51 olguda tedaviye yanıt izlenmiş, bunlardan %32 hastaya komplet cerrahi rezeksiyon uygulanmış, 2 yıllık sağkalım oranı %8, medyan sağkalım 11 ay bulunmuştur. Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında sağ kalım farkı izlenmemiştir. İki grup arasındaki tek farkın hastalığın lokal kontrolü olduğu saptanmıştır (78).

Rusch tarafından 1993'te, Albain tarafından ise 1995'te sunulan SWOG 8805 çalışmasında, 154 patolojik olarak tanı almış N2 veya N3 hastadan oluşan evre IIIA ve IIIB hastaya yüksek doz sisplatin ve etoposidi takiben 5 hafta 45 Gy radyoterapi uygulanmıştır. İndüksiyon tedavisinin bitiminden 2-4 hafta sonra opere edilen hastalarda median sağ kalım süreleri evre IIIA ve IIIB için 13 ve 16 ay olarak bildirilmiştir. Tedavi ile patolojik tam

yanıt oranı %22 bulunmuştur. En önemli sağ kalım belirleyicisi lenf nodu durumu olup, lenf nodu negatif hastalarda sağ kalım 30 ay, indüksiyon tedavisine rağmen pozitif kalanlarda ise 10 ay olarak sunulmuştur. Çoğu kemoterapiye bağlı olmak üzere %1.6 preoperatif dönemde, %8.4 ise postoperatif dönemde mortalite izlenmiştir (79).

Bonomi 1995'te ve Bunn 1997'de paklitaksel içeren neoadjuvan tedavi kullandıkları hastalarında yüksek komplikasyon oranları bildirmişler ve paklitaksel radyoterapi birlikteliğinin risklerine dikkat çekmişlerdir.

Patolojik tam yanıt ve nodal downstaging izlenen hasta grubunda sağkalımda artış gösterilmiştir. Bununla birlikte radyoterapi eklenen hasta grubunda tam yanıt ve nodal downstaging oranları artsa da sağ kalımda artış gösterilememesinin sebebi radyoterapiye bağlı oluşan lokal toksik etkilerdir. Literatürde patolojik tam yanıt oranı %19-33 ve yassı epitel hücreli karsinomda daha sık olduğu gösterilmiştir (2).

9. Akciğer Kanserinde Neoadjuvan/İndüksiyon Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Mediyastinal Yeniden Evreleme

Neoadjuvan/İndüksiyon tedavi süreci ile ilgili endişelerden birisi tedavi sonrası hastalığın vereceği yanıtın derecesidir. Lokal İleri evre KHDAK'da Neoadjuvan/İndüksiyon tedavi sonrası yapılan görüntülemeler hastalığın tedavi öncesi durumuyla karşılaştırılarak tedaviye yanıt belirlenmektedir. Toraks bilgisayarlı tomografisi hastalığın ve lenf nodlarının boyutlarını değerlendirilmede kullanılsa da patolojik yanıt ve tümör canlılığını yansıtmamaktadır. PET/BT FDG tutulumu tümördeki mitotik aktivite ve canlı tümör hücresine bağlı olduğundan neoadjuvan tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde toraks bilgisayarlı tomografisine oranla doğruluğu (%50-95) daha yüksektir (80-82). PET/BT ile rezidü tümör dokusu, mediyastenal lenf nodu durumu ve uzak metastazlar değerlendirilebilir. Tedavi sonrası PET/BT görüntülemesinde tümör dokusunun komplet temizlenmesi izlenen hastalarda genel sağ kalımın ve hastalıksız sağ kalımın oldukça iyi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte mediyasten pozitifliği nedeniyle tedavi alan hastalarda mediyastinal temizlenme durumunda da sağkalımda önemli

iyileşme görülmektedir. Tedavi ile birlikte hastalığın progresyonu da izlenebilmektedir. Bu durumun erken fark edilmesi ve tedavi protokolünün değiştirilmesi oldukça önemlidir.

Hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ilk olarak 2000 yılında RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kriterleri yayınlanmış ve 2009 yılında güncellenmiştir (83).

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) PET çalışma grubu, metabolik yanıtın değerlendirilmesinde rehber geliştirmiştir (84). EORTC önerileri; hastanın tedavi öncesi hazırlığı, tedavi sonrası PET zamanlaması, FDG tutulumu ölçme yöntemleri ve tümör metabolik yanıtına göre grup tanımlarını içerir. Buna göre tümörün metabolik yanıtı 4 grupta incelenmektedir:

- **Tam metabolik yanıt:** Tümör aktivitesinin mediastinal FDG tutulumu düzeyinde bulunması ya da tümörde FDG tutulumu saptanmaması.
- **Kısmi metabolik yanıt:** Yeni tümör odaklarının bulunmaması şartıyla; tümörün FDG tutulumunda ya da tümör boyutlarında ilk kürde %15-25 arası yanıt, ek kür ile %25'ten fazla azalma
- **Stabil metabolik hastalık:** Yeni malign odak saptanmaması şartıyla; tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında değişiklik saptanmaması, FDG tutulumunda <%25 artış veya >%15 FDG tutulumunda azalma saptanması.
- **Progresif metabolik hastalık:** Tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında >%25 artış ve/veya yeni malign odakların varlığı.

Mayıs 2009'da Richard L. Wahl ve arkadaşları 2000 yılında yayınlanan RECIST kriterlerini referans alarak "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST) kriterlerini yayınlamışlardır (85). EORTC önerilerine de benzerlik gösteren PERCIST kriterlerine göre:

- **Tam metabolik yanıt:** Tüm metabolik aktivitenin kaybolması ve yeni lezyon ortaya çıkmamış olmaması,
- **Kısmi metabolik yanıt:** Tedavi öncesi en yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde tedavi sonrası %30 azalma olması ve yeni lezyon izlenmemesi,

- **Stabil metabolik hastalık:** Tam metabolik yanıt, kısmi metabolik yanıt ve progresif metabolik hastalık kapsamına girmeyen diğer durumlar,
- **Progresif metabolik hastalık:** En yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde %30'dan fazla artış (tedaviye veya enfeksiyona bağlı olmaksızın) veya yeni lezyon gelişimi.

Mediyasten pozitifliği nedeniyle Evre 3 olarak evrelendirilen hasta grubunun neoadjuvan/Indüksiyon tedavi sonrası nodal temizlenme sağlanması ile yapılan cerrahiden ciddi fayda gördüğü gösterilmiştir (86). Görüntüleme yöntemleri ile ilgili yazarlar arasında net bir karar yoktur. De Cabanyes ve arkadaşlarının yeniden evreleme ilgili çalışmaların derlendiği analizlerinde toraks bilgisayarlı tomografinin sensitivitesi %63 (46-92), spesifitesi %70 (62-99) ve PET/BT'nin sensitivitesi %70 (20-85) ve spesifitesi %90(33-100) olarak gösterilmiştir (87). Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede mediastinal lenf nodlarında rezidü tümör şüphesinde invaziv mediastinal evreleme tercih edilmektedir. Tedavi öncesi endoskopik yöntemlerle mediastinal evreleme tercih edilen hastalarda mediastinoskopi yüksek sensitivite ve spesifite nedeniyle ilk tercihtir. Tedavi öncesi evrelemesi mediastinoskopi ile yapılan hastalarda ise lenf nodu istasyonunun lokasyonuna bağlı olarak re-mediastinoskopi veya endoskopik yöntemlere başvurulmaktadır. Re-mediastinoskopi teknik olarak primer mediastinoskopiye göre zor olsa da düşük mortalite ve yüksek sensitivite/spesifite değerleriyle uygulanabilirliği gösterilmiştir(88). Neoadjuvan/Indüksiyon tedavi olarak kemoradyoterapi alan grupta fibrozis nedeniyle iğne biyopsi zor olacağından doğru örnek alma ihtimalini arttırmak için mediastinoskopi/re-mediastinoskopi tercih edilmelidir.

10. Akciğer Kanserinde Tedavi Komplikasyonları

10.A Kemoterapi Komplikasyonları

KHDAK tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi ajanları sisplatin, karboplatin, paklitaksel, etoposid ve gemzardır. Hastalarda ilaç dozuna, tipine ve verilme süresine bağlı olarak yan etkiler izlenmektedir. En sık görülen yan etkiler saç dökülmesi, ağız içi yaralar, bulantı-kusma, ishal yada kabızlık, nötropeniye sekonder enfeksiyona yatkınlık, trombositopeniye bağlı morluklar ve hemoglobin düşüşüne bağlı olarak yorgunluktur. Bunun yanında sisplatine sekonder geçici sinir hasarı görülebilir (89).

10.B Radyoterapi Komplikasyonları

Akciğer kanserinde radyoterapi, seçilmiş hastalarda neoadjuvan tedavide kullanılsada daha sık olarak küratif amaçlı veya adjuvan tedavide tercih edilmektedir. Doz bağımlı olarak; radyasyon pnömonisi ve fibrozis, artmış cerrahi morbidite ve mortalite oranları görülmektedir (90).

10.C Cerrahi Komplikasyonları

Akciğer kanseri cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyon uzamış hava kaçağıdır (%5-15). Bunun yanında atriyal fibrilasyon, bronkoplevral fistül, pulmoner yetmezlik, pulmoner ödem, pnömoni, ampiyem, şilotoraks, kanama, sinir hasarı (frenik, rekürrens) diğer görülen komplikasyonlardır. Bu komplikasyon oranlarını azaltmak için cerrahi öncesi beslenme, sigara bırakılması, komorbit hastalıklar ve ilaçların değerlendirilmesi önemlidir (91,92).

Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan cerrahilerde kemik iliği baskılanması ve bozulmuş yara iyileşmesine sekonder artmış komplikasyon oranları görülmektedir. En sık görülen komplikasyon tedaviye dirençli pnömonidir (93). Bunun yanında neoadjuvan Kemoradyoterapi sonrası sağ pnömonektomi yapılan hastalarda fistül oranlarındaki artış ve mortalitede yükselme izlenmektedir (94).

11. Akciğer Kanseri Takip ve Tedavisinde Multidisipliner Konseyin Önemi

Erken evre akciğer kanserinde altın standart yaklaşım direk cerrahi iken lokal ileri evre hastalıkta tedavi seçimi tartışmalıdır. Özellikle evre 3-4 hastalıkta tedavi planı alanında uzman Göğüs hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Nükleer Tıp, Patoloji ve Girişimsel Radyoloji hekimlerinin katıldığı multidisipliner tümör konseylerinde yapılmalıdır. Hastalığın teşhis sürecinde başlayıp, evrelemesi, cerrahi kararı, neoadjuvan-adjuvan tedavi kararı ile devam eden süreçte tüm kararlar multidisipliner konseylerde verilmelidir. Yapılan çalışmalarda multidisipliner tümör konseyleri ile geleneksel tek hekim kararı karşılaştırıldığında tanıdan tedaviye geçen sürenin kısa olduğu, mediastinal evreleme oranının daha yüksek olduğu, kılavuzlara uyumun daha yüksek olduğu, çalışmalara katılan hasta sayısının daha fazla olduğu, hastaların ziyaret ettiği bölümlerin azaltılıp maliyetin düştürüldüğü gösterilmiştir (95,96). Multidisipliner konseyin etkinliğini etkileyen faktörler aşırı vaka yükü, toplantılara düşük katılım, liderlik eksikliği, zayıf iletişim, rol belirsizliği ve hastaların bütünsel ihtiyaçlarını dikkate almama sayılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışma Grubu Ve Özellikleri

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi // 22.01.2020 tarihli UÜTF-BAEK 2020-1/27 protokol no.lu etik kurulu onayı (Ek-1) alındıktan sonra başlandı.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Toraks-Onkoloji konseyi 1996 yılından günümüze aralıksız olarak tıbbi onkoloji, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi, göğüs hastalıkları, nükleer tıp, radyoloji ve patoloji anabilim dallarının katılımıyla Salı günleri Saat 09.00'da yapılmaktadır. Mayıs 2015 - Kasım 2019 tarihleri arasında multidisipliner toraks-onkoloji konseyinde değerlendirilen tüm hastaların verileri prospektif olarak kaydedildi ve retrospektif olarak incelendi. Konseye sunulan hastalar; mediasten tümörleri, sekonder akciğer tümörleri, özofagus tümörleri, plevra maligniteleri, primer akciğer kanserleri ve tanısız kitleler olarak gruplara ayrıldı. Primer akciğer kanseri tanısı olan hastalara ek olarak sekonder akciğer tümörleri ve tanısız kitleler grubunda olup sonrasında primer akciğer kanseri tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan küçük hücreli akciğer kanseri olanlar, tanı anında yaygın metastatik olanlar (Evre 4B) ve verilerine erişilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunu; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle direk cerrahi yapılan ve neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi kararı alınan hastalar oluşturdu.

2. Hastalardan Rutin İstenilen Tetkikler

Konseye sunulan tüm hastalarda klinik evreleme hemogram-biyokimya parametreleri, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, pozitron emisyon tomografi incelemesi, semptomatik veya lokal ileri evre hastalıkta beyin MR incelemesi ile yapıldı. Patoloji tanısı olmayan hastalarda tanısal amaçlı radyolojik olarak periferik yerleşimli kitlesi olan hastalara toraks bilgisayarlı tomografi eşliğinde ince iğne aspirasyon

biyopsisi, santral yerleşimli kitlesi olan hastalara bronkoskopi veya EBUS ile biyopsi yapıldı. Tanı, evreleme ve tedavi için uygun hastalarda Mediastinoskopi, Mediastinotomi veya VATS kullanıldı. Cerrahi planlanan hastalarda operasyon öncesi ek sistemik hastalığa yönelik gerekli konsültasyonlar yapıldı.

3. Tedavinin Planlanması ve Neoadjuvan Kemoterapi / Kemoradyoterapi

Patolojik olarak KHDAA tanısı alan hastalar 8. TNM kullanılarak evrelendirildi. Klinik erken evre hastalıkta öncelikle direk cerrahi tedavi açısından değerlendirildi. Medikal olarak cerrahi tedaviye uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar kemoradyoterapiye yönlendirildi. Cerrahi planlanan santral yerleşimli, pnömonektomi adayı hastalarda ve PET-BT'de hiler tutulum olması halinde endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), mediastinoskopi, mediastinotomi veya videotorakoskopi ile invaziv mediastinal evreleme yapıldı. Lenf nodu istasyonlarında pozitif lenf nodu saptanan hastalara ek girişim yapılmadan neoadjuvan tedavi planlandı. Diğer hastalarda komplet anatomik akciğer rezeksiyon yapıldı.

Lokal ileri evre akciğer kanseri tanısı alan hastalar multidisipliner Toraks-Onkoloji konseyinde neoadjuvan tedavi açısından değerlendirildi. Cerrahi tedavi adayı hastalar neoadjuvan kemoterapiye yönlendirildi. Superior sulkus tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi planlandı. Cerrahi tedavi adayı olmayan multiple N2 ve bulky N2 hastalarda tedavi bitiminde yeniden değerlendirilmek üzere indüksiyon kemoradyoterapi planlandı. Kemoterapi seçimi ve dozu tıbbi onkoloji kliniği tarafından belirlendi ve uygulandı.

4. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yeniden Değerlendirme

Neoadjuvan tedavi alan tüm hastalar tedavi sonrası konseyde kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi ve/veya PET-BT ile eski görüntülemeleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtta percist kriterleri kullanıldı. 8. TNM'ye göre yeniden evrelenen hastalar cerrahi

uygunluk açısından tartıldı. N faktörü nedeniyle neoadjuvan tedavi alan hastalar gerek görülmesi durumunda endoskopik yöntemler (EBUS-EUS) veya mediastinoskopi ile yeniden invaziv olarak evrelendi. Yeniden evreleme sonrası persistan N2, multiple n2 ve n3 saptanan hastalar kemoradyoterapiye yönlendirildi.

Konseyde cerrahi tedavi önerilen hastalar rutin cerrahi programa dahil edildi. Neoadjuvan tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra operasyon günü olacak şekilde son kemoterapi günleri organize edildi.

5. Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif dönemde akciğer rezeksiyonu planlanan tüm hastalara solunum fonksiyon testi, DLCO ve arter kan gazı incelemeleri yapıldı. Solunum fonksiyon testinde FEV1 değeri 2000 cc nin veya beklenenin %60'ının ve DLCO değeri %60'ın üzerinde olan, arteriyel kan gazı incelemesi normal hastalarda ileri basamak testlere gerek görülmedi. Solunum rezervleri kısıtlı veya arteriyel kan gazında anormallik izlenen hastalara Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılarak rezeksiyon sonrası kalacak tahmini akciğer volümleri hesaplandı. Gerek görülen olgularda Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında egzersiz testi yapılarak maksimal oksijen tüketimi (VO2max) değerleri ölçüldü; 15 ml/dk/kg değeri alt sınır kabul edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar preoperatif Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilerek inhaler tedavilerinin düzenlenmesi sağlandı. Kardiyak öyküsü olan hastalar ya da rutin çekilen EKG'de patolojik bulguya saptanan hastalar kardiyoloji ile konsülte edildi. Ek sistemik hastalıkları nedeniyle antikoagülan kullanımı zorunlu hastalar, ilgili branşlarla konsülte edilerek operasyondan en az 1 hafta önce bu ilaçları kesilip düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri ile ameliyata hazırlandı. Preoperatif komorbid hastalıkları nedeniyle yüksek riskli olarak değerlendirilen, FEV1 veya DLCO değerleri normalin %40'ından düşük olan, arteriyel kan gazında hipoksi veya hiperkarbi saptanan hastalarda cerrahi planlanmadı.

Operasyon öncesi son 1 ayda PET-BT veya bilgisayarlı tomografi görüntülemesi olmayan hastalara yatışta yeni toraks bilgisayarlı tomografisi planlandı. Tüm preoperatif hazırlık süresince hasta ve yakınlarına uygulanacak cerrahi yöntem ile ayrıntılı bilgiler verilip gerekli onamlar alındı.

6. Cerrahi Tedavi Yaklaşım

Operasyona alınan hastalara öncelikle postoperatif ağrı kontrolü amacıyla anestezi anabilim dalı tarafından blokaj uygulanması veya epidural katater yerleştirilmesi planlandı ve sonrasında hastaların tümüne genel anestezi altında çift lümenli entübasyon yapıldı. Preoperatif görüntülemelerde endobronşiyal uzanımı olan hastalarda entübasyon öncesi bronkoskopi yapıldı. Tümörün yerleşimi ve büyüklüğüne göre VATS/Torakotomi uygulandı. Operasyon sırasında öncelikle eksplorasyon yapıldı, komplet rezeksiyon açısından değerlendirildi. Pnömonektomi adayı olan hastalarda şüpheli lenf nodu istasyonlarından frozen çalışıldı. Rezeksiyona devam edilmesi kararı alınan hastalara anatomik rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı.

Postoperatif tüm hastalar takip amaçlı ekstübe edilerek cerrahi yoğun bakıma alındı. Takiplerinde problem yaşanmayan hastalar postoperatif 1. gün kliniğe alındı.

7. Cerrahi Sonrası Yeniden Değerlendirme

Hastalar cerrahi sonrası patolojik olarak evrelendi ve konseye sunuldu. Erken evre olup yüksek risk faktörü olan hastalara ve lokal ileri evre hastalara adjuvan kemoterapi önerildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda canlı tümör hücresi saptanmaması tam yanıt olarak kabul edildi. Aldığı neoadjuvan tedavi dozu değerlendirilerek tedavinin devamına karar verildi. N2 varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, komplet rezeksiyon yapılamaması durumlarında radyoterapi planlandı.

8. Tedavi Sonrası Takip

Taburculuk sonrası rutin takibe alınan hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arası 6 ayda bir, 5. yıldan sonra yılda bir kez fizik muayene ve toraks bilgisayarlı tomografi ile kontrol edildi. Toraks BT’de nüks veya metastaz şüphesi olması halinde PET-BT planlandı. Nörolojik semptom gelişen hastalar ise Kranyal MRI ile değerlendirildi.

9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Değerlendirilmesi

Konseyde değerlendirilen ve KHDAAK tanısı konularak çalışmaya dahil edilen hastalar oluşturulan tedavi algoritması içerisine yerleştirildi. Hastaların demografi bilgileri, komorbiditeleri, tüm görüntülemeleri ve sonuçları, evreleme yöntemleri ve sonuçları, uygulanan tedaviler ve sonuçları kaydedildi.

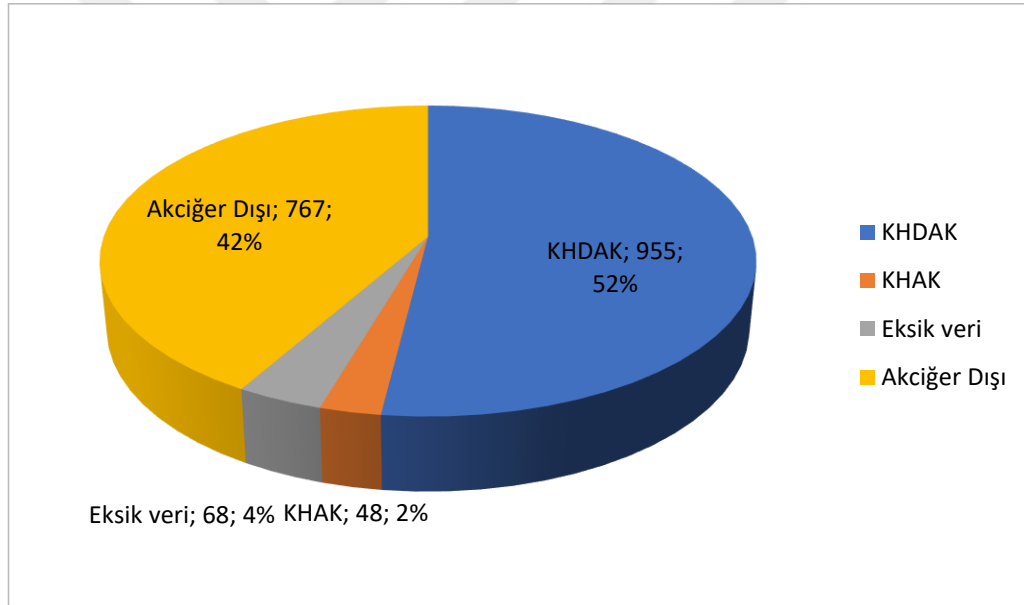
Cerrahi mortalite 30 gün (neoadjuvan tedavi grubunda 90 gün) ve uzamış hava kaçağı 5 gün olarak kabul edildi. Akciğer grafisinde apikalde 3cm/%10’dan fazla olan ekspansiyon kusurları space olarak kabul edildi. Sağkalım süresi olarak tanı konulduğu tarih ile hastanın ölüm tarihi veya çalışmanın bitirildiği tarih aralığı kabul edildi ve sonuçlar analiz edildi.

10. İstatiksel Analiz Yöntemi

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş, normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma, uymayanlar medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. Kategorik değişkenler n ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi ile verilmiş olup gruplar arasında karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılmıştır. Sağkalım analizinde çok değişkenli yöntemlerden geriye doğru adımsal Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21.0 paket programında yapılmıştır.

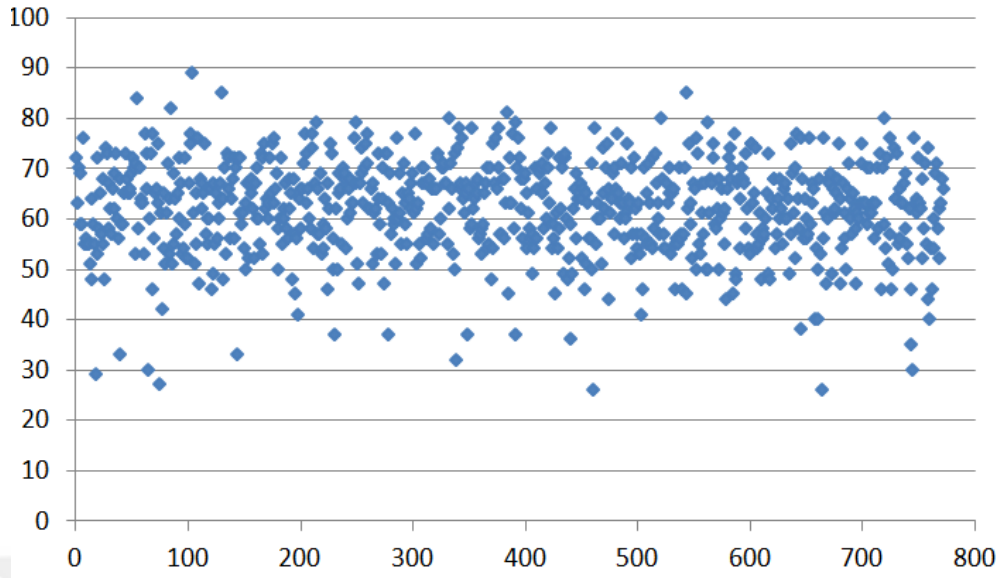
BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında Toraks-Onkoloji konseyi 212 defa toplandı. Bu toplantılarda 1771 hasta toplamda 2839 kez değerlendirildi. Bu hastalardan 1004'ü primer akciğer karsinomu idi. Küçük hücreli akciğer karsinomu ile değerlendirilen 48 hasta, 119 Evre 4B hasta ve verilerine ulaşılamayan 68 KHDAK hasta çıkarıldığında geriye kalan 769 hasta klinik evrelerine göre dağıtılarak analiz edildi. Konsey hastalarının dağılımı Şekil 2'de gösterildi.



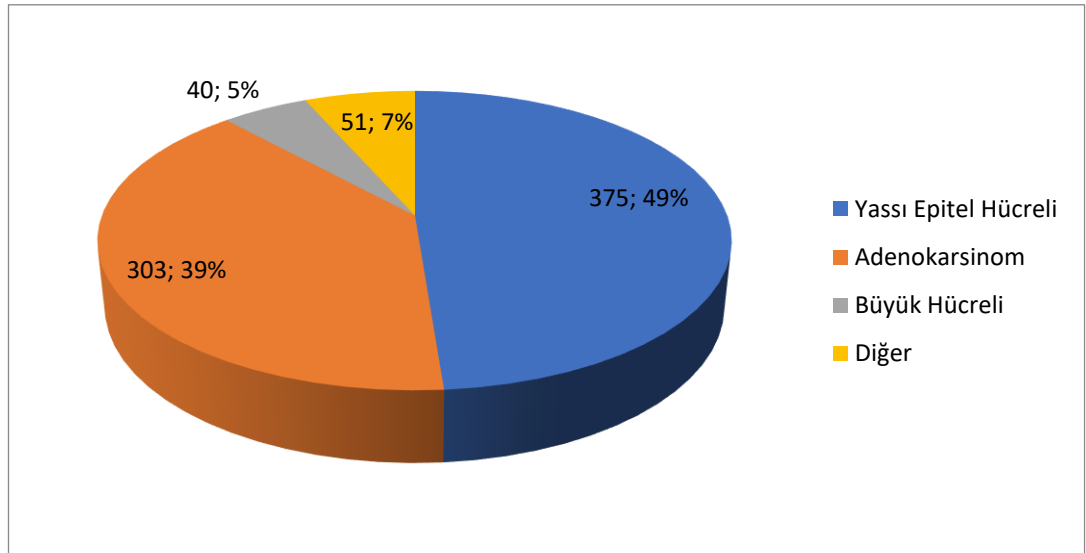
Şekil 2: Toraks-Onkoloji konseyinde değerlendirilen tüm hastalarının dağılımı. **KHAK:** küçük hücreli akciğer karsinomu, **KHDAK:** küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında toplam erkek hasta sayısı 674 (%75,9) kadın hasta sayısı 95 (%24,1) idi. Tüm hastalarda ortalama yaş $62,03 \pm 9,27$ idi ve dağılım grafiği Şekil 3'de gösterilmiştir.



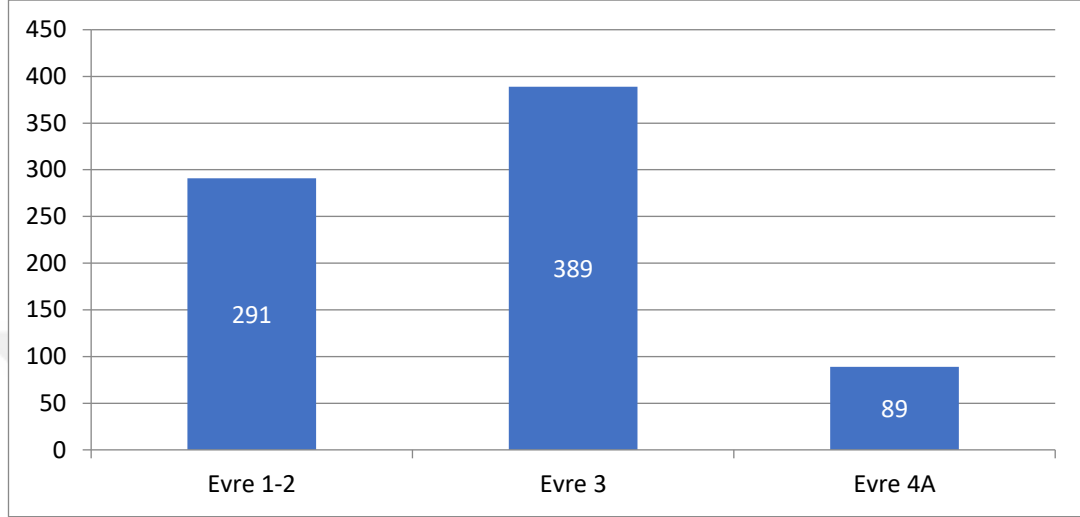
Şekil 3: Hastaları yaş dağılım grafiği

Hastalar KHDAK alt tiplerine göre ayrıldığında en sık (%49) yassı epitel hücreli akciğer kanseri olduğu saptandı. Hastaların hücre tiplerine göre dağılımı Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların hücre tipine göre dağılımı

Klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde en çok Evre 3 (%43) hastalık tartışıldığı görüldü ve bu hastaların evrelere göre dağılımı Şekil 5’de gösterildi. Hasta başına sunulma sayılarına bakıldığında ise Evre 1-2’de 1,57, Evre 3’te 1,98 ve Evre 4’te 1,53 idi.



Şekil 5: Hastaların klinik evrelere göre dağılımı

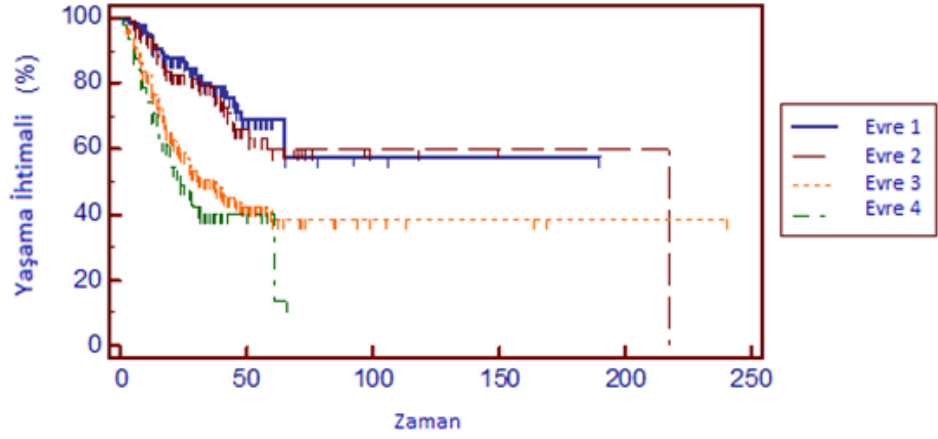
Hastaların 479’una (%54) cerrahi uygulandı. En sık tercih edilen anatomik rezeksiyon tipi ise 349 hastada (%72) lobektomi idi. Rezeksiyon tipleri sağ-sol olarak incelendiğinde sırasıyla segmentektomi grubunda 26-13, lobektomi grubunda 190-159, pnömonektomi grubunda ise 17-10 idi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların klinik evrelere göre sağkalım grafiği Şekil 6’da gösterilmiştir.

1. EVRE 1-2 Hastaların Analizi

Klinik Evre1-2 toplam hasta sayısı 291, toplam konsey sayısı 457 idi. Ortalama yaş $62 \pm 9,96$ olarak hesaplandı. Bu hastalardan 243’ü (%53) erkek 214’ü (%47) kadındı.

Erken evre hastalıkta hücre tipi analiz edildiğinde en sık yassı epitel hücreli karsinom (%38,4) olduğu görüldü.



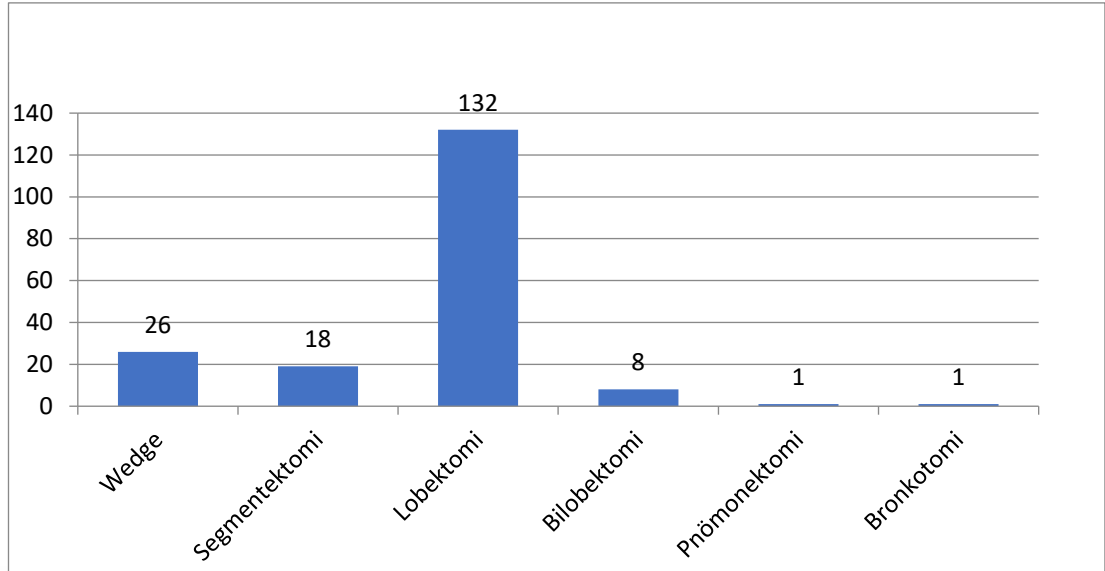
Ölüm Riski					
Evre 1	160	24	2	1	0
Evre 2	131	23	3	1	1
Evre 3	389	44	6	4	2
Evre 4a	89	5	0	0	0

Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların klinik evrelere göre sağ kalım grafiği

Rezeksiyon tipleri incelendiğinde 227 hastaya anatomik rezeksiyon uygulandığı ve en sık (%79) lobektomi tercih edildiği görüldü. Pnöminektomi oranı ise %2,6 idi. Cerrahi yaklaşım olarak hastaların %30,3'ünde VATS tercih edildiği görüldü.

Evre 1-2 hastalar kendi içinde 3 ayrı grupta incelendi. Grup 1: Tedavi almaksızın direk cerrahi olan hastalar, Grup 2: Neoadjuvan kararı alınan hastalar ve Grup 3: Cerrahi uygulanamayan hastalar idi.

Evre 1-2 olup “direk cerrahi” uygulanan hastalar değerlendirildiğinde toplam 186 hasta olduğu saptandı ve bu hastaların %52'sinde videotorakoskopi %48'inde ise torakotomi tercih edildiği görüldü. En sık (%65) yapılan anatomik rezeksiyon lobektomi idi. Bu hastaların dağılımı Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7: Direk cerrahi uygulanan evre 1-2 hastaların dağılımı

Erken evre hastalıkta anatomik rezeksiyon yapılamayan 26 hastanın verileri incelendi ve nedenleri Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: Erken evre hastalıkta anatomik rezeksiyon yapılamama nedenleri

Nedenler	Hasta Sayısı
Solunum fonksiyon yetersizliği	11
Kardiyak instabilite	6
Karsinoid tümör hücre tipi	4
Hastanın tamamlama lobektomiye reddetmesi	3
Plevral nodül pozitifliği	1
Yaygın parankimal nodül	1
Toplam	26

Postoperatif erken dönem komplikasyonlar incelendiğinde tüm hastalarda oran %27,9 iken, segmentektomi grubunda %26,3, lobektomi grubunda %33,3, bilobektomi grubunda %37,5 idi. Hastaların komplikasyon dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Erken evre hastalıkta direk cerrahi sonrası erken dönem komplikasyon dağılımı

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde(%)
Uzamış hava kaçağı	47	%25,2
Space + dren	9	%4,8
Atelektazi	7	%3,7
Ampiyem	1	%0,5
Yara Yeri Enfeksiyonu	1	%0,5
Torakotomi açılması	1	%0,5
Toplam	66 (52 hasta)	

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde wedge rezeksiyon grubunda 3,56 gün, segmentektomi grubunda 5,5 gün, lobektomi grubunda 6,47 gün, bilobektomi grubunda 5,85 gün, pnömonektomi grubunda 9 gün idi.

Cerrahi mortalite izlenmedi.

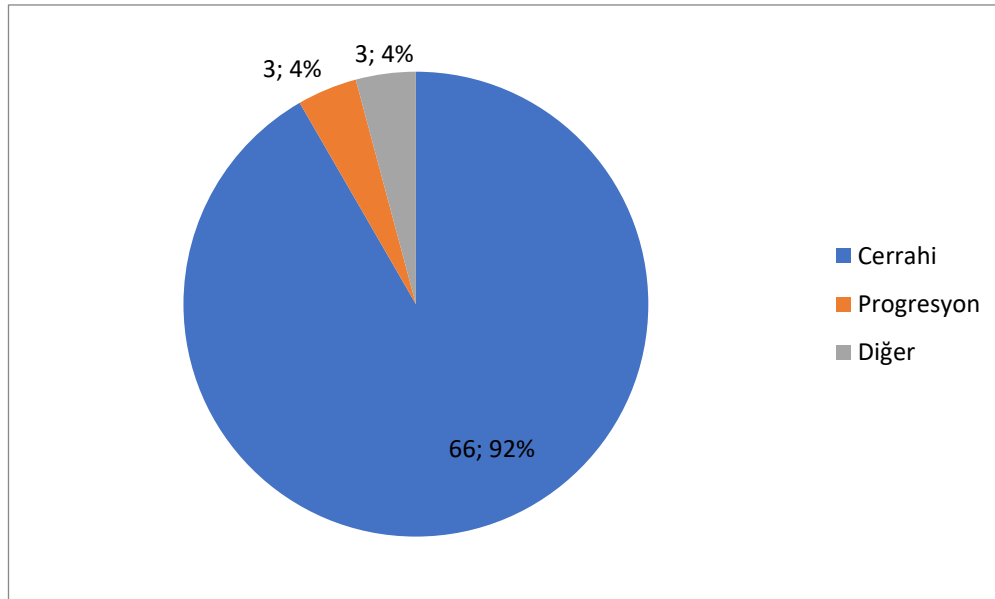
Hastaların patoloji evre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Hastalar tekrar değerlendirildiğinde adjuvan tedavi olarak 53 hastada kemoterapi, 10 hastada kemoradyoterapi kararı verildi. Adjuvan tedavi endikasyonları incelendiğinde kemoterapi grubunda 38 hastada T faktörü, 8 hastada N faktörü, 7 hastada T+N faktörü idi. Kemoradyoterapi grubunda ise 5 hastada T faktörü, 3 hastada N faktörü, 1 hastada T+N faktörü ve 1 hasta bronş cerrahi sınır pozitifliği idi. Bronş cerrahi sınır pozitifliği izlenen hasta da re-operasyon önerilmiş fakat hasta operasyonu reddetmişti.

“Neoadjuvan sonrası cerrahi” kararı alınan hastalar (Grup-2) değerlendirildiğinde toplam 72 hasta olduğu görüldü ve analiz edildi. Bu hastaların dağılımı Şekil 8'de gösterilmiştir. Cerrahi grubunda 56 hastanın neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi (ortalama 3,41 (2-6) kür) aldığı, 10 hastanın ise kemoradyoterapi aldığı saptandı.

Tablo 9: Erken evre hastalıkta direk cerrahi sonrası patolojik evre dağılımı

	N0	N1	N2
T1a	9	1	-
T1b	38	3	-
T1c	34	14	1
T2a	39	7	2
T2b	16	2	-
T3	18	1	-
T4	1	-	-

Hastalarda neoadjuvan endikasyonları değerlendirildiğinde Kemoradyoterapi grubunda 3 hastanın N faktörü nedeniyle, 7 hastanın ise T faktörü nedeniyle uygulandığı görüldü. Kemoterapi grubunda ise 17 hastanın N faktörü nedeniyle, 38 hastanın T faktörü nedeniyle ve 1 hastanın ise karşı hemitoraksta diyafragma evantrasyonu izlenmesi nedeniyle zaman kazanmak amacıyla tedavi aldığı görüldü. Neoadjuvan tedavi verilen hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.



Şekil 8: Neoadjuvan tedavi kararı alınan erken evre hastaların dağılımı

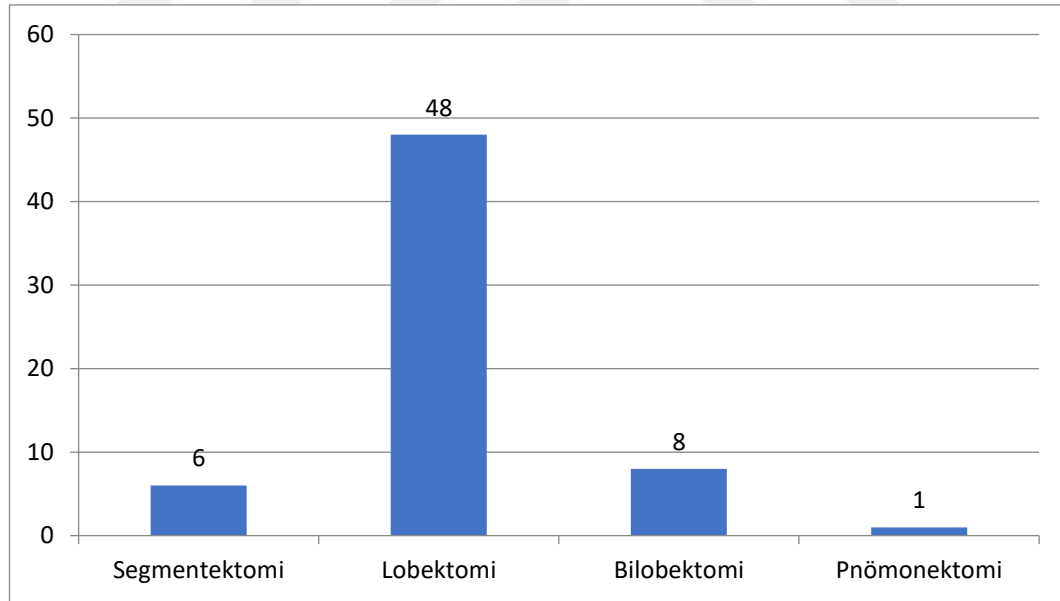
Tablo 10: Klinik Evre 1-2 hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastaların evrelere göre dağılımı

	T1n0	T1n1	T2an0	T2bN0	T2n1	T3n0
Evre 1	1	-	1	-	-	-
Evre 2	-	2	-	7	24	31

Cerrahi yapılan grupta 66 hasta saptandı. Bu hasta grubunda yaklaşım olarak %10'unda videotorakoskopi tercih edilirken %90'ında torakotomi tercih edildi. Bu hastaların dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.

Hastalarda en sık (%71) tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomi idi.

Cerrahi sonrası erken dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde tüm hastalarda komplikasyon oranı %28,5 idi. Komplikasyonların dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.



Şekil 9: Evre1-2 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi dağılımı

Tablo11: Evre 1-2 hastalıkta neoadjuvan sonrası rezeksiyonda erken dönem komplikasyon dağılımı

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde (%)
Uzamış Hava Kaçağı	15	23,8
Kanama	3	4,7
Atelektazi	2	3,1
İlave dren gereksinimi	1	1,5
Kanama	1	1,5
Pnömoni	1	1,5
Torakotomi açılması	1	1,5
Yara yeri enfeksiyonu	1	1,5
Elde geçici güç kaybı	1	1,5
Toplam	26 (18 hasta)	

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde wedge rezeksiyon grubunda 7 gün, segmentektomi grubunda 8,66 gün, lobektomi grubunda 7,39 gün, bilobektomi grubunda 8 gün, pnömonektomi grubunda ise 5 gün idi. Cerrahi mortalite neoadjuvan 2 kür kemoterapi sonrası sağ üst lobektomi uygulanan 81 yaşında erkek hastada izlendi (<%1). Mortalite sebebi postoperatif 7. gün miyokardiyal enfarktüs idi.

Hastaların patoloji sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Evre 1-2 hastalıkta direk cerrahi sonrası patolojik evre dağılımı

	N0	N1	N2
T0	8	-	-
T1a	13	1	2
T1b	6	1	1
T1c	7	2	-
T2a	9	1	-
T2b	4	1	-
T3	8	1	-
T4	1	-	-

Neoadjuvan sonrası cerrahi kararı alınıp opere edilemeyen hastalar (Grup-3) incelendiğinde 3 hastanın Kemoterapi sonrası progrrese olduğu, 1 hastanın kemoterapi başlamadan ex olduğu, 1 hastanın ise kemoterapi sonrası radyolojik tam yanıt gösterdiği ve anestezi açısından yüksek riskli olduğundan takip kararı verildiği görüldü.

Postoperatif onkolojik tedavi olarak 26 hastada kemoterapi, 8 hastada kemoradyoterapi kararı verildi.

Cerrahi uygulanamayan 33 erken evre hasta incelendiğinde 21 hastada medikal sebeplerden inoperable kararı alındığı, 12 hastanın operasyonu kabul etmediği görüldü ve medikal inoperable hastalardan 3'ünün SBRT sonrası takipte olduğu görüldü.

Evre 1-2 hastalarda 5 yıllık sağkalım verileri analiz edildiğinde direk cerrahi yapılan grupta %60,1, neoadjuvan sonrası cerrahi yapılan grupta %82,9, cerrahi yapılamayan grupta %28,5 olarak saptandı.

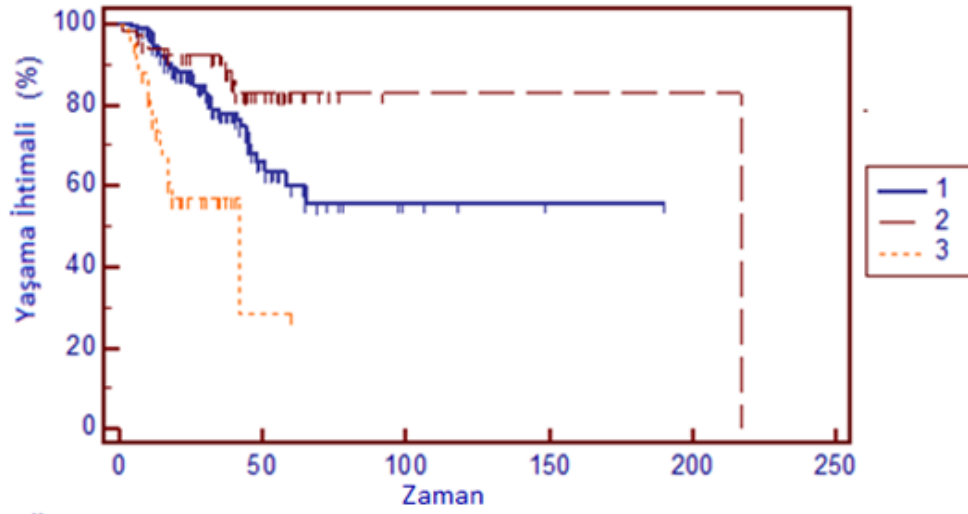
Klinik evre 1-2 hastaların gruplara göre sağkalım grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.

2. EVRE 3 Hastaların Analizi

Klinik evre 3 toplam hasta sayısı 389, toplam konsey değerlendirme sayısı 771 idi. Ortalama yaş $61,8 \pm 8,93$ olup hastalardan 350'si (%90) erkek 39'u (%10) ise kadındı.

Hastalar hücre tiplerine göre gruplandığında en sık (%51,9) yassı epitel hücreli karsinom olduğu görüldü.

Tüm evre 3 hastalar incelendiğinde toplamda 188 anatomik rezeksiyon uygulandığı görüldü ve %14,2'sinde VATS %75,8'inde torakotomi tercih edilmişti. Bu hastalarda lobektomi oranı %74,7 pnömonektomi oranı ise %10 olarak hesaplandı.



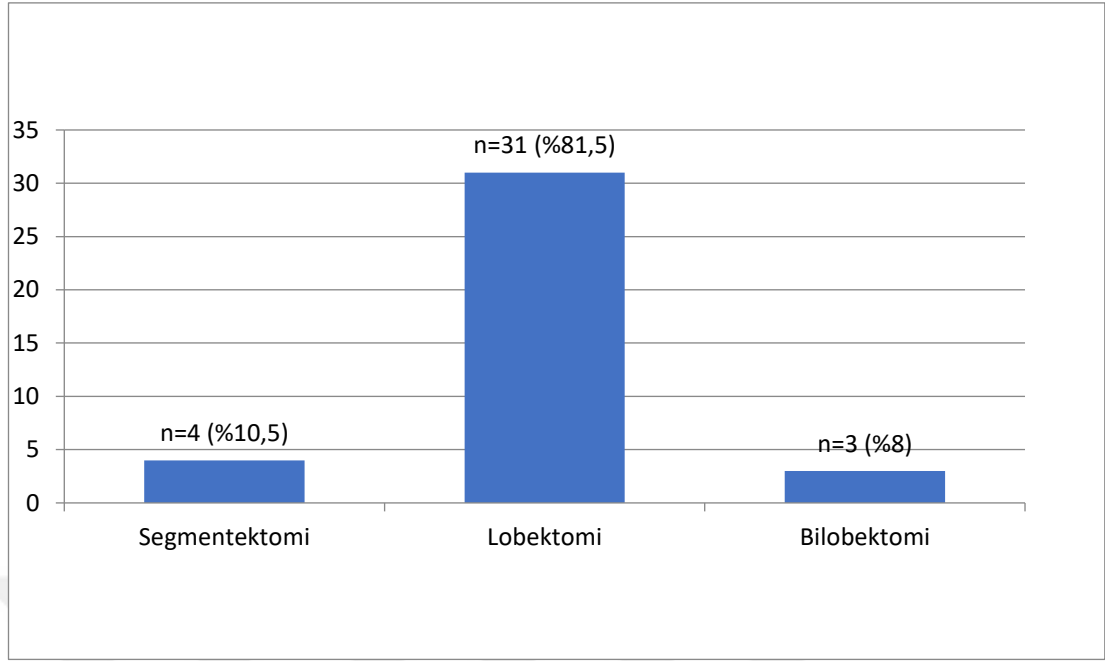
Ölüm Riski						
Grup 1	186	28	4	1	0	0
Grup 2	66	18	1	1	1	0
Grup 3	39	1	0	0	0	0

Şekil 10: Klinik evre 1-2 hastaların gruplara göre sağ kalım grafiği **1.** Direk Cerrahi **2.** Neoadjuvan Sonrası Cerrahi **3.** Cerrahi olamayanlar

Evre 3 hastalar 3 ayrı grupta incelendi. Bu gruplar direk cerrahi olanlar, neoadjuvan tedavi kararı alınanlar ve küratif onkolojik tedavi uygulananlar idi.

“Direk cerrahi” grubu 38 hastadan oluşmaktaydı. Cerrahi yaklaşım olarak hastaların %15’inde videotorakoskopi, %85’inde torakotomi tercih edildi. Bu hasta grubunda lobektomi oranı %87 idi. Bu grupta pnömonektomi olmadığı görüldü. Cerrahi tipi dağılımı Şekil 11’de verilmiştir.

Postoperatif erken dönem komplikasyonlar incelendiğinde direk cerrahi uygulanan evre 3 hastalarda oran %39,4 idi (segmentektomi 1/4 (%25), lobektomi 13/31 (%41,9), bilobektomi 1/3 (%33,3)). Görülen komplikasyonlar Tablo 13’de gösterilmiştir.



Şekil 11: Evre 3 hastalıkta direk cerrahi yapılan hastaların dağılımı

Tablo 13: Evre 3 hastalıkta direk cerrahi yapılan grupta erken dönem komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde (%)
Uzamış hava kaçağı	12	31,5
Space	4	10,5
Şilotoraks	1	2,6
Atriyal fibrilasyon	1	2,6
Yara Yeri Enfeksiyonu	1	2,6
Ek dren	1	2,6
Toplam	20 (15 hasta)	

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde segmentektomi grubunda 11 gün, lobektomi grubunda 8,6 gün, bilobektomi grubunda 4,33 gün idi.

Mortalite izlenmedi.

Hastaların patoloji sonuçları Tablo 14' te gösterilmiştir.

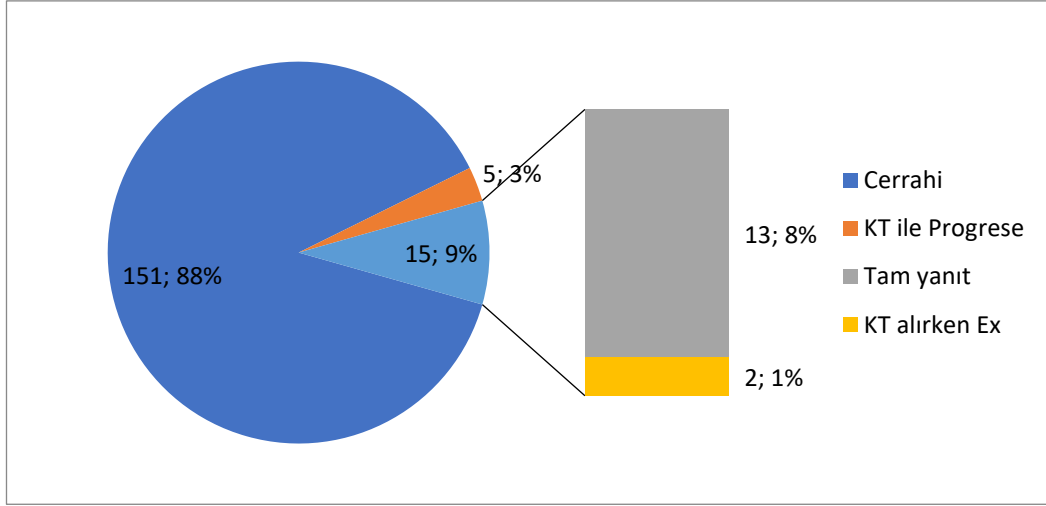
Tablo 14: Evre 3 hastalıkta direk cerrahi uygulanan hastaların patolojik evreleri

	N0	N1	N2
T1a		1	-
T1b	2	-	1
T1c	1	-	2
T2a	3	-	5
T2b	1	3	1
T3	6	3	1
T4	7	1	-

N2 pozitif saptanan hastaların 4'ünde sol rezeksiyon sonrası 5-6 numara pozitifliği, 1'inde sağ rezeksiyon sonrası 8 numara pozitifliği ve 5'inde ise 4-7 numara istasyon pozitifliği saptandığı görüldü. Bu hastaların 2'sinde EBUS, 2 sinde mediastinoskopi ile negatiflik görülmesi üzerine cerrahi planlanmıştı.

Adjuvan tedavi olarak 18 hastada kemoterapi, 12 hastada kemoradyoterapi kararı verildi. Adjuvan tedavi endikasyonları incelendiğinde Kemoradyoterapi grubunda 1 hasta bronş cerrahi sınır pozitifliği 11 hastada N faktörü iken kemoterapi grubunda ise 4 hastada N faktörü 14 hastada T faktörü idi.

“Neoadjuvan sonrası cerrahi” kararı alınan hastalar değerlendirildiğinde toplam 171 hasta olduğu görüldü ve analiz edildi. Hastaların 125'ine kemoterapi 26'sına kemoradyoterapi verildi ve sonrasında cerrahi uygulandı. Beş hastada kemoterapiye rağmen progresyon saptandı ve cerrahi uygulanmadı. İki hasta neoadjuvan tedavi sırasında komplikasyon nedeniyle (pnömoni ve renal yetmezlik) kaybedildi. Bu hastaların dağılımı Şekil 12'de gösterilmiştir.



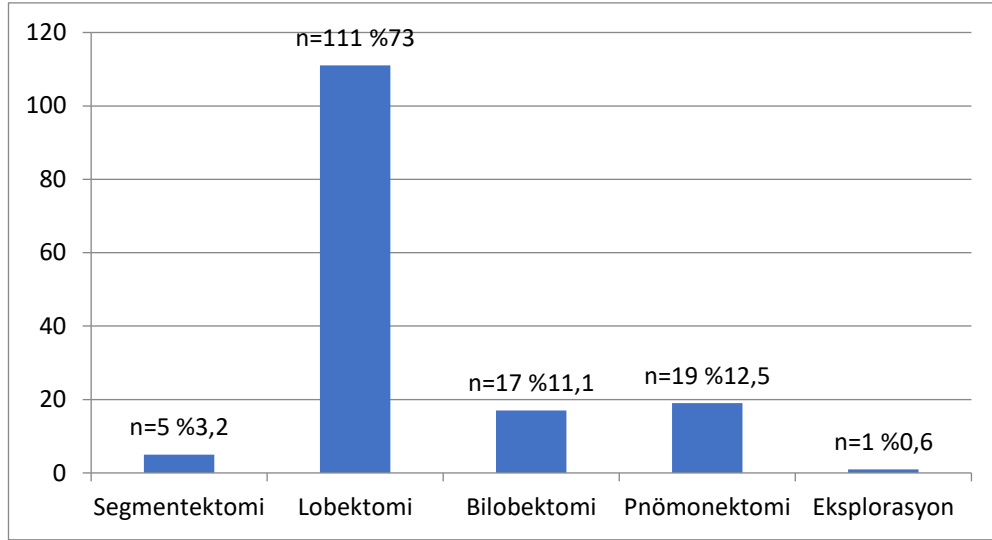
Şekil 12: Neoadjuvan tedavi kararı alınan evre 3 hastaların dağılımı

Cerrahi uygulanan hastalarda neoadjuvan kemoterapi grubunda 124, kemoradyoterapi grubunda ise 27 hasta olduğu saptandı. Neoadjuvan tedavi endikasyonları incelendiğinde kemoterapi grubunda 17 hastada T faktörü iken 107 hastada N faktörü idi. Kemoradyoterapi grubunda ise 2 hastada T faktörü iken 25 hastada N faktörü idi.

Neoadjuvan kemoterapi grubunda ortalama kemoterapi kürü 3,47 idi.

Toplamda 152 hastada anatomik rezeksiyon yapıldığı ve yaklaşım olarak %13.2 hastada videotorakoskopi %86.8 hastada ise torakotomi tercih edildiği görüldü. Lobektomi oranı %73, pnömonektomi oranı ise %12,5 idi. Intraoperatif N2 pozitifliği saptanan ve pnömonektomi ile operable olan hastada eksplorasyonda kalındı. Bu hastaların dağılımı Şekil 13'de gösterilmiştir.

Cerrahi sonrası erken dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde tüm hastalarda %36,6 idi(segmentektomi 2/5 (%40), lobektomi 40/111 (%36), bilobektomi 6/17 (%47), pnömonektomi 8/19 (%42,1)). Erken dönem komplikasyonların dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.



Şekil 13: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi dağılımı

Tablo 15: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası rezeksiyon uygulanan hastalarda erken dönem komplikasyon dağılımı

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde (%)
Uzamış hava kaçağı	43	28,1
Atelektazi	9	5,9
Ampiyem	3	1,9
Pnömoni	3	1,9
Yara Yeri Enfeksiyonu	2	1,3
Torakotomi açılması	2	1,3
Bronkoplevral fistül	2	1,3
Vokal kord paralizi	2	1,3
Kanama	2	1,3
Toplam	68 (56 hasta)	

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde segmentektomi grubunda 8 gün, lobektomi grubunda 7,41 gün, bilobektomi grubunda 12,05 gün, pnömonektomi grubunda ise 11,2 gün idi.

Cerrahi mortalite neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası sağ üst lobektomi yapılan hastada postoperatif pnömoni gelişmesi üzerine 14. günde izlendi (<%1).

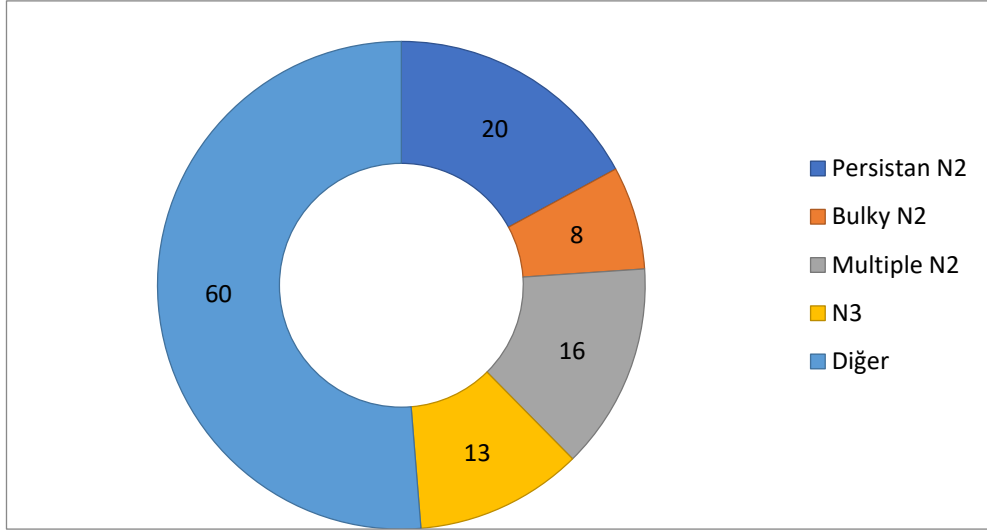
Hastaların patoloji dağılım Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi uygulanan hastaların patoloji evreleri

	N0	N1	N2
T0	23	1	3
T1a	17	3	-
T1b	8	6	1
T1c	3	4	5
T2a	9	7	6
T2b	11	3	4
T3	11	4	6
T4	12	3	3

Postoperatif dönemde 73 hastada kemoterapi, 43 hastada kemoradyoterapi kararı verildi. Otuzyedide hastada N faktörü, 6 hastada T faktörü ve 1 hastada bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle kemoradyoterapi verildi. Tam yanıt izlenen hastalarda postoperatif tedaviye devam edilmedi.

Cerrahi dışı tedavi alan hastalar incelendiğinde 180 hastadan 30'unun cerrahi tedaviyi kabul etmediği, 32'sinin medikal inoperable olduğu ve 117 hastaya küratif kemoradyoterapi kararı alındığı görüldü. N2 pozitifliği nedeniyle öncelikle kemoterapi ile başlanan 20 hastada tedavi sonrası ara değerlendirmede pozitifliğin devam ettiği görülmesi üzerine küratif Kemoradyoterapi kararı alındı. Küratif tedavi kararı alınan hastaların dağılımı Şekil 14'de verilmiştir.



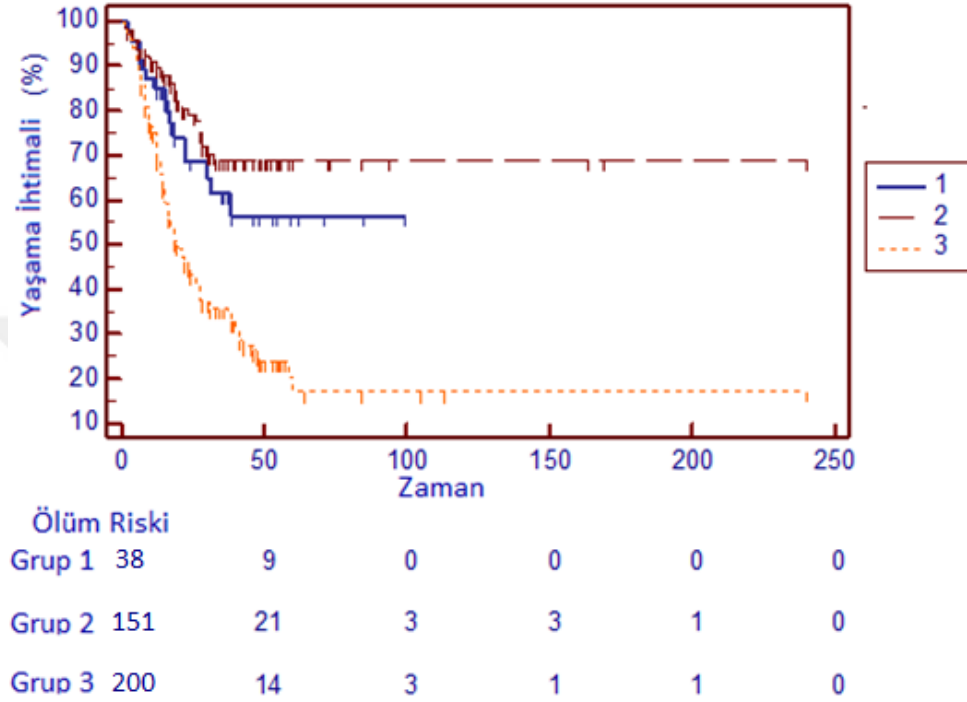
Şekil 14: Evre 3 hastalıkta küratif tedavi kararı alınan hastaların dağılımı

Küratif kemoradyoterapi tedavisi uygulanan 117 hastanın verileri incelendiğinde bu hastalara toplamda 29 işlem yapıldığı görüldü. Bu işlemlerin dağılımı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Evre 3 hastalıkta küratif kemoradyoterapi uygulanan hastalarda cerrahi girişim dağılımı

Cerrahi işlem	
Mediastinoskopi	10
Wedge Rezeksiyon	8
Eksplorasyon	6
Plevra biyopsi	3
Vats Lenf Nodu Biyopsi	1
Skalen Biyopsi	1
Toplam	29

Evre 3 hastaların 5 yıllık sağkalım analizi yapıldığında direk cerrahi olan grupta %56,6, neoadjuvan sonrası cerrahi yapılan grupta %69 ve cerrahi yapılamayan grupta %20 idi. Evre 3 hastaların gruplara göre sağkalım grafiği Şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15: Klinik evre 3 hastaların gruplara göre sağkalım grafiği 1. Direk Cerrahi 2. Neoadjuvan Sonrası Cerrahi 3. Cerrahi olamayanlar

3. Evre 4A Hastaların Analizi

Klinik Evre 4A toplam hasta sayısı 89, toplam konsey değerlendirme sayısı 166 idi. Ortalama yaş $62,5 \pm 8,37$ olarak hesaplandı. Bu hastalardan 80’i (%90) erkek 9’u (%10) ise kadındı.

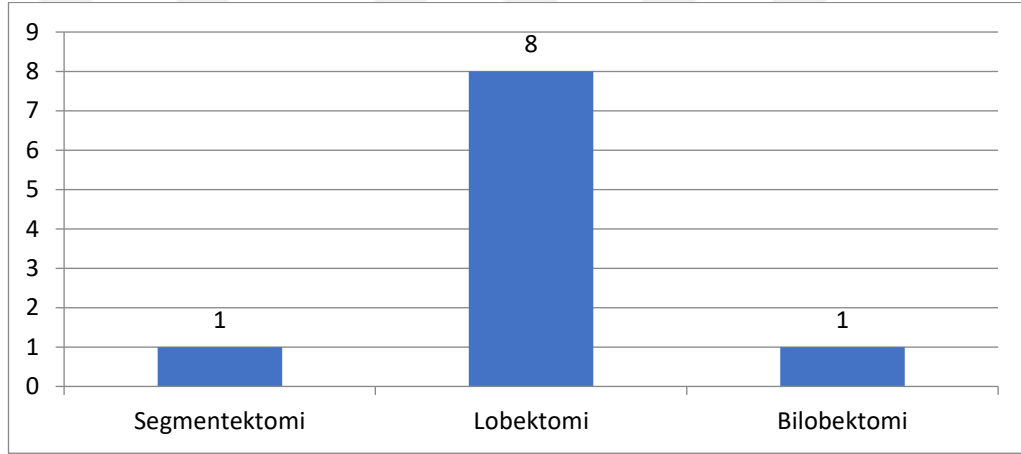
Hastalar hücre tiplerine göre gruplandığında en sık (%41,5) adenokarsinom olduğu görüldü. En sık metastaz 28 hastada kranyal idi.

Tüm evre 4A hastalar rezeksiyon tiplerine göre incelendiğinde toplamda 38 hastaya anatomik rezeksiyon uygulandığı görüldü ve lobektomi

oranı %71 pnömonektomi oranı %2,6 olarak hesaplandı. Bu hastalarda videotorakoskopi oranı %10 torakotomi oranı ise %90 idi.

Evre 4A hastalar 3 grupta incelendi. Bu gruplar direk cerrahi uygulananlar, neoadjuvan tedavi kararı alınanlar ve küratif tedaviye yönlendirilenler idi.

Evre 4A olup “direk cerrahi” uygulanan hastalar değerlendirildiğinde toplam 10 hasta olduğu görüldü. Anatomik rezeksiyonlar incelendiğinde hastaların %80’ine lobektomi yapıldığı ve pnömonektomi yapılmadığı saptandı. Bu hastaların dağılımı Şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 16: Evre 4A hastalıkta direk cerrahi yapılan hastaların dağılımı

Postoperatif erken dönem komplikasyonlar incelendiğinde tüm hastalarda oran %40 idi. Hastalarda erken dönem komplikasyon dağılımı Tablo 18’ de gösterilmiştir.

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde segmentektomi grubunda 5 gün, lobektomi grubunda 6,75 gün, bilobektomi grubunda 15 gün idi.

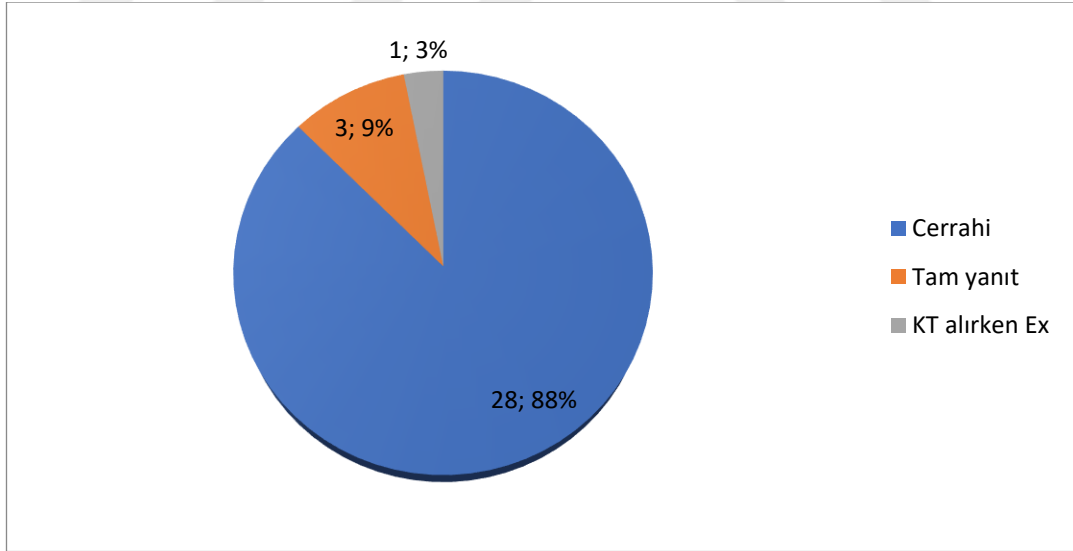
Cerrahi mortalite izlenmedi.

Tablo 18: Evre 4A hastalıkta direk cerrahi yapılan hastaların erken dönem komplikasyon dağılımı

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde (%)
Uzamış hava kaçağı	3	30
Atelektazi	1	10
Space + ek dren	1	10
Toplam	5 (4 hasta)	

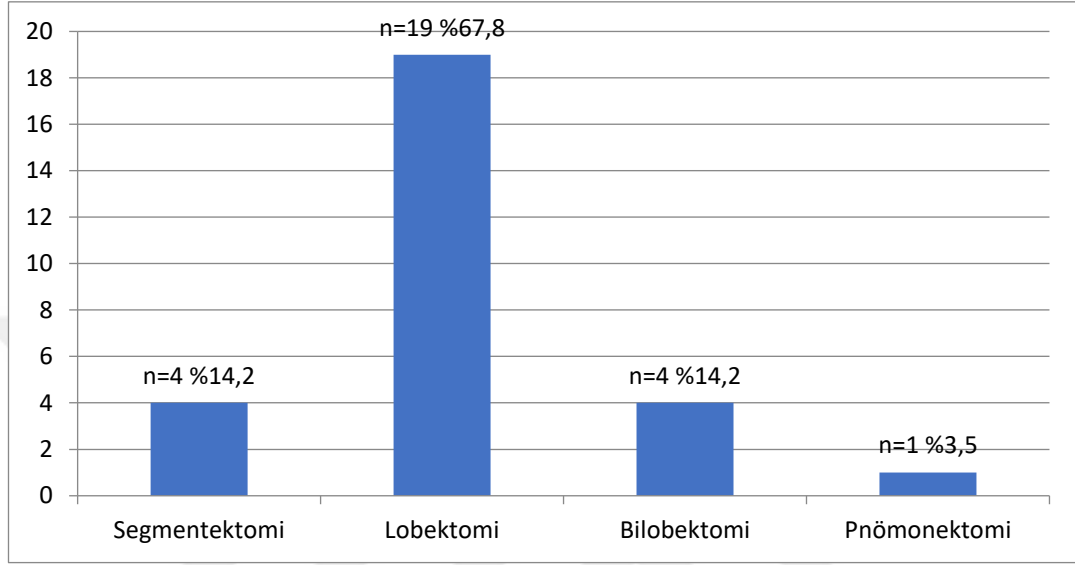
Adjuvan tedavi olarak 5 hastada kemoterapi, 2 hastada kemoradyoterapi kararı verildi.

“Neoadjuvan sonrası cerrahi” kararı alınan hastalar değerlendirildiğinde toplam 32 hasta olduğu görüldü ve analiz edildi. Bu hastaların dağılımı Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17: Evre 4A hastalıkta neoadjuvan tedavi kararı alınan hastaların dağılımı

Cerrahi yapılan grupta 28 (%88) hasta saptandı. Hastalarda en sık (%67,8) tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomi olduğu görüldü. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon tipi dağılımı Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18: Evre 4A hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon tipleri

Cerrahi sonrası erken dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde tüm hastalarda oran %32,1 idi. Komplikasyonların dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: Evre 4A hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahide postoperatif erken dönem komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Komplikasyon Sayısı	Yüzde (%)
Uzamış hava kaçağı	8	28,5
Space	2	7,1
KOAH alevlenme	1	3,5
Toplam	11 (9hasta)	

Hastaların ortalama yatış süreleri analiz edildiğinde segmentektomi grubunda 5,75 gün, lobektomi grubunda 6,52 gün, bilobektomi grubunda 10 gün, pnömonektomi grubunda ise 10 gün idi.

Cerrahi mortalite izlenmedi.

Postoperatif tedavi olarak 13 hastada kemoterapi, 6 hastada kemoradyoterapi kararı verildi.

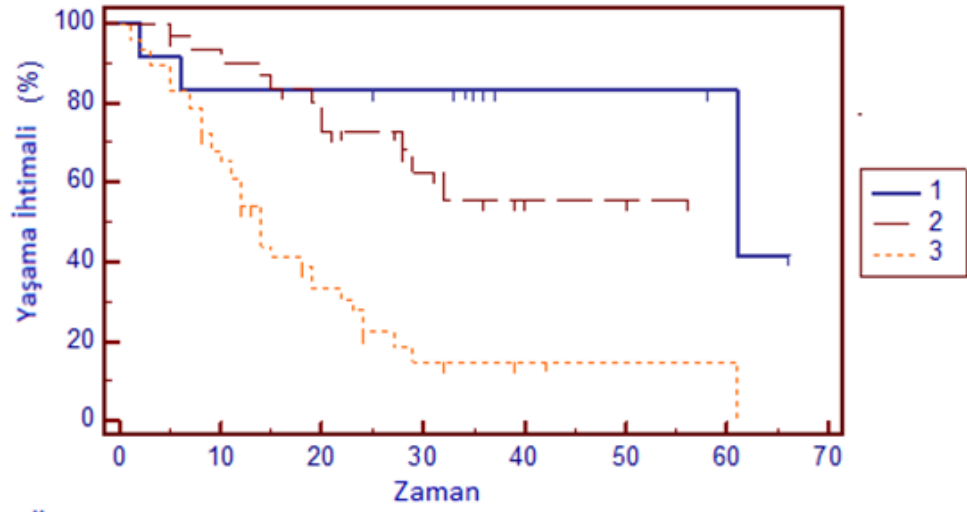
Opere edilemeyen evre 4A hastalar incelendiğinde 47 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 9'unun opere olmak istemediği, 4'ünün medikal inoperable olduğu ve 34 hastaya direkt kütatif kemoradyoterapi kararı alındığı saptandı.

Kütatif kemoradyoterapi yapılan 34 hastanın verileri incelendiğinde bu hastalara toplamda 5 işlem yapıldığı görüldü. Bu işlemlerin dağılımı Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Kütatif kemoradyoterapi planlanan evre 4A hastalara uygulanan cerrahi girişimler

Cerrahi işlem	
Wedge Rezeksiyon	3
Mediyastinoskopi	1
Plevra biyopsi	1
Toplam	5

Evre 4a hastaların sağ kalımları değerlendirildiğinde cerrahi yapılan grupta 2 yıllık sağ kalım %69 ve cerrahi yapılmayan grupta 2 yıllık sağ kalım %27,7 olarak hesaplanmıştır. Evre 4a hastaların gruplara göre sağ kalım dağılım grafiği Şekil 19'da gösterilmiştir.



Ölüm Riski							
Grup 1	10	9	8	8	3	3	2
Grup 2	28	27	21	11	4	1	0
Grup 3	51	29	12	4	2	1	1

Şekil 19: Klinik evre 4A hastaların gruplara göre sağ kalım grafiği **1.** Direk Cerrahi **2.** Neoadjuvan Sonrası Cerrahi **3.** Cerrahi olamayanlar

TARTIŞMA

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHKDAK oluşturur. Hastalığın tedavi ve prognozunu belirleyen en önemli belirteç evresidir. Tedavi için birçok ulusal ve uluslararası rehberler mevcuttur. Bu rehberlere göre önerilen ortak görüş; erken evre (Evre 1-2) hastalarda tedavi cerrahidir. Bu hastalarda komplet rezeksiyona rağmen yüksek riskli durumlarda adjuvan onkolojik tedavi önerilmektedir (97). Bununla birlikte ileri evre hastalığı olanlarda tek bir tedavi yöntemi ile yeterli sağkalım elde etmek mümkün değildir ve diğer tedavi yöntemlerinin de içeren multimodal yaklaşım önerilmektedir. Örneğin komplet rezeksiyon sonrası bile artmış nüks veya metastaz riski vardır. Bu nedenle bu hastalar konseyde operasyon sonrası tekrar değerlendirilerek adjuvan tedavi gereksinimine karar verilmektedir. Neoadjuvan tedavi; adjuvan tedaviye alternatif olarak tanımlanmıştır. Akciğer rezeksiyonu sonrası özellikle pnömonektomi hastalarında planlanan adjuvan tedaviye uyum ve tamamlama oranları düşüktür. Onkolojik tedavi operasyon öncesine alındığında uyumun artması yanında birçok beklenti mevcuttur. Tüm tedavi yöntemleri ve algoritmaları bütün olarak değerlendirildiğinde akciğer kanseri yönetimi karmaşık ve deneyim isteyen bir süreçtir. Bu nedenle hastaların multidisipliner onkoloji konseylerinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Bir multidisipliner konsey yaklaşımı, hastanın tedavisinin bireyselleştirilmesi için tedavi önerilerini ve devam eden tedavinin yönetimini tartışmak ve kararlaştırmak için birden fazla disiplinin bir araya getirilmesini amaçlamaktadır. Konseylerin tedavi ve sonuçları üzerinde faydaları olduğu konusunda fikir birliği olmasına rağmen randomize kontrollü çalışma yoktur. Yapılan retrospektif çalışmalarda konsey öncesi ve sonrası sonuçlar karşılaştırıldığında hastaların sağ kalımlarında konsey sonrası anlamlı artış olduğu ve bu toplantılarda alınan kararlarda rehberlere daha yüksek oranda bağlı kalındığı görülmüştür (96,98).

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1996 yılından günümüze her Salı günü saat 09.00'da düzenli olarak toraks-onkoloji konseyi yapılmaktadır. Bu konseyde; mediasten tümörleri, sekonder akciğer tümörleri, özofagus tümörleri, plevra maligniteleri, primer akciğer kanserleri ve tanısız kitleleri içeren yılda ortalama 600 hasta değerlendirilmektedir. Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında değerlendirilen 1771 hastanın 1004'ü (%56,7) primer akciğer kanseri idi. Çalışmaya dahil edilen 769 hasta toplamda 1394 kez konseyde değerlendirilmişti(Ortalama 1,81). Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek hasta sayısı 594 (%78) kadın hasta sayısı 175 (%22) olup literatürle uyumlu olarak erkek hasta sayısı fazla idi(99). Akciğer kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı 55-74 arası olup çalışmamızda ortalama yaş $62,03 \pm 9,27$ (26-89) idi (100).

Akciğer kanseri için 2013 WHO sınıflamasına göre birçok hücre tipi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Avrupa ve Amerika'da en sık görülen hücre tipi adenokarsinom iken Asya'da ve ülkemizde yassı epitel hücreli karsinom görülmektedir (14). Literatürde sadece onkoloji (ileri evre) veya sadece cerrahi tedavi olmuş (erken evre) hastaları içeren çalışmaların sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamız KHDAK olan tüm evredeki hastaları içerdiğinden önemlidir. Çalışmamızda en sık görülen hücre tipi yassı epitel hücreli karsinom iken (%49) ikinci en sık görülen hücre tipi adenokarsinom olarak tespit edilmiştir (%39).

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik evrelere göre değerlendirildiğinde 291 hastanın Evre1-2 olduğu görüldü. Bu hastalar genellikle direk cerrahi sonrası adjuvan tedavi gereksinimi açısından konseyde değerlendirilirken evre 3-4 hastalar sırasıyla tanı, evreleme, neoadjuvan-küratif tedavi, yeniden evreleme, cerrahi, adjuvan tedavi açısından değerlendirilmekteydi. Bu nedenle evre 1-2 hastalarda konseye sunulma oranı hasta başına 1,57 iken evre 3 hastalarda 1,98'di. Evre 1-2 hastaların %86,5'ine cerrahi uygulandı, %4'ü cerrahiye kabul etmedi ve 21 hasta medikal inop olarak değerlendirildi. Bu hastaların 5 yıllık sağkalımları değerlendirildiğinde direk cerrahi yapılan grupta %60,1, neoadjuvan sonrası cerrahi yapılan grupta %82,9 iken cerrahi yapılamayan grupta %28,5 olarak

saptandı. Evre 1-2'deki hastalarımızın sağkalımları literatürle uyumluydu. Çalışmamızda her ne kadar neoadjuvan tedavi sonrası sağkalım yüksek olsa da erken evrede neoadjuvan tedavinin rutinde kullanımı tartışmalıdır. Kliniğimizde Evre-1 hastalarda özel endikasyonlar (2 hasta) dışında uygulanmamaktadır. Evre-2 hastalardan superior sulkus tümörlerine, tümör çapına bağlı (T2b-T3) ve N1 pozitifliği nedeniyle pnömonektomi adayı olan hastalara konseyde değerlendirilerek neoadjuvan tedavi uygulandı. Bu hastaların %91,6'sına cerrahi uygulandı. Düşük mortalite ve morbidite ile yapılan cerrahi sonrası sağkalım oranlarının yüz güldürücü olması bu yaklaşımı haklı çıkarmaktadır.

Akciğer kanserinde cerrahi tedavi olarak lobektomi altın standart yaklaşım olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında erken evre tümörlerde segmentektominin de yeterli olduğunu gösteren güncel yayınlar mevcuttur (101). Santral yerleşimli ve lokal ileri evre tümörlerde ise pnömonektomi kaçınılmazdır. Ancak pnömonektomi sonrası mortalite morbiditenin daha fazla, adjuvan tedaviyi tamamlama oranlarının daha düşük ve ikinci primer tümör gelişmesi durumunda cerrahi şansının az olması nedeniyle sleeve ya da bronkoplasti gibi ileri cerrahi tekniklerle onkolojik konseptlere sadık kalınıp uygun vakalarda pnömonektomi yerine lobektomi tercih edilmektedir. Böylelikle hastalarda adjuvan tedavi tamamlama oranları arttığı ve mortalitenin azaldığı görülmüştür (102). Literatürde KHDAK hastalarının %4,3'üne segmentektomi, %70,3'üne lobektomi ve %6'sına pnömonektomi uygulanmaktadır (103). Çalışmamızda cerrahi yapılan hastalar değerlendirildiğinde tüm evrelerde segmentektomi oranı %7,8, lobektomi oranı %78 ve pnömonektomi oranı %5,4 olarak bulunmuştur. Neoadjuvan sonrası cerrahi yapılan grup incelendiğinde ise segmentektomi %6, lobektomi %81 ve pnömonektomi oranı %10 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hasta grubunu lokal ileri evre hastalar oluşturduğundan pnömonektomi oranları tüm hastalara göre daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Ancak literatürle karşılaştırıldığında bu oranın daha düşük olması neoadjuvan tedavinin bir avantajı olarak görülebilir.

Günümüzde lokal ileri evre hastalıkta neoadjuvan tedavi olası birçok avantajı nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak tedavi sırasında hastanın cerrahi şansını kaybetmesi ve cerrahi mortalite-morbiditeyi artırma ihtimali kullanımını kısıtlayan en büyük iki faktördür. Literatürde neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyon sonuçlarını analiz eden birçok çalışma mevcuttur (104,105,109). Fakat neoadjuvan tedavi kararı alınan hastaların tedavi ve takip sürecinin analizini yapan çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılan iki çalışmada neoadjuvan tedavi sırasında hastalığın progresyon oranı %4 ve %8 olarak belirlenmiştir (106,107). Çalışmamızda Evre1-2-3 hastalar birlikte değerlendirildiğinde 243 hastada neoadjuvan tedavi kararı alındığı, bu hastalardan 8'inde (%3) progresyon izlendiği ve literatür oranlarına benzer olduğu gösterilmiştir. Evreler ayrı ayrı değerlendirildiğinde Evre1-2 hastalıkta neoadjuvan tedavi alınan hastalarda progresyon izlenen hasta sayısı 3 (%4), evre 3 hasta grubunda 5 (%2,9) olarak görülmüştür. Bu oranlar değerlendirildiğinde neoadjuvan tedavinin çekinmeden uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Akciğer kanseri cerrahi tedavisi diğer cerrahilerle karşılaştırıldığında (meme, kolon vb.) daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Geçmiş yıllara göre azalmakla birlikte hala yüksektir. Rezeksiyon çapı ve genişliği arttıkça mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Literatürde mortalite oranı sublobar rezeksiyonda %0, lobar rezeksiyonda %2,4 ve pnömonektomi için %11,3 idi. Morbidite oranı ise sublobar rezeksiyon grubunda %22,2, lobar rezeksiyonda %38,4 ve pnömonektomi grubunda %46,4 (107). Bu oranlar karinal sleeve pnömonektomi gibi ekstendet rezeksiyonlarda bir miktar daha artmaktadır. Neoadjuvan tedavi ile ilgili endişelerin diğer bir nedeni de bu oranları artırma ihtimalidir. Bu konuyla literatürde oldukça fazla çalışma mevcuttur. İlk çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası mortalite-morbiditede artış olduğu konusu güncel yayınlarda desteklenmemiştir. Brunelli ve arkadaşlarının (108) Avrupa göğüs cerrahisi derneği (ESTS) bilgi bankasında kayıtlı 66271 vakanın incelediği çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası cerrahide lobektomi ve pnömonektomi grubunda mortalitede artış olmadığını göstermiştir. Kardiyopulmoner komplikasyonun

(%15 vs. %12) ve pnömoninin (%7,4 vs %6,3) ise neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi grubunda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda cerrahi sonrası mortalite ve morbidite oranları incelendiğinde, 479 hastada 30 günlük cerrahi mortalite 2 hastada(%0,4) gerçekleşmiştir. Bu 2 hastaya neoadjuvan sonrası lobektomi yapılmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yapılan 245 hastada mortalite %0,8 olarak hesaplanmıştır. Bu oranlar literatürle uyumludur.

Sloan-Kettering merkezinden 2001 yılında yapılan çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi yapılan hastalarda %11,3, sağ pnömonektomi sonrası ise %23,9 olarak bildirilen mortalite oranları yaygın endişe yaratmıştır(110). Günümüzde halen birçok cerrah neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi (özellikle KTRT sonrası sağ pnömonektomi) adayı hastalarda rezeksiyon genişliğini küçültmek için kullanılabilecek neoadjuvan tedaviyi bu endişeler nedeniyle tercih etmemektedir. Kim ve arkadaşları (111) tarafından yayınlanan meta analizde neoadjuvan tedavi sonrası yapılan pnömonektomilerde 30 günlük cerrahi mortalite oranı %7 (%0-26) olarak hesaplanmıştır. Morbidite oranları değerlendirildiğinde ise literatürde %20-60 arasında oranlar bildirilse de Weder ve arkadaşlarının (112-115) yaptığı çalışmada majör komplikasyon oranı %13 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 26 hastaya pnömonektomi yapılmıştır. Bu hastaların 21'i kemoterapi sonrası, 4'ü kemoradyoterapi sonrası idi. Bu hasta grubunda morbidite 7 (%28) hastada izlenmiş olup mortalite izlenmemiştir. Bu oranlar literatürle uyumludur ve neoadjuvan tedavi sonrası cerrahinin güvenle yapılabileceğini göstermiştir. Multidisipliner konsey ile yönetilen neoadjuvan tedavili hastaların literatüre göre elde edilen iyi sağkalım; hem hastaya uygun multimodal tedavinin seçimi hem de bu hastaların çok disiplinli bir ekip ortamında takibinin olumlu sonuçlarını göstermektedir.

Akciğer kanseri sistemik tedavisi sırasında mortalitenin incelendiği Lancet'te yayınlanan çalışmada, 15045 hastadan 1274'ünde (%9) kemoterapiye sekonder mortalite geliştiği gösterilmiştir (116). Çalışmamızda ise akciğer kanseri onkolojik tedavisi sırasında 10 hastada mortalite gelişmiştir. Bu hastaların 2'si (%0,8) neoadjuvan tedavi sırasında, 8'i (%3)

ise küratif kemoradyoterapi tedavisi sırasında kaybedilmiştir ve bu oranlar cerrahi mortalitenin üzerindedir.

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresi ve hastanın performansıdır. 8. TNM evreleme sistemine göre Evre1a1'de beklenen 5 yıllık sağkalım %90 iken Evre 4a'da %10'a kadar düşmektedir (45). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sağkalımları değerlendirildiğinde Evre 1-2 hastalarda 5 yıllık sağkalım %64.1, Evre 3 hastalıkta %38.8 ve Evre 4a hastalıkta %13.4 olarak bulunmuştur. Neoadjuvan tedavi sonrası sağkalım değerlendirildiğinde en iyi sonuçlar patolojik tam yanıt grubundadır. Literatürde neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt görülme oranı %4-34 arasındadır (117,118). Çalışmada 33 (%13,4) hastada patolojik tam yanıt tespit edilmiş olup bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %63,9'dur. Hücre tipine göre değerlendirildiğinde en sık yassı epitel hücreli karsinoma tipinde görüldüğü saptanmıştır. Bununla birlikte patolojik tam yanıt alınan hastalar tedavi tipine göre ayrıldığında neoadjuvan kemoterapi grubunda 14 hasta, neoadjuvan kemoradyoterapi grubunda 19 hasta olduğu saptanmıştır.

Evre 4 hastalıkta standart tedavi kemoterapidir. Oligometastatik hastalıkta, seçilmiş hastalarda cerrahi önerilmektedir. Çalışmamızda oligometastatik olarak değerlendirilen (beyin veya sürrenal) Evre 4a hastaların 10'u direk, 28'i neoadjuvan sonrası opere edilmiştir. Bu hastaların sağkalımları değerlendirildiğinde cerrahi yapılan grupta 2 yıllık sağkalım %69, cerrahi yapılmayan grupta 2 yıllık sağkalım %27,7 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler göz önünde bulundurularak tüm evrelerde iyi seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası oldukça iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir.

Tüm evrelerde opere olmak istemeyen hastalar analiz edildiğinde toplamda 51 hasta olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 1 tanesinin küratif tedaviyi de reddettiği diğerlerinin küratif tedavi planına dahil edildiği saptanmıştır. Evrelere göre ayrıldığında Evre 1-2 opere olmak istemeyen hasta grubunda 12, evre 3 hasta grubunda 30 hasta ve evre 4a hasta grubunda 9 hasta izlenmiştir.

SONUÇLAR

Tüm tedavi seçeneklerine rağmen KHDAK'de sağkalım diğer tümörlere göre düşüktür. Multidisipliner konsey, KHDAK'nin yönetiminde hastaların ihtiyaç duyduğu optimum bakımı sağlamanın en iyi yolu ve çağdaş akciğer kanseri tedavi planlamasının ayrılmaz bir bileşenidir. Cerrahi tedavi sadece erken evrede değil tüm evrelerdeki seçilmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlamaktadır. Lokal ileri evre hastalarda neoadjuvan tedavi kullanımı rutin olarak uygulanmaktayken erken evre (Evre1-2) hastalarda özel durumlarda tercih edilmektedir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda progresyon oranı %3 tam yanıt oranı ise %13,4 olarak tespit edilmiş, cerrahi sonrası mortalite ve morbidite oranları artmamıştır. Sonuç olarak neoadjuvan tedavinin güvenle uygulanabilir olduğu görülmüştür.

KAYNAKÇA

1. Frei E 3rd, Freireich EJ. The clinical cancer researcher--still an embattled species. *J Clin Oncol.* 1993;11(9):1639-1651.
2. Melek H, Çetinkaya G, Özer E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant/induction treatment: where is its place in the lung cancer staging system?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(3):604-611.
3. Natale R. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in non-small cell Lung Cancer. In: Lewis ML, McKenna RJ, Falk JA, Chaux GE (eds). *Medical management of the thoracic surgery patient.* Philadelphia: WB Saunders, 2010: 247-251.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Yatabe Y, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. International Association for the study of lung cancer. *J thorac oncol.* 2015; 10:9; 1244-60
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Akciğer Kanseri Çalıştay Sonuç Raporu 2016
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
7. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-644.
8. Montazeri Z, Nyiraneza C, El-Katerji H, Little J. Waterpipe smoking and cancer: systematic review and meta-analysis. *Tob Control.* 2017;26(1):92-97.
9. Türk Toraks Derneği Asbestin Sağlık Üzerine Etkisi, 2017
10. Darby S, Samet T. Radon. In: Samet JA, ed. *Epidemiology of Lung Cancer.* New York: Marcel Dekker: 1994:219.
11. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):392-398.
12. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
13. Dos A. *Pathology of Lung Tumors. Textb. Pulmonary Crit. Care Medicine Vol. 1 2.* JP Medical Ltd; 2011
14. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139–148.
15. Auerbach O, Garfinkel L. The changing pattern of lung carcinoma. *Cancer* 1991;68:1973–1977.
16. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition Chest, 132:149-160, 2007.
17. Ost D, Fein AM. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 782-7.
 18. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung cancer staging and management: Comparison of contrast-enhance and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999; 212:56-60.
 19. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38: 593-620
 20. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging*. 2011;2(6):679-698.
 21. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):97S-104S.
 22. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J*. 1994;7(1):186-197.
 23. Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP, et al. Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta Cytol* 1980;24:304–312.
 24. Çağlayan B, Tumer O, Saygı A, Ozaydın N, Hazar A ve ark.: Akciğer kanserlerinin tanısında fiberoptik bronkoskopinin yeri . *Solunum Hastalıkları* 1997; 8 (2) :267-75.
 25. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007; 132; 131-48.
 26. Stahl DL, Richard KM, Papadimos TJ. Complications of bronchoscopy: A concise synopsis. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(3):189-195.
 27. Martín Díaz E, Arnau Obrer A, Martorell Cebollada M, Cantó Armengod A. La toracocentesis en la evaluación del cáncer de pulmón con derrame pleural [Thoracocentesis for the assessment of lung cancer with pleural effusion]. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(10):479-484.
 28. Lee JD, Ginsberg RJ. Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(2):338-341.
 29. Busse E. Thoracotomy: its role in diagnosis of patients with lung lesions. *Can Fam Physician*. 1971;17(12):46-48.
 30. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 8:694-705.
 31. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Oct;20(4):655-66

32. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618-24.
33. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 990-1003.
34. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12): 1675-84.
35. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51
36. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-577.
37. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S–e250S
38. Marshall CB, Jacob B, Patel S, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of mediastinal lymphoproliferative disorders. *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):118–126.
39. Harken DE, Black H, Clauss R, et al. A simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease; with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1954;251:1041–1044.
40. Carless E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343–352.
41. Zakkar M, Tan C, Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:81-4
42. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94(5):673–678.
43. Nechala P, Graham AJ, McFadden SD, et al. Retrospective analysis of the clinical performance of anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):2004–2009.
44. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, et al Twenty-five years of clinical research for patients with limited small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95:1528–38
45. 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
46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. 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
 50. 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.
 51. 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
 52. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018;124(4):667-678.
 53. Gadgeel SM, Ramalingam SS, Kalemkerian GP. Treatment of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2012 ;50(5):961-74.
 54. PORT Meta-Analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1.
 55. Cerfolio R J, Bryant A S, Eloubeidi M A. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest*. 2006; 130(6): 1791-1795.
 56. Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, et al. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):427–33.
 57. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, et al.. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):277s–289s

58. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e369S–e399S.
59. Soffiatti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: Current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):676–684.
60. Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: Twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4):360–364.
61. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1614–1616.
62. Downey RJ, Ng KK, Kris MG, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 2002;38(2):193–197.
63. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(4):836-840.
64. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chaft JE, et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818-1831.
65. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, Heelan R, McCormack PM, Pisters KM, Rigas JR. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1365-1373
66. Chella A, Lucchi M, Ribechini A. Pre-operative chemotherapy for stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:393-397.
67. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;53:992-999.
68. Roth JA, Fossella F, Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1994;86:673-682
69. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C. Randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330: 153-161
70. Bromley L, Szur L. Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus: experience with 66 patients. *Lancet* 1955; 937-941.
71. Bloedorn FG. The value of preoperative radiation in the treatment of lung cancer: results of preliminary study. *Proc Natl Cancer Conf*. 1964;5:475-479.

72. Sherman DM, Neptune W, Weichselbaum R, Order SE, Piro AJ. An aggressive approach to marginally resectable lung cancer. *Cancer*. 1978;41:2040-2045.
73. Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor SG 4th, Kaplan E, Gale M, Faber LP, Warren W, Kittle CF, Hendrickson FR. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung carcinoma: results of treatment and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:17-23.
74. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer*. 1975; 36: 914-925.
75. Lilenbaum RC, Green MR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 1994; 8:25-31
76. Reboul F, Brewer Y, Vincent P, Chauvet B, Faure CF, Taulelle M. Concurrent cisplatin, etoposide, and radiotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:343-350.
77. Spain RC. Neoadjuvant mitomycin C, cisplatin, and infusion vinblastine in locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: problems and progress from the perspective of long-term follow-up. *Semin Oncol*. 1988; 15:6-15
78. Eagan RT, Ruud C, Lee RE, Pairolero PC, Gail MH. Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;1:895-903
79. Singhal 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; pp 1653-1679
80. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333-9.
81. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1229-35
82. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1229-35
83. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1031-9.
84. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations European Organization for Research and

- Treatment of Cancer (EORTC)PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35:1773-82.
85. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50:122-50.
 86. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826–1831.
 87. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol*. 2010;5(3):389–398.
 88. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:824–828.
 89. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008;59(1):1-11.
 90. Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med*. 2013;42(9 Pt 2):e342-e351.
 91. Cerfolio RJ, Pickens A, Bass C, et al. Fast-tracking pulmonary resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(2):318–324
 92. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):362–370; discussion 370–371
 93. Roberts JR, Eustis C, DeVore RF, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885–8.
 94. Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, Macha HN, et al; German Lung Cancer Cooperative Group. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):636-48.
 95. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascioti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):1–5.
 96. Bilfinger TV, Albano D, Perwaiz M, Keresztes R, Nemesure B. Survival Outcomes Among Lung Cancer Patients Treated Using a Multidisciplinary Team Approach. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):346–351.
 97. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol* 2010 Oct;21 Suppl 7:vii196-8

98. Stone E, Rankin N, Kerr S, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung Cancer*. 2018;124:199-204. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.032
99. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:1-19. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_1
100. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) (2013) SEER cancer statistics review, 1975–2010, National Cancer Institute.
101. Mimae T, Okada M. Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage non-small cell lung cancer?. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(7):703-706.
102. Wang L, Pei Y, Li S, Zhang S, Yang Y. Left sleeve lobectomy versus left pneumonectomy for the management of patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018;9(3):348-352.
103. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):875-883.
104. Mollberg NM, Mulligan MS. Video-assisted thoracoscopic (VATS) lobectomy after induction therapy. *Thorac Surg Clin*. 2014;24(4):465-470.
105. Mollberg NM, Mulligan MS. Video-assisted thoracoscopic (VATS) lobectomy after induction therapy. *Thorac Surg Clin*. 2014;24(4):465-470.
106. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol*. 2006;94(7):599-606.
107. Van Meerbeeck JP, Surmont VF. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer*. 2009 Sep;65(3):257-67.
108. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1149-1154.
109. Brunelli A, Rocco G, Szanto Z, Thomas P, Falcoz PE. Morbidity and mortality of lobectomy or pneumonectomy after neoadjuvant treatment: an analysis from the ESTS database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(4):740-746.
110. Martin J, Ginsberg R, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1149–54
111. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(1):55-63.
112. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-

- small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-1430.
113. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1200-5
 114. Deutsch M, Crawford J, Leopold K, Wolfe W, Foster W, Herndon J, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1994;74: 1243-52.
 115. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55:986-9
 116. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, et al. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17 (10):e420]. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1203-1216.
 117. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006;82:424
 118. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1099–106

EKLER

Tablo Dizini

Tablo 1: WHO 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması (epitelyal tümörler)

Tablo 2: Akciğer kanseri başlangıç semptomları ve sıklığı

Tablo 3: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. Evreleme sisteminde T faktörü

Tablo 4: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde N faktörü

Tablo 5: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde M faktörü

Tablo 6: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi

Tablo7: Erken evre hastalıkta anatomik rezeksiyon yapılamama nedenleri

Tablo 8: Erken evre hastalıkta direk cerrahi sonrası erken dönem komplikasyon dağılımı

Tablo 9: Erken evre hastalıkta direk cerrahi sonrası patolojik evre dağılımı

Tablo 10: Klinik evre 1-2 hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastaların evrelere göre dağılımı

Tablo11: Evre 1-2 hastalıkta neoadjuvan sonrası rezeksiyonda erken dönem komplikasyon dağılımı

Tablo 12: Evre 1-2 hastalıkta direk cerrahi sonrası patolojik evre dağılımı

Tablo 13: Evre 3 hastalıkta direk cerrahi yapılan grupta erken dönem komplikasyon dağılımı

Tablo 14: Evre 3 hastalıkta direk cerrahi uygulanan hastaların patolojik evreleri

Tablo 15: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası rezeksiyon uygulanan hastalarda erken dönem komplikasyon dağılımı

Tablo 16: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi uygulanan hastaların patolojik evreleri

Tablo 17: Evre 3 hastalıkta küratif kemoradyoterapi uygulanan hastalarda cerrahi girişim dağılımı

Tablo 18: Evre 4a hastalıkta direk cerrahi yapılan hastaların erken dönem komplikasyon dağılımı

Tablo 19: Evre 4A hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahide postoperatif erken dönem komplikasyonlar

Tablo 20: Küratif kemoradyoterapi planlanan evre 4a hastalara uygulanan cerrahi girişimler

Şekil Dizini

Şekil 1: IASLC 8. versiyon lenf bezi haritası

Şekil 2: Toraks-Onkoloji konseyinde değerlendirilen tüm hastalarının dağılımı

Şekil 3: Hastaların yaş dağılım grafiği

Şekil 4: Hastaların hücre tipine göre dağılımı grafiği

Şekil 5: Hastaların klinik evrelere göre dağılımı grafiği

Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların evlere göre sağ kalım grafiği

Şekil 7: Direkt cerrahi uygulanan evre 1-2 hastaların dağılımı grafiği

Şekil 8: Neoadjuvan tedavi kararı alınan erken evre hastaların dağılımı grafiği

Şekil 9: Evre1-2 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi dağılımı grafiği

Şekil 10: Klinik evre 1-2 hastaların gruplara göre sağ kalım grafiği

Şekil 11: Evre 3 hastalıkta direkt cerrahi yapılan hastaların dağılımı grafiği

Şekil 12: Neoadjuvan tedavi kararı alınan evre 3 hastaların dağılımı grafiği

Şekil 13: Evre 3 hastalıkta neoadjuvan sonrası cerrahi dağılımı grafiği

Şekil 14: Evre 3 hastalıkta küratif tedavi kararı alınan hastaların dağılımı grafiği

Şekil 15: Klinik evre 3 hastaların gruplara göre sağ kalım grafiği

Şekil 16: Evre 4a hastalıkta direkt cerrahi yapılan hastaların dağılımı grafiği

Şekil 17: Evre 4a hastalıkta neoadjuvan tedavi kararı alınan hastaların dağılımı grafiği

Şekil 18: Evre 4a hastalıkta neoadjuvan sonrası rezeksiyon tipleri grafiği

Şekil 19: Klinik evre 4a hastaların gruplara göre sağ kalım grafiği

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sabır ve yardımlarını esirgemedi paylaşan, benim için bir hocadan öte başta Prof. Dr. Cengiz GEBİTEKİN olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. A. Sami BAYRAM'a ve Doç. Dr. Hüseyin MELEK'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen, asistanlık eğitimimde çok büyük emeği olan tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin MELEK'e,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum başta meslektaşlarım olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personelimize ve diğer tüm Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı personeline,

Yedikule Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bulunduğum süre boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Celalettin KOCATÜRK olmak üzere tüm göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları ve anestezi ekibine,

Her koşulda desteklerini esirgemeyen, sevgi ve güvenlerini sürekli hissettiren anneme, babama ve bu süreçteki desteği için ablama,

Yol arkadaşlığıyla bana her zaman destek olan eşim Sevcan ÖZER'e ve gelişile hayatımıza güzellik katan oğlum Barlas'a teşekkür ederim...

Dr. Erhan ÖZER

ÖZGEÇMİŞ

19 Mayıs 1989'de Konya'da doğdum. İlkokulu Konya Mareşal Mustafa Kemal İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Konya Özel Diltaş Kolejinde ve liseyi Konya Meral Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimine başladım ve 2014 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. 2014 Eylül -2015 Ocak arasında Muş Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Ocak 2015'te Yedikule Eğitim ve Araştırma hastanesinde Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimime başladım ve Mayıs 2016 itibariyle Uludağ Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim dalında eğitimime devam ettim. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS), Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği ve Türk Akciğer Kanseri Derneği üyesiyim.